

SANDRA MARIA DEUTSCHMANN

**Sinais e sintomas vestibulares em pacientes que receberam
tratamento com drogas derivadas da platina**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa de Otorrinolaringologia

Orientadora: Dra. Maria Valéria Schmidt Goffi Gomez

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A
versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2016

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais, Julio Deutschmann Filho (in memorian) e Esmeralda Cabral Deutschmann (in memorian) com todo meu amor e gratidão, por tudo o que fizeram ao longo da minha vida.

Ao meu querido filho Vinícius Deutschmann Hormann por compreender a minha constante ausência durante a elaboração deste trabalho.

À minha família de alma e coração: Ana, Amauri, André, Camila, Cátia, Cecília, Daniela, Gisele, Eduardo, Magno, Márcia, Marlize, Natália, Neide, Nida, Patrícia, Roberto, Sílvia, Simone Maria e Simone, pelo incentivo e pela restauração do ânimo nos momentos difíceis.

À minha querida orientadora Dra. Maria Valéria Schmidt Goffi Gomez que muito admiro pela sua ética, generosidade, inteligência e profissionalismo e registro a minha gratidão pela tolerância que teve comigo durante a realização deste trabalho.

Às minhas irmãs de alma, Márcia Cristina Castiglione Ferreira de Souza e Ana Lúcia Castiglione Ferreira de Souza, que contribuíram tecnicamente.

À Patrícia Helena Pecora Liberman e Christiane Schultz, fonoaudiólogas do Hospital A. C. Camargo, que admiro pelo profissionalismo.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Figuras

Lista de Quadros

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Objetivos	5
2 REVISÃO DA LITERATURA	6
2.1 Fisiopatologia da Êmese	10
3 MÉTODOS	13
3.1 Aspectos Éticos	13
3.2 Tipo de Estudo	13
3.3 Critérios de Seleção	13
3.4 Procedimentos	17
3.5 Análise Estatística	21
4 RESULTADOS	22
5 DISCUSSÃO	29
6 CONCLUSÕES	33
7 ANEXOS	34
8 REFERÊNCIAS	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT	5-hidroxitriptamina
ASHA	<i>American Academy of Audiology</i>
BILAT	Bilateral
CAL	Calibração
CBDCA	Carboplatina
CDDP	Cisplatina
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CTC	<i>Common Terminology Criteria</i>
DHI	<i>Dizziness Handicap Inventory</i>
E	Estádio
ENG	Eletro-nistagmografia
G	Grau
HIPER	Hiperreflexia
HIPO	Hiporreflexia
vHIT	<i>Video Head Impulse Test</i>
HSN	<i>Head-shaking Nystagmus</i>
Hz	Hertz
INCA	Instituto Nacional do Câncer
L-OHP	Oxaliplatina
M	Metástase
Mg	miligrama
mg/kg	miligrama por quilograma
mg/m²	miligrama por metro quadrado
N	Linfonodos regionais
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NE OA	Nistagmo espontâneo de olhos abertos
NE OF	Nistagmo espontâneo de olhos fechados
NG	Náusea grau
NO	Nistagmo optocinético
NSE	Nistagmo semi espontâneo

PC	Prova calórica
PD	Predomínio direcional
PL	Predomínio labiríntico
PRPD	Prova rotatória pendular decrescente
Qt	Quimioterapia
QV	Qualidade de vida
QZG	Quimiorreceptor da zona de gatilho
R	Rastreio
RVO	Reflexo vestibular ocular
RXN	Renexin
SAC	Sacádico
T	Tumor primário
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
UNIL	Unilateral
VACL	Velocidade angular da componente lenta
VEMP	Potencial evocado miogênico
VENG	Vecto-eletronistagmografia
VG	Vômito grau
VNG	Videonistagmografia

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Diagrama dos mecanismos envolvidos na êmese.....	12
Figura 2	Protocolo para o monitoramento vestibular dos pacientes recrutados pré e pós-quimioterapia.....	17
Figura 3	Seguimento dos pacientes recrutados pré e pós-quimioterapia...	22

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1** Distribuição percentual dos pacientes sem mudança do resultado da Prova Calórica (GSM) e com mudança do resultado da Prova Calórica (GAV) distribuídos através do Grupamento por Estádio (E)..... 26
- Gráfico 2** Distribuição percentual dos sintomas apresentados logo após a quimioterapia em pacientes com avaliação vestibular pré-normal e pré-iterada..... 28

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Grupo por Estádio	16
Quadro 2	Náuseas e Vômitos - Classificação – CTC v2.0	17

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados demográficos do grupo estudado (valores médios, mínimos e máximos de idade por gênero)	23
Tabela 2	Distribuição dos resultados do DHI da população estudada nos momentos pré e pós-quimioterapia	24
Tabela 3	Distribuição dos resultados das avaliações vestibulares, manobra de Dix-Hallpike e VENG digital, da população estudada pré e pós-quimioterapia.	24
Tabela 4	Resultados da prova calórica (PC) pré e após tratamento de quimioterapia (Qt), com as doses e ciclos de cada platina administrada até a data da reavaliação vestibular	25
Tabela 5	Mudança dos resultados da prova calórica (PC) pré e após tratamento de quimioterapia (Qt)	25
Tabela 6	Dose de CDDP em pacientes com o mesmo resultado da prova calórica (PC) pré e após quimioterapia (Qt) e dose de CDDP em pacientes que apresentaram mudança do resultado da PC pré e após (Qt), com análise estatística segundo o teste de Mann Whitney	26
Tabela 7	Tontura e sintomas neurovegetativos apresentados durante a prova calórica (PC) e durante o tratamento quimioterápico (Qt) na população estudada de acordo com o resultado da avaliação vestibular à prova calórica.....	27

RESUMO

Deutschmann SM. *Sinais e sintomas vestibulares em pacientes que receberam tratamento com drogas derivadas da platina* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

A toxicidade vestibular pode ser definida como danos que uma substância química causa sobre a estrutura e a função vestibular. Entre as drogas que podem causar a vestibulotoxicidade estão os agentes antineoplásicos como os derivados da platina. OBJETIVO: Identificar a frequência de ocorrência de alteração vestibular em pacientes oncológicos tratados com derivados da platina, os sinais e sintomas vestibulares nestes pacientes, e se a alteração vestibular pré-existente exacerba os sintomas eméticos durante a quimioterapia com derivados da platina. METODOLOGIA: Amostra foi composta por pacientes adultos com câncer que realizaram tratamento com drogas derivadas da platina. O protocolo para o monitoramento vestibular foi composto pelo questionário *Dizziness Handicap Inventory* (DHI) Brasileiro, Testes da Função Vestibular (manobra de Dix-Hallpike e vecto-eletronistagmografia) e pela descrição de sintomas eméticos e tontura durante a quimioterapia e avaliação vestibular. RESULTADOS: Quarenta e oito pacientes realizaram a avaliação vestibular pré-quimioterapia, sendo que 23 (48%) apresentaram avaliação vestibular dentro da normalidade. Dezesesseis pacientes submeteram-se ao monitoramento vestibular com avaliação antes e após tratamento, sendo que após o tratamento dois pacientes (12,5%) apresentaram avaliação vestibular dentro da normalidade e 14 (87,5%) apresentaram algum tipo de alteração vestibular, evidenciada somente pela prova calórica. Nenhum paciente referiu queixas vestibulares ao DHI na avaliação pré-tratamento, assim como quase todos os pacientes, exceto um, na avaliação pós tratamento. Apenas um (6,3%) com avaliação vestibular alterada pós-tratamento apresentou grau leve no DHI. A dose de cisplatina entre os pacientes que mostraram piora do quadro vestibular variou entre 160 e 400 mg/m² e dois pacientes foram tratados com carboplatina com dose de 2306 mg/m² e 1801 mg/m². Não houve diferença de manifestação dos sintomas eméticos/tontura durante a avaliação vestibular ou após quimioterapia entre os pacientes com e sem alteração vestibular prévia. Entretanto, os pacientes que referiram sintomas eméticos durante os ciclos de quimioterapia foram aqueles que manifestaram maior desconforto na PC, independente da dose de quimioterapia ou da alteração vestibular. CONCLUSÃO: Alteração vestibular ou a modificação do quadro vestibular ocorreu em 50% dos pacientes com câncer tratados com derivados da platina. O sinal mais frequente de alteração nos testes vestibulares foi a hiporreflexia à prova calórica, sem sintomas vestibulares relatados na vida diária destes pacientes. As alterações vestibulares pré-existent não exacerbaram os sintomas eméticos durante a quimioterapia.

Descritores: neoplasias; platina; sinais e sintomas; antineoplásicos/toxicidade; eméticos; quimioterapia; testes de função vestibular; inquéritos e questionários; vertigem.

ABSTRACT

Deutschmann SM. *Vestibular signs and symptoms in patients after platinum based chemotherapy* [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

Vestibular toxicity may be defined as a damage that chemical substances cause on the structure and the function of the vestibular system. Among the drugs that may cause vestibulotoxicity there are antineoplastic agents, such as those derived from platinum. **OBJECTIVE:** To identify the frequency of occurrence of vestibular alterations in cancer patients treated with platinum-based chemotherapy; the vestibular signs and symptoms in these patients, and whether the pre-existing vestibular alterations exacerbate emetic symptoms during chemotherapy with platinum-based drugs. **METHODS:** The sample was composed of adults who were treated of the cancer with platinum-based *chemotherapy*. The vestibular monitoring protocol involved the Brazilian Dizziness Handicap Inventory (DHI), Vestibular Function Tests (positioning nystagmus with Dix-Hallpike maneuver and vectoelectronystagmography) and the description of emetic symptoms and dizziness during chemotherapy and vestibular evaluation. **RESULTS:** Forty-eight subjects performed the pre-treatment vestibular evaluation, and 23 of them (48%) presented vestibular assessment within the normal range. Sixteen patients underwent the vestibular monitoring evaluation before and after treatment: after the treatment two patients (12.5%) showed normal vestibular assessment while 14 (87.5%) showed a vestibular disorder, basically in the caloric tests, but the alteration was considered a modification in their baseline stage in eight patients (50%). None of the patients reported complaints in the pre-treatment assessment, with a DHI scores within the normal range, as well as all the patients, except one, in the post treatment assessment (81,3%). Only one patient (6.3%) had a score above normal (mild complaint) with altered vestibular evaluation in the post treatment assessment. The dose of cisplatin among these patients who had a modification in the vestibular function varied from 160 to 400 mg/m² and two patients were treated with carboplatin with do of 2306 mg/m² and 1801 mg/m². There was no difference of emetic symptoms/dizziness during the chemotherapy or the vestibular evaluation among patients with or without previous vestibular alterations. However, patients who reported more emetic symptoms during chemotherapy cycles were those who showed greater discomfort in the caloric test, regardless of the dosage of chemotherapy or vestibular alteration. **CONCLUSION:** Vestibular alterations or modification of the baseline alteration were found in 50% of cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. The most common sign of vestibular alteration in the vestibular tests was the hiporeflexia at the caloric test with no reported symptoms in their daily life. The pre-existing vestibular alterations did not exacerbate emetic symptoms during chemotherapy.

Descriptors: neoplasms; platinum; signs and symptoms; antineoplastic agents/toxicity; emetics; drug therapy; vestibular function tests; surveys and questionnaires; vertigo.

1. INTRODUÇÃO

Toxicidade vestibular pode ser definida como danos que uma substância química causa sobre a estrutura e a função vestibular. Esses danos podem ser transitórios ou definitivos (Black et al., 1993; American Academy of Audiology - ASHA, 2009; Rybak, 2010; Cianfrone et al., 2011). A toxicidade vestibular as vezes se apresenta com uma queixa sutil anunciada por náuseas, vômitos e/ou desequilíbrio (Schaefer et al., 1981). Entre as drogas que podem causar a vestibulotoxicidade destacam-se os antibióticos aminoglicosídeos, salicilatos, quinino, diuréticos de alça e agentes antineoplásicos (Oliveira et al., 1982; Black et al., 1993; Rybak, 2010; Cianfrone et al. 2011).

