

# Utilização do Pantotenato de Cálcio na Prevenção da Ototoxicidade Causada pela Cisplatina.

Artigo original

Artigo recebido em 10/12/2007

Aprovado em 12/02/2008

*The use of Calcium pantothenate for cisplatin ototoxicity*

Godofredo Campos Borges<sup>1</sup>, Regina Helena Montanari Borges<sup>2</sup>, Gilson Luchesi Delgado<sup>3</sup>, Luiz Antonio Pires<sup>4</sup>, Gabriela Figueiras Sales<sup>5</sup>, Otacílio de Carvalho Lopes Filho<sup>6</sup>

1) Assistente Doutor da Disciplina de Otorrinolaringologia da PUC-SP

2) Mestre em Distúrbios da Comunicação pela PUC-SP

3) Professor Titular da Disciplina de Oncologia da PUC-SP

4) Oncologista do Ambulatório de Oncologia do Conjunto Hospitalar de Sorocaba

5) Oncologista do Ambulatório de Oncologia do Conjunto Hospitalar de Sorocaba

6) Professor Titular da Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Instituição: Trabalho realizado no Centro de Ciências Médicas e Biológicas da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo em conjunto com a Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Santa Casa de Sorocaba

Endereço de correspondência: Praça José Ermírio de Moraes, 290, Sorocaba - São Paulo

## RESUMO

A cisplatina é um quimioterápico utilizado que apresenta como efeitos colaterais principais nefrotoxicidade, mielossupressão, neuropatia periférica e ototoxicidade. A ototoxicidade é sensorineural, bilateral, irreversível e inicia-se pelas frequências altas. Objetivo: avaliar a eficácia do pantotenato de cálcio na dose de 350 mg/dia na prevenção ou atenuação da ototoxicidade induzida pela cisplatina. Material e métodos: Foram avaliados 18 pacientes divididos em dois grupos: Grupo controle - seis pacientes que receberam cisplatina durante a quimioterapia e Grupo estudo - 12 doentes que receberam cisplatina e pantotenato de cálcio. A avaliação auditiva foi realizada através da audiometria tonal e na pesquisa das emissões otoacústicas produtos de distorção. A avaliação de cada grupo foi conduzida pelo número de orelhas. Resultados: Observou-se na audiometria tonal seis orelhas alteradas no grupo controle (50%) e quatro orelhas alteradas no grupo estudo (17,67%), teste de Fisher  $p=0,04592$  (significativo  $p \leq 0,05$ ). Na pesquisa das emissões otoacústicas produtos de distorção foram encontradas sete orelhas alteradas no grupo estudo (58,33%) e 3 orelhas alteradas no grupo controle (12,5%), teste de Fisher  $p=0,006865$  (significativo  $p \leq 0,05$ ). Conclusão: Baseado nos resultados obtidos pode-se concluir que a cisplatina atenua a ototoxicidade induzida pela cisplatina.

**Descritores:** Ototoxicidade, Cisplatina, Ácido Pantotênico

## ABSTRACT

Cisplatin is a chemotherapeutic agent commonly used and its main side effects are nephrotoxicity, myelosuppression, peripheral neurotoxicity, and ototoxicity. Considering these side effects, ototoxicity is sensorineural, bilateral, irreversible and starts off high frequency. Objective: to evaluate the efficiency of calcium pantothenate taken on a 350 mg/day dose to prevent or attenuate the ototoxicity induced by the cisplatin. Material and Methods: A total of 18 patients were evaluated. These were divided in two groups: Control group with six patients who took cisplatin during chemotherapy and Study group with 12 patients who took cisplatin and calcium pantothenate. The auditive evaluation was done with the help of the pure-tone audiometry and the distortion-product otoacoustic emissions. The evaluation of each group was done considering the numbers of ears. Results: The pure-tone audiometry indicated that in the control group six ears (50%) were altered and in the study group four ears were altered (17,76%), the Fisher test result  $p=0,04592$  (significant  $p \leq 0,05$ ). The distortion-product otoacoustic emissions test indicated that in the control group seven ears (58,33%) are altered and in control group 3 ears (12,5%) were altered, the Fisher test result  $p=0,006865$  (significant  $p \leq 0,05$ ). Conclusion: Based on the given results, the conclusion is that calcium pantothenate attenuates ototoxicity induced by cisplatin.

**Keywords:** Ototoxicity, Cisplatin, Pantothenic Acid

## INTRODUÇÃO

A cisplatina é um quimioterápico descoberto por Rosenberg (1965)<sup>1</sup> e utilizado inicialmente em seres humanos por Rossof (1972)<sup>2</sup>. Atualmente é utilizado com grande eficácia no tratamento de carcinoma testicular, de útero, de ovário, tumores ósseos, tumores pulmonares e tumores de cabeça e pescoço.

As maiores toxicidades relatadas com a utilização da cisplatina em seres humanos: disfunção renal, neuropatia periférica, perda auditiva sensorineural, mielossupressão, hipomagnesemia, náuseas e vômitos. Os efeitos mais importantes são a disfunção renal, neurotoxicidade e ototoxicidade por terem efeito acumulativo e em geral serem pouco reversíveis com o término de sua utilização.

A ototoxicidade da cisplatina foi inicialmente relatada por Rossof (1972)<sup>2</sup>, mas Lippman (1973)<sup>3</sup> foi o primeiro a realizar um estudo com todos os pacientes que utilizaram a cisplatina. Observou perda auditiva em 61,5% dos pacientes estudados, sendo a perda proporcional a dose acumulada. Na literatura a porcentagem de ototoxicidade causada pela cisplatina varia de 30 a 100%. A grande discrepância se deve aos métodos utilizados para a avaliação auditiva, critérios de perda auditiva e a quantidade acumulada da cisplatina. Borges (1998)<sup>4</sup>, em estudo de revisão de literatura, concluiu que a perda auditiva causada pela cisplatina é: sensorineural, bilateral, irreversível e com presença de platô na frequência de 8000 Hz. A perda auditiva inicialmente acomete as frequências altas, mas com o aumento da dose acumulada, pode atingir as frequências da fala.

