

Perda Auditiva em Pacientes Pediátricos Recebendo Quimioterapia com Base em Platina

Sofia Waissbluth

Quimioterapia com base em platina

Os compostos de platina são frequentemente usados como parte de esquemas de tratamento em Oncologia. Os compostos mais comumente utilizados são a cisplatina, a carboplatina e a oxaliplatina¹. A cisplatina parece ser a mais eficaz e tem um amplo espectro de atividade contra vários tipos de câncer, incluindo testículos, ovários, meduloblastoma, osteossarcoma, hepatoblastoma, tumores de células germinativas e neuroblastoma². Embora a nefrotoxicidade e a ototoxicidade sejam consideradas efeitos colaterais limitantes da dose para o uso de cisplatina, a mielossupressão pode limitar o uso de carboplatina. A carboplatina pode ser utilizada isoladamente, ou antes, e após o tratamento com cisplatina, sendo frequentemente considerada como um tratamento alternativo.¹

Cisplatina

A ototoxicidade induzida pela cisplatina é um efeito colateral predominante da quimioterapia com cisplatina, mas sua incidência é extremamente variável na literatura atual devido a vários fatores, incluindo a dose cumulativa³ a duração da infusão⁴⁻⁵, a suscetibilidade genética⁶, os critérios de classificação de ototoxicidade, a época de realização de testes auditivos, o acompanhamento e a presença de fatores de risco⁷.

Os fatores de risco para a perda auditiva secundária à quimioterapia com cisplatina incluem idade (<5 anos de idade)², insuficiência renal⁸, radioterapia craniana⁹, perda auditiva preexistente⁸ e uso de medicamentos ototóxicos¹⁰.

Clinicamente, a ototoxicidade induzida pela cisplatina apresenta-se como perda auditiva sensorineural irreversível, bilateral e progressiva, que se inicia nas frequências altas e progride para as frequências mais baixas¹¹. A gravidade da perda auditiva parece estar associada à dose acumulada de platina⁸. Os pacientes podem apresentar perda auditiva semanas ou meses após o tratamento quimioterápico, ou mesmo anos após o término dele². O zumbido também tem sido descrito como consequência da quimioterapia com a cisplatina¹².

Mecanismos de ototoxicidade induzida pela cisplatina

Acredita-se que a cisplatina entre nas células por difusão passiva e por vários transportadores, incluindo os transportadores de cobre Ctr1 e Ctr2, e o transportador de cations orgânicos OCT2. Também foi sugerido que os canais pertencentes à família de canais potenciais do receptor transitório também possam desempenhar um papel¹⁸. Uma vez que a cisplatina entra na célula, ela pode ativar o fator de transcrição nuclear kappa B (NF-kB) e estimular a cascata inflamatória que gera interleucina-1, interleucina-6 e fator de necrose tumoral-13-14 α . Causa estresse oxi-

dativo com a produção resultante de moléculas de 4-hidroxinonal e peroxinitrito, conhecidas por serem citotóxicas¹¹. É importante ressaltar que a cisplatina pode-se ligar ao RNA, às proteínas e ao DNA de uma maneira irreversível¹⁵⁻¹⁶. Todos esses mecanismos levam à ativação das cascatas apoptóticas, intrínsecas e extrínsecas.

Prevalência de ototoxicidade por quimioterapia à base de platina

A prevalência de perda auditiva após o tratamento pediátrico com quimioterapia à base de platina é extremamente variável. Uma revisão recente foi realizada pela Cochrane com o objetivo de conferir este tópico¹⁷. A revisão incluiu desenhos de todos os estudos, exceto: relatos de casos, séries de casos e estudos com menos de 100 pacientes. Os participantes tinham idade de até 18 anos no momento do diagnóstico de câncer e deveriam ter recebido quimioterapia com base em platina e avaliação da audição. Com esses critérios de inclusão, 13 estudos foram avaliados. Destes, observou-se que a perda auditiva variou entre 0% e 90,1% (ver **Tabela 1**).

Como podemos apreciar na **Tabela 1** (dados extraídos do artigo de revisão da Cochrane), há variabilidade em termos de idade do paciente, análogo da platina e dose cumulativa de platina, critérios usados para definir e graduar a perda auditiva, períodos de acompanhamento e presença de fatores de risco como uso concomitante de aminoglicosídeos ou radioterapia.