A cisplatina (CDDP), a carboplatina (CBDCA) e oxaliplatina (L-OHP) são drogas antineoplásicas utilizadas no tratamento de vários tipos de câncer. A ototoxicidade causada por esses agentes são irreversíveis e diferem de uma droga para outra. Podem ser monitorados clinicamente, mas frequentemente não podem ser evitados (Cianfrone et al. 2011, Ding et al., 2012; Ali et al., 2013 e Tian et al., 2013).

A evidência clínica aponta para disfunção vestibular em alguns pacientes tratados com agentes antitumorais contendo platina (Mount et al., 1995). Os sintomas labirínticos causados pela CDDP, CBDCA e L-OHP podem não aparecer imediatamente após o primeiro ciclo, mas depois de um certo tempo, variando de sujeito para sujeito (Cianfrone et al., 2011).

A CDDP é considerada a mais ototóxica e usada no tratamento de diversas neoplasias. Weatherly et al. (1991) referem que doses cumulativas acima de 360mg/m² podem causar perda auditiva. A perda auditiva tem início nas frequências altas (Rademaker-Lakhai et al., 2006), podendo posteriormente acometer as frequências baixas (Pedalini, et al., 2000; Zuur, et al., 2006). Bento et al. (1998) referem como sintomas mais comuns sugestivos de ototoxicidade da

CDDP, além do zumbido e da perda auditiva, os sintomas vestibulares em pacientes com alteração vestibular preexistente.

CBDCA é uma droga análoga à CDDP usada, por exemplo, para tipos específicos de câncer de mama e em terapia de combinação no tratamento para o câncer de ovário e pulmão (Schacht et al., 2012). Sua ototoxicidade é descrita como sendo menor. Apesar disso, quando usada em doses elevadas, 2000mg/m² como dose total, pode causar a mesma ototoxicidade (Rybak, 1999). A investigação feita através da microscopia eletrônica de varredura em estudos experimentais revelou alteração das células sensoriais na crista ampular, utrículo e sáculo (Mount et al., 1995; Ding et al., 2002). Em geral, o padrão de dano é causado pela CBDCA é semelhante à causada por CDDP e aminoglicosídeos (Mount et al., 1995).

L-OHP tem sido atualmente utilizada no tratamento de tumores sólidos incluindo câncer colorretal, pancreático, gastrointestinal e hepatobiliar. Apesar de apresentar efeitos de neurotoxicidade consideráveis, segundo alguns autores, os efeitos ototóxicos são raramente observados (Rabik et al., 2007; Dammeyer et al., 2014). Aparentemente, observa-se menor captação coclear da L-OHP, quando comparada à CDDP (Hellberg et al., 2009; Dammeyer et al., 2014).

Rybak e Matz (1993), ASHA (2009) e Cianfrone et al. (2011) consideram importante que médicos e fonoaudiólogos estejam familiarizados com a toxicidade auditiva e vestibular causada pelas drogas ototóxicas. Estas informações são úteis porque podem, quando possível, rever a terapia da droga potencialmente ototóxica e também ajudar a diminuir a ansiedade dos pacientes sobre os possíveis sintomas e efeitos sobre a audição e/ou equilíbrio.

As disfunções do sistema vestibular além de gerar problemas físicos e emocionais podem provocar incapacidade para o desempenho das atividades profissionais, sociais e domésticas, piorando a qualidade de vida destes pacientes (Enloe e Shields, 1997; Ganança et al., 2002). Na impossibilidade de evitar a perda da função é necessário acompanhamento médico e fonoaudiológico. O fonoaudiólogo, através da reabilitação vestibular, proporciona acentuada melhora

na qualidade de vida (QV) dos indivíduos com comprometimento vestibular não compensado (Handelsman e Konrad-Martin, 2005).

O exame vestibular é composto de uma bateria de testes que localizam e identificam alterações no sistema vestibular. Segundo Nishino (2013) podem ser divididos em testes vestibulares sem registro (estudo do equilíbrio estático-dinâmico, função cerebelar avaliação dos pares cranianos, pesquisa do nistagmo semiespontâneo de olhos abertos e pesquisa do nistagmo de posição/posicionamento) e testes vestibulares com registro (movimentos sacádicos fixos e randomizados, pesquisa do nistagmo espontâneo de olhos abertos e fechados, pesquisa de nistagmo semiespontâneo ou direcional de olhos abertos, pesquisa de rastreo pendular, nistagmo optocinético, prova rotatória pendular decrescente e prova calórica).

O impacto que uma doença causa na qualidade de vida do indivíduo tem sido cada vez mais investigado (Fielder et al., 1996). A *World Health Organization*, (1980) define a QV como a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto de sua cultura e sistema de valores nos quais ele está inserido e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações (WHOQOL Group, 1994).

O *Dizziness Handicap Inventory* (DHI) avalia os efeitos incapacitantes provocados pela tontura e auxilia na escolha de uma terapia adequada que promova a melhora destes efeitos (Jacobson et al., 1990,1991).

O reconhecimento precoce da ototoxicidade através da monitorização e observação atenta das funções coclear e vestibular em situações de alto risco são a melhor maneira de evitar complicações graves com consequências indesejáveis na QV, embora muitas vezes não seja fácil em pacientes em estado crítico (Lheureux e Penaloza, 2004).

Relatos de ototoxicidade causados por platinas são muito variáveis, alguns autores referem que a toxicidade é exclusivamente coclear e outros referem poucos casos em que o sistema vestibular esteja danificado (Nakayama et al., 1996; ASHA, 2009; Schacht et al., 2012; Ding et al., 2012).

O Departamento de Audiologia do Hospital A. C. Camargo realiza como rotina o monitoramento auditivo em pacientes oncológicos. Esse monitoramento é realizado pré-tratamento, durante e após término do tratamento. Na rotina observamos que além das queixas auditivas, alguns pacientes apresentam com queixa de tontura após o tratamento de quimioterapia. Essa queixa motivou a estudar esses pacientes.

O interesse do estudo envolveu tanto pessoas com avaliação vestibular pré-tratamento dentro da normalidade, como também aqueles com alteração vestibular pré-tratamento no intuito de identificar se a alteração vestibular pré-existente exacerbaria os sintomas eméticos.

1.1 Objetivos

- Identificar e analisar a frequência de ocorrência de alteração vestibular em pacientes oncológicos tratados com derivados da platina.
- Identificar os sinais e sintomas vestibulares nestes pacientes.
- Identificar se a alteração vestibular pré-existente exacerba os sintomas eméticos durante a quimioterapia com derivados da platina.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Schaefer et al. (1981) publicaram o primeiro relato de vestibulotoxicidade descrito na literatura. Um homem, idade de 67 anos, com tumor de amígdala e estadiamento T₃N₀M₀. Inicialmente foi tratado com radioterapia. Ao ser reavaliado foi confirmado tumor no pescoço invadindo o forame jugular e realizada a cirurgia de esvaziamento cervical. Após cirurgia recebeu tratamento com CDDP, aplicada em sete ciclos com dose total de 800 mg, ao longo de seis meses. Durante o tratamento apresentou tontura transitória e sem alteração na eletroneistagmografia até o quinto ciclo, com dose cumulativa de 620mg. Antes de iniciar o sexto ciclo a queixa de tontura foi estabilizada, mas após esse ciclo referiu vertigem e na eletroneistagmografia não havia resposta na Prova Calórica (PC) bilateralmente.

Black et al. (1982) monitoraram 14 pacientes pré e pós-tratamento, através dos Testes de Autorrotação Cefálica e Posturografia. Este estudo teve como o objetivo primário avaliar a prevalência e gravidade vestibulotoxicidade com CDDP e como objetivo secundário associar sintomas eméticos às alterações vestibulares causados pela CDDP. Esses pacientes receberam dose cumulativa de 100 a 800mg/m² de CDDP. Cinco pacientes (35,7%) apresentaram alterações vestibulares pré-tratamento e desses cinco pacientes, dois (40%) apresentaram piora nos resultados vestibulares com dose cumulativa de 160mg/m². Nove pacientes não apresentaram alteração pré-tratamento e um (11%) após receber dose cumulativa de 540mg apresentou redução da amplitude da velocidade. Concluíram que a incidência de anormalidades funcionais pré-existentes vestibulares foi mais elevada do que a incidência de ototoxicidade e sugerem que todos os pacientes deveriam ser submetidos a uma avaliação pré e pós-tratamento. A monitorização deveria ser semanal para pacientes com alteração vestibular e dose cumulativa acima de 400mg. Para sintomas eméticos observaram que todos os pacientes apresentaram náuseas e vômitos durante a

terapia CDDP e concluíram que não há correlação entre a vestibulotoxicidade e os sintomas eméticos.

Wright e Schaefer (1982) realizaram estudo histopatológico em cinco pacientes que receberam tratamento com dosagem de CDDP entre 650 a 1850mg. Um paciente (20%) apresentou queixa de tontura transitória com 620mg estabilizando antes do próximo ciclo. Ao terminar o tratamento a tontura voltou e o exame vestibular apresentou ausência de resposta bilateral na PC. Esse paciente veio a óbito e foi realizada análise histopatológica e observaram degeneração da mácula e crista ampular.

Kobayashi et al. (1987) estudaram dez pacientes pós-tratamento com dose total de CDDP entre 80 e 550mg, idade entre 15 e 71 anos e vários tipos de tumor (útero, laringe, órbita, ósseo e bexiga). O exame vestibular foi realizado duas a três semanas após a administração da CDDP. Três pacientes (30%) referiram tontura e dois desses apresentaram alteração vestibular: um com tumor de laringe, dose total de 115 mg, apresentou nistagmo postural, espontâneo e predomínio direcional na PC e o outro com tumor de útero foi positivo para Posturografia, com dose cumulativa de 120 mg. Quatro pacientes (40%) sem queixa de tontura apresentaram alteração vestibular: um tumor de órbita, dose total de 100 mg teve a ausência de resposta na PC, um com tumor ósseo e dose cumulativa de 550 mg apresentou ausência de resposta na PC, um com tumor de útero e dose cumulativa de 310 mg apresentou predomínio direcional na PC e Prova Rotacional alteradas e um com tumor de bexiga e dose total de 375 mg apresentou nistagmo postural e nistagmo espontâneo alterados. Três pacientes que realizaram avaliação vestibular pré-tratamento apresentaram PC dentro da normalidade e após o tratamento, um apresentou paresia vestibular (tumor de laringe com dose total de 250 mg). Observaram que as alterações vestibulares independem da dose de CDDP e que podem ser detectadas nas fases iniciais do tratamento.

Kitsigianis et al. (1988) acompanharam nove pacientes do sexo masculino, cinco com tumor de testículo e quatro com tumor de pulmão que foram tratados

com CDDP. Pacientes com tumor de testículo receberam dose total de 597mg em seis ciclos e pacientes com tumor de pulmão receberam dose total de 800 mg em 8 ciclos. Esses pacientes foram avaliados pré-tratamento e semanalmente através da Prova de Autorrotação Cefálica. Um paciente com tumor de pulmão e um com tumor de testículo apresentaram mudanças significativas no resultado da prova a cada semana e para os outros sete essa mudança foi significativa no último ciclo, ou seja, com dose total de 597mg (tumor de testículo) e 800mg (tumor de pulmão).

