

Efeitos Auditivos em Doentes com Tumores de Cabeça e Pescoço e Tumores Cerebrais sujeitos a Radioterapia e Terapia Combinada

Filipa Magalhães¹, Diana Ribeiro², David Tomé², Helena Quelhas³, Marisa Lobão³, Helena Pereira³

RESUMO

Introdução: A capacidade auditiva dos doentes com neoplasias de cabeça e pescoço e tumores cerebrais pode ser comprometida com os tratamentos antineoplásicos realizados. A Quimioterapia com cisplatina pode provocar perda auditiva de condução ou neurossensorial, podendo agravar-se quando combinada com Radioterapia (RT). O objectivo deste trabalho foi a análise da relação entre a Terapia Combinada (Cisplatina+RT) e a Radioterapia isolada, e os seus efeitos adversos sobre a audição tendo em consideração a inclusão das estruturas do ouvido no campo de tratamento de RT.

Métodos: Foram seguidos 10 doentes submetidos a Terapia Combinada (grupo TC) e 11 a Radioterapia isolada (grupo RT). A avaliação audiológica realizou-se antes do início (M1), no fim (M2) e um mês após (M3) o termo dos tratamentos e incluiu anamnese audiológica, otoscopia e audiometria tonal.

Resultados: No grupo TC, 94,4% dos doentes apresentaram uma relação directamente proporcional entre a dose de radiação na cóclea e a perda auditiva. Esta relação só se verificou em 31% dos doentes do grupo RT, tendo-se verificado diferenças significativas entre grupos ($p < 0,001$).

Conclusões: Verificou-se maior incidência da perda auditiva no grupo TC relativamente ao grupo RT. Sugere-se um melhor planeamento do tratamento de RT, reduzindo a dose à cóclea com o objectivo de minimizar a perda auditiva neurossensorial irreversível, sobretudo quando são utilizadas as duas modalidades de tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: PERDA AUDITIVA; MONITORIZAÇÃO AUDITIVA; NEOPLASIA; RADIOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA

EFFECTS ON HEARING IN PATIENTS WITH NEOPLASM OF HEAD AND NECK AND BRAIN TUMOURS UNDERGOING RADIOTHERAPY AND COMBINED THERAPY

ABSTRACT

Introduction: The hearing ability of patients with neoplasm of head and neck and brain tumours can be compromised with antineoplastic treatment carried out. Chemotherapy with cisplatin can cause hearing loss, sensorineural or transmission and may become worst when combined with Radiotherapy (RT). The objective of this work was the analysis of the relationship between Combined therapy (Cisplatin + RT) and radiotherapy isolated, and its adverse effects on hearing taking into account the inclusion of the structures of the ear in the treatment field of RT.

Methods: 10 patients undergoing Combination Therapy (CT) and 11 isolated Radiotherapy (RT group) were followed. The audiological testing was held before the beginning (M1), end (M2) and a month after (M3) the end of the treatments and included audiological anamnesis, otoscopy and audiometry.

Results: In the TC group, 94.4% of patients showed a directly proportional relation between the dose of radiation in the cochlea and hearing loss. This relation was only found in 31% of the RT group patients. Statistical analysis also revealed significant differences between groups ($p < 0.001$).

Conclusions: there was a greater incidence of hearing loss in the TC group, comparably to the RT group. We suggest a better planning for RT treatments, reducing the dose to the cochlea in order to minimize the irreversible sensorineural hearing loss, especially when both treatment modalities are used.

KEY-WORDS: HEARING LOSS; HEARING MONITORING; NEOPLASM; RADIOTHERAPY AND CHEMOTHERAPY

INTRODUÇÃO

A perda auditiva no adulto pode causar uma série de mudanças psicossociais, uma vez que, a deficiência auditiva e as dificuldades associadas à compreensão da fala prejudicam a convivência do indivíduo.^{1,3} A capacidade auditiva no doente oncológico de cabeça e pescoço e de tumores cerebrais pode ser perdida ou deteriorada devido aos inúmeros tratamentos a que estão sujeitos.

