



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA COMUNICAÇÃO HUMANA

GABRIELA SILVA TEIXEIRA CAVALCANTI

DOSE COCLEAR DE RADIAÇÃO E DECLÍNIO DA FUNÇÃO AUDITIVA EM
PACIENTES COM SCHWANNOMA VESTIBULAR SUBMETIDOS A
RADIOCIRURGIA

RECIFE

2022

GABRIELA SILVA TEIXEIRA CAVALCANTI

**DOSE COCLEAR DE RADIAÇÃO E DECLÍNIO DA FUNÇÃO AUDITIVA EM
PACIENTES COM SCHWANNOMA VESTIBULAR SUBMETIDOS A
RADIOCIRURGIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Comunicação Humana do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, área de concentração Fonoaudiologia, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde da Comunicação Humana.

Orientador: Prof.(a) Dr.(a):Mariana de Carvalho Leal Gouveia.

Coorientador: Prof. (a) Dr.(a): Lílían Ferreira Muniz.

Recife

2022

Catálogo na Fonte
Bibliotecário: Rodrigo Leopoldino Cavalcanti I, CRB4-1855

C377d Cavalcanti, Gabriela Silva Teixeira.
Dose coclear de radiação e declínio da função auditiva em pacientes com schwannoma vestibular submetidos a radiocirurgia / Gabriela Silva Teixeira Cavalcanti. – 2022.
67 f. : il. ; tab. ; 30 cm.

Orientadora : Mariana de Carvalho Leal Gouveia.
Coorientadora : Lilian Ferreira Muniz.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Comunicação Humana. Recife, 2022.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Neuroma Acústico. 2. Radiocirurgia. 3. Doses de Radiação. 4. Cóclea. 5. Perda Auditiva. 6. Revisão Sistemática. I. Gouveia, Mariana de Carvalho Leal (Orientadora). II. Muniz, Lilian Ferreira (Coorientadora). III. Título.

612.85 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2022-271)

GABRIELA SILVA TEIXEIRA CAVALCANTI

DOSE COCLEAR DE RADIAÇÃO E DECLÍNIO DA FUNÇÃO AUDITIVA EM
PACIENTES COM SCHWANNOMA VESTIBULAR SUBMETIDOS A
RADIOCIRURGIA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Comunicação Humana do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, área de concentração Fonoaudiologia, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde da Comunicação Humana.

Tese aprovada em: 17 de agosto de 2022

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Andrea Lemos Bezerra de Oliveira
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Dra. Kelli Nogueira Ferraz Althoff
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Silvio da Silva Caldas Neto
Universidade Federal de Pernambuco

Recife

2022

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar à minha família. Sem seu incentivo e compreensão, não teria sido possível chegar até aqui.

Agradeço a esta Universidade, que há tantos anos tem sido minha escola, pela oportunidade de seguir aprofundando meus conhecimentos.

Agradeço em especial à minha orientadora, Professora Mariana Leal, sempre acessível, por ter acreditado no meu potencial e abraçado este desafio ao meu lado.

Agradeço aos demais professores do Programa de Pós-graduação em Saúde da Comunicação Humana pela dedicação e pelos ensinamentos transmitidos.

Agradeço aos avaliadores de cada etapa do meu trabalho pelo tempo disponibilizado e pelas observações sempre pertinentes.

Agradeço aos colegas e coautores dos produtos desta dissertação pelo que construímos juntos.

RESUMO

A radiocirurgia estereotáxica está entre as modalidades terapêuticas para pacientes portadores de schwannoma vestibular. Consiste em administrar uma dose única de radiação, que deve ser distribuída em toda a superfície tumoral, com gradiente de queda acentuado na periferia para poupar as estruturas nobres adjacentes dos efeitos deletérios da radiação. Apesar disso, pode ocorrer com frequência significativa, declínio tardio e progressivo da função auditiva, e a irradiação dos componentes internos da cóclea tem sido um dos fatores investigados nesse processo. O objetivo do estudo foi determinar se a dose coclear de radiação seria risco para declínio da função auditiva em pacientes com schwannoma vestibular tratados com radiocirurgia. Foi realizada revisão sistemática da literatura nas bases de dados MEDLINE/ PubMed, EMBASE, Web of Science, LILACS/ BVS, Cochrane Library, além da literatura cinzenta, sem restrição de ano de publicação ou idioma. Poderiam ser incluídos estudos que preenchessem os seguintes critérios: (1) população: adultos de ambos os sexos submetidos à radiocirurgia para tratamento de schwannoma vestibular; (2) exposição: radiação coclear (3) desfecho: declínio da função auditiva; (4) tipo de estudo: coorte. Dois revisores independentes conduziram todo o processo da revisão. O número de registro no PROSPERO foi CRD42020206128. Dos 333 artigos identificados nas buscas, sete foram incluídos após aplicação dos critérios de elegibilidade. Não houve padronização quanto à forma de aferir a exposição ou o desfecho nos estudos incluídos, e a maioria dos estudos não apresentou dados suficientes que viabilizassem a realização de metanálise. Não foi possível determinar um ponto de corte para definição de alta dose coclear que represente fator de risco para declínio da função auditiva.

Palavras-chave: neuroma acústico; radiocirurgia; doses de radiação; cóclea; perda auditiva; revisão sistemática.

ABSTRACT

Stereotactic radiosurgery is among the therapeutic modalities for patients with vestibular schwannoma. It consists of administering a single radiation dose, which must be distributed throughout the tumor surface with a sharp peripheral downward gradient curve to spare the adjacent noble structures from the deleterious effects of radiation. It frequently results in late and progressive hearing function impairment, and irradiation of the internal components of the cochlea has been one of the investigated factors in this process. The aim of this study was to determine the cut-off point of the cochlear radiation dose as a risk factor for hearing loss in patients with vestibular schwannoma treated with radiosurgery. A systematic review of the literature was performed in the MEDLINE/ PubMed, EMBASE, Web of Science, LILACS/VHL and Cochrane Library databases, without language or publication year restrictions. Studies that met the following criteria were included: (1) population: adults of both sexes who underwent radiosurgery for vestibular schwannoma treatment; (2) exposure: cochlear radiation (3) outcome: hearing loss; (4) type of study: cohort. Two independent reviewers conducted the entire review process. The registration number in PROSPERO was CRD42020206128. From the 333 articles identified in the searches, seven were included after applying the eligibility criteria. There was no standardization as to how to measure exposure or outcome in the included studies, and most studies did not present sufficient data to enable meta-analysis. It was not possible to determine a cut-off point for high cochlear dose that could be considered a risk factor for hearing loss.