Myers et al. (1993) compararam dois grupos (pacientes e controle) com idade e consumo de álcool e fumo semelhantes. Grupo pacientes: 12 indivíduos com tumor de cabeça e pescoço (CP), tratados com CDDP 100mg/m², o número de ciclos variou de uma a seis sessões, com doses cumulativas de 120 a 1600mg e avaliação vestibular foi realizada antes e após cada ciclo. Grupo controle: sujeitos sem doença de câncer e avaliação vestibular realizada no mesmo momento em que o grupo paciente realizava a avaliação pós-ciclo. O protocolo de avaliação vestibular foi composto pelas Provas de Autorrotação Cefálica, Rotatória Pendular Decrescente e Calórica (irrigação a ar 50 e 24 °C). O objetivo foi verificar se em cada avaliação vestibular ocorreriam mudanças significativas que comprovassem a vestibulotoxicidade. Observaram que a variabilidade que ocorreu no grupo pacientes foi a mesma que ocorreu com o grupo controle e concluíram que para as doses aplicadas neste estudo não houve evidencia da vestibulotoxicidade.

Nakayama et al. (1996) realizaram um estudo histopatológico com o intuito de determinar se a CDDP induz a vestibulotoxicidade e compara a toxicidade vestibular entre a gentamicina e a CDDP. Vinte e quatro porquinhos-da-índia foram divididos em três grupos: controle, gentamicina e CDDP. O grupo controle recebeu por via subcutânea 2 ml de solução salina, diariamente durante 14 dias. O grupo gentamicina recebeu por via subcutânea 50 mg/kg da droga, diariamente durante 14 dias. O grupo CDDP recebeu por via subcutânea uma dose de 6 mg/kg da droga. Comentaram que em comparação à cóclea existem algumas dificuldades em quantificar os órgãos vestibulares. Referem a existência de cinco

tipos diferentes de receptores no órgão vestibular e um na cóclea. Além disso, há a dificuldade em preparar e observar as complexas estruturas do órgão vestibular. Portanto, nesse estudo entre os órgãos otolíticos optaram por analisar a mácula utricular por ser mais fácil de dissecar e as cristas laterais foram escolhidas por serem examinadas clinicamente através da PC e Provas de Rotação. Encontraram diferentes mudanças na mácula e na crista e a diminuição de células ciliadas nos feixes da crista ampular foram mais sutis com a CDDP (21% de perda) em relação à gentamicina (70% de perda). Foi observada diminuição nos feixes da mácula do sáculo com gentamicina (17% de perda), porém não com a CDDP.

Ding et al. (1997) estudaram o tempo em que a CBDCA levaria para danificar as células ciliadas do sistema vestibular. Aplicaram 50 mg/kg em chinchilas e observaram que após seis horas a duração do nistagmo por estimulação calórica fria reduziu significativamente. A redução foi permanente em cerca de 50% após 24 horas de injeção. Observações ao microscópio óptico mostraram que estas alterações foram mais pronunciadas na crista ampular dos canais semicirculares em relação às máculas do utrículo e sáculo. Estes resultados indicam que os efeitos vestibulotóxicos de CBDCA ocorrem muito rapidamente.

Cheng et al. (2006) procuraram examinar a vestibulotoxicidade induzida pela CDDP e a proteção da D-Metionina. Comentaram que a alteração bioquímica do sistema vestibular central e periférico na vestibulotoxicidade não está muito bem compreendida. Trinta e seis porquinhos-da-índia, com igualdade de peso e alimentação, foram divididos em seis grupos. Seis receberam solução salina, três grupos de seis receberam só CDDP com dosagens de 1, 3 e 5 mg/kg, seis receberam 300 mg/kg D-Metionina sozinha e seis receberam com 300 mg/kg de D-metionina 30 minutos antes da CDDP 5 mg/kg. As doses foram administradas em 7 dias. Foi mencionado que a dose terapêutica de CDDP utilizada na maioria dos doentes com câncer é de 100 mg/m² (2,64 mg/kg, calculada como 70 kg de peso e de 175 cm de altura), administradas a cada 3 ou 4 semanas, em comparação com a dose cumulativa de cisplatina (7, 21, e 35 mg/kg, respectivamente). Para verificar alteração vestibular utilizaram a PC porque para

eles, fornece informações funcionais precisas. A PC foi realizada 24 horas após a última administração. Observaram diminuição da velocidade angular da componente lenta do nistagmo na PC quanto maior for a dose de CDDP. Também observaram alteração bioquímica no tecido ampular em diferentes doses de CDDP.

Tian et al. (2013) investigaram os efeitos da otoproteção com renexin (RNX), que contém extrato de Ginkgo biloba e Cilostazol. RXN foi utilizado para evitar disfunção cócleo-vestibular induzida por CDDP em ratos e elucidar o mecanismo subjacente aos efeitos protetores desta substância. Oitenta ratos receberam CDDP numa única dose de 16 mg/kg, para simular as altas doses terapêuticas utilizadas no tratamento de câncer em humanos. Com essa dosagem verificaram alteração vestibular com danos dos órgãos otólitos e das células ciliares. Referiram que a vestibulotoxicidade induzida pela CDDP seria muito variável e até aquele momento não existiriam dispositivos disponíveis e eficazes, tais como aparelhos auditivos e implante coclear usados em perdas auditivas, para sanar a perda da função vestibular.

2.1 Fisiopatologia da Êmese

De acordo com Borison e Wang (1953) existem dois sítios distintos que seriam críticos para o controle da êmese. Um deles seria o centro do vômito e estaria localizado na formação reticular lateral da medula. O centro do vômito foi também encontrado adjacente a outras estruturas envolvidas na coordenação do vômito incluindo o centro respiratório, vasomotor, salivar e os pares cranianos VIII e X (Figura 1).

O outro centro identificado por Borison e Wang (1953) foi o quimiorreceptor da zona de gatilho (QZG), localizado na área postrema ventral do IV ventrículo, ficando fora da barreira hematoencefálica e exposto a agentes nocivos circulando no sangue e fluido cerebrospinal (Figura 1).

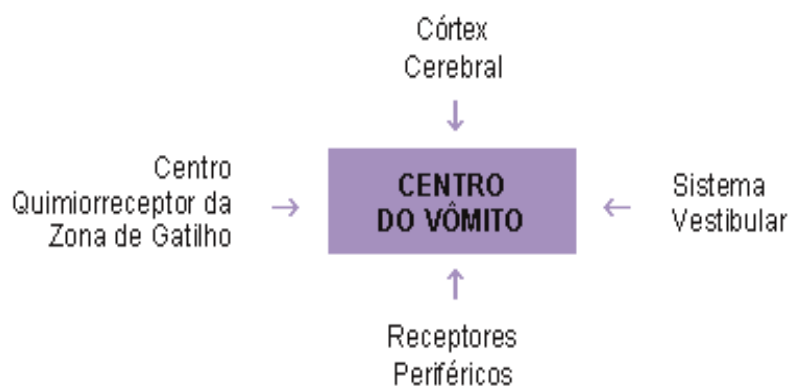
Muitos dos neurotransmissores localizados na área postrema podem ser excitados levando a êmese, incluindo dopamina, serotonina, histamina,

norepinefrina, apomorfina, neurotensina, angiotensina II, polipeptídeo intestinal vasoativo, gastrina, vasopressina, hormônio liberador de tireotropina, leucina-encefalina e substância P.

Embora nenhum receptor sozinho seja responsável pela êmese induzida por quimioterapia, o receptor 5-hidroxitriptamina (5-HT) parece estar particularmente envolvido na fisiopatologia da êmese aguda (ocorre nas primeiras 24 horas), enquanto outros podem ser mais importantes na fisiopatologia da êmese tardia (após 24 horas) (Pulido e Aleixo, 2004). Particularmente, a substância P tem sido identificada recentemente como um importante neurotransmissor envolvido na êmese induzida pela quimioterapia. Acredita-se que a substância P exerce seu efeito no reflexo emético ligando-se a receptores neurokinin-1(NK1) localizados no tronco encefálico (Borison e Wang, 1953; Pulido e Aleixo, 2004). Outros mecanismos importantes de êmese também reconhecidos além destes, são os estímulos originados no trato gastrointestinal, um sítio periférico, que pode ocorrer após ingestão de agentes nocivos e que através das fibras vagais aferentes que se conectam com o centro do vômito podem desencadear o reflexo do vômito. Atualmente sabemos que substâncias circulando no sangue, como os quimioterápicos, por exemplo, podem ativar este mecanismo produzindo o reflexo do vômito. O efeito periférico pode ser abolido por vagotomia, indicando que os impulsos originados no trato gastrointestinal alcançam o centro do vômito via nervo vago e simpático.

Os outros dois componentes deste complexo sistema envolvem o sistema vestibular e o córtex cerebral. O sistema vestibular está envolvido primariamente com o reflexo do vômito causado por movimentos e desordens vestibulares enquanto o córtex cerebral parece estar envolvido em uma variedade de condições, incluindo a êmese antecipatória que geralmente ocorre em pacientes que já apresentaram êmese induzida por quimioterapia em situações anteriores (Borison e Wang, 1953).

A CDDP é a droga de câncer mais emética, enquanto náuseas e vômitos associados com a CBDCA são moderadamente graves (McKeage, 1995; Castria et al., 2013).



FONTE: Pulido JZ, Aleixo B; 2004

Figura 1. Diagrama dos mecanismos envolvidos na êmese.

3. MÉTODOS

3.1 Aspectos Éticos

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente, sob o nome de: “A influência de drogas derivadas da platina nas funções auditiva e vestibular” número 1380/10 (Anexo A) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo número 232.075 em 27/03/2013 (Anexo B).

Todos os pacientes selecionados foram orientados quanto aos objetivos, riscos e benefícios desta pesquisa e àqueles que consentiram foi solicitada a assinatura do Termo de Consentimento e Livre Esclarecimento (Anexo C).

3.2 Tipo de Estudo

Prospectivo, longitudinal e exploratório.

3.3 Critérios de Seleção

Foram incluídos no estudo pacientes adultos (a partir dos 18 anos completos) que foram acompanhados no Departamento de Audiologia, tratados no Hospital A. C. Camargo, encaminhados pelo ambulatório de Oncologia, por realizarem tratamento quimioterápico com drogas derivadas da platina. Tais pacientes realizaram avaliação audiológica como rotina no Departamento de Audiologia e foram convidados a realizar avaliação vestibular. Foram informados que os resultados fariam parte de uma pesquisa que envolveria pelo menos duas avaliações. Caso o sujeito estivesse de acordo, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo C).

Foram excluídos do estudo pacientes tratados com radioterapia de cabeça e pescoço, alteração de orelha média, cirurgia otológica prévia, má formação de orelha externa, nistagmo congênito, tumores do sistema auditivo, e pacientes

incapazes de compreender ou realizar a avaliação vestibular ou em protocolo de otoproteção.

Foram levantadas do prontuário dos pacientes as seguintes variáveis:

- Sexo
- Idade
- Tipo de tumor
- Platina usada no tratamento
- Dose total da droga aplicada até a data da avaliação
- Presença de tontura, náusea e/ou vertigem

Os dados audiológicos não foram utilizados como uma das variáveis neste trabalho porque na prática clínica observamos que nem sempre alterações vestibulares vêm acompanhadas de perda auditiva. Jardim e Assencio-Ferreira (2002) encontraram 44,8% (35 de 78) dos pacientes com função vestibular normal tinham perda auditiva e 36,5% (23 de 63) pacientes com perda auditiva tinham disfunção vestibular periférica.

Foram levantados nos prontuários os dados quanto à droga derivada da platina, a dose total e por ciclo, assim como o local do tumor e estadiamento. Para a graduação dos sintomas eméticos, foi utilizada a escala *Common Terminology Criteria* versão 2.0 (CTC, 1999).