Os tumores que surgem na região da cabeça e pescoço são classificados de acordo com as zonas anatómicas. Estas zonas incluem a cavidade oral, orofaringe, cavidade nasal, nasofaringe, seios perinasais, hipofaringe, lábio, laringe, glândulas salivares e glândula tireóide. O local mais atingido é a cavidade oral, correspondendo a cerca de 30% dos cancros dessa região. Os pacientes que têm estes tipos de tumores necessitam de tratamento, que pode passar por cirurgia, quimioterapia e/ou radioterapia.³⁻⁵

A radioterapia e a quimioterapia antineoplásica costumam ser associadas no tratamento de tumores. Esta combinação, pode proporcionar uma

vantagem em termos do controlo do tumor, mas também pode produzir uma toxicidade local aumentada. Quando o paciente é submetido ao tratamento combinado, há maior probabilidade de ocorrer perda auditiva, ao contrário do que acontece com o uso isolado de um tratamento. A ototoxicidade dos medicamentos juntamente com a radiação, podem levar a perdas auditivas profundas, irreversíveis, precoces ou tardias, comprometendo assim, a qualidade de vida do paciente.^{3,6-8}

São consideradas drogas ototóxicas os aminoglicosídeos, a carboplatina, a vincristina, a cisplatina, entre outras.^{1,2} A cisplatina, descoberta por Rosenberg (1965), é actualmente utilizada com grande eficácia no tratamento de tumores de cabeça e pescoço. Um dos seus efeitos colaterais é a degeneração das células ciliadas da região basal da cóclea, embora toda a cóclea possa ser afectada, tal como a estria vascular, o gânglio espiral e o nervo auditivo.⁸⁻¹²

Em relação à radioterapia, é necessário ter em conta que devido à elevada complexidade anatômica da região de cabeça e pescoço, é difícil evitar a inclusão de determinadas estruturas no campo de tratamento. As

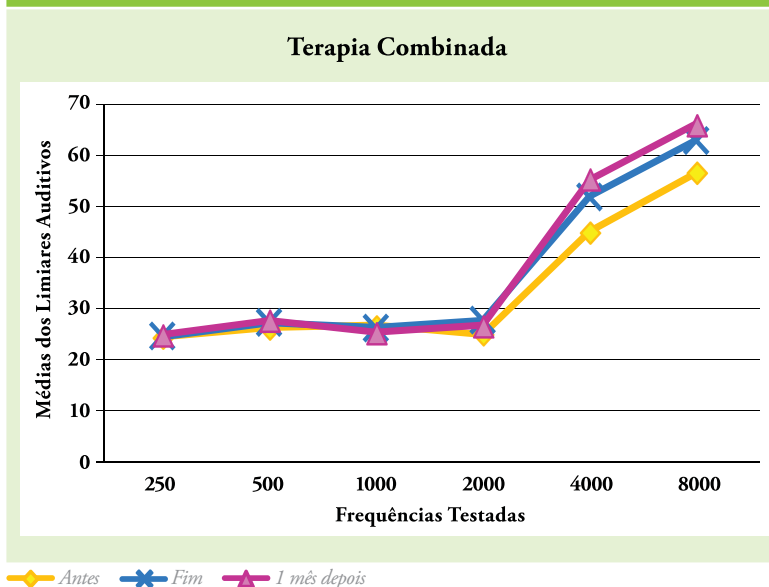
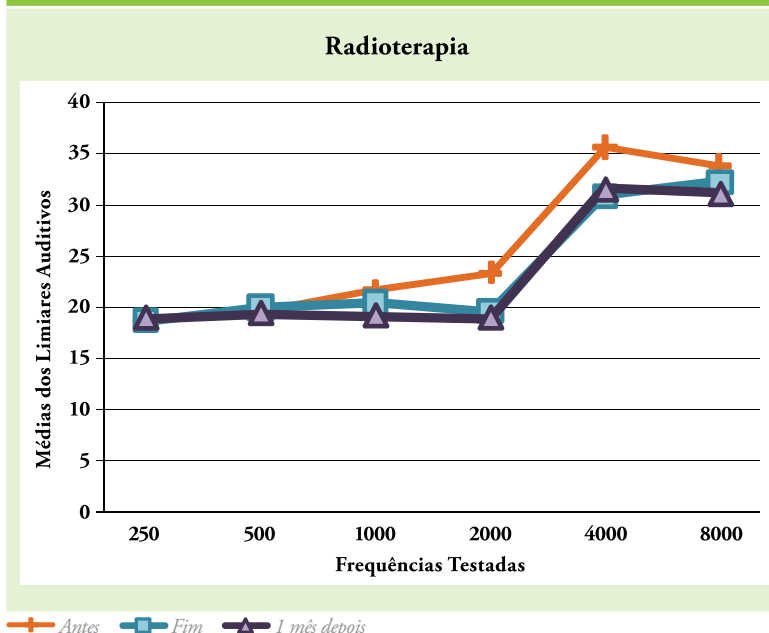
1. Laboratório de Radioterapia, Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto, IPP