Keywords: neuroma, acoustic; radiosurgery; radiation dosage; cochlea; hearing; systematic review.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SV	Schwannoma Vestibular
SRS	Radiocirurgia Estereotáxica (<i>Stereotactic Radiosurgery</i>)
CAI	Conduto Auditivo Interno
APC	Ângulo Ponto-Cerebelar
NF-2	Neurofibromatose tipo 2
GR	Gardner-Robertson
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items fo Systematic Reviews and Meta-analysis</i>
PTA	Média dos Limiares Tonais (<i>Pure Tune Average</i>)
cm³	Centímetros Cúbicos
dB	Decibel
Gy	Gray
AHDR	Taxa de Declínio Anual da Audição (<i>Annual Hearing Decrease Rate</i>)
GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1	Etiopatogenia do Schwannoma Vestibular	13
2.2	Apresentação Clínica do Schwannoma Vestibular	14
2.3	Investigação Diagnóstica do Schwannoma Vestibular.....	15
2.4	Abordagem Terapêutica do Schwannoma Vestibular	16
2.4.1	Radiocirurgia Estereotáxica.....	17
2.4.1.1	<i>Deterioração Auditiva na Radiocirurgia</i>	<i>18</i>
3	MATERIAIS E MÉTODOS	20
3.1	Estratégia de Busca	20
3.2	CrITÉRIOS de Inclusão e Exclusão	20
3.3	Delineamento da Pesquisa	22
3.3	Definição de Variáveis.....	22
3.4	Definição de Desfechos	24
3.5	Método de Coleta de Dados	24
3.6.1	Seleção dos Estudos	24
3.6.2	Extração e Gerenciamento de Dados.....	25
3.6.3	Avaliação da Certeza da Evidência e Risco de Viés	25
3.6.4	Síntese dos Dados.....	27
4	RESULTADOS	28
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	29
	REFERÊNCIAS	31
	APÊNDICE A – Capítulo de livro Pulso Editorial	37
	APÊNDICE B – Protocolo registrado no PROSPERO.....	38
	APÊNDICE C – Artigo: Dose coclear de radiação e declínio da função auditiva	

em pacientes com schwannoma vestibular submetidos a radiocirurgia: Revisão Sistemática	39
ANEXO A – Modelo de manuscrito da <i>Journal of Neurosurgery</i>	60
ANEXO B – Escala de Avaliação de Qualidade de <i>Newcastle-Ottawa</i> para Estudos de Coorte.....	67

1 INTRODUÇÃO

O tratamento do Schwannoma Vestibular (SV) tem por objetivo ressecar o tumor ou desacelerar o seu crescimento e evitar as sequelas que esse crescimento pode provocar devido, principalmente, ao efeito compressivo sobre estruturas anatômicas nobres do conduto auditivo interno e cisterna cerebello-pontina (BOWDEN; NIRANJAN; DADE LUNSFORD, 2019). As opções terapêuticas incluem desde conduta expectante, com acompanhamento por meio de exames de imagem, à radioterapia ou microcirurgia (JIA *et al.*, 2020; TSAO *et al.*, 2017). A decisão da melhor modalidade deve ser individualizada, levando em consideração fatores psicossociais, idade e comorbidades do paciente, características do tumor, sintomatologia e experiência da equipe envolvida (HALLIDAY *et al.*, 2018; LIN, E. P.; CRANE, 2017).

O caráter benigno do tumor e sua baixa velocidade de crescimento possibilitam com que alguns pacientes possam ser tratados de forma conservadora, com monitorização da evolução da doença. Tumores pequenos, estáticos ou de crescimento lento, em pacientes oligossintomáticos e com boa preservação da função auditiva podem ser acompanhados com realização de ressonância magnética, avaliação audiológica e da sintomatologia. No entanto, a piora da audição e o crescimento do tumor são frequentes nestes pacientes e até 83% deles necessitará de intervenção ao longo do acompanhamento em até 12 anos (JIA *et al.*, 2021).

A microcirurgia é a opção terapêutica de escolha para tumores grandes, que já causam efeitos compressivos significativos, pois é a única modalidade capaz de efetivamente remover a massa. O primeiro procedimento cirúrgico foi realizado há mais de cem anos, e a evolução da técnica e da tecnologia permitiu redução significativa da morbimortalidade relacionada à intervenção. Atualmente, meningite, fístula liquórica, lesão de nervos cranianos, com especial atenção ao nervo facial, e comprometimento auditivo são as sequelas mais temidas. Apesar de ser um tratamento invasivo, delicado e que requer alto grau de experiência por parte do cirurgião, a microcirurgia continua sendo o padrão ouro de tratamento devido às excelentes taxas de sucesso (HUANG, B. *et al.*, 2019; PAPATSOUTSOS; SPIELMANN, 2018; PENG *et al.*, 2018).

A radioterapia é uma alternativa à microcirurgia no tratamento do SV, em geral indicada para pacientes com tumores de até 30mm, preferencialmente quando distantes de estruturas nobres, ou para pacientes com contraindicações ou que não desejam se submeter à microcirurgia. Dentre as possibilidades no uso da radiação, a radiocirurgia estereotáxica (*Stereotactic Radiosurgery* – SRS) vem apresentando ótimos resultados quando se trata de

impedir a progressão do tumor. Consiste em administrar uma dose única de radiação, normalmente na faixa de 11-16Gy, que deve ser distribuída em toda a superfície tumoral. Apesar de ser menos invasiva que a microcirurgia convencional, estruturas adjacentes ao tumor podem ser expostas a doses intoleráveis de radiação, embora a SRS vise a fornecer uma dose conformacional de radiação no tumor, com gradiente de queda acentuado na periferia (BRAUNSTEIN; MA, L., 2018; PIGNATARI; ANSELMO-LIMA, 2018).

A SRS pode ocasionar declínio da função auditiva de forma progressiva e tardia (BOWDEN; NIRANJAN; DADE LUNSFORD, 2019; PUATAWEEPONG *et al.*, 2021; ROS-SANJUÁN *et al.*, 2019; TAMURA *et al.*, 2009), porém o mecanismo exato de deterioração auditiva não está completamente elucidado. Supõe-se que a radiação possa promover obliteração da microvasculatura da cóclea ou nervo auditivo, ou dano direto ao axônio (PAEK *et al.*, 2005; TAMURA *et al.*, 2009).