O estadiamento é uma ferramenta utilizada pelos médicos para classificar diferentes tipos de câncer e propor o tratamento mais adequado para cada paciente, uma vez que dois pacientes, com o mesmo tipo de câncer, mas com estadiamentos diferentes, podem ter diferentes propostas de tratamento. O sistema de estadiamento mais utilizado é o sugerido pela *Union for International Cancer Control* (UICC), denominado por Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos (Internacional Union Against Cancer, 2010).

No sistema TNM, a cada tipo de câncer é atribuída uma letra ou número para descrever o tumor, linfonodos e metástases (INCA, 2011; Oncoguia, 2015.):

- **T** para o tumor primário.
- **N** para linfonodos. O câncer que se espalhou para os linfonodos próximos.
- **M** para metástase. O câncer que se espalhou para partes distantes do organismo.

A categoria T fornece informações sobre aspectos do tumor primário, como seu tamanho, quão profundamente se desenvolveu no órgão em que se originou e quanto invadiu os tecidos adjacentes:

- **TX** significa que o tumor não pode ser avaliado.
- **TO** significa que não existe evidência de tumor primário (não pode ser encontrado).
- **Tis** significa que as células cancerosas estão se desenvolvendo apenas na camada mais superficial do tecido, sem invadir tecidos mais profundos. Também pode ser chamado de câncer *in situ* ou pré-câncer.

- Os números que aparecem após o T (T1, T2, T3 e T4) podem descrever o tamanho do tumor e/ou a disseminação da doença nas proximidades. Quanto maior o número de T, maior o tumor e/ou mais se disseminou pelos tecidos próximos.

A categoria N descreve se o câncer se espalhou para os linfonodos vizinhos:

- **NX** significa que os linfonodos não podem ser avaliados.
- **NO** significa que os linfonodos vizinhos não contêm câncer.
- Os números que aparecem após o N (N1, N2 e N3) podem descrever o tamanho, localização e/ou o número dos linfonodos com doença. Quanto maior o número, mais o câncer se espalhou para os linfonodos.

A categoria M descreve se o câncer se espalhou para locais distantes do corpo:

- **M0** significa que nenhuma disseminação foi encontrada.
- **M1** significa que o câncer se espalhou para tecidos e órgãos distantes.

A maioria dos tipos de câncer tem sua própria versão deste sistema de classificação, logo as letras e os números não significam sempre o mesmo para cada tipo de câncer. Por exemplo, em alguns tipos, as categorias T descrevem o tamanho do tumor principal, enquanto em outros, eles descrevem quão profundamente o tumor se desenvolveu, ou se o tumor cresceu nas estruturas adjacentes, independentemente de seu tamanho. Após definir as categorias T, N e M elas podem ser agrupadas em estádios como mostra o Quadro 1 (Instituto Nacional do Câncer -INCA, 2011).

Quadro 1. Grupo por Estádios.

Estádio		Tumor	Linfonodo	Metástase
0		Tis	N0	M0
I	IA	T1	N0	M0
	IB	T0	N1	M0
		T1	N1	M0
II	IIA	T0	N1	M0
		T1	N1	M0
		T2	N0	M0
	IIB	T2	N1	M0
		T3	N0	M0
III	IIIA	T0	N2	M0
		T1	N2	M0
		T2	N2	M0
		T3	N1	M0
		T3	N2	M0
	IIIB	T4	N0	M0
		T4	N1	M0
		T4	N2	M0
		IIIC	Qualquer T	N3
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1	

Fonte ABC DO CÂNCER - Abordagens Básicas para o Controle do Câncer: Adaptado pelo Instituto Nacional de Câncer, a partir de material divulgado pela Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro, em 2004, e atualizado de acordo com a 7ª Edição do estadiamento Clínico - TNM - UICC, 2010

Náuseas e vômitos durante a administração da quimioterapia foram levantados dos prontuários a partir da avaliação da equipe de enfermagem de acordo com CTC v2.0 (Quadro 2). O CTC é uma linguagem padrão para a notificação de eventos adversos ocorridos em ensaios clínicos de câncer. Foi desenvolvido pelo *National Cancer Institute* (NCI) em 1998 a fim de promover com maior exatidão e precisão os relatórios, evitando o desenvolvimento de nomenclaturas de eventos adversos não padrão ou inconsistentes (Ministério da Saúde do Brasil, 2004; CTC, 1999).

Quadro 2. Náuseas e Vômitos - Classificação – CTC v2.0

Sintomas	GRAU 0 (G0)	GRAU 1 (G1)	GRAU 2 (G2)	GRAU 3 (G3)	GRAU 4 (G4)
Náusea	Nenhum	capaz de comer	ingestão oral significativamente diminuída	nenhuma ingestão significativa, exigindo fluidos intravenoso	-
Vômito	Nenhum	1 episódio em 24h sobre o pré-tratamento	2-5 episódios em 24h sobre o pré-tratamento alimentação endovenosa sonda nasogástrica/ sonda nasoenteral ou nutrição parenteral prolongada ou hospitalização	≥ 6 episódios em 24 h sobre o pré-tratamento; ou precisa fluidos intravenoso urgente.	exigindo nutrição parenteral ou fisiológica consequências que requerem cuidados intensivos; colapso hemodinâmico

3.4 Procedimentos

O protocolo para o monitoramento vestibular para este estudo foi composto pelo DHI Brasileiro (Jacobson e Newman, 1990) validado para o Brasil por Castro et al. (2007), Avaliação Vestibular e a Descrição de sintomas eméticos e tontura durante a quimioterapia e avaliação vestibular (Figura 2).

Figura 2. Protocolo para o monitoramento vestibular dos pacientes recrutados pré e pós-quimioterapia.



- **DHI Brasileiro** (Anexo D): as 25 questões são perguntadas ao paciente e anotadas pela examinadora. As respostas recebem as seguintes pontuações: as respostas "sim" recebem quatro pontos, as respostas "não" não são pontuadas (zero ponto), e as respostas "às vezes" recebem dois pontos. O escore total é computado, bem como os escores específicos de cada aspecto (emocional, físico e funcional). Desta forma, o maior escore total obtido seria 100 pontos, situação em que se observa um prejuízo máximo causado pela tontura; e o menor, zero ponto, que revela nenhum prejuízo devido à tontura, na vida do paciente. Da mesma forma, avaliando-se cada aspecto individualmente, quanto maior o escore, maior o prejuízo causado pela tontura (Jacobson e Newman, 1990). Como o DHI brasileiro original não apresenta interpretação em graus de prejuízo, para fins de análise, a pontuação deste trabalho utilizou a pontuação desenvolvida por Moreira et al. (2006), distribuída em 4 graus: 0 a 25 pontos = sem grau, 26 a 50 pontos = grau leve, 51 a 75 pontos = grau moderado e 76 a 100 pontos = grau severo.

- **Avaliação Vestibular:** realizada através da manobra de Dix-Hallpike e vecto-eletronistagmografia (VENG) digital, com duração prevista de 40 minutos. Para a VENG foram utilizados os equipamentos Contronic SCE NISTAGMUS e E107AR. A VENG é a técnica de gravação do nistagmo e outros movimentos oculares para a avaliação funcional do sistema vestibular e sua relação com o sistema nervoso (Ganança et al., 1994). O traçado do exame é obtido através da diferença de potencial córneo-retinal aos movimentos dos olhos e nos reflexos vestibulo-oculomotores.

Ao início da avaliação foi realizada a manobra de Dix-Hallpike com a finalidade de detectar e diagnosticar a presença ou não de nistagmo de posicionamento (Ganança et al., 1994).

Após, foi realizada a limpeza da pele e colocação dos eletrodos no canto externo dos olhos e na frente, para realizar a vectoeletronistagmografia, incluindo as provas de calibração biológica, nistagmo espontâneo, semiespontâneo, movimentos sacádicos, rastreio pendular, nistagmo optocinético, nistagmo per-rotatório e pós-calórico, seguindo o protocolo proposto por Ganança et al. (1994).

A calibração biológica (CAL) dos movimentos oculares foi considerada normal o padrão regular do traçado e alterada o padrão irregular

A pesquisa do nistagmo espontâneo de olhos abertos (NE OA) e fechados (NEOF) é realizada com o olhar para frente. Com os olhos fechados foi considerado normal quando o nistagmo estava ausente, ou na presença de nistagmo com velocidade angular da componente lenta (VACL) menor ou igual a 6º/s. A presença de nistagmo com os olhos abertos é considerada sempre anormal.

Semiespontâneo (NSE) pesquisado no desvio não superior a 30 graus do olhar para direita, para esquerda, para cima e para baixo. Indivíduos normais não apresentam nistagmo semiespontâneo. Nas vestibulopatias periféricas pode ocorrer numa única direção cardinal. Quando ocorre em mais de duas posições cardinais é sugestivo de alteração vestibular central.

Movimentos sacádicos (SAC) randomizados são os movimentos oculares rápidos produzidos ao acompanhamento visual de um alvo que se move aleatoriamente. O padrão regular do traçado foi considerado como normal e o padrão irregular foi considerado alterado.

O teste de rastreio pendular (R) é resultante da manobra de acompanhamento visual do movimento de um pêndulo. Há quatro tipos de traçado:

I - Curva perfeitamente sinusoidal: normal

II - Reentrância ou degrau na curva sinusoidal: normal

III - Vários degraus de um lado ou dos dois lados da curva sinusoidal: patológico

IV - Totalmente anárquico, sem característica sinusoidal do movimento ocular: patológico.

O nistagmo optocinético (NO) é resultante da movimentação ocular gerada por uma sucessão rítmica de imagens, que é acompanhada visualmente pelo paciente. Para isso, é utilizada uma barra luminosa, que apresenta luzes que se movimentam para a direita e para a esquerda. Em indivíduos com nistagmo

optocinético normal o traçado é simétrico; e quando o nistagmo optocinético está alterado, o traçado é assimétrico.

A prova rotatória pendular decrescente (PRPD) estimula ambos os labirintos ao mesmo tempo. Em indivíduos sem alteração vestibular o nistagmo per-rotatório em sentido horário e anti-horário é simétrico. As assimetrias, por sua vez, resultam de alterações vestibulares.

Para a prova calórica (PC) foi escolhida a estimulação bitermal com ar nas temperaturas de 50°C e 24°C. Para a análise dos dados obtidos foi considerada a fórmula de Jongkees com Predomínio Labiríntico (PL) normal até 19% e Predomínio Direcional (PD) normal até 17%; ou, a soma dos valores nas estimulações fria e quente de uma orelha com valor menor que 5%/s para hiporreflexia unilateral, a soma dos valores nas quatro estimulações menor que 12%/s para hiporreflexia bilateral, soma dos valores das provas fria e quente do ouvido direito ou esquerdo maior que 62%/s para hiperreflexia unilateral ou a soma nas quatro provas maior que 122%/s para hiperreflexia bilateral (Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial, 2012).

Na avaliação pós tratamento, além da presença de alterações quando a função vestibular era normal, foi considerada modificação do quadro vestibular na presença de alteração vestibular pré-tratamento, quando ocorria mudança do tipo de alteração vestibular pós-tratamento. A partir dessa análise, agrupamos os pacientes que não mostraram modificação na função vestibular (grupo sem modificação - GSM) e aqueles que apresentaram alteração vestibular ou modificação da função vestibular após o tratamento (grupo com alteração vestibular – GAV).

- **Descrição de sintomas eméticos e tontura durante a quimioterapia e avaliação vestibular:** Questionário criado pela equipe do setor de audiologia quantificando os sintomas de tontura, náusea e vômito, ocorridos durante as provas vestibulares e durante as sessões de quimioterapia (Anexo E). Constituído por
 - Cinco perguntas aplicadas após cada avaliação vestibular. As respostas receberam pontuações de 0 a 5.