2. Laboratório de Audiologia, Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto, IPP

3. Departamento de Radioterapia do IPO-Porto

TABELA 1 - Doses de radiação na cóclea e na trompa de Eustáquio de ambos os grupos.

		Grupo TC		Grupo RT	
		Dose na cóclea (Gy)	Dose na trompa de Eustáquio (Gy)	Dose na cóclea (Gy)	Dose na trompa de Eustáquio (Gy)
Ouvido Direito	Média	19,39	34,75	12,00	20,35
	Máximo	64,83	72,51	61,59	51,14
	Mínimo	1,08	1,65	0,49	0,51
Ouvido Esquerdo	Média	18,10	35,66	13,16	18,75
	Máximo	57,20	68,82	64,53	51,26
	Mínimo	0,77	1,43	0,47	0,51

GRÁFICO 1 - Resultados do audiograma tonal nas 3 avaliações efectuadas no grupo TC.**GRÁFICO 2** - Resultados do audiograma tonal nas 3 avaliações efectuadas no grupo RT.

doses recebidas por algumas dessas estruturas, pode até ser maior que as debitadas ao próprio tumor, o que pode implicar alguns danos, dependendo do seu grau de sensibilidade. O labirinto, como se localiza na zona temporal da cabeça, pode receber radiação mesmo não sendo o órgão “alvo”, podendo provocar consequências agudas ou crônicas ao paciente.^{11,13,14}

O objectivo deste estudo foi explorar a relação entre as terapêuticas utilizadas nos tratamentos de tumores de cabeça e pescoço e tumores cerebrais e os possíveis efeitos adversos na audição, tendo em consideração a inclusão das estruturas do ouvido no campo de tratamento e o agente químico cisplatina.

MÉTODO

Foram acompanhados os tratamentos de 31 doentes com tumores de cabeça e pescoço e tumores cerebrais seguidos no Instituto Português de Oncologia do Porto (IPO), após aprovação e autorização da realização do estudo pela Comissão de Ética da mesma instituição. Um grupo de 15 doentes fez terapia combinada com cisplatina (grupo TC) e o segundo grupo, de 16 doentes, um tratamento que consistiu unicamente em radioterapia (grupo RT). A todos foi efectuado um protocolo de avaliação auditiva (anamnese audiológica, otoscopia e audiometria tonal) antes de iniciar o tratamento (M1), no fim (M2) e um mês após (M3) os tratamentos. Todos os doentes assinaram um consentimento informado prévio, para eventual processamento dos dados para fins de diagnóstico e investigação.

Os equipamentos necessários para a execução dos exames audiológicos, que possibilitaram a realização do estudo foram gentilmente cedidos pelo Laboratório da Área Técnico-Científica de Audiologia da Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Instituto Politécnico do Porto (ESTSP-IPP), dos quais constaram: um otoscópio (*Heine 2000*®), e um audiómetro clínico (*Amplaid*®).

A cada doente foi primeiramente realizada uma anamnese audiológica que visou averiguar a existência prévia de sintomas otológicos e vestibulares. Posteriormente realizou-se a otoscopia para despistar afecções do canal auditivo externo e membrana timpânica e realizada a avaliação audiológica constituída por um audiograma tonal simples (na qual foram testadas as frequências 250, 500, 1000, 2000, 4000 e 8000Hz, utilizando o método ascendente). Este protocolo foi realizado antes, no fim e 1 mês após o tratamento, executados sempre nas mesmas condições e avaliador.