Idade do paciente, status auditivo pré-radiocirurgia, localização do tumor, morfologia tumoral, dose tumoral de radiação e dose coclear de radiação são alguns dos fatores que parecem estar implicados no prognóstico auditivo pós-radiocirurgia (A R *et al.*, 2019; BROWN *et al.*, 2011a; CHUNG, L. K. *et al.*, 2018; FRISCHER *et al.*, 2019; HORIBA *et al.*, 2016; JACOB *et al.*, 2014a; KANO *et al.*, 2009; KIM, Young Hoon *et al.*, 2013; LASAK *et al.*, 2008; LINGE, VAN *et al.*, 2018; MASSAGER *et al.*, 2007; TIMMER *et al.*, 2009; TSAI, J. T. *et al.*, 2013; WATANABE *et al.*, 2016; YOMO; CARRON; THOMASSIN, Jean Marc; *et al.*, 2012).

Os componentes internos da cóclea são extremamente sensíveis à radiação mas, embora pareça intuitivo que a dose coclear seja fator prognóstico para preservação auditiva, alguns estudos não conseguem comprovar esta correlação (BRAUNSTEIN, S.; MA, Lijun, 2018; HORIBA *et al.*, 2016; JACOB *et al.*, 2014a; KIM, Young Hoon *et al.*, 2013). Dentre os estudos que encontram correlação positiva, não há consenso quanto ao limite de dose a ser utilizado (A R *et al.*, 2019; BROWN *et al.*, 2011a; CHUNG, L. K. *et al.*, 2018; FRISCHER *et al.*, 2019; KANO *et al.*, 2009; LASAK *et al.*, 2008; LINGE, VAN *et al.*, 2018; TIMMER *et al.*, 2009; TSAI, J. T. *et al.*, 2013; WATANABE *et al.*, 2016; YOMO; CARRON; THOMASSIN, Jean Marc; *et al.*, 2012).

O objetivo do presente estudo foi, portanto, determinar se a dose coclear de radiação seria risco para declínio da função auditiva em pacientes com SV tratados com radiocirurgia.

Presumiu-se que a dose coclear de radiação seria risco para declínio da função auditiva em pacientes com SV tratados com radiocirurgia.

Para alcançar o objetivo do estudo e confirmar ou refutar a hipótese proposta, foi realizada uma Revisão Sistemática da Literatura nas bases de dados MEDLINE/ PubMed,

LILACS/ BVS, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library e Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD). Foram incluídos na revisão estudos observacionais tipo coorte com adultos de ambos os sexos submetidos à radiocirurgia para tratamento de SV.

A presente dissertação foi estruturada em cinco capítulos, sendo o primeiro a apresentação. O segundo capítulo representa a revisão de literatura. No terceiro capítulo encontra-se o método empregado durante toda a pesquisa. Como resultado, foi redigido no quarto capítulo o artigo da revisão sistemática da literatura, intitulada “Dose Coclear de Radiação e Declínio da Função Auditiva em Pacientes com Schwannoma Vestibular Submetidos a Radiocirurgia: Revisão Sistemática.” que será submetida à revista *Journal of Neurosurgery*, Qualis A1 com fator de impacto 5,11. O quinto capítulo corresponde às considerações finais e, a seguir, encontram-se os apêndices, onde segue, como produto secundário desta dissertação o capítulo de livro que foi publicado pela Editora Pulso, intitulado “Orientações sobre aspectos auditivos periféricos para pais e professores do ensino fundamental” (Apêndice A), e os anexos, onde segue o modelo de manuscrito da *Journal of Neurosurgery* (Anexo A).

O objetivo geral do estudo foi determinar se a dose coclear de radiação seria risco para declínio da função auditiva em pacientes com SV tratados com radiocirurgia.

Como objetivos específicos, destacam-se:

- Identificar valor que pode ser considerado como ponto de corte para definição de alta dose coclear de radiação.
- Determinar se alta dose coclear de radiação, definida a partir do ponto de corte encontrado, configura risco para declínio da função auditiva em pacientes com SV submetidos a radiocirurgia.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

O nervo vestibulococlear, VIII par craniano, é um nervo puramente sensitivo, composto por uma porção (coclear) relacionada à audição e outra (vestibular) relacionada ao equilíbrio. As fibras do nervo coclear têm origem no gânglio espiral da cóclea e levam impulsos até os núcleos cocleares no tronco encefálico. Já o nervo vestibular que, por sua vez, é subdividido em ramos superior e inferior, nasce de neurônios do gânglio de Scarpa, no vestibulo, e se projeta para os núcleos vestibulares (PIGNATARI; ANSELMO-LIMA, 2018).

A bainha de mielina do nervo vestibular é produzida por células neurogliais no seu segmento medial e por células de Schwann no segmento mais lateral. A zona de transição entre a mielina central e periférica situa-se, quase sempre, no interior do conduto auditivo interno (CAI). Na região entre o fundo do CAI e essa zona de transição, onde se encontram as células de Schwann, pode surgir, com incidência de 1,09 por 100.000/ano, um tumor de característica benigna e crescimento lento, denominado Schwannoma. Essa incidência aumenta com a idade, atingindo o pico de 2,93 por 100.000/ano na população de 65-74 anos, sem diferença de sexo (GOLDBRUNNER *et al.*, 2020; PIGNATARI; ANSELMO-LIMA, 2018).

O SV, antes conhecido como neurinoma ou neuroma do acústico, representa cerca de 8% de todos os tumores intracranianos e é o tipo histológico encontrado em 80-90% dos tumores do ângulo pontocerebelar (APC). Tem origem, na maior parte dos casos, da divisão superior do nervo vestibular, no interior do CAI (BRODHUN; STAHN; HARDER, 2017; PIGNATARI; ANSELMO-LIMA, 2018), projetando-se para o APC por extensão medial do tumor, decorrente de seu crescimento.

2.1 Etiopatogenia do Schwannoma Vestibular

A base genética para sua origem está relacionada a uma mutação de um gene no braço longo do cromossomo 22, tanto nos casos isolados, quanto nos relacionados à Neurofibromatose tipo 2 (NF-2). Este gene tem a função de codificar a produção da proteína MERLIN, também conhecida por schwannomina, responsável por regular a divisão das células de Schwann (BRODHUN; STAHN; HARDER, 2017).