- Sete perguntas relacionadas ao tratamento quimioterápico. As respostas receberam pontuações de 0 a 7.

Quando foram encontradas alterações nos exames obtidos, os pacientes eram encaminhados ao médico otorrinolaringologista e/ou ao médico oncologista responsável.

3.5 Análise Estatística

Na análise dos dados foi utilizada estatística descritiva.

Foi empregado o Teste Mann Whitney com o intuito de verificar possíveis diferenças entre a variável dose total da droga aplicada até a data da avaliação com os resultados da avaliação vestibular pré e pós-quimioterapia.

4. RESULTADOS

Foram recrutados 60 pacientes que preencheram os critérios de seleção antes do início do tratamento quimioterápico com CDDP, CBDCA e L-OHP. Foram excluídos 13 pacientes que não aceitaram realizar a avaliação vestibular. A Figura 2 mostra o fluxograma dos pacientes selecionados. Realizaram a avaliação pré-tratamento 48 pacientes, dos quais 16 retornaram para realizar avaliação completa pós-quimioterapia (Figura 3).

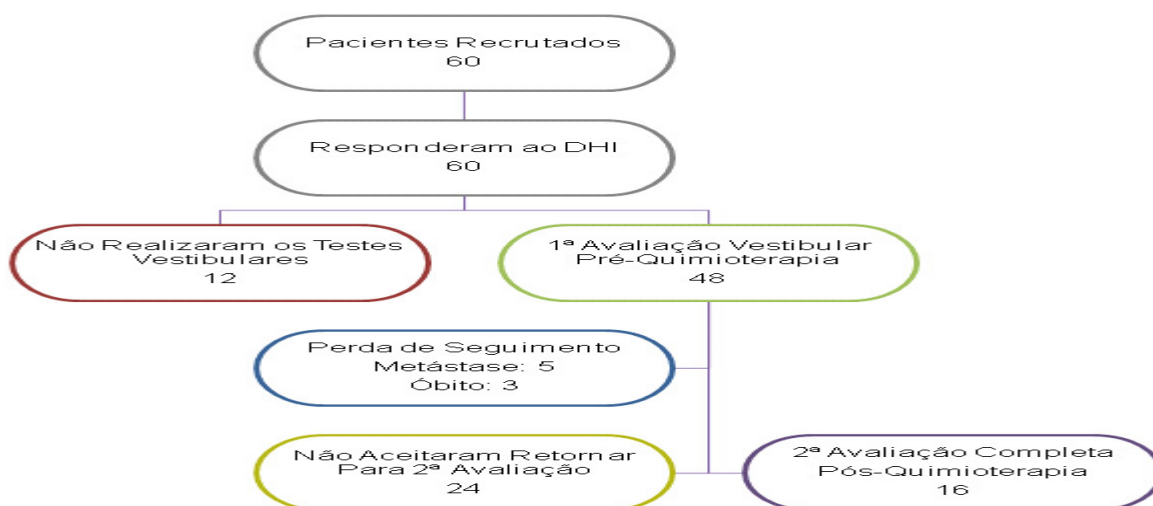


Figura 3. Seguimento dos pacientes recrutados pré e pós-quimioterapia.

Quarenta e oito pacientes realizaram avaliação completa pré-quimioterapia, sendo 24 (50%) do sexo feminino e 24 (50%) do sexo masculino, com idade de 19 a 80 anos. Dezesesseis pacientes retornaram para o monitoramento pós-quimioterapia, sendo sete (44%) do sexo feminino e nove (56%) do sexo masculino, com idade de 19 a 80 anos.

No tratamento quimioterápico, treze pacientes receberam CDDP (81%), dois (13%) receberam CBDCA e um (6%) recebeu L-OHP. A dosagem para CDDP variou de 100 a 440 mg/m², para CBDCA foi 1801 e 2306 mg/m² e para L-OHP foi 85 mg/m². Também foi levantada a ocorrência de tontura, náusea e vômito após a quimioterapia e durante a avaliação vestibular. A Tabela 1 mostra os dados demográficos dos pacientes avaliados.

Tabela 1. Dados demográficos do grupo estudado (valores médios, mínimos e máximos de idade por gênero).

		Avaliação pré- quimioterapia (N = 48)		Avaliação pós- quimioterapia (N = 16)	
	N		N		
Gênero		Idade média (Min – Max)		Idade média (Min – Max)	
Feminino	24	54 (31 – 73)	07	54 (31 – 61)	
Masculino	24	56 (19 – 80)	09	56 (19 – 80)	
Tumor					
Ânus	01		-		
Bexiga	02		-		
Estômago	07		03		
Fígado	02		-		
Oculto	01		-		
Pulmão	08		03		
Testículo	08		04		
Útero	17		06		
Vias Biliares	01		-		
Pelve renal	01		-		
Platina					
CDDP			13		
CBDCA			02		
L-OHP			01		
Dose (em mg/m²)				Min	Máx
CDDP				100	440
CBDCA				1801	2306
L-OHP				85	
Sintomas durante a avaliação vestibular					
Tontura		36		12	
Náusea		07		06	
Vômitos		03		0	
Sintomas durante a quimioterapia					
Tontura				12	
Náusea				01	
Vômitos				04	

Todos os 48 pacientes que foram avaliados antes do tratamento de quimioterapia submetidos ao DHI apresentaram pontuação zero, apesar de que dois (5%) dos entrevistados relataram antecedente de tontura. Dos 16 pacientes que realizaram avaliação vestibular pós-tratamento quimioterápico, e foram submetidos a outro DHI, apenas um (6%) apresentou grau leve com avaliação vestibular alterada (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição dos resultados do DHI da população estudada nos momentos pré e pós-quimioterapia.

Grau DHI	Pré-tratamento (N = 48)		Pós-tratamento (N = 16)	
	Normal	Alterada	Normal	Alterada
Nenhum (0-25)	23	25	2	13
Leve (26-50)	-	-	-	1
Moderado (51-75)	-	-	-	-
Severo (76-100)	-	-	-	-

Na avaliação vestibular pré-tratamento, 23 (47,9%) apresentaram avaliação vestibular dentro da normalidade e 25 (52,1%) apresentaram alteração. Na avaliação pós-tratamento, dois (12,5%) apresentaram avaliação vestibular dentro da normalidade, enquanto que 14 (87,5%) tiveram algum tipo de alteração vestibular. Dos testes que fizeram parte do protocolo desta pesquisa somente a Prova Calórica (PC) apresentou valores fora da normalidade. Foram encontrados quatro tipos de alterações vestibulares (Tabela 3).

3. Distribuição dos resultados das avaliações vestibulares, manobra de Dix-Hallpike e VENG digital, da população estudada pré e pós-quimioterapia.

	Avaliação pré-tratamento		Avaliação pós-tratamento	
	Normal	Alterada	Normal	Alterada
Dix-Hallpike	48	-	16	-
Calibração	48	-	16	-
Nistagmo Espontâneo	48	-	16	-
Semi Espontâneo	48	-	16	-
Sacádico	48	-	16	-
Rastreio	48	-	16	-
Optocinético	48	-	16	-
PRPD	48	-	16	-
Prova Calórica	23	25	2	14
Hiporreflexia unilateral/Predomínio Labiríntico	-	9	-	7
Hiporreflexia bilateral	-	1	-	1
Hiperreflexia unilateral	-	1	-	1
Hiperreflexia bilateral	-	6	-	1
Predomínio Direcional	-	8	-	4

Foram analisados e relacionados os tipos de alterações encontradas na PC e a dosagem de CDDP, CBDCA e L-OHP. Dos sete pacientes que apresentaram PC normal pré-quimioterapia cinco (71%) tiveram algum tipo de alteração na PC

pós-quimioterapia, com dosagem entre 200 e 400 mg/m² de CDDP e um (14%) com dosagem de 2306 mg/m² de CBDCA. Um paciente foi tratado com L-OHP. Esse paciente teve o mesmo tipo de alteração vestibular pré e pós-quimioterapia, com dosagem de 85 mg/m² (Tabela 4).

Tabela 4. Resultados da prova calórica (PC) pré e após tratamento de quimioterapia (Qt), com as doses e ciclos de cada platina administrada até a data da reavaliação vestibular.

Resultados PC pré Qt	Ciclo	Resultados PC após Qt	Droga	Dose até Avaliação Vestibular (em mg/m ²)
NL	2	PD=38%	CDDP	200
NL	2	PL=38%	CDDP	200
NL	3	NL	CDDP	120
NL	4	PL = 67%	CDDP	400
NL	5	PL=22%	CDDP	200
NL	4	NL	CDDP	400
PL=30%	2	HIPER BILAT	CDDP	160
PD=27%	4	PD=18%	CDDP	400
PD=28%	6	PD=20%	CDDP	240
PD = 29%	6	PD=38%	CDDP	240
PL=26%	1	PL=22%	CDDP	100
HIPER BILAT	3	PL=37%	CDDP	225
HIPER BILAT	10	HIPER UNILAT	CDDP	440
PD=20%	6	HIPO BILAT	CBDCA	1801
NL	6	PL=32%	CBDCA	2306
HIPO UNILAT	1	HIPO UNILAT	L-OHP	85

Legenda: NL: Normal, PD: Predomínio Direcional, PL: Predomínio Labiríntico, HIPER: Hiperreflexia e HIPO: Hiporreflexia, BILAT: Bilateral, UNILAT: Unilateral.

Dos 16 pacientes que realizaram avaliação completa, sete (50%) tiveram mudança nos resultados na PC pós-quimioterapia (Tabela 5).

Tabela 5. Mudança dos resultados da prova calórica (PC) pré e após tratamento de quimioterapia (Qt).

	Pré-tratamento	Pós-tratamento	
		GSM	GAV
PC normal	7	2	-
PC alterada	9	7	7

Treze pacientes receberam CDDP e foram divididos em dois grupos Grupo sem modificação na avaliação vestibular (GSM) e grupo com alteração na

avaliação vestibular após o tratamento (GAV). No GSM oito pessoas (61,5%) tiveram o mesmo resultado na PC pré e pós-quimioterapia, enquanto no GAV, sete pacientes (35,5%) tiveram mudança no resultado da PC após quimioterapia. A dosagem foi correlacionada para cada grupo (Tabela 6).

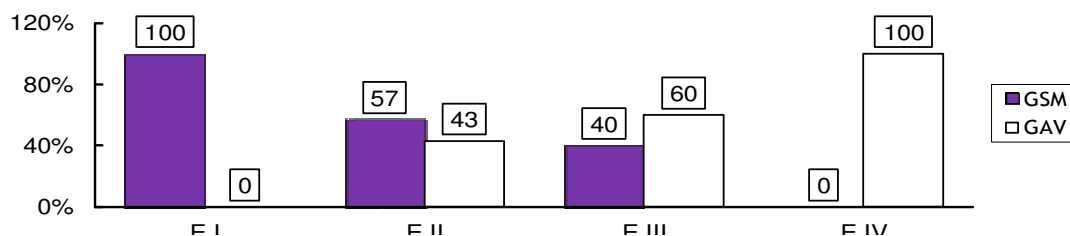
Tabela 6. Dose de CDDP em pacientes com o mesmo resultado da prova calórica (GSM) pré e após quimioterapia (Qt) e dose de CDDP em pacientes que apresentaram mudança do resultado da prova calórica (GAV) pré e após (Qt), com análise estatística segundo o teste de Mann Whitney.