Os achados histopatológicos em cobaias KOMUNE et al. (1981)<sup>5</sup> LAURELL & BAGERR-SJÖBÄCK (1991)<sup>6</sup>, SAITO & ARAN (1994)<sup>7</sup>, LAUTERMANN et al. (1995)<sup>8</sup> e CIGES et al. (1996)<sup>9</sup> relataram perda das células ciliadas externas principalmente na espira basal da cóclea, com menor dano na espira média e apical. Os achados em seres humanos foram confirmados por STRAUSS et al. (1983)<sup>10</sup> e HINOJOSA et al. (1995)<sup>11</sup>.

A prevenção das toxicidades decorrentes da quimioterapia pela cisplatina vem sendo pesquisada em vários estudos. KOMUNE et al. (1981)<sup>5</sup> foram os primeiros a descreverem que a correta hidratação e sua infusão lenta, os efeitos nefrotóxicos e ototóxicos foram menores. BORGES (1998)<sup>4</sup>, em estudo de revisão de literatura sobre drogas utilizadas na prevenção da cisplatina (amifostina, tiosulfato de sódio, dietilditiocarbamato, fosmomicina, lazaroídeos, gluconato de cálcio, d-metione) concluiu não haver drogas com bons efeitos de prevenção em seres humanos.

CIGES et al. (1996)<sup>9</sup> utilizaram o ácido pantotênico e a co-enzima A e MARTINEZ et al. (1997)<sup>12</sup> utilizaram o ácido pantotênico, em cobaias, para a prevenção da ototoxicidade

induzida pela cisplatina. Observaram nesses estudos a ausência de alteração auditiva e das células ciliadas externas, quando o ácido pantotênico foi utilizado antes da administração da cisplatina. Nas cobaias, onde o ácido pantotênico foi utilizado após ocorrer alteração do potencial de ação do nervo auditivo, observaram em alguns animais a recuperação desse potencial. O ácido pantotênico, segundo GILMAN et al. (1990)<sup>13</sup>, é uma vitamina do complexo B, sendo componente da co-enzima A. O mecanismo de ação está relacionado com o mecanismo oxidativo dos carboidratos, glucogênese, síntese e degradação dos ácidos graxos e na síntese de hormônios esteróides. Geralmente é incluído em polivitamínicos sob a forma de pantotenato de cálcio, devido a sua solubilidade em água e a facilidade para a manipulação de cápsulas, sendo que 92,1% são transformados em ácido pantotênico após a absorção.

O objetivo desse estudo é avaliar, através da audiometria tonal e das emissões otoacústicas produtos de distorção, se a administração do pantotenato de cálcio na dose de 350 mg diária, durante a quimioterapia com a cisplatina, pode prevenir ou atenuar a ototoxicidade nesses pacientes.

## CASUÍSTICA E MÉTODO

Foi realizado um estudo randomizado e duplo-cego para avaliar a eficácia do uso do pantotenato de cálcio na prevenção da ototoxicidade causada pela cisplatina. O protocolo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências Médicas e Biológicas da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo. Foram estudados pacientes portadores de neoplasia maligna que necessitaram de cisplatina no tratamento quimioterápico e que aceitaram participar do estudo. Todos os pacientes receberam informações sobre o estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

A randomização do estudo foi realizada por sorteio pelo médico oncologista responsável pelo ambulatório de oncologia, respeitando a proporção de dois pacientes para o grupo estudo e um paciente para o grupo controle. O otorrinolaringologista e a fonoaudióloga não souberam quais os doentes que fizeram uso do pantotenato de cálcio e os oncologistas não sabiam dos resultados auditivos até o encerramento do estudo.

A população pesquisada foi de doentes provenientes do ambulatório de oncologia do Conjunto Hospitalar de Sorocaba. A avaliação otorrinolaringológica e audiológica foi realizada, pelos mesmos profissionais e sempre com os mesmos equipamentos, em consultório privado.

O pantotenato de cálcio foi manipulado em farmácia especializada na cidade de Sorocaba. O pantotenato de cálcio

utilizado foi produzido pela mesma indústria química e pertencia ao mesmo lote. Foram confeccionadas embalagens com 30 cápsulas de 350 mg com prazo de validade de 18 meses. Os pacientes foram orientados a ingerir a medicação após a alimentação pela manhã.

Os pacientes foram submetidos inicialmente a anamnese e avaliação otorrinolaringológica para avaliar o histórico otológico e auditivo. Após essa fase, foram submetidos a imitancimetria e a pesquisa do reflexo do músculo do estribo, sendo que o encontro de alguma alteração foi motivo de exclusão do estudo. Os pacientes que estavam aptos para participarem do estudo foram submetidos à avaliação audiológica que constava de: audiometria tonal limiar, teste de reconhecimento de fala e a pesquisa das emissões otoacústicas produtos de distorção antes do início do tratamento, antes de cada novo ciclo da droga e após 30 dias do término da quimioterapia.

Os equipamentos utilizados foram: Audiômetro Maico MA 41, Imitanciómetro MA 630 e ILO 292 para a pesquisa das emissões otoacústicas. Os exames audiométricos foram realizados em cabine acústica, e a imitancimetria e a pesquisa das emissões otoacústicas foram realizadas em local silencioso. Os equipamentos estavam em perfeito estado de funcionamento e calibrados conforme as normas vigentes.