A NF-2 é uma doença autossômica dominante caracterizada pelo surgimento de schwannoma bilateral do VIII par associado ou não a outros tumores intracranianos ou espinhais. Nela, o defeito genético ocorre em uma célula germinativa e é, então, transmitido a todas as células do corpo. Seu comportamento evolutivo é bem mais agressivo quando comparado aos casos esporádicos, com crescimento mais rápido, destrutivo e com deterioração mais precoce das funções neurais (ARDERN-HOLMES; FISHER; NORTH, 2017).

Já no SV esporádico, o defeito genético ocorre isoladamente em uma célula somática. O seu crescimento é lento, com média de 0,11 cm ao ano, o que pode variar na presença, por exemplo, de hemorragia intratumoral. Outros fatores também podem estar relacionados à velocidade de crescimento: idade, sexo, tamanho ou localização do tumor têm sido sugeridos na literatura, mas ainda não estão bem estabelecidos (PALDOR; CHEN, A. S.; KAYE, 2016).

2.2 Apresentação Clínica do Schwannoma Vestibular

Os sintomas da neoplasia estão relacionados a seu efeito compressivo. Com a evolução, a massa pode rechaçar o nervo facial e o nervo coclear, que percorrem o interior do CAI, além de comprimir progressivamente o cerebelo e/ou o tronco cerebral, estruturas extracanaliculares (PIGNATARI; ANSELMO-LIMA, 2018).

De acordo com a classificação de Koos (1976), o SV pode ser graduado em 5 estágios evolutivos:

I: Tumor exclusivamente intracanalicular

II: Pouca extensão para a cisterna cerebelopontina, sem tocar o tronco cerebral ou cerebelo

III: Grande projeção para a cisterna, tocando o cerebelo e/ou tronco cerebral, mas sem efeito compressivo

IV: Tumor comprime cerebelo e/ou tronco cerebral

V: Tumor provoca efeitos compressivos além da linha média

Hipoacusia, zumbido e tontura são as principais queixas (GUPTA, V. K.; THAKKER; GUPTA, K. K., 2020), devendo chamar especial atenção, sintomas unilaterais. Com a progressão da doença podem surgir outros sintomas, hoje em dia bastante incomuns, devido à possibilidade de diagnóstico e tratamento precoces. Dor facial, cefaleia, disfunção de pares cranianos baixos e outras disfunções neurológicas graves são algumas das possibilidades (GUPTA, V. K.; THAKKER; GUPTA, K. K., 2020).

A hipoacusia é a queixa mais frequente, que está presente em até 94% dos pacientes (GOLDBRUNNER *et al.*, 2020). Normalmente é progressiva e unilateral, mas pode apresentar-se de forma súbita em cerca de 10% dos casos ou, mais raramente, de forma flutuante. A audiometria tonal limiar classicamente apresenta uma perda auditiva neurosensorial unilateral, que pode assumir diferentes graus e configurações, sendo mais característica a perda em frequências agudas. A discriminação vocal também pode assumir padrões variados mas, em geral, está comprometida em níveis além do que poderiam predizer os limiares tonais (PIGNATARI; ANSELMO-LIMA, 2018).

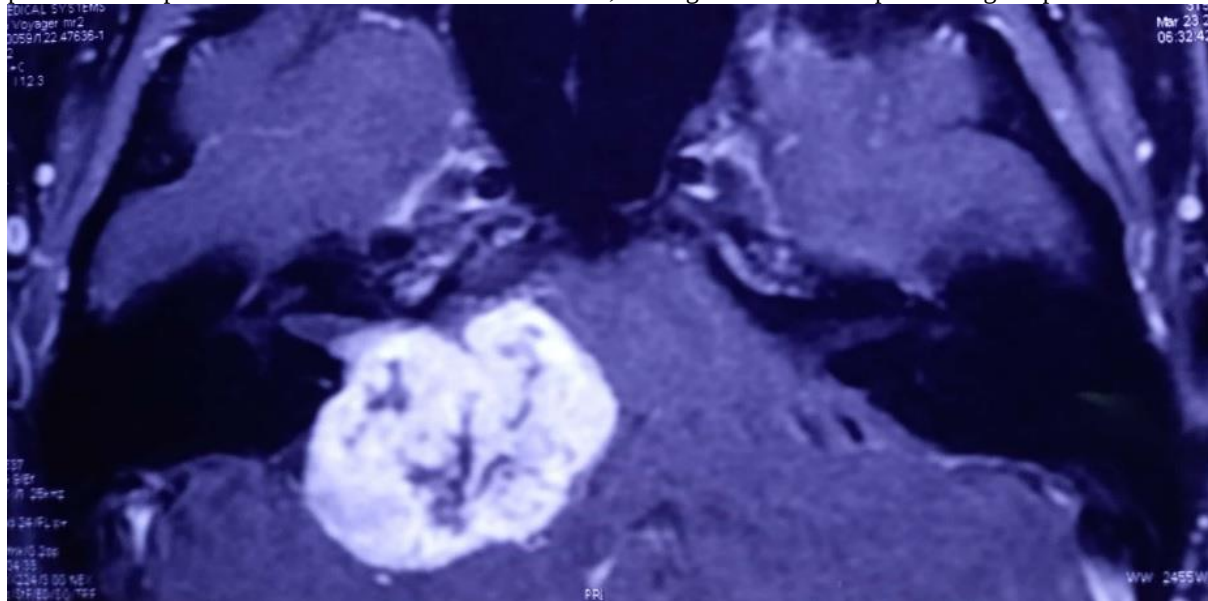
A classificação de Gardner-Robertson (GR) (1988) utiliza os limiares tonais e discriminação da fala para categorizar a perda auditiva em 5 classes:

- I: Audição boa/excelente (limiares tonais de 0-30dB// discriminação da fala de 70-100%)
- II: Audição útil (limiares tonais de 31-50dB// discriminação da fala de 50-59%)
- III: Audição inútil (limiares tonais de 51-90dB// discriminação da fala de 5-49%)
- IV: Audição pobre (limiares tonais 91dB// discriminação da fala de 1-4%)
- V: Nenhuma audição (limiares tonais não testáveis// discriminação da fala 0).