GSM			GAV		
Pré Qt	Dose (em mg/m ²)	Pós Qt	Pré Qt	Dose (em mg/m ²)	Pós Qt
PL	100	PL	PL	160	HIPER
NL	120	NL	NL	200	PD
PD	240	PD	NL	200	PL
PD	240	PD	NL	200	PL
PD	400	PD	HIPER	225	PL
NL	400	NL	NL	400	PL
HIPER	440	HIPER	-	-	-
CDDP média (DP)	277,1 (138,8)	-	-	230,8 (85,4)	p= 0,41

Legenda: NL: Normal, PD: Predomínio Direcional, PL: Predomínio Labiríntico, HIPER: Hiperreflexia e HIPO: Hiporreflexia, BILAT: Bilateral, UNILAT: Unilateral.

No gráfico 1 os dezesseis pacientes que fizeram avaliação vestibular pré e pós-quimioterapia foram distribuídos através do Grupamento por Estádio (E) segundo o Sistema TNM, que classifica a doença por extensão anatômica. Dois (100%) pacientes EI, quatro (57%) EII e dois (40%) EIII não mudaram os resultados da PC pré e pós-quimioterapia, enquanto dois (100%) EIV modificaram o resultado da PC pós-quimioterapia.

Gráfico 1. Distribuição percentual dos pacientes sem mudança do resultado da Prova Calórica (GSM) e com mudança do resultado da Prova Calórica (GAV) distribuídos através do Grupamento por Estádio (E).



Legenda: EC I=T1N0M0 e T2 N0 M0, EC II= T1N1M0 e T2N1M0, ECIII= T1N1M0 e T2N1M0 e qualquer TN3 M0; T4 qualquer NM0 e EC IV=qualquer T; qualquer NM1.

Sintomas de tontura, náusea e vômito foram relatados por alguns pacientes durante a PC e logo após cada ciclo de quimioterapia. A presença ou não desses sintomas foi relacionada com os resultados encontrados na PC como mostra a tabela 7. Na PC pré-tratamento 36 (75%) pacientes referiram tontura, sete (15%) náusea e três (19%) tiveram vômito. Na PC pós-quimioterapia 12 (67%) referiram tontura, um (6%) náusea e quatro (25%) tiveram vômito.

Cinco (31%) dos pacientes que tiveram náusea e vômito na quimioterapia, quatro destes referiram tontura na PC pré-quimioterapia e na PC pós-quimioterapia além da tontura tiveram vômito (Tabela 7).

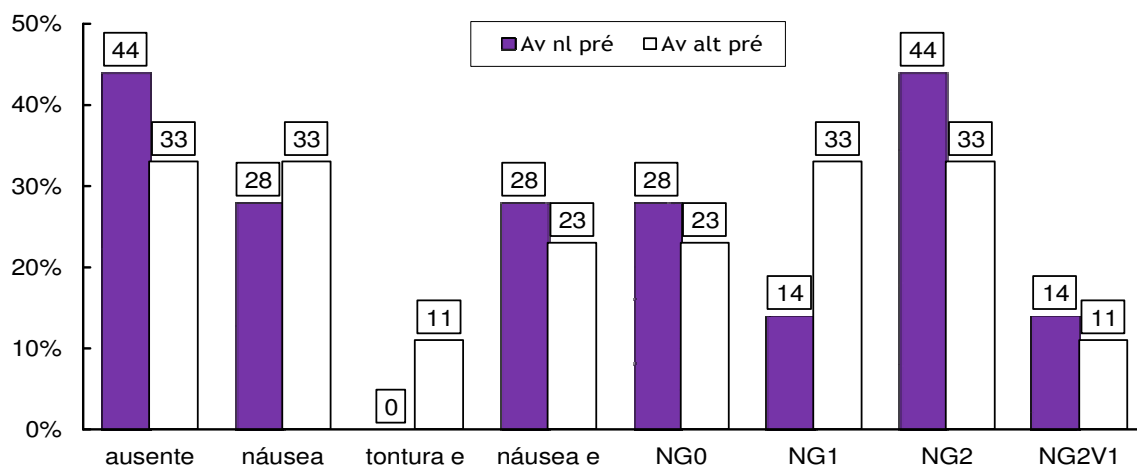
Tabela 7. Tontura e sintomas neurovegetativos apresentados durante a prova calórica (PC) e durante o tratamento quimioterápico (Qt) na população estudada de acordo com o resultado da avaliação vestibular à prova calórica.

PC Pré Qt			Sintomas Pós Qt		PC Pós Qt		
Sintomas	Escore	Resultados	Sintomas	Escore	Sintomas	Escore	Resultados
ausente	0	NL	ausente	0	ausente	0	NL
ausente	0	NL	ausente	0	ausente	0	HIPO BILAT
tontura	1	NL	ausente	0	tontura	1	HIPER UNILAT
ausente	0	HIPO UNILAT	ausente	0	ausente	0	HIPO UNILAT
tontura	1	PD=28%	náusea	NG1	tontura	1	PD=20%
tontura	1	NL	náusea	NG1	tontura	1	NL
tontura	1	PD=27%	náusea	NG2	tontura	1	PD=18%
tontura	1	NL	náusea	NG2	tontura	1	PL = 67%
tontura	1	PL=26%	náusea	NG1	tontura	1	PL=22%
tontura e náusea	3	NL	náusea	NG2	tontura	1	PL=32%
tontura	1	PD=20%	tontura e náusea	NG1	ausente	0	HIPO BILAT
tontura	1	NL	náusea e vômito	NG2	tontura e vômito	6	PD=38%
tontura	1	PL=30%	náusea e vômito	NG2	tontura e vômito	6	HIPER BILAT
tontura	1	NL	náusea e vômito	NG2VG1	tontura e vômito	6	PL=22%
tontura e náusea	3	HIPER BILAT	náusea e vômito	NG2	tontura e vômito	6	PL=37%
tontura	1	HIPER BILAT	náusea e vômito	NG2VG1	tontura e náusea	4	HIPER UNILAT

Legenda: NG1: náusea Grau 1, NG2: náusea Grau 2, VG1: vômito Grau 1 (CTC v2.0)

Foram comparados os sintomas com avaliação vestibular prévia normal e alterada, dos 16 pacientes que participaram do monitoramento (Gráfico 2).

Gráfico 2. Distribuição percentual dos sintomas apresentados logo após a quimioterapia em pacientes com avaliação vestibular pré-normal e pré-alterada.



Legenda: NG1: náusea Grau 1, NG2: náusea Grau 2, VG1: vômito Grau 1 (CTC v2.0)

5. DISCUSSÃO

Considerando que o sofrimento do sistema vestibular como um dos potenciais efeitos colaterais do tratamento com derivados da platina, este trabalho teve como foco estudar a função vestibular de pacientes oncológicos, antes e após o tratamento com derivados da platina.

Sendo a tontura um sintoma subjetivo e inespecífico, exigindo um exame clínico detalhado para o diagnóstico (Yardley, 1994). Os inventários, como o DHI, poderiam contribuir para caracterizar os sintomas juntamente com os testes vestibulares (Nishino, 2013). Considerando que cerca de 20 a 30% da população mundial tem queixa de vertigem e em São Paulo a prevalência dessa queixa foi estabelecida em 42% (Bittar et al., 2013), esperávamos encontrar alterações ao DHI. Entretanto encontramos escores dentro da normalidade com exames vestibulares alterados em 100% dos pacientes pré-tratamento e em 81,3% dos pacientes pós-tratamento. Essa discrepância pode ser justificada pela característica dos pacientes desse estudo, que não estariam com suas atenções voltadas para a vertigem ou a tontura em consequência do embate causado pelo diagnóstico, pelo tratamento do câncer ou pela compensação labiríntica.

No presente estudo, as alterações vestibulares foram apontadas pela PC, enquanto os demais testes mostraram-se dentro da normalidade. Concordando com literatura que sugere a PC como sendo a parte mais informativa e importante da vestibulometria (Cheng et al., 2006). A PC é um procedimento que avalia cada labirinto separadamente e permite reconhecer o lado acometido e caracterizar a intensidade da lesão (Barros e Caovilla, 2012; Ganança e Ganança, 2013; Eza-Nuñez et al., 2014). Optamos pela irrigação com ar, por ser mais tolerável e se tratando de pacientes oncológicos tivemos a preocupação de causar menos desconforto sem comprometer os resultados da avaliação. Os estudos de Proctor (1977), Karlsen (1992), e Barros e Caovilla (2012) comprovam essa eficácia.

Mesmo com o cuidado de usar a estimulação com ar, a PC ainda foi responsável pelos sintomas eméticos encontrados. Na avaliação pré-tratamento 75% (36 de 48) referiram tontura e 20,8% (10 de 48) apresentaram sintomas eméticos e na avaliação pós-tratamento 75% (12 de 16) referiram tontura e 31,3% (5 de 16) apresentaram sintomas eméticos. Seria de suma importância pesquisar outros métodos que analisem o sistema vestibular com a mesma valia, provocando menos desconforto aos pacientes em tratamento do câncer. Eza-Nuñez et al. (2014) fizeram um comparativo entre a PC com água e o *Video Head Impulse Test* (vHIT) e encontraram resultados com baixa discrepância entre os dois procedimentos. Esse teste registra o deslocamento dos olhos em resposta à movimentação da cabeça e possibilita a comparação prévia, durante e após um evento.

Dos 16 pacientes pós-tratamento com resultados de alteração vestibular foram encontrados 50% hiporreflexia unilateral/predomínio labiríntico, 28,7% predomínio direcional, 7,1%, hiperreflexia unilateral, hiporreflexia bilateral 7,1% e 7,1% hiperreflexia bilateral. Portanto 14,2% apresentaram alteração bilateral, ou seja, a maioria não teve os dois labirintos igualmente afetados. Embora o esperado fosse encontrar alterações que afetassem os dois labirintos igualmente por se tratar de uma doença sistêmica, isto não se confirmou, mas vai de encontro com os achados por Kobayashi et al. (1987) que revelou um paciente com predomínio direcional e um com predomínio labiríntico. No trabalho de Black et al. (1982) os pacientes foram avaliados através dos testes de Autorrotação Cefálica e Posturografia estes testes de Autorrotação Cefálica não caracteriza o tipo de lesão e nem o lado lesado e a Posturografia não caracterizam o tipo de lesão (Ganança e Ganança, 2013). Vale ressaltar que não foram encontrados sinais de cupulolitíase e canalolitíase nos pacientes estudados.

Os pacientes que realizaram a avaliação completa (pré e pós-quimioterapia) foram divididos em dois grupos: GSM, sem mudança do resultado da PC e GAV com mudança da alteração da PC. Nesses grupos foram correlacionadas as doses de CDDP. De acordo com Teste Mann-Whitney não houve diferença

estatisticamente significativa, ou seja, a exposição à droga foi fator de risco, independente da dose. Concordando com o estudo de Kobayashi et al. (1987), no qual observaram que as alterações vestibulares não tiveram relação com a dose de CDDP. Nos estudos de Kitsigianis et al. (1988) e Myers et al. (1993) apesar de encontrarem alterações vestibulares em pacientes tratados com CDDP esse dado não foi levantado. Entretanto, é importante ressaltar que 43,7% dos tratados com CDDP, e 50% da amostra que realizou a avaliação após o tratamento, sofreram algum tipo de mudança nos resultados da PC, alertando para necessidade de se fazer o monitoramento vestibular dos pacientes tratados com derivados da platina, especialmente a CDDP, independente da dose.

Os sintomas eméticos estão entre os efeitos mais frequentes da quimioterapia antineoplásica, afetando cerca 60% dos pacientes (Ballatori e Roila, 2003; Haiderali et al., 2011). Diante disso, houve interesse em investigar se pacientes com alteração vestibular pré-tratamento sofreriam sintomas eméticos mais exacerbados durante a quimioterapia. Esse fato não foi confirmado, independente do mecanismo disparador dos sintomas, considerando-se que alguns pacientes se mostraram susceptíveis a apresentar sintomas eméticos em ambas as situações. Black et al. (1982) também observaram que os sintomas eméticos não tinham correlação com a vestibulotoxicidade. Entretanto, verificamos que os pacientes que referiram sintomas eméticos durante os ciclos de quimioterapia foram aqueles que manifestaram maior desconforto na PC, independente da dose de quimioterapia ou da alteração vestibular.