Excluíram-se 10 pacientes da análise estatística, devido à interrupção do tratamento, bem como desistên-

cia do estudo, sendo a sua dimensão final de apenas 21 pacientes.

Os resultados obtidos foram analisados através do programa *Statistical Package for Social Sciences* – SPSS versão 17.0, utilizando o teste t para amostras emparelhadas e independentes, o teste Wilcoxon e Mann-Whitney para as variáveis que não seguiram a normalidade, bem como o teste Binomial (útil nas situações que apenas se admite duas alternativas como resposta, tais como sim ou não), considerando um $\alpha=0,05$.

RESULTADOS

A amostra final do estudo foi constituída por 21 pacientes, 82% do género masculino e 18% do género feminino, com um mínimo e um máximo de 26 e 82 anos de idade respectivamente e uma média de $56,45 \pm 11,75$ anos.

O número de tratamentos de radioterapia interpolou de 28 a 35 dias e a dose de radiação variou de 53 a 70Gy, média de 63,95Gy, estando as doses de radiação média de cada ouvido, com respectivo mínimo e máximo, descritas na **Tabela 1**. Em relação à quimioterapia, o número de ciclos alternou de 1 a 7 e a dose média de cisplatina por cada paciente (grupo TC) foi de $419,83\text{mg/m}^2$, variando de 184 a $910,25\text{mg/m}^2$.

Os **Gráficos 1 e 2** apresentam os resultados das médias dos limiares auditivos por frequência testada nas três avaliações efectuadas, em ambos os ouvidos uma vez que não se verificaram diferenças significativas interaurais, para o grupo TC e para o grupo RT respectivamente, não se tendo verificado diferenças estatisticamente significativas por frequência em cada grupo (valor $p>0,05$). Foram comparados os limiares auditivos entre grupos, no fim dos tratamentos, obtendo-se resultados estatisticamente significativos para as frequências 4000 e 8000 Hz (Teste t amostras independentes, valor $p<0,05$). A sintomatologia recolhida via questionário evidenciou o surgimento de sintomas como mucosites, radiodermite, otite média, perfuração timpânica, otalgia e acúfenos e o agravamento dos mesmos entre o início e o fim dos tratamentos em 45% dos pacientes do grupo TC e 41% dos pacientes do grupo RT (**Gráfico 3**), estatisticamente significativo para ambos os grupos (Teste Binomial, valor $p<0,05$). Foi ainda calculada a relação entre a dose de radiação nas estruturas do ouvido e a perda auditiva nos grupos de tratamento (**Gráfico 4**).

DISCUSSÃO

No grupo TC, em 94,4% dos casos verificou-se

GRÁFICO 3 - Evolução da sintomatologia em ambos os grupos, entre o início e o fim dos tratamentos (Piorou: sim/não).

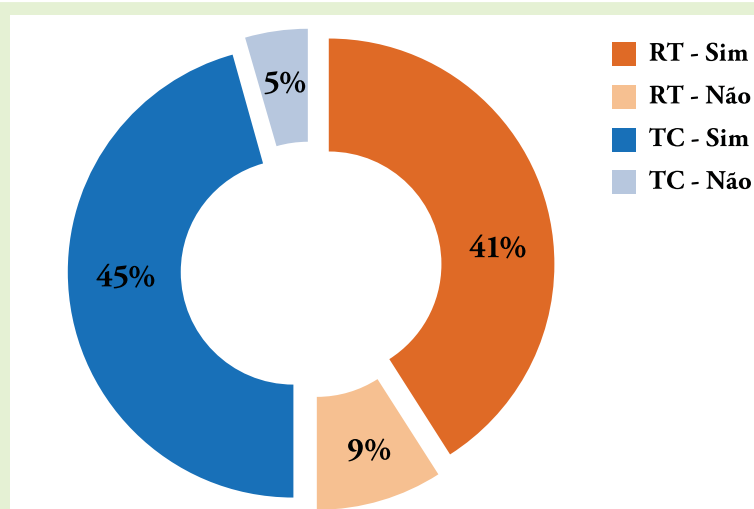
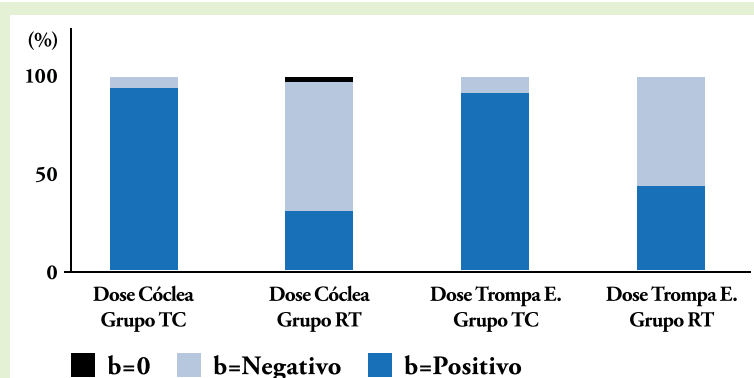