2.3 Investigação Diagnóstica do Schwannoma Vestibular

A partir da suspeita clínica e audiológica, procede-se à investigação com exames eletrofisiológicos e exames de imagem. A ressonância nuclear magnética de encéfalo é o exame padrão-ouro para diagnóstico do SV, tendo sensibilidade maior do que 95% quando realizada após infusão venosa de contraste paramagnético (gadolínio), sendo capaz de identificar até mesmo tumores de proporções milimétricas (DANG; TU; CHAN, 2020; GOLDBRUNNER *et al.*, 2020). O que melhor define o schwannoma do VIII par nos exames de imagem é sua forma arredondada, centrada no CAI, no interior do qual existe uma outra porção de formato cônico, assumindo, nos tumores de menores dimensões, o formato que os radiologistas chamam de “sorvete de casquinha” (GOLDBRUNNER *et al.*, 2020; PIGNATARI; ANSELMO-LIMA, 2018). Tumores maiores fazem projeção para as estruturas cerebelo-pontinas, podendo ocasionar compressão das estruturas até mesmo além da linha média (PIGNATARI; ANSELMO-LIMA, 2018) (Fig. 1.)

Fig. 1. Ressonância nuclear magnética ponderada em T1, realçada por gadolínio, corte axial. Tumor intensificado por contraste preenchendo o conduto auditivo interno, com grande extensão para o ângulo ponto-cerebelar.



FONTE: O autor (2022)

2.4 Abordagem Terapêutica do Schwannoma Vestibular

As opções terapêuticas incluem desde conduta expectante, com acompanhamento por meio de exames de imagem, a radioterapia ou microcirurgia (GOLDBRUNNER *et al.*, 2020; TORRES MALDONADO *et al.*, 2019). A indicação do tratamento e o momento a ser instituído devem ser individualizados, levando em consideração fatores como tamanho e taxa de crescimento do tumor, expectativa de vida, sintomatologia, condições clínicas, considerações anatômicas e audição ipsi e contralateral (GOLDBRUNNER *et al.*, 2020; HAN, M. S. *et al.*, 2020).

O SV, como dito anteriormente, apresenta crescimento lento e muitas vezes evolui de forma oculta, assintomática. Com o advento e popularização da ressonância nuclear magnética, tumores ocultos passaram a ser revelados, sem necessariamente representarem risco para as funções neurológicas. Nessas situações, pode-se optar por tratamento conservador, com acompanhamento clínico e radiológico (TORRES MALDONADO *et al.*, 2019).

A microcirurgia, que pode ser realizada através de diferentes vias de acesso, requer equipe especializada, na maioria das vezes envolvendo neurocirurgiões e otorrinolaringologistas. Quando bem indicada, a cirurgia traz resultados quase sempre

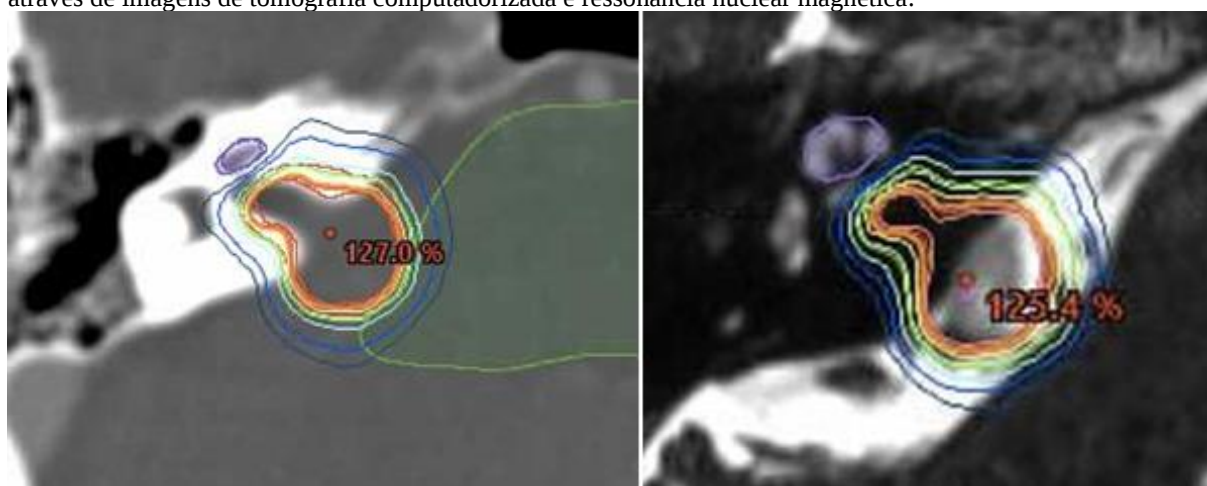
excelentes em longo prazo em termos de controle tumoral (PIGNATARI; ANSELMO-LIMA, 2018).

O uso da radiação no SV tem sido reportado desde 1969. Até por volta do ano de 1992, altas doses terapêuticas eram utilizadas (16Gy), resultando em maior morbidade. Com o avanço da tecnologia, o desenvolvimento de *softwares* de planejamento radiocirúrgico mais sofisticados e o advento da ressonância magnética de alta resolução, tornou-se possível otimizar a dose de radiação aplicada ao tumor, aumentando sua efetividade e segurança, com maiores chances de controle tumoral e menos complicações em curto e longo prazos (HANI; BAKHSHI; SHAMIM, 2020; PIGNATARI; ANSELMO-LIMA, 2018).

2.4.1 Radiocirurgia Estereotáxica

Os tipos de radioterapia diferem quanto à dose de radiação e ao tempo de tratamento. A SRS consiste na administração de uma dose única de radiação na faixa de 11-16Gy, que deve ser distribuída em toda a superfície tumoral, com o cuidado de reduzi-la nas margens próximas a estruturas nobres, como a cóclea (Fig. 2.). Em geral é indicada para pacientes com tumores de até 30mm, preferencialmente quando distantes de estruturas nobres, ou para pacientes com contraindicações ou que não desejam submeter-se à microcirurgia (PIGNATARI; ANSELMO-LIMA, 2018).

Fig. 2. Plano terapêutico radiocirúrgico para schwannoma vestibular. A cóclea e o tumor foram delimitados através de imagens de tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética.