Quanto aos resultados da avaliação vestibular relacionados aos grupos de estágio clínico do tumor, observamos que estágio indicando dimensão e extensão menor do tumor apresentou exame vestibular dentro da normalidade e estágio indicando dimensão e extensão maior do tumor apresentou exame vestibular alterado. Embora essa amostra seja muito pequena, esses dados precisariam ser correlacionados com outros achados na história clínica.

Considerando que 50% da nossa casuística não aceitou realizar a segunda avaliação faz-se necessários novos procedimentos para viabilizar a monitorização

de pacientes que são submetidos ao tratamento oncológico, como por exemplo o v-HIT.

A constatação precoce de sinais e sintomas vestibulares causados pelo uso dos derivados da platina através da monitorização podem ser a melhor maneira de evitar consequências indesejáveis na qualidade de vida dos pacientes oncológicos (Lheureux e Penaloza, 2004). Uma vez que esses efeitos não possam ser evitados, existem estratégias que podem minimizar esse impacto. Uma das alternativas seria a reabilitação vestibular (RV), que é um dos métodos de tratamento com muitos resultados favoráveis. Dependendo do tipo de alteração encontrada pós-tratamento quimioterápico a RV pode ser eficaz para melhora da qualidade de vida do paciente.

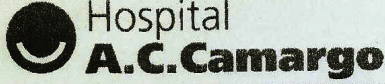
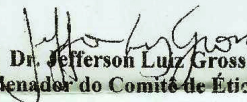
6. CONCLUSÕES

O aparecimento de alteração vestibular ou a modificação do quadro vestibular ocorreu em 50% dos pacientes oncológicos tratados com derivados da platina.

O sinal mais frequente de alteração nos testes vestibulares foi o predomínio labiríntico na prova calórica, sem sintomas vestibulares evidentes nestes pacientes.

As alterações vestibulares preexistentes não exacerbaram os sintomas eméticos durante a quimioterapia.

Anexo A. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente.

 <p>Hospital A.C. Camargo Centro de Tratamento, Ensino e Pesquisa em Câncer</p> <p>São Paulo, 24 de Maio de 2010.</p> <p>À Ega. Patrícia Helena Pecora Liberman</p> <p>Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1380/10 "A influência de drogas derivadas da platina nas funções auditivas e vestibulares".</p> <p>Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo SP, em sua última reunião de 11/05/2010, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 13/04/2010, aprovaram a realização do projeto em referência, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, o Questionário para Avaliação do Handicap Auditivo em Adultos (Adaptação de ALMEIDA, 1998) e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos; ➤ Termo de Compromisso do Pesquisador com as Resoluções do Conselho Nacional de Saúde; ➤ Declaração sobre os Dados Coletados, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas; ➤ Declaração sobre o Plano de Recrutamento dos Sujeitos de Pesquisa, Circunstâncias e Responsáveis pela Obtenção do TCLE; ➤ Orçamento Financeiro Detalhado; ➤ Declaração de Infra-Estrutura e Instalações; ➤ Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Audiologia; ➤ Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Oncologia Clínica; ➤ Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia. <p>Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas à assistente do CEP dentro de 6 meses.</p> <p>Atenciosamente,</p> <p style="text-align: center;"> Dr. Jefferson Luiz Gross 1º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa</p>	<p style="text-align: center;">Comitê de Ética em Pesquisa - CEP</p> <p style="text-align: right;">1/1</p> <hr/> <p style="text-align: center;">Fundação Antonio Prudente – CNPJ/MF N.º 0.961.968/0001-06 Rua Prof. Antônio Prudente, 211 – Liberdade – São Paulo, SP – 01509-900 Telefone: (11) 2189-5000 www.accamargo.org.br</p>
--	--

Anexo B. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.



APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 27/03/2013, APROVOU o Protocolo de Pesquisa nº 10.4/13 intitulado: "A INFLUÊNCIA DAS DROGAS DERIVADAS DA PLATINA NA FUNÇÃO VESTIBULAR: A CONTRIBUIÇÃO DA VECTO-ELETRONISTAGMOGRAFIA COMPUTADORIZADA E DO INVENTÁRIO DE AUTO-AVALIAÇÃO NA IDENTIFICAÇÃO DA VESTIBULOTOXICIDADE DOS DERIVADOS DA PLATINA" apresentado pelo Departamento de OFTALMOLOGIA E OTORRINOLARINGOLOGIA

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Maria Valéria S Goffi Gomez

Pesquisador (a) Executante: Sandra Deutschman

CEP-FMUSP, 28 de Março de 2013.



Prof. Dr. Paulo Eurípedes Marchiori
Vice-Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo C. Termo de Consentimento e Livre Esclarecimento.

Hospital A C Camargo

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: *A influência das drogas derivadas da platina na função vestibular.*

Os derivados da platina podem apresentar alterações no sistema auditivo (perda auditiva, zumbido ou tontura).

Este é um estudo que irá coletar informações sobre a presença de vertigem (um tipo de tontura) que pode acontecer durante o tratamento de câncer. Todos os testes fazem parte da rotina de indivíduos que apresentem queixa de vertigem.

Não há riscos significativos em nenhum dos testes usados neste estudo, além daqueles associados com a rotina da avaliação do funcionamento do labirinto. Alguns testes podem ser cansativos ou causar tontura ou enjoo que podem durar alguns minutos.

Não há benefícios diretos a você, mas se durante o estudo identificarmos que você pode apresentar alguma alteração no funcionamento do labirinto, você será encaminhado ao seu médico ou ao médico otorrinolaringologista para que sejam tomadas as condutas e tratamentos necessários.

Ao final do estudo, poderemos ajudar outras pessoas ao conhecer quais são as consequências do tratamento do câncer sobre o labirinto.

Você é livre para escolher não participar deste estudo. Sua escolha não afeta o seguimento dos atendimentos que você recebe e que receberá.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Tanto os seus dados pessoais como os resultados dos testes desta pesquisa somente serão divulgados para fins didáticos e científicos. O seu nome e qualquer característica sua que o identifique serão mantidos em sigilo.

Atesto que compreendi o que foi exposto, e aceito a participação neste estudo. Compreendo que os dados serão utilizados para fins científicos e que poderei abandonar o estudo a qualquer momento, o que não prejudicará de nenhuma forma o andamento do meu tratamento. Havendo qualquer dúvida durante ou após a realização da pesquisa deverei entrar em contato com o setor de Audiologia do Hospital AC Camargo, e procurar a fonoaudióloga Patrícia Helena Pecora Liberman e/ou Sandra Maria Deutschmann, através dos telefones: 2189-5123 ou 2189-5124.

NOME: _____ REGISTRO: _____
 SEXO: M () F () DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____ IDADE: ____
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE N°: _____
 ENDEREÇO: _____
 CIDADE: _____ ESTADO: _____ CEP: _____
 FONE: (____) _____ CELULAR: (____) _____

Assinatura do Paciente

Assinatura do Investigador

Anexo D. Dizziness Handicap Inventory Brasileiro (DHI) (Jacobson e Newman, 1990).

		SIM (4)	NÃO (0)	ÀS VEZES (2)
Física	01. Olhar para cima piora sua tontura?			
Emocional	02. Você se sente frustrado(a) devido a sua tontura?			
Funcional	03. Você restringe suas viagens de trabalho ou lazer por causa da tontura?			
Física	04. Andar pelo corredor de um supermercado piora a sua tontura?			
Funcional	05. Devido a sua tontura, você tem dificuldade ao deitar-se ou levantar-se da cama?			
Funcional	06. Sua tontura restringe significativamente sua participação em atividades sociais tais como: sair para jantar, ir ao cinema, dançar ou ir a festas?			
Funcional	07. Devido a sua tontura, você tem dificuldade para ler?			
Física	08. Sua tontura piora quando você realiza atividades mais difíceis como esportes, dançar, trabalhar em atividades domésticas tais como varrer e guardar a louça?			
Emocional	09. Devido a sua tontura, você tem medo de sair de casa sem ter alguém que o acompanhe?			
Emocional	10. Devido a sua tontura, você se sente envergonhado na presença de outras pessoas?			
Física	11. Movimentos rápidos da sua cabeça pioram a sua tontura?			
Funcional	12. Devido a sua tontura, você evita lugares altos?			
Física	13. Virar-se na cama piora a sua tontura?			
Funcional	14. Devido a sua tontura, é difícil para você realizar trabalhos domésticos pesados ou cuidar do quintal?			
Emocional	15. Por causa da sua tontura, você teme que as pessoas achem que você está drogado(a) ou bêbado(a)?			
Funcional	16. Devido a sua tontura é difícil para você sair para caminhar sem ajuda?			
Física	17. Caminhar na calçada piora a sua tontura?			
Emocional	18. Devido a sua tontura, é difícil para você se concentrar?			
Funcional	19. Devido a sua tontura, é difícil para você andar pela casa no escuro?			
Emocional	20. Devido a sua tontura, você tem medo de ficar em casa sozinho(a)?			
Emocional	21. Devido a sua tontura, você se sente incapacitado?			
Emocional	22. Sua tontura prejudica suas relações com membros de sua família ou amigos?			
Emocional	23. Devido a sua tontura, você está deprimido?			
Funcional	24. Sua tontura interfere em seu trabalho ou responsabilidades em casa?			
Física	25. Inclinar-se piora a sua tontura?			

Anexo E. Questionário para a descrição de sintomas eméticos e tontura durante a quimioterapia e avaliação vestibular referida pelo paciente.

Nome: _____ RG: _____

Avaliação Vestibular

Pré-tratamento

Sintomas apresentados durante a avaliação vestibular

SINTOMAS	ESCORE
Nenhum	0
Sentiu tontura em 1 prova	1
Sentiu tontura em 2 provas	2
Sentiu tontura e apresentou náusea em 1 prova	3
Sentiu tontura e apresentou náusea em 2 provas	4
Vômitos	5

Pós-tratamento

Sintomas apresentados durante a avaliação vestibular

SINTOMAS	ESCORE
Nenhum	0
Sentiu tontura em 1 prova	1
Sentiu tontura em 2 provas	2
Sentiu tontura e apresentou náusea em 1 prova	3
Sentiu tontura e apresentou náusea em 2 provas	4
Vômitos	5

Sintomas apresentados após o ciclo de quimioterapia

SINTOMAS	ESCORE
Nenhum	0
Tontura	1
Náusea	2
Vômitos	3
Tontura e náusea	4
Náusea e vômitos	5
Tontura e vômitos	6
Tontura, náusea e vômito	7

7. REFERÊNCIAS

Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Departamento de Otorrinolaringologia da Associação Médica Brasileira. *Resolução do Departamento de otoneurologia da ABORLCCF*. 2012.

Ali I, Wani WA, Saleem K, Haque A. Platinum compounds: a hope for future cancer chemotherapy. *Anticancer Agents Med Chem*. 2013 Feb;13(2):296-306.

American Academy of Audiology. Position Statement and Clinical Practice Guidelines: Ototoxicity Monitoring. October 2009.

Ballatori E, Roila F. Impact of Nausea and Vomiting on Quality of Life in Cancer Patients During Chemotherapy. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2003;1:46.

Barros AC e Caovilla HH. Do nistagmo às provas calóricas com ar e com água. *Braz. j. otorhinolaryngol.* [online]. 2012, vol.78, n.4, pp. 120-125. ISSN 1808-8694.