A audiometria tonal foi realizada nas frequências de 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000 e 8000 Hz. As emissões otoacústicas produtos de distorção foram realizadas nas frequências de 800 a 8000 Hz, mas para o estudo estatístico foram consideradas as frequências entre 1000 e 6000 Hz, devido a ausência de resposta em 8000 Hz em mais de 60% das orelhas estudadas.

Os critérios de Inclusão foram: 1-Pacientes portadores de neoplasia maligna e que realizaram quimioterapia com cisplatina isoladamente ou com outras drogas não potencialmente ototóxicas. 2-Pacientes sem irradiação prévia na região de cabeça e pescoço. 3-Pacientes com níveis adequados de albumina, hematócrito, hemoglobina, função renal e hepática. 4-Idade maior que 18 anos e inferior a 65 anos. 5-Timpanometria inicial normal (curva tipo An) e pesquisa do reflexo do músculo de estribo normal. 6-Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado.

Foram avaliados 49 pacientes, entre outubro de 2000 a janeiro de 2002, sendo 28 homens e 21 mulheres com idade média de 45,7 anos (25,2 a 69,3). Foram realizadas 122 avaliações auditivas nesse período, com média de 2,49 exames por paciente. Desse total de pacientes 32 iniciaram o estudo fazendo uso do pantotenato de cálcio concomitante à quimioterapia com a cisplatina (grupo estudo) e 17 foram randomizados para o grupo que não utilizaram o pantotenato (grupo controle).

Dos 49 pacientes estudados inicialmente: dez faleceram antes do término das sessões previstas de quimioterapia, nove mudaram de protocolo quimioterápico, sete abandonaram o tratamento e cinco foram excluídos por não utilizarem corretamente o pantotenato de cálcio. Dos 18 pacientes que completaram o estudo seis estavam no grupo controle e 12 no grupo estudo. Os tipos de neoplasias foram: carcinoma brônquico, de pulmão, de útero, de laringe, de esôfago e de ovário. Foram utilizados os seguintes quimioterápicos associados: 5-Fluorouracil, Navelbine, Metotrexate e Ciclofosfamida.

Os resultados obtidos foram avaliados comparando os resultados obtidos antes da quimioterapia com a cisplatina e após o seu término para cada orelha. O critério para identificar a piora dos limiares através da audiometria tonal entre o exame inicial e foram os mesmos preconizados pela American Speech-Language-Hearing-Association (ASHA) em 1994, isto é, piora de 15 dB NA em uma frequência ou de 10 dB em duas frequências consecutivas. Na análise das emissões otoacústicas produtos de distorção foi considerado como alteração a piora de 5 dB NPS em duas frequências consecutivas.

A análise estatística foi realizada sobre a orientação da Disciplina de Estatística do Centro de Ciências Médicas e Biológicas da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo – Faculdade de Medicina de Sorocaba.

## RESULTADOS

No grupo controle havia quatro homens e duas mulheres, sendo a média de idade foi de 54,1 anos (40,4 a 64,3). A média de sessões de quimioterapia foi de 4,16 (duas a sete sessões). A dose média de cisplatina por sessão de quimioterapia foi de 91,66 mg/m<sup>2</sup> (30 a 180 mg/m<sup>2</sup>) e a dose média total 308,33 mg/m<sup>2</sup> (120 a 600 mg/m<sup>2</sup>). Na Tabela 1 encontra-se o resultado encontrado no grupo controle com a audiometria tonal e na Tabela 2 encontra-se o resultado das emissões otoacústicas produtos de distorção.

No grupo estudo havia 12 pacientes sendo oito mulheres e quatro homens com idade média de 50,8 anos (45,8 a 60,9). A média de sessões de quimioterapia foi de 5,16 (três a sete sessões). A dose média de cisplatina por sessão de quimioterapia foi de 96,25 mg/m<sup>2</sup> (30 a 175 mg/m<sup>2</sup>) e a dose total acumulada foi de 425,83 mg/m<sup>2</sup> (120 a 1075 mg/m<sup>2</sup>). Na Tabela 3 encontra-se o resultado para o grupo estudo com a audiometria tonal e na Tabela 4 encontra-se o resultado das emissões otoacústicas produtos de distorção.

No grupo controle foram encontrados limiares auditivos na audiometria tonal iniciais piores que 25 dB NA em pelo menos uma frequência em cinco orelhas, sendo que em duas orelhas o limiar em 8000 Hz estava igual a 65 dB NA. No grupo estudo nove orelhas apresentavam limiares piores que 25 dB NA sendo que em três orelhas o limiar em 8000 Hz estava igual a 65 dB NA.

Tabela 1 - Grupo Controle: Resultados da Audiometria Tonal

Paciente		Audiometria Inicial								Audiometria Final							
		250	500	1k	2k	3k	4k	6k	8k	250	500	1k	2k	3k	4k	6k	8k
1	OD	20	15	10	20	10	25	25	30	30	25	15	20	15	35	35	50
	OE	20	10	10	20	40	45	35	40	20	20	20	25	45	55	45	50
2	OD	10	10	5	5	10	10	15	5	10	10	5	5	15	10	15	10
	OE	10	5	5	0	5	10	15	10	10	5	5	0	10	5	15	5
3	OD	30	20	15	15	15	30	40	35	25	20	20	20	25	35	50	55
	OE	30	15	20	20	20	30	45	65	25	10	15	25	25	40	45	60
4	OD	15	15	10	10	15	45	25	20	15	15	5	5	10	45	35	35
	OE	15	10	5	10	35	50	55	65	10	5	5	5	40	50	55	60
5	OD	10	5	5	0	0	15	15	15	15	20	15	15	15	30	55	70
	OE	0	5	0	-5	0	5	10	15	20	20	15	15	15	20	50	60
6	OD	10	10	5	10	10	20	20	20	10	5	0	10	10	20	15	15
	OE	5	5	5	10	10	20	15	15	10	5	5	15	10	15	10	20