FONTE: O autor (2022)

O resultado terapêutico da SRS é tão satisfatório quanto o da microcirurgia, padrão ouro no tratamento do SV. A taxa de controle tumoral na radiocirurgia varia de 92% a 98% em 3 a 5 anos (BOWDEN; NIRANJAN; DADE LUNSFORD, 2019; HORIBA *et al.*, 2016; PAEK *et al.*, 2005). Potenciais complicações relacionadas ao tratamento, como hidrocefalia, fístula líquórica, convulsões ou infecções são raras em ambas as modalidades. O comprometimento de pares cranianos é comparável entre a SRS e a microcirurgia, e o surgimento de zumbido pode acontecer, sendo discretamente mais frequente nos casos tratados com radiocirurgia (GUPTA, V. K.; THAKKER; GUPTA, K. K., 2020; HAN, M. S. *et al.*, 2020). Já em relação à preservação auditiva no tratamento do SV, existe uma grande controvérsia. Na microcirurgia, a deterioração, quando acontece, costuma ser instantânea, portanto, estudos comparativos de curto prazo sempre mostram grande vantagem da radiocirurgia neste aspecto. Atualmente, se sabe, entretanto, que a perda auditiva relacionada à radiação é progressiva e tardia, com casos de declínio súbito da audição sendo raramente observados (HAN, M. S. *et al.*, 2020; TAMURA *et al.*, 2009).

2.4.1.1 Deterioração Auditiva na Radiocirurgia

O mecanismo exato de deterioração auditiva tardia após radiocirurgia não está completamente elucidado. Obliteração da microvasculatura da cóclea ou nervo auditivo ou dano direto ao axônio decorrentes da radiação podem estar relacionados (PAEK *et al.*, 2005; TAMURA *et al.*, 2009; TOLISANO; HUNTER, 2019).

Diversos fatores como idade do paciente, status auditivo pré-radiocirurgia, localização do tumor, morfologia tumoral, dose tumoral de radiação ou dose coclear de radiação podem estar relacionados com piora da audição, porém ainda sem consenso na literatura (A R *et al.*, 2019; BROWN *et al.*, 2011a; CHUNG, L. K. *et al.*, 2018; FRISCHER *et al.*, 2019; HORIBA *et al.*, 2016; JACOB *et al.*, 2014a; KANO *et al.*, 2009; KIM, Young Hoon *et al.*, 2013; LASAK *et al.*, 2008; LINGE, VAN *et al.*, 2018; MASSAGER *et al.*, 2007; TIMMER *et al.*, 2009; TSAI, J. T. *et al.*, 2013; WATANABE *et al.*, 2016; YOMO; CARRON; THOMASSIN, Jean Marc; *et al.*, 2012).

A dose coclear de radiação consiste na quantidade de radiação depositada na cóclea durante a radiocirurgia e é um efeito indesejado da SRS. Os componentes internos da cóclea são extremamente sensíveis à radiação mas, embora pareça intuitivo que a dose coclear seja

fator prognóstico para preservação auditiva, alguns estudos não conseguem comprovar esta correlação (HORIBA *et al.*, 2016; JACOB *et al.*, 2014a; KIM, Young Hoon *et al.*, 2013). Dentre os estudos que encontram correlação positiva, não há consenso quanto ao limite de dose a ser utilizado (A R *et al.*, 2019; BROWN *et al.*, 2011a; CHUNG, L. K. *et al.*, 2018; FRISCHER *et al.*, 2019; KANO *et al.*, 2009; LASAK *et al.*, 2008; LINGE, VAN *et al.*, 2018; TIMMER *et al.*, 2009; TSAI, J. T. *et al.*, 2013; WATANABE *et al.*, 2016; YOMO; CARRON; THOMASSIN, Jean Marc; *et al.*, 2012).

Diante do exposto, essa dissertação teve como objetivo determinar se a dose coclear de radiação seria risco para declínio da função auditiva em pacientes com SV tratados com radiocirurgia.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

O protocolo desta revisão sistemática foi registrado e aprovado pelo PROSPERO em 2020, sob número CRD42020206128 (Apêndice B). O guia do *Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology* (MOOSE) foi utilizado para orientar a produção desta revisão (STROUP *et al.*, 2000).

3.1 Estratégia de busca

A busca foi realizada por bibliotecária experiente em janeiro de 2021 e atualizada em abril de 2022. Foram utilizadas as bases de dados MEDLINE/ PubMed, EMBASE, Web of Science, LILACS/ BVS, Cochrane Library e Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD), com os descritores apresentados na tabela 1.

Dois revisores independentes (G.C. e C.L.) avaliaram a elegibilidade dos estudos publicados até abril de 2022, sem restrição de artigos quanto ao idioma ou ano de publicação. As discordâncias foram resolvidas por um terceiro avaliador (M.L.).

3.2 Critérios de inclusão e exclusão

Estudos poderiam ser incluídos se preenchessem os seguintes critérios: (1) população: adultos (>20 anos) de ambos os sexos submetidos à radiocirurgia para tratamento de SV; (2) exposição: radiação coclear (3) desfecho: declínio da função auditiva, quantificado de forma objetiva a partir de exames audiométricos (limiares tonais e discriminação vocal); (4) tipo de estudo: estudos de coorte prospectiva ou retrospectiva.

Foram excluídos estudos que contivessem amostras de participantes tratados com radiocirurgia hipofracionada, ou submetidos a radioterapia convencional prévia ao tratamento ou tratamento medicamentoso para manutenção dos limiares auditivos. Foram excluídos, também, estudos que envolviam pacientes com anacusia previamente ao tratamento e aqueles com participantes portadores de NF-2.

Tabela 1 Estratégias de busca para cada base de dados avaliada na pesquisa de relação entre dose coclear de radiação e declínio da função auditiva em pacientes com schwannoma vestibular submetidos a radiocirurgia