Bento RF, Miniti A, Marone SAM. Doenças do ouvido interno. In: Tratado de otologia, *Fundação Otorrinolaringologia, Fapesp*. São Paulo: Edusp; 1998. p. 266-74.

Bittar RSM, Oiticica J, Bottino MC, Ganança FF, Dimitrov R. Estudo epidemiológico populacional da prevalência de tontura na cidade de São Paulo. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 2013, 79(6), 688-698.

Black FO, Myers EN, Schramm VL, Johnson J, Sigler B, Thearle PB, Burns DS. Cisplatin vestibular ototoxicity: preliminary report. *Laryngoscope*, 1982. 92(12):1363-8.

Black FO, Pesznecker SC. Vestibular ototoxicity. Clinical considerations. *Otolaryngol Clin North Am*. 1993 Oct;26(5):713-36.

Borison HL, Wang SC: Physiology and pharmacology of vomiting. *Pharmacol.Rev* 1953; 5:193-230.

Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *TNM: classificação de tumores malignos*. Tradução de (Ana Lúcia Amaral Eisenberg). 6a ed. Rio de Janeiro; 2004.

de Castria TB, da Silva EM, Gois AF, Riera R. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 16;8.

Castro ASO, Gazzola JM, Natour J, Ganança FF. Versão brasileira do dizziness handicap inventory. *Pró-Fono Rev Atual Cient.* 2007; 19(1):97-104.

Cheng PW, Liu SH, Young YH, Lin-Shiau SY. D-Methionine attenuated cisplatin induced vestibulotoxicity through altering ATPase activities and oxidative stress in guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2006 Sep 1;215(2):228-36.

Cianfrone G, Pentangelo D, Cianfrone F, Mazzei F, Turchetta R, Orlando MP, Altissimi G. Pharmacological drugs inducing ototoxicity, vestibular symptoms and tinnitus: a reasoned and updated guide. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011 Jun;15(6):601-36.

Common Terminology Criteria [on-line]. Version 2.0 [publish 30 Apr. 1999]. Available from: ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf

Dammeyer P, Hellberg V, Wallin I, Laurell G, Shoshan M, Ehrsson H, Arnér ES, Kirkegaard M. Cisplatin and oxaliplatin are toxic to cochlear outer hair cells and both target thioredoxin reductase in organ of Corti cultures. *Acta Otolaryngol.* 2014 May;134(5):448-54.

Ding D, Wang J, Salvi RJ. Early damage in the chinchilla vestibular sensory epithelium from carboplatin. *Audiol Neurootol.* 1997 May- Jun;2(3):155-67.

Ding L, McFadden SL, Salvi RJ. Calpain immunoreactivity and morphological damage in chinchilla inner ears after carboplatin. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2002 Mar;3(1):68-79.

Ding D, Allman BL, Salvi R. Review: ototoxic characteristics of platinum antitumor drugs. *Anat Rec (Hoboken).* 2012 Nov;295(11):1851-67.

Enloe LJ, Shields RK. Evaluation of health-related quality of life in individuals with vestibular disease using disease-specific and general outcome measures. *Phys Ther.* 1997 Sep;77(9):890-903.

Eza-Nuñez P, Fariñas-Alvarez C, Perez-Fernandez N. The caloric test and the video head-impulse test in patients with vertigo. *Int Adv Otol.* 2014; 10(2): 144-9.

Fielder H, Denholm SW, Lyons RA, Fielder CP. Measurement of health status in patients with vertigo. *Clin. Otolaryngol.*, apr. 1996. v. 21, n. 2, p. 124-126.

Ganança CF, Ganança FF. Semiologia Vestibular. In: Zeigelboim BS, Jurkiewicz AL, editores. *Multidisciplinaridade na Otoneurologia.* Roca, 2013. Cap 3 p 97-109.

Ganança FF, Perracini MR, Ganança CF. Reabilitação dos distúrbios do equilíbrio corporal. In: Ganança FF, editor. *Vertigem: abordagens diagnósticas e terapêuticas.* São Paulo: Lemos, 2002. p.16.

Ganança MM, Caovilla HH., Fukuda YF, Munhoz MSL. *Tratado de Otorrinolaringologia: Eletronistagmografia no Diagnóstico Otoneurológico*. Rocco, 1994. Cap 25 p 827-833.

Haiderali A, Menditto L, Good M, Teitelbaum A, Wegner J. Impact on daily functioning and indirect/direct costs associated with chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in a U.S. population. *Support Care Cancer*. 2011 Jun;19(6):843-51.

Handelsman JA, Dawn Konrad-Martin D. Monitoring ototoxic changes in auditory and vestibular systems. *Sponsored by. Special Interest Division 6*. [internet] 2005 Nov. Available from: http://www.ncrar.research.va.gov/aboutus/Staff/Documents/ototoxic_changes.pdf.

Hellberg V., Wallin I, Eriksson S, Hernlund E, Jerremalm E, Berndtsson M, Eksborg S, Arnér E. S. J., Shoshan M, Ehrsson H, Laurell G. Cisplatin and oxaliplatin toxicity: importance of cochlear kinetics as a determinant for ototoxicity. *J Natl Cancer Inst.*, 2009. January 7; 101(1): 37–47.

Instituto Nacional de Câncer (Brasil). ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. *Instituto Nacional de Câncer*. 2011. Rio de Janeiro.

International Union Against Cancer. TNM classification of malignant tumours. Sobin L.H, Gospoda- Rowicz MK. *Wittekind Ch.* (Ed.). 7th ed. Chichester: Wiley-Blackwell, 2010. 310 p.

Jacobson GP, Newman CW. The development of the dizziness handicap inventory. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, Chicago (US), apr. 1990. v.116. n. 4, p. 424-27.

Jacobson GP, Newman CW, Hunter, Balzer GK.. Balance function test correlates of the dizziness handicap inventory. *J. Am. Acad. Audiol.*, Hamilton (CA), oct.1991. v. 2, n. 4, p.253-260.

Jardim M, Assencio-Ferreira VJ. Identificadores sintomatológicos da síndrome vestibular periférica. *Rev CEFAC* 2002;4:207-212.

Karlsen E, Mikhall HH, Norris CW, Hassanein RS. Comparison of responses to air, water and closed loop caloric irrigations. *J Speech Hear Res* 1992;35:186-91.

Kitsigianis GA, O'Leary DP, Davis LL. Vestibular autorotation testing of cisplatin chemotherapy patients. *Adv Otorhinolaryngol.* 1988;42:250-3.

Kobayashi H, Ohashi N, Watanabe Y, Mizukoshi K. Clinical features of cisplatin vestibulotoxicity and hearing loss. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1987. 49(2):67-72.

Lheureux P, Penalzoza A. Ototoxicity-related dysequilibrium. *J Pharm Belg.* 2004;59(3):83-90.

McKeage MJ. Comparative adverse effect profiles of platinum drugs. *Drug Safety.* 1995;13(4):228–244.

Moreira DA, Bohlsen YA, Momensohn-Santos TM, Cherubini AA. Estudo do handicap de tontura, associada ou não ao sintoma zumbido. *Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia.* 2006;10(4):270-7.

Mount RJ, Takeno S, Wake M, Harrison RV. Carboplatin ototoxicity in the chinchilla: lesions of the vestibular sensory epithelium. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1995;519:60-5.

Myers SF, Blakley BW, Schwan S. Is cis-platinum vestibulotoxic? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993 Apr;108(4):322-8

Nakayama M, Riggs LC, Matz GJ. Quantitative study of vestibulotoxicity induced by gentamicin or cisplatin in the guinea pig. *Laryngoscope.* 1996 Feb;106(2 Pt1):162-7.

Nishino LK, Ganança CF Manso A, Campos CAH, Korn GP. Reabilitação vestibular personalizada: levantamento de prontuários dos pacientes atendidos no ambulatório de otoneurologia da I.S.C.M.S.P.. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia.* 2005; 71(4), 440-447.

Nishino LK . Semiologia do exame vestibular. In: Campiotto AR, Levy CCAC, Redondo MC, Anelli W, editores. *Novo Tratado de Fonoaudiologia.* 3a ed. São Paulo: Manole; 2013, v. 1, p. 213-221.

Oliveira JAA, Cicilini GA, Souza ML, Andrade MH. Efeitos do quinino isolado e associado a antibióticos labirintotóxicos na estrutura e função labiríntica. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia.* 1982. v.48, p. 15-30.

Oncoguia [on line] 2015 [cadastro e atualização: 12/06/2015]. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/sistema-tnm/4801/725/>

Pedalini MEB, Cruz OLM, Bensadon RL. Aspectos audiológicos na radioterapia, na quimioterapia em tumores do ângulo ponto cerebelar. In: Carrara-Angelis E, Fúria CLB, Mourão LF, Kowalski LP, editores. *Atuação da fonoaudiologia no câncer de cabeça e pescoço.* São Paulo: Lovise; 2000. p.273-82.

Proctor LR. Air caloric test: irrigation technique. *Laryngoscope.* 1977;87(8):1383-90.

Pulido JZ, Aleixo B. Antieméticos em Oncologia. *Rev. Bras. Oncologia Clínica.* 2004. v. 1, n.3, p. 35-40.

Rademaker-Lakhai, Mirjam C, Lot Z, Paul B., Jos B, Yvonne S, Nico Z., Jan S: Relationship between cisplatin administration and development of ototoxicity. *J Clin Oncol*, 2006. Feb 20;24(6):918-24.

Rabik CA, Dolan ME. Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer Treat Rev*, 2007. 33(1):9–23.

Rybak LP and Gregory JM. Effects of toxic agents. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 2nd ed. St. Louis; 1993. Chap. 165, p.1.

Rybak LP. Ototoxicity and antineoplastic drugs. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1999. 7:239-43.

Rybak LP. Vestibular and auditory ototoxicity. In: Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, Richardson MA, Robins TK, Tomas JR, editors. *Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 5th ed. Mosby;2010;154:2169-78.

Schacht J, Talaska AE, Rybak LP. Cisplatin and aminoglycoside antibiotics: hearing loss and its prevention. *Anat Rec (Hoboken)*. 2012 Nov;295(11):1837-50. doi: 10.1002/ar.22578. Epub 2012 Oct 8.

Schaefer SD, Wright CG, Post JD, Frenkel EP. Cis-platinum vestibular toxicity. *Cancer*, 1981. Mar 1;47(5):857-9.

Tian CJ, Kim YJ, Kim SW, Lim HJ, Kim YS, Choung YH. A combination of cilostazol and Ginkgo biloba extract protects against cisplatin-induced Cochleo-vestibular dysfunction by inhibiting the mitochondrial apoptotic and ERK pathways. *Cell Death Dis*. 2013 Feb 21;4:e509.

Union for International Cancer Control [on-line]. UICC 7nd ed 2010. Available from: <http://www.uicc.org/>

Weatherly RA, Owens JJ, Catlin FI, Mahoney DH. Cis-platinum ototoxicity in children. *Laryngoscope*. 1991 Sep;101(9):917-24.

Wright CG, Schaefer SD. Inner ear histopathology in patients treated with cis-platinum. *Laryngoscope*. 1982 Dec;92(12):1408-13.

WHOQOL Group (1994). Development of the WHOQOL: Rationale and current status. *International Journal of Mental Health*, 23(3), 28.

Yardley L. Prediction of handicap and emotional distress in patients with recurrent vertigo: symptoms, coping strategies, control beliefs and reciprocal causation. *Soc Sci Med*. 1994 Aug;39(4):573-81.

Zurr CL, Simis YJ, Landsdaal PE, Rasch CR, Tange RA, Balm AJ, Dreschler WA. Audiometric patterns in ototoxicity of intra-arterial cisplatin chemoradiation in

patients with locally advanced head and neck cancer. *Audiol Neurotol.* 2006. v.11, n.5, p.318-330.