OD: Orelha direita OE: Orelha esquerda

Tabela 2 - Grupo Controle: Resultados das EOAPD

Paciente		EOAPD Inicial								EOAPD Final							
		1k	1,5k	2k	2,5k	3k	4k	5k	6k	1k	1,5k	2k	2,5k	3k	4k	5k	6k
1	OD	7,4	3,2	-5,3	5,3	5,9	2,9	4,5	10,8	11,5	12,5	9,4	-2,1	X	-2,1	3,3	X
	OE	10,3	3,7	0,1	4,6	4	1,6	11,9	14,3	11,7	12,7	2,6	X	X	2,9	2,6	X
2	OD	5	4,7	-5	4,2	2,8	4,8	10,8	7,1	7,4	3,2	-5,3	3,3	6,9	2,9	11,5	10,8
	OE	10,5	6	X	X	1,6	3,5	11	14	10,3	3,7	-0,1	-4,6	4	1,6	11,9	14,3
3	OD	11,7	14,8	X	2	1,6	1,4	X	X	9,8	14,8	8	X	X	X	X	X
	OE	14	13,1	16,7	8,6	4,4	4,4	X	X	8,2	13,8	11,7	3	X	X	X	X
4	OD	X	6,4	6,1	1,1	-0,7	1,1	-3,7	X	X	4,4	2,5	-2,9	X	X	X	X
	OE	X	-2,3	X	X	X	X	X	X	X	4,7	4,3	1,3	X	X	X	X
5	OD	X	16	17,6	2,3	7	10	20,8	7	X	11,5	12,9	X	X	8,5	X	X
	OE	6,4	3	6,3	-2,9	0,7	7,6	21,3	7	X	16,2	13	X	5,5	8,8	X	X
6	OD	X	8,7	X	X	X	X	X	X	3,7	10,7	-2,5	X	-8,1	-4,3	1,5	X
	OE	X	X	X	X	X	X	1,5	X	X	X	X	X	-0,1	X	7,5	-3,0

EOAPD: Emissões Otoacústicas Produtos de Distorção OD: Orelha direita OE: Orelha esquerda

Tabela 3 - Grupo estudo: resultados da audiometria

Paciente		Audiometria Inicial								Audiometria Final							
		250	500	1k	2k	3k	4k	6k	8k	250	500	1k	2k	3k	4k	6k	8k
7	OD	15	10	5	20	15	15	15	45	15	5	0	15	10	10	15	40
	OE	15	10	0	5	15	15	20	65	15	10	10	10	15	15	20	60
8	OD	10	10	5	5	10	40	25	35	5	15	10	10	10	40	35	20
	OE	5	5	5	5	25	30	45	35	10	5	5	5	10	40	35	25
9	OD	20	15	5	10	5	15	10	20	20	10	5	20	5	20	25	55
	OE	15	15	5	10	5	10	15	15	20	10	5	15	5	5	20	30
10	OD	10	5	0	10	5	5	5	5	10	5	-5	10	10	10	5	10
	OE	5	0	0	5	5	5	5	10	10	5	0	5	5	10	10	0
11	OD	10	15	15	25	20	35	30	10	20	10	20	25	25	30	35	20
	OE	25	25	25	30	15	10	25	20	20	25	35	25	15	20	20	20
12	OD	20	20	15	0	15	35	40	35	15	10	5	5	15	40	50	50
	OE	20	20	15	10	40	35	40	40	20	15	10	5	40	40	45	55
13	OD	10	5	0	5	5	15	15	5	5	0	0	5	5	15	20	10
	OE	10	5	0	10	15	25	20	10	10	5	0	10	20	25	25	15
14	OD	10	10	5	10	10	10	15	20	15	15	5	5	5	10	20	5
	OE	10	5	0	10	10	10	25	30	2	10	5	0	5	15	30	30
15	OD	15	10	10	5	5	20	5	5	5	10	5	5	5	10	5	0
	OE	15	15	5	5	15	10	15	20	15	10	5	5	10	5	15	15
16	OD	5	5	5	0	10	15	10	20	5	10	5	5	10	15	10	15
	OE	10	5	5	10	0	0	25	15	10	15	10	5	0	0	20	15
17	OD	20	20	15	20	30	35	55	65	15	20	20	25	30	40	50	55
	OE	20	20	15	20	30	35	55	65	15	20	20	25	30	40	50	55
18	OD	20	20	15	5	5	15	15	10	20	15	5	5	5	20	15	20
	OE	20	15	10	5	5	15	5	20	15	10	10	10	5	10	5	20

OD: Orelha direita OE: Orelha esquerda

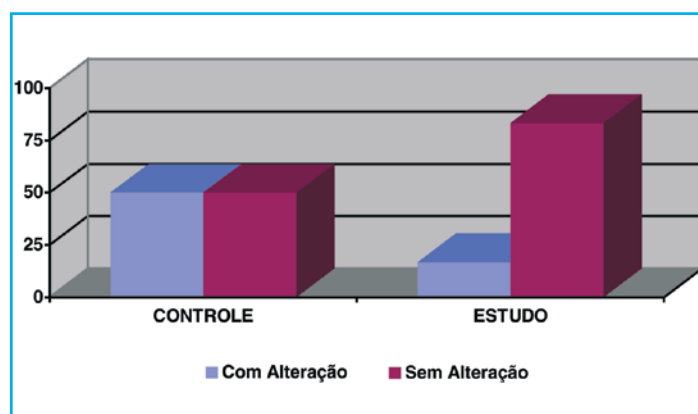
Tabela 4 - Grupo estudo: Resultados da EOAPD