Base de dados	Estratégia de busca
MEDLINE	((("Neuroma, Acoustic"[mh] OR "VS"[tiab] OR "vss"[tiab] OR ((Acoustic[tiab] OR angle[tiab] OR vestibular[tiab]) AND Schwannoma*[tiab])) AND (Radiosurgery[mh] OR Radiosurger*[tiab] OR "radio-surgery"[tiab])) AND ((Constraint*[tiab] OR dose*[tiab] OR fraction*[tiab] AND (Radiotherapy[mh] OR "Radiation Therapies"[tiab] OR "Radiation Therapy"[tiab] OR "Radiation Treatment"[tiab] OR "Radiation Treatments"[tiab] OR Radiotherap*[tiab] OR "Therapies, Radiation"[tiab] OR "Therapies, Targeted Radiation"[tiab] OR "Therapy, Radiation"[tiab] OR "Therapy, Targeted Radiation"[tiab] OR "Treatment, Radiation"[tiab]) AND Cochlea[mh] OR Cochlea*[tiab]) AND (Hearing[mh] OR "Hearing Disorders"[mh] OR "Auditory Perception"[mh] OR Hearing[tiab] OR audition[tiab] OR "Hearing, Distorted"[tiab] OR "Hearing Disorders"[tiab] OR "Distorted Hearing"[tiab] OR Dysacusis[tiab] OR "Hearing Disorder"[tiab] OR Paracousis[tiab] OR Paracousis[tiab] OR "Auditory Perceptions"[tiab] OR "Perception, Auditory"[tiab] OR "Perceptions, Auditory"[tiab] OR "Gardner-Robertson"[tiab] OR "GR"[tiab]))
EMBASE	((('acoustic neuroma'/exp OR 'VS':ti,ab OR 'vss':ti,ab OR ((Acoustic:ti,ab OR angle:ti,ab OR vestibular:ti,ab) AND Schwannoma*:ti,ab)) AND (Radiosurgery/exp OR Radiosurger*:ti,ab OR 'radio-surgery':ti,ab)) AND ((Constraint*:ti,ab OR dose*:ti,ab OR fraction*:ti,ab) AND (Radiotherapy/exp OR 'Radiation Therapies':ti,ab OR 'Radiation Therapy':ti,ab OR 'Radiation Treatment':ti,ab OR 'Radiation Treatments':ti,ab OR Radiotherap*:ti,ab OR 'Therapies, Radiation':ti,ab OR 'Therapies, Targeted Radiation':ti,ab OR 'Therapy, Radiation':ti,ab OR 'Therapy, Targeted Radiation':ti,ab OR 'Treatment, Radiation':ti,ab) AND Cochlea/exp OR Cochlea*:ti,ab) AND (Hearing/exp OR 'Hearing Disorder'/exp OR 'Auditory Perception':ti,ab OR Hearing:ti,ab OR audition:ti,ab OR 'Hearing, Distorted':ti,ab OR 'Hearing Disorders':ti,ab OR 'Distorted Hearing':ti,ab OR Dysacusis:ti,ab OR 'Hearing Disorder':ti,ab OR Paracousis:ti,ab OR Paracousis:ti,ab OR 'Auditory Perceptions':ti,ab OR 'Perception, Auditory':ti,ab OR 'Perceptions, Auditory':ti,ab OR 'Gardner-Robertson':ti,ab OR 'GR':ti,ab))
WEB OF SCIENCE	ALL=((('acoustic neuroma" OR "VS" OR "vss" OR ((Acoustic OR angle OR vestibular) AND Schwannoma*)) AND (Radiosurger* OR "radio-surgery" OR surger*)) AND ((Constraint* OR dose* OR fraction*) AND ("Radiation Therapies" OR "Radiation Therapy" OR "Radiation Treatment" OR "Radiation Treatments" OR Radiotherap* OR "Therapies, Radiation" OR "Therapies, Targeted Radiation" OR "Therapy, Radiation" OR "Therapy, Targeted Radiation" OR "Treatment, Radiation") AND Cochlea*)) AND (Hearing OR "Hearing Disorder" OR "Auditory Perception" OR Hearing OR audition OR "Hearing, Distorted" OR "Hearing Disorders" OR "Distorted Hearing" OR Dysacusis OR "Hearing Disorder" OR Paracousis OR Paracousis OR "Auditory Perceptions" OR "Perception, Auditory" OR "Perceptions, Auditory" OR "Gardner-Robertson" OR "GR"))
LILACS	(mh:"Neuroma Acústico" OR "Neuroma, Acoustic" OR "VS" OR "VSS" OR tw:("Neuroma Acústico" OR "Neurinoma do Acústico" OR "Tumores do Ângulo Ponto-cerebelar" OR (Schwanoma* AND (vestibular OR acustico* OR Acoustic OR angle)))) AND (mh:Radiocirurgia OR tw:(Radiocirurgia OR Radiocirurgia OR Radiosurger* OR "radio-surgery" OR radioterap* OR "Radiação Estereotática")) AND (tw:(Constraint* OR dose* OR fraction* OR frac* OR dosag* OR dosi* OR Measurement OR medicao OR medicion OR "limite da radicao" OR limite)) AND (mh:Radiotherapy OR tw:("Radiation Therapies" OR "Radiation Therapy" OR "Radiation Treatment" OR "Radiation Treatments" OR Radiotherap* OR "Therapies, Radiation" OR "Therapies, Targeted Radiation" OR "Therapy, Radiation" OR "Therapy, Targeted Radiation" OR "Treatment, Radiation" OR radioterapia OR "Tratamento por Radiação" OR "Tratamentos por Radiação" OR radiacion OR radiologico*)) AND (mh:Cochlea OR tw:Cochlea* OR modiolar* OR coclear*) AND (mh:(Hearing OR "Hearing Disorders" OR "Auditory Perception") OR tw:(Hearing OR auditi* OR Dysacusis OR Paracousis OR Paracousis OR Auditory Perceptions" OR Auditory OR "Gardner-Robertson" OR "GR" OR audicao OR audicion))

BDTD

((("Neuroma, Acoustic" OR "VS" OR "vss" OR "Neuroma Acústico" OR "Neurinoma do Acústico" OR "Tumores do Ângulo Ponto-cerebelar") OR (Acoustic OR angle OR vestibular OR acustico OR angle)) AND (Schwannoma OR Schwanoma))

FONTE: criada pelo autor (2022)

3.3 Delineamento da pesquisa

Revisão Sistemática da literatura para determinar se a dose coclear de radiação configura risco para declínio da função auditiva em pacientes com SV tratados com radiocirurgia. Foram avaliados estudos observacionais tipo coorte.

3.4 Definição de variáveis

- Idade
Definida por anos de vida.
- Sexo
Feminino ou masculino.
- Tamanho do tumor
Definido em volume, medido em centímetros cúbicos (cm³), ou de acordo com Koos (1993) em quatro estágios evolutivos:
 - I: Tumor exclusivamente intracanalicular
 - II: Pouca extensão para a cisterna cerebelopontina, sem tocar o tronco cerebral ou cerebelo
 - III: Grande projeção para a cisterna, tocando o cerebelo e/ou tronco cerebral, mas sem efeito compressivo
 - IV: Tumor comprime cerebelo e/ou tronco cerebral
- Tempo de seguimento
Quantidade de meses decorrentes da radiocirurgia até a realização da última audiometria.