Estudos com pacientes em uso de carboplatina tiveram, em sua maioria, 0% de prevalência de perda auditiva, com exceção de Jehanne *et al* que encontraram uma prevalência de perda auditiva de 3,4%, neste caso, alguns pacientes também tiveram exposição a aminoglicosídeos e radioterapia. Hudson *et al* 2013 tem o maior período de acompanhamento e uma prevalência de 67,1% de perda auditiva. Curiosamente, Landier *et al* e Peleva *et al* usaram dois ou mais critérios para avaliar a prevalência de perda auditiva. Landier *et al* usaram os critérios Brock, Chang e CTCAE versão 3.0, com uma prevalência de 87, 90 e 86% respectivamente. Enquanto Peleva *et al*¹⁸ mostraram uma prevalência de 48,4% com ASHA, e 29,7% com grau de Chang $\geq 2a$. Nenhum dos estudos menciona a presença ou ausência de zumbido em seus pacientes. Com esses resultados, podemos entender por que é difícil especificar a prevalência de perda auditiva induzida por quimioterapia, com base em platina, na população pediátrica.

Embora os critérios de classificação tenham como base principalmente os resultados de audiograma, nem sempre é possível realizá-lo, dependendo da idade e cooperação do paciente. Por isso, os testes BERA (audiometria de tronco cerebral) e OEA (emissão otoacústica) também são uma opção, mas os critérios não levam em consideração esses resultados. Dos critérios disponíveis, a ASHA (*American Speech-Language-Hearing Association*) e o POG (*Pediatric Oncology Group*) exigem uma medida basal que nem sempre é possível, dependendo das condições do hospital¹⁸.

Suscetibilidade genética

Mais recentemente, um esforço importante foi feito pela comunidade de pesquisadores para entender se certos pacientes são geneticamente suscetíveis à ototoxicidade induzida pela cisplatina. Maagdenber *et al*¹⁹ publicaram uma revi-

são interessante sobre farmacogenômica em pacientes pediátricos. Eles revisam os possíveis genes candidatos e as dificuldades que limitaram a capacidade de tirar conclusões sobre a ototoxicidade induzida pela cisplatina. Por enquanto, parece que a evidência científica é mais forte para o impacto de variantes genéticas para a enzima TPMT (tiopurina S-metiltransferase) ¹⁹.

Tabela 1. Resumo dos estudos incluídos na revisão Cochrane ¹⁷

Grupo de estudo	n	Idade (m)	Análogo (mg/m ²)*	Teste de audição	Critério	Acompanhamento (média)	Fator de risco	%
Mandell 1999	113	37-266	Cis (300)	Audiograma, BERA	POG ≥ 1	8 semanas & o necessário	RT	15
Shields 2002	103	11	Carbo (3360)	nm	nm	29 meses (2-63)	RT	0
Simon 2002	715	nm	Cis (1-800) 188 C+C (1500)	nm	WHO ≥ 3	Pelo menos 12 meses		20.1
Bertolini 2004	120	2.6 anos (média)	Cis (400), Carbo (1600), C+C	Audiograma	Brock ≥ 2	7 anos (média)		32.5
Cushing 2004	295	0-20 anos	Cis (400-1200)	Audiograma	NCI versão? Grade 3,4	nm		7.1
Shields 2006	163	nm	Carbo	nm	Nm	6.2 anos (1-10.6)		0
Lambert 2008	116	10 (média)	Carbo (111.6)	Múltiplo	nm	40 meses (3-127)	AMG	0
Jehanne 2009	175	8 (média)	Carbo (2880)	Múltiplo	Brock ≥ 1	5 anos (média)	RT, AMG	3.4
Perilongo 2009	168	13.5 (média)	Cis (480)	nm	Brock ≥ 1	nm		31.5
Hudson 2013	152	7.5 anos	Cis, Carbo, C+C (556)	Audiograma	Chang ≥ 1a	25.6 anos	RT	67.1
Kennedy 2014	144	nm	Cis (560)	Questionário	Aparelho de audição?	5.8 anos (média)	RT	16
Landier 2014	267	3.9 anos	Cis (400), carbo (1700)	Audiograma, BERA	Brock, Chang, CTCAEv3	480.1 dias	RT	87, 90, 86
Peleva 2014	306	7.8 anos	Cis (580), Carbo (2581), C+C	Múltiplo	ASHA, Chang ≥ 2a	nm	RT	48.4, 29.7

n: número de pacientes que tiveram avaliação da audição, nm: não mencionado, * Cis - dose cumulativa de platina, AMG: aminoglicosídeo, RT: radioterapia