Paciente		EOAPD Inicial								EOAPD Final							
		1k	1,5k	2k	2,5k	3k	4k	5k	6k	1k	1,5k	2k	2,5k	3k	4k	5k	6k
7	OD	X	X	-1,8	-3,9	X	X	8,1	4,6	X	7,8	3,5	0,7	X	-1,6	12	12,3
	OE	X	12,7	13,9	9,9	0,4	-4,4	7,4	-2,1	12,1	14	13,3	11,8	3,5	0,6	8,9	1,6
8	OD	11,7	5,4	-1,1	-6,4	-1,8	X	-2,2	1,4	12,9	8,1	2,8	-2,8	-6,5	-5,3	-3,4	5,6
	OE	7,8	2,5	7,6	3,5	1,8	-6,6	3,4	-0,1	6,6	X	2,4	0	-0,4	1,7	5,2	2,7
9	OD	9,3	12,9	11,2	1,4	X	X	-5,7	X	X	7,7	12,4	X	X	X	X	X
	OE	X	7,8	3,8	X	X	X	-3,3	X	X	10,4	X	X	X	X	X	X
10	OD	X	8,7	5,6	0,8	-1	4,8	18,9	6,5	5,8	8	5	0,4	-3,4	5,8	18,7	7,9
	OE	5	10,8	1,9	-2,4	2,8	8,1	18,6	5,8	0,9	8,4	0,9	X	4,8	7,1	20	3,5
11	OD	X	X	X	X	X	X	X	X	X	3,3	X	X	X	X	X	-0,6
	OE	X	X	X	X	X	X	1,1	-5	X	X	X	X	X	X	-0,4	-2,7
12	OD	X	12,5	13,8	9,6	8	-0,4	-1,3	-1,9	15,7	202	16,4	15,2	8,2	-0,8	X	X
	OE	12	9,9	1,1	8,3	6,6	-7,6	-1,4	4	15,6	14,9	10,5	8,6	-5,1	0,5	X	X
13	OD	10,4	9	8,6	6,1	4,8	-3,4	7,9	8,7	11,5	12,8	11,7	8	7	1,5	12,6	9,3
	OE	11,1	6,5	6,4	X	3,9	-3,5	8,2	6,3	11,9	10,3	7,5	2,1	-5,9	2,5	-5,1	8,7
14	OD	10,2	-1,1	-1,5	-2,2	-4,3	X	-4,1	X	2,3	X	X	0,7	-0,3	X	11,4	X
	OE	8,8	-4,5	5	3,5	4,2	-2	0,7	X	7,2	X	3,4	3,9	3,6	4,7	11,7	4,5
15	OD	4,9	9,7	13,4	8	7,9	3,2	3,5	6,6	X	12,4	14,6	10,7	2,3	4,5	9,1	6,9
	OE	X	6,1	14,8	15,5	6,1	X	8,8	10	X	-0,9	7,8	9,7	3,1	0,7	13,8	12,1
16	OD	X	X	4,3	X	X	4,5	10	X	X	3,3	1,4	X	-3,6	4,5	9,7	0,3
	OE	X	X	6,8	X	X	7,3	4	1,3	X	4,1	X	X	X	0,3	11,1	X
17	OD	X	X	7,5	X	X	X	X	X	X	X	3,6	X	X	X	X	X
	OE	X	5,1	5,9	2,7	X	X	X	X	X	X	3,2	2,8	X	X	X	X
18	OD	2,1	5,3	3,8	7,7	5,9	3,4	8,7	10,4	X	12,9	8,8	9,6	14,2	8,2	8,4	4,7
	OE	0,8	7	9	6,7	8,3	8,9	10,7	15,6	X	9,7	10,7	8,9	9,5	7,6	11,4	16,4

EOTPD: Emissões Otoacústicas Produtos de Distorção OD: Orelha direita OE: Orelha esquerda

A comparação, entre os dois grupos, nos mostra que todas as frequências tiveram alteração em pelo menos uma orelha no grupo controle, ao passo que no grupo estudo foi encontrado alteração a partir de 2000 Hz. As frequências mais acometidas foram de 4000, 6000 e 8000 Hz (cinco, seis e seis orelhas alteradas respectivamente) para o grupo estudo e 6000 e 8000 Hz para o grupo estudo (duas e quatro orelhas alteradas respectivamente). Na análise da perda auditiva levando-se em consideração todas as frequências auditivas na audiometria tonal, observamos seis orelhas alteradas no grupo controle (50% de alteração) e quatro orelhas alteradas no grupo estudo (16,67% de alteração). A análise estatística, pelo teste de Fisher, comparando-se os dois grupos foi de  $p=0,045492$ , sendo considerado significativo ( $p \leq 0,05$ ). A Figura 1 mostra as porcentagens de alterações para cada grupo.

Figura 1 - Porcentagem de Alteração Auditiva por Grupo



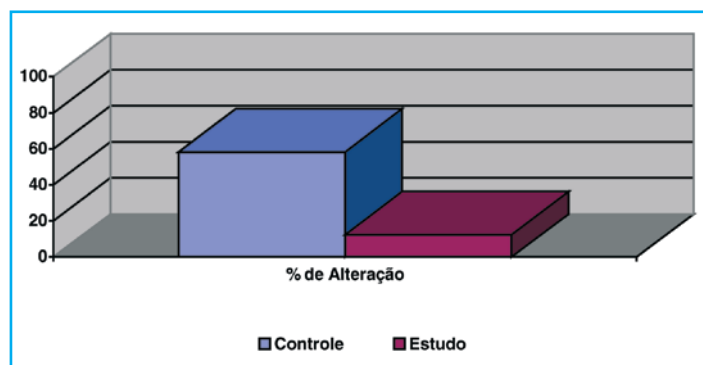
Na análise individual de alteração por frequência na audiometria tonal em cada grupo, foi observado que no grupo

controle ocorreram mais alterações que no grupo estudo, mas na análise pelo teste de Fisher apenas na frequência de 4000 Hz este achado foi significativo ( $p= 0,0030812$ ). No grupo controle as maiores alterações ocorreram nas frequências de 4000 Hz (41,66%) e em 6000 e 8000 Hz (50%). No grupo estudo a maior alteração ocorreu em 8000 Hz (20,83). Na análise da intensidade da piora auditiva por frequência no grupo controle, observa-se que nas seis orelhas que apresentaram alteração, a piora dos níveis auditivos variou de 15 a 55 dB NA (média de 25,35 dB). No grupo estudo a piora auditiva variou de 15 a 35 dB NA (média de 19 dB) nas quatro orelhas afetadas.