GRÁFICO 4 - Relação entre a dose de radiação nas estruturas do ouvido e a perda auditiva nos grupos de tratamento RT e TC



(b Positivo → relação directamente proporcional; b Negativo → Relação inversamente proporcional; b = 0 → sem relação)

uma relação directamente proporcional entre a dose de radiação na cóclea e a perda auditiva (**Gráfico 4**), sobretudo nas frequências agudas (**Gráfico 1**). No entanto, esta relação positiva só se verifica em 31% dos casos do grupo RT (**Gráfico 4**), tendo-se verificado diferenças significativas entre grupos ($p<0,001$). Verificaram-se diferenças estatisticamente significativas nas frequências de 4000 e 8000Hz para ambos os ouvidos (valor $p<0,05$), representando no audiograma uma diferença de aproximadamente 8dB no fim do tratamento e de 10dB um mês depois. Alguns pacientes que participaram no estudo tinham idade superior a 65 anos e por isso apresentaram limiares auditivos compatíveis com perda auditiva derivada da idade (presbiacusia), no entanto, consideramos que tal foi contornado uma vez que foram analisadas variações desses limiares durante os tratamentos e não o seu valor absoluto. Outro dado que consideramos importante ressaltar diz respeito à monitorização da sintomatologia, em ambos os grupos verificaram-se evidências estatísti-

cas (Teste Binomial, valor $p < 0,05$) que confirmam o surgimento e progressão do número de sintomas durante os tratamentos, nomeadamente em 41% dos pacientes sujeitos a RT e em 45% dos pacientes sujeitos a TC (Gráfico 3).

Os resultados sugerem que a perda de audição média do grupo TC é superior à perda de audição média no grupo de RT. A elevada incidência da perda auditiva nas frequências agudas deve condicionar o planeamento do tratamento de RT, reduzindo a dose à cóclea com o objectivo de minimizar a perda auditiva neurossensorial irreversível, sobretudo quando são utilizadas as duas modalidades de tratamento. Apesar das cócleas e das trompas de Eustáquio não serem incluídas no volume alvo, recebem doses mensuráveis de entrada e saída do feixe primário e da radiação dispersa. Na literatura, a incidência da perda auditiva e a destruição das células ciliadas, em pacientes sujeitos à quimioterapia com cisplatina, pode variar de 3 a 100%. A grande variação dos efeitos ototóxicos entre os estudos, está relacionada com os diferentes métodos utilizados para a avaliação auditiva. Todavia, existem outros factores

como, a localização do tumor, a idade do paciente, a perda auditiva pré-existente, a exposição ao ruído e a susceptibilidade individual.^{6,7,15-17}

É importante a implementação da monitorização auditiva de rotina em todos os doentes oncológicos de cabeça e pescoço, para identificar, diagnosticar e intervir precocemente, de forma a proporcionar-lhes melhores condições de vida. Sugere-se paralelamente que se estabeleça uma dose limite às estruturas auditivas pois foi possível observar efeitos agudos na combinação da radioterapia e quimioterapia com cisplatina.^{18,19}

Este estudo esteve limitado pelo número reduzido de indivíduos incluídos na amostra e pelo curto período de follow-up, pelo que surge a necessidade de continuar a avaliação de um maior número de pacientes e por um período de tempo mais longo para determinar os efeitos tardios. O tratamento não se deve basear somente na recuperação biológica, mas também no bem-estar e na qualidade de vida do paciente. Neste sentido, desde o início dos tratamentos, a preocupação com a audição e sintomas derivados dos mesmos devem ser valorizados.