Conclusões

As crianças têm sobrevivido ao câncer, e muitos pacientes desenvolvem efeitos colaterais com os tratamentos de quimioterapia, que podem diminuir sua qualidade de vida. Uma consideração especial deve ser dada à perda auditiva, causando dificuldades de conviver ou se comunicar com outras crianças e adultos, limitando sua capacidade de desenvolvimento e aprendizado e levando ao isolamento social. Mais pesquisas são necessárias para o entendimento da susceptibilidade genética para perda auditiva induzida por cisplatina tendo-se em vista que a Medicina personalizada é o futuro.

Referências bibliográficas

1. Hartmann J.T., Lipp H.P. Toxicity of platinum compounds. *Expert Opin Pharmacother* 4, 889-901 (2003).
2. Bertolini, P. et al. Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss. *J Pediatr Hematol Oncol* 26, 649-55 (2004).
3. Li, Y., Womer, R.B. & Silber, J.H. Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose. *Eur J Cancer* 40, 2445-51 (2004).
4. Reddel, R.R. et al. Ototoxicity in patients receiving cisplatin: importance of dose and method of drug administration. *Cancer Treat Rep* 66, 19-23 (1982).
5. van As J.W., van den Berg H., van Dalen E.C. Different infusion durations for preventing platinum-induced hearing loss in children with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. Aug 8;(8):CD010885 (2016).
6. Mukherjea, D. & Rybak, L.P. Pharmacogenomics of cisplatin-induced ototoxicity. *Pharmacogenomics* 12, 1039-50 (2011).
7. Zuur, C.L. et al. Risk factors of ototoxicity after cisplatin-based chemo-irradiation in patients with locally advanced head-and-neck cancer: a multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68, 1320-5 (2007).
8. Bokemeyer, C. et al. Analysis of risk factors for cisplatin-induced ototoxicity in patients with testicular cancer. *Br J Cancer* 77, 1355-62 (1998).
9. Chen, W.C. et al. Sensorineural hearing loss in combined modality treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 106, 820-9 (2006).
10. Kohn, S. et al. Toxic effects of cisplatin alone and in combination with gentamicin in stria vascularis of guinea pigs. *Laryngoscope* 101, 709-16 (1991).
11. Rybak, L.P., Whitworth, C.A., Mukherjea, D. & Ramkumar, V. Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and prevention. *Hear Res* 226, 157-67 (2007).
12. Dille, M.F., et al. Tinnitus onset rates from chemotherapeutic agents and ototoxic antibiotics: results of a large prospective study. *J Am Acad Audiol* 21, 409-17 (2010).
13. Chung W.H., et al., Proapoptotic effects of NF-kappaB on cisplatin-induced cell death in auditory cell line. *Acta Otolaryngol* 128, 1063-1070 (2008).
14. Barnes, P.J., Nuclear factor-kappa B. *Int. J Biochem Cell Biol* 29, 867-870 (1997).
15. Tanida S., et al. Mechanisms of cisplatin-induced apoptosis and of cisplatin sensitivity: potential of BIN1 to act as a potent predictor of cisplatin sensitivity in gastric cancer treatment. *Int J Surg Oncol* 862-879 (2012).

16. Zamble D.B., Mu D., Reardon J.T., Sancar A., Lippard S.J., Repair of cisplatin-DNA adducts by the mammalian excision nuclease. *Biochemistry* 35, 10004-10013 (1996).
17. van As, J.W., van den Berg, H., van Dalen, E.C. Platinum-induced hearing loss after treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev* Aug 3;(8):CD010181 (2016).
18. Weissbluth S., Peleva E., Daniel S.J. Platinum-induced ototoxicity: a review of prevailing ototoxicity criteria. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 274, 1187-1196 (2017).
19. Maagdenberg H., et al. Pharmacogenomics in Pediatric Patients: Towards Personalized Medicine. *Paediatr Drugs* 18, 251-60 (2006).