As emissões otoacústicas produtos de distorção foram analisadas para o grupo controle e estudo. Ocorreram alterações de 5 dB NPS em duas frequências consecutivas em sete orelhas (58,33%) no grupo controle e em três orelhas para o grupo estudo (12,5%). A análise estatística, pelo teste de Fisher, comparando-se os dois grupos foi de  $p= 0,006865$ , sendo considerado significativo ( $p \leq 0,05$ ). Na Figura 2 encontra-se as porcentagens de alteração em cada grupo utilizando-se as emissões otoacústicas produtos de distorção.

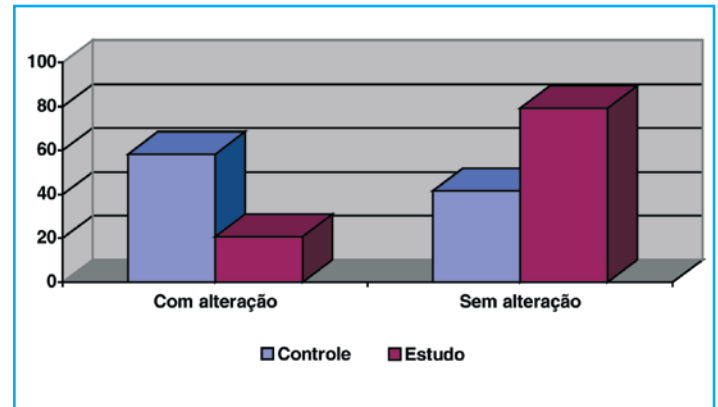
As frequências mais alteradas no grupo controle, analisando as emissões otoacústicas produtos de distorção, foram de 3000 a 6000 Hz. No grupo estudo as maiores alterações foram entre 5000 e 6000 Hz. A análise de frequências inferiores a 2000 Hz é prejudicada pelo aumento do ruído de fundo principalmente em indivíduos com tumores pulmonares, brônquicos e de laringe.

Figura 2- Porcentagem de Alteração utilizando EOAPD



A análise conjunta dos dois métodos de avaliação, mostra que foram encontradas alterações em sete das 12 orelhas (58,33%) no grupo estudo e em cinco das 24 orelhas (20,83%) do grupo estudo. Utilizando a teste de Fisher encontra-se que  $p= 0,031467$ , sendo considerado significativo ( $p \leq 0,05$ ). O total de orelhas com alteração somando-se os dois grupos foi de 12 orelhas, isto é, 33% das orelhas estudadas. Na Figura 7 encontra-se a comparação entre os grupos analisando conjuntamente os dois métodos utilizados para a avaliação da audição.

Figura 3 - Audiometria tonal + EOAPD: porcentagem de alteração



No grupo controle foi encontrado alteração nas emissões otoacústicas produtos de distorção em quatro orelhas em frequências que não apresentaram alteração na audiometria tonal. No grupo estudo tal achado ocorreu em apenas uma orelha e na frequência de 1500 e 2000 Hz, estando as outras frequências inalteradas em relação ao exame inicial. Em nenhum grupo foi encontrado orelhas com alteração na audiometria tonal sem alteração das emissões otoacústicas produtos de distorção. As emissões otoacústicas produtos de distorção estavam ausentes inicialmente em quase todos os pacientes que apresentavam limiares tonais piores do que 35 dB NA, principalmente nas frequências de 5000 e 6000 Hz.

A análise da quantidade total acumulada de cisplatina com a intensidade da perda auditiva mostra: no grupo controle os quatro pacientes em que a dose total foi superior a 200 mg/m<sup>2</sup> tiveram alteração em pelo menos uma orelha; no grupo estudo oito pacientes utilizaram doses superiores a 200 mg/m<sup>2</sup> e em apenas dois foram observados alteração nos limiares de audição. A orelha que mais apresentou alteração no grupo controle (55 dB NA) foi a do paciente com dose acumulada de 600 mg/m<sup>2</sup>. A orelha que mais apresentou alteração no grupo estudo (35 dB NA) foi no paciente que fez uso de dose acumulada de 1075 mg/m<sup>2</sup> de cisplatina (a maior de todo o estudo).

## DISCUSSÃO

A melhora dos índices de sobrevivência dos pacientes com câncer provocou a procura de drogas que possam prevenir ou atenuar os efeitos colaterais dos quimioterápicos. A cisplatina, dos quimioterápicos utilizados atualmente, é que mais apresenta efeitos ototóxicos, mas sua eficácia aliado ao custo do tratamento faz com que continue sendo muito utilizada.

Na análise dos vários resultados encontrados na literatura e na procura de uma droga que fosse de fácil administração, baixo custo, sem efeitos colaterais e sem causar alteração da atividade anti-tumoral da cisplatina, foi feita a opção de utilizar o ácido pantotênico em seres humanos

para avaliar sua ação na prevenção da ototoxicidade da cisplatina. O ácido pantotênico apresenta dificuldade de ser manipulada, sendo necessário a confecção de cápsulas gelatinosa ou para administração por via endovenosa. Essa forma de aplicação dificultaria sua utilização, já que os pacientes precisariam se locomover até um local apropriado para a sua aplicação. Assim, foi realizada a opção para a utilização de pantotenato de cálcio, pois possibilitou sua utilização por via oral. Após a absorção do pantotenato de cálcio pela mucosa gástrica, ocorre sua transformação em ácido pantotênico (92,1%).