REFERÊNCIAS

1. Bhandare N, Antonelli PJ, Morris CG, Malayapa RS, Mendenhall WM. Ototoxicity after radiotherapy for head and neck tumors. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2007; 67(2): 469-79.
2. Chan SH, Kam KL, Lee MC, Choi CW, Yau TK, Lee AW, et al. Sensorineural hearing loss after treatment of nasopharyngeal carcinoma: a longitudinal analysis. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2009; 73(5):1335-42.
3. Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Principles and Practice of Radiation Oncology. 5th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
4. Herrmann F, Dörr W, Müller R, Herrmann T. A prospective study on radiation-induced changes in hearing function. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2006; 65(5):1338-1344.
5. Hitchcock YJ, Tward JD, Szabo A, Bentz BG, Shrieve DC. Relative contributions of radiation and cisplatin-based chemotherapy to sensorineural hearing loss in head-and-neck cancer patients. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2009; 73(3):779-88.
6. O'sullivan B, Waldron J. Princípios da Radioterapia Oncológica. In: Pollock R, editor. Manual de Oncologia Clínica da União Internacional Contra o Câncer. São Paulo: Wiley; 2006; p225-42.
7. Jereczek-Fossa BA, Zarowski A, Milani, Orecchia R. Radiotherapy-induced ear toxicity. *Cancer Treatment Reviews* 2003; 29(5):417-30.
8. Reis J. Ototoxicidade cócleo-vestibular. In: Reis J, editor. Surdez Diagnóstico e Reabilitação, Vol II. Servier Portugal, 2003; p77- 84.
9. Nixon C. Ototoxicity. In: Tomlinson D, Kline NE. *Pediatric Oncology Nursing*. New York: Springer Berlin Heidelberg, 2005; p. 375-82.
10. Oh YT, Kim CH, Choi JH, Kang SH, Chun M. Sensory neural hearing loss after concurrent cisplatin and radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2004; 72: 79-82.
11. Roque T, Dos Reis C. As alterações auditivas em Doentes Sujeitos a Quimioterapia e Radioterapia. *Audiologia em Revista* 2009; 73-82.
12. Wang LF, Kuo WR, Ho KY, Lee KW, Lin CS. Hearing loss in patients with nasopharyngeal carcinoma after chemotherapy and radiation. *Kaohsiung J Med Sci* 2003; 19(4): 163-9.
13. Sergi B, Ferraresi A, Troiani D, Paludetti G, Tetoni AR. Cisplatin ototoxicity in the guinea pig: vestibular and cochlear damage. *Hear Res* 2003; 182: 56-64.
14. Amorim AM, Azevedo MF, Carvalho CA, Macedo CR. Emissões otoacústicas evocadas por estímulo transiente em crianças portadoras de retinoblastoma submetidas a tratamento quimioterápico com carboplatina. *Arq Int Otorrinolaringol* 2007; 11(4): 375-9.
15. Garcia A, Iório MC, Pettrilli A. Monitoramento da audição de pacientes expostos à cisplatina. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2003; 69(2): 215-21.
16. Costa JC, Buss CH. Análise de prontuários de pacientes oncológicos quanto ao monitoramento auditivo. *Rev CEFAC* 2009; 11(2): 323-30.
17. Borges CG, Borges RHM, Delgado GL, Pires LA, Sales GF, Lopes Filho OC. Utilização do pantotenato de cálcio na prevenção da ototoxicidade causada pela cisplatina. *Acta ORL/Técnicas em ORL* 2008; 26: 94-101.
18. Jacob LCB, Aguiar FP, Tomiasi AA, Tschöck SN, Bittencourt RF. Monitoramento auditivo na ototoxicidade. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2006; 72(6): 836-44.
19. Chaney SG, Campbell SL, Bassett E, Wu Y. Recognition and processing of cisplatin and oxaliplatin - DNA adducts. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 53: 3-11.

Correspondência:

David Tomé

Área Técnico-Científica de Audiologia

Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto (ESTSP-IPP)

Rua Valente Perfeito, 322

4400-330 Vila Nova de Gaia

Email:

dsts@estsp.ipp.pt