A radioterapia na região da cabeça e pescoço prévia ou concomitante ao uso da cisplatina foi descrita por WALKER et al. (1989) 14, SCHELL et al. (1990) 15, MIETTINEN (1997) 16 e BORGES et al. (2001) 17 como fator importante para a ototoxicidade da cisplatina. No presente estudo o objetivo foi de avaliar a eficácia do pantotenato de cálcio sobre a ototoxicidade, assim o uso de outras drogas ototóxicas e da radioterapia na região da cabeça e pescoço foram critérios para a não inclusão ou para a exclusão desses pacientes.

Na avaliação da audição através da comparação entre a audiometria tonal foram encontradas alterações de 50% para o grupo controle e de 17,67% para o grupo estudo ( $p=0,045492$ , significante pelo teste de Fisher). Na literatura a porcentagem de alterações, em análise também pela audiometria, variou de 30% (LIPPMAN et al.) a 82% 3,18 (RESS et al. em 1999), mas a maioria dos estudos mostra alterações ao redor de 50%. As doses atualmente utilizadas na prática clínica são inferiores as utilizadas no início da utilização da cisplatina, estando em média em 300 mg/m<sup>2</sup>. Os achados para o grupo controle estão dentro do esperado para a dose utilizada, mostra que a menor incidência encontrada no grupo estudo está relacionada ao uso do pantotenato de cálcio.

As frequências onde foram encontradas as alterações estão de acordo com os estudos realizados anteriormente, ocorrendo as maiores alterações a partir de 4000 Hz. No grupo estudo ocorreram alterações de pelo menos 15 dB apenas nas frequências de 6000 e 8000 Hz, ao passo que no grupo controle ocorreram alterações em todas as frequências. O encontro desses resultados mostra que houve preservação da audição nos pacientes que fizeram uso concomitante do pantotenato de cálcio.

As emissões otoacústicas produtos de distorção foram demonstradas nos estudos de RESS et al. (1999) 18 e STAVROULAKI et al. (2001) 19 serem mais sensíveis para monitorizar as alterações cocleares induzidas pela cisplatina. Assim como RESS et al. 18 encontramos ausência de respostas em algumas orelhas, sendo este um fator limitante para o uso das emissões otoacústicas principalmente ao estudar pacientes de faixa etária mais elevada e

conseqüentemente mais propensos a perdas de audição. No estudo de RESS et al. 18 observaram ausência em 50% das emissões otoacústicas produtos de distorção nas frequências de 6000 e 8000 kHz, por isso sugerem a utilização das emissões otoacústicas produtos de distorção com o screening da ototoxicidade nas frequências de 3000 a 5000 Hz. No presente estudo foi observado ausência em mais de 60% das orelhas na frequência de 8000 Hz. O resultado encontrado de alteração de 58,33% nas orelhas do grupo controle e de 12,5% das orelhas do grupo estudo foi significativo pelo teste de Fisher ( $p=0,006865$ ). O encontro de uma menor porcentagem de orelhas afetadas no grupo estudo em comparação com a audiometria tonal, deve-se ao fato da ausência de resposta nas emissões otoacústicas em duas orelhas que apresentaram alteração na audiometria tonal e do critério de ototoxicidade, já que necessitava de alteração em duas frequências consecutivas. As frequências mais afetadas estão em acordo com literatura, isto é, de 3000 a 6000 Hz. Os resultados das emissões otoacústicas produtos de distorção ajudam a confirmar a proteção do pantotenato de cálcio frente ao efeito ototóxico da cisplatina.

A comparação dos dois métodos de avaliação mostra que ocorreram alterações em frequências nas emissões otoacústicas produtos de distorção sem a correlação com a audiometria tonal em quatro orelhas no grupo controle e em uma orelha no grupo estudo. Esse achado sugere que as alterações nas emissões otoacústicas podem prever futuras alterações na audiometria tonal.

Na análise conjunta dos dois métodos utilizados, foi observada alteração de 58,33% no grupo estudo e de 20,83% no grupo controle ( $p=0,031467$ , significante pelo teste de Fisher), permitindo, novamente, mostrar a eficácia do pantotenato de cálcio.

A dose utilizada e acumulada da cisplatina foi descrita por LIPPMAN et al. (1973), KAMALAKAR et al. (1977) 20, HELSON et al. (1978) 21, KOLPEMAN et al. (1988) 22, SCHELL et al. (1989) 15 e BROCK et al. (1991) 23 como sendo fator de agravamento da ototoxicidade. Nesse estudo, dos cinco pacientes que fizeram uso de doses acumuladas maiores que 600 mg/m<sup>2</sup>, quatro estavam no grupo estudo e um no grupo controle. A maior dose foi de 1075 mg/m<sup>2</sup> de um paciente que estava no grupo estudo e que apresentou alteração na duas orelhas. A intensidade da piora da audição foi maior no grupo controle até 55 dB Na, ao passo que no grupo estudo a maior alteração foi de 35 dB Na justamente no paciente que fez uso da maior dose acumulada. Esses achados ajudam a confirmar a ação do pantotenato de cálcio sobre a ototoxicidade da cisplatina.

A realização, no futuro, de novos estudos com o pantotenoato de cálcio, permitirá entender seu mecanismo de ação e proteção sobre as células ciliadas externas. A busca de novas doses que possam prevenir totalmente a ototoxicidade da cisplatina, bem como sua utilização com outras drogas ototóxicas, cria a perspectiva e o sonho de novas pesquisas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- ROSENBERG, B & VANCAMP, L.; The successful regression of large solid sarcoma 180 tumors by platinum compounds. *Cancer Research*, 1970; 30:1799-1802.
- 2- ROSSOF, A.H.; SLAYTON, R.E.; PERLIA, C.P. - Preliminary clinical experience with cis-diamminedichloroplatinun (II). *Cancer*, 1972; 30:1451-56.
- 3- LIPPMAN, A.J.; HELSON, C.; HELSSON L.- Clinical trials of Cis- diamminedichloroplatinun (NSC-119875). *Cancer Chemother Rep.*, 1973; 57:191-200.
- 4- BORGES, G.C. -Análise de estudos sobre a ototoxicidade da cisplatina e sua prevenção. São Paulo, 1998. (Tese – Mestrado- Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo).
- 5- KOMUNE, S.; ASAKUMA, S.; SNOW, J.B. Jr.- Pathophysiology of the ototoxicity of Cis-diamminedichloroplatinun. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 1981; 89:275-82.
- 6- LAURELL, G. & BAGGER-SJÖBÄCK, D.- Degeneration of the organ of Corti following intravenous administration of cisplatin. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 1991; 111:891-8.
- 7- SAITO, T. & ARAN, J.M.- Comparative ototoxicity of cisplatin during acute and chronic treatment. *ORL J Otorrinolaryngol Relat Spec.*, 1994; 56:315-20.
- 8- LAUTERMANN, J.; SONG, B.; MCLAREN, J.; SCHACHT, J.- Diet is a risk factor in cisplatin ototoxicity. *Hear Res.*, 1995; 88:47-53.
- 9- CIGES, M.; FERNÁNDEZ-CERVILLA, F.; CRESPO, P.V.; CAMPOS, A.- Pantothenic acid and coenzyme A in experimental cisplatin-induced ototoxia. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 1996; 116:262-8.
- 10- STRAUSS, M.; TOWFIGUI, J.; LIPTON, A.; BROWN, B.; LORD, S.; HARVEY, H.A.- Cis-platinun ototoxicity: clinical experience and temporal bone histopathology. *Laryngoscope*, 1983; 93: 1554-9.
- 11- HINOJOSA, R.; RIGGS, L.C.; STRAUSS, M.; MATZ, G.J.- Temporal bone histopathology of cisplatin ototoxicity. *Am J Otol.*, 1995; 16:731-40.
- 12- MARTINEZ, M.J.; CERVILHA, F.F.; CRESPO, V.P.; GIGES, M.; CAMPOS, A.- Relaciones morfofuncionales de la acción protectora del ácido pantoténico en la ototoxia por cisplatino (1). *Acta Otorrinolaring Esp.*, 1997; 48:261-4.
- 13- GILMAN, A.G.; RALL, T.W.; NIES, A.S. – Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8ª edição. Pergamon Press, New York, NY, 1990.
- 14- WALKER, D.D.; PILLOW, J.; WATERS, K.D.; KLEIR, E. - Enhanced cisplatinun ototoxicity with brain tumours who have received simultaneous or prior cranial irradiation. *Med Pediatr Oncol.*, 1989; 17:48-52.
- 15- SCHELL, M.J.; MCHANEY, V.A.; GREEN, A.A.; KUN, L.E.; HAYES, F.A.; HOROWITZ, M.; MEYER, W.H.- Hearing loss in children and young adults receiving cisplatin with or without prior cranial irradiation. *J Clin Oncol.*, 1989; 7:754-60.
- 16- MIETTINEN, S.; LAURIKAINEN, E.; JOHANSSON, R.; MINN, H.; LAURELL, G.; SALMI, T.T. - Radiotherapy enhanced ototoxicity of cisplatin in children. *Acta Otolaryngol (Stoch)*, 1997; suppl 529:90-4.
- 17- BORGES, G.C.; BORGES, R.H.M.; BARAUNA, G.N.; LOPES FILHO, O.C. – Ototoxicidade causada pela cisplatina em crianças. *Rev Bras ORL.*, 2001; 67(3): 292- 5.
- 18- RESS, B.D.; SRIDHAR, K.S.; BALKANY, T.J.; WASMAN, G.M. – Effects of cis-platinun chemotherapy on otoacoustic emissions: The development of an objective screening protocol. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*, 1999; 121:693-701.
- 19- STAVROULAKI, P.; APOSTOLOPOULS, N.; SEGAS, J.; TSAKANIKOS, M.; ADAMOPOULOS, G. – Evoked otoacoustic emissions – an approach for monitoring cisplatin induced ototoxicity in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.*, 2001; 59:47-57.
- 20- KAMALAKAR, P.; FREEMAN, A.I.; HIGBY, D.J.; WALLACE, H.J.Jr.; SINKS, L.F.- Clinical response and toxicity with cis-dichlorodiammineplatinun (II) in children. *Cancer Treat Rep.*, 1977; 61:835-9.
- 21- HELSON, L.; OKONKWO, E.; ANTON, L.; CVITKOVIC, E.- Cis-platinun ototoxicity. *Clinical Toxicology.*, 1978; 13:469-478.
- 22- BROCK, P.R.; BELLMAN, S.C.; YEOMANS, E.C.; PINKERTON, C.R.; PRITCHARD, J.- Cisplatin ototoxicity in children: a practical grading system. *Med Pediatric Oncol.*, 1991; 19:292-300.
- 23- KOPELMAN, J.; BUDNICK, A.S.; SESSIONS, R.B.; KRAMER, M.B.; WONG, G.Y.- Ototoxicity of high-dose cisplatin by bolus administration in patients with advanced cancers and normal hearing. *Laryngoscope*, 1988; 98:858-64.

## CONCLUSÃO

Após apresentação e análise dos resultados deste estudo foi possível chegar a seguinte conclusão: o uso do Pantotenoato de Cálcio, na dose de 350 mg por dia, concomitante a terapia anti-neoplásica com cisplatina, atenuou significativamente os seus efeitos ototóxicos.