- Limiares tonais

Determinado pela intensidade, em decibel (dB), em que tons puros podem ser detectados pelo paciente, em cada uma das frequências apresentadas.

- Média de limiares tonais (*Pure Tone Average – PTA*)

Definida como média dos limiares tonais em 3 frequências de fala.

- Discriminação vocal

Caracterizada pela porcentagem de acertos de um material de fala específico utilizado para avaliar a inteligibilidade de fala em intensidade confortável e audível (JERGER; SPEAKS; TRAMMELL, 1968).

- Declínio da função auditiva

Foi definido como variação de PTA ≥ 20 dB entre a audiometria pré-radiocirurgia e a última audiometria realizada no seguimento, ou mudança de classe de GR de classes I ou II (audição útil) para III, IV ou V (audição não útil).

A classificação de GR (1988) utiliza os limiares tonais e discriminação da fala para categorizar a perda auditiva em 5 classes:

I: Audição boa/excelente (limiares tonais de 0-30dB// discriminação da fala de 70-100%)

II: Audição útil (limiares tonais de 31-50dB// discriminação da fala de 50-59%)

III: Audição inútil (limiares tonais de 51-90dB// discriminação da fala de 5-49%)

IV: Audição pobre (limiares tonais 91dB// discriminação da fala de 1-4%)

V: Nenhuma audição (limiares tonais não testáveis// discriminação da fala 0).

- Taxa de declínio anual da audição (*Annual Hearing Decrease Rate – AHDR*)

Corresponde à variação de PTA entre a audiometria pré-radiocirurgia e a última audiometria realizada no seguimento, dividida pela quantidade de anos de seguimento (YOMO; CARRON; THOMASSIN, Jean Marc; *et al.*, 2012).

- Dose marginal

Dose terapêutica de radiação prescrita na margem do tumor, medida em Gray (Gy) (LIN, R.-H. *et al.*, 2017).

- Dose coclear de radiação

Quantidade de radiação depositada na cóclea durante a radiocirurgia, medida em Gy, que será calculada pelo histograma dose-volume a partir de imagens de ressonância nuclear magnética ou tomografia computadorizada (BASCHNAGEL *et al.*, 2013a; BROWN *et al.*, 2011a; YOMO; CARRON; THOMASSIN, Jean Marc; *et al.*, 2012), e poderá ser apresentada como:

Dose máxima – máxima dose de radiação que atinge um único ponto na cóclea (LIN, R.-H. *et al.*, 2017; PA *et al.*, 2010).

Dose média – média da dose de radiação que atinge todo o volume coclear (MASSAGER *et al.*, 2007).

3.5 Definição de desfechos

- Desfechos primários

Mudança de Classe de GR de I ou II para III, IV ou V.

Alteração de PTA ≥ 20 dB

- Desfecho secundário

Taxa de declínio anual da audição (*Annual Hearing Decrease Rate* – AHDR)

3.6 Método de coleta de dados

3.6.1 Seleção de estudos

A seleção foi realizada com auxílio do aplicativo Rayyan, a partir do qual dois revisores independentes (G.C. e C.L.) analisaram os títulos e resumos de todos os estudos identificados a partir da pesquisa. Foram excluídos estudos que claramente não atendiam aos critérios de elegibilidade. O texto completo dos demais estudos foi recuperado e reavaliado pelos dois

revisores, também de forma independente e no mesmo aplicativo. As discordâncias entre os dois revisores durante a etapa de seleção foram resolvidas por um terceiro avaliador (M.L.). Os estudos nesta etapa foram classificados em três categorias: (1) estudos incluídos, (2) estudos excluídos, (3) estudos que precisam de mais informações para avaliar sua elegibilidade. Os autores dos estudos da terceira categoria foram contatados e solicitados a fornecer as informações necessárias; na impossibilidade de obter respostas, os estudos foram excluídos da revisão.

3.6.2 Extração e gerenciamento de dados

Formulário de extração de dados personalizado foi preenchido pelos dois revisores principais, de forma independente, contendo as seguintes informações: título do estudo, sobrenome do primeiro autor, ano de publicação, país onde o estudo foi realizado, tipo de estudo, população do estudo, características dos participantes (sexo, idade), características do tumor (tamanho, lateralidade), tempo de seguimento, características do tratamento (dose terapêutica, dose coclear, microcirurgia prévia) e características audiológicas pré e pós-radiocirurgia (classificação de GR, PTA).

O guia do MOOSE foi utilizado para orientar a elaboração do fluxograma de etapas para seleção dos estudos (STROUP *et al.*, 2000).

3.6.3 Avaliação da certeza da evidência e risco de viés

A certeza da evidência foi avaliada por dois revisores independentes (G.C. e C.L.), utilizando o sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), de acordo com o qual três fatores podem elevar a certeza da evidência de estudos observacionais: magnitude do efeito (em até dois pontos), gradiente dose-resposta (em até um ponto) e todos os potenciais fatores de confusão aumentam confiança no efeito estimado (até um ponto). Por outro lado, a certeza da evidência pode ser rebaixada por 5 fatores: risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação, de acordo com a seguinte classificação: nenhum (não reduz pontos), grave (redução de um ponto) e muito grave (redução

de dois pontos) (BALSHEM *et al.*, 2011; GUYATT; OXMAN; KUNZ; BROZEK; *et al.*, 2011; GUYATT; OXMAN; KUNZ; WOODCOCK; BROZEK; HELFAND; ALONSO-COELLO; FALCK-YTTER; *et al.*, 2011; GUYATT; OXMAN; KUNZ; WOODCOCK; BROZEK; HELFAND; ALONSO-COELLO; GLASZIOU; *et al.*, 2011; GUYATT; OXMAN; VIST, G.; *et al.*, 2011).

Para a avaliação do risco de viés, a análise foi conduzida pelos mesmos revisores (G.C. e C.L.) usando a *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale* (NOS) para estudos de coorte (Anexo B). A escala NOS avalia três domínios principais: seleção, comparabilidade e desfecho. Cada domínio apresenta itens que devem ser avaliados nos estudos de coorte e pontuados com estrelas. A seguir está descrito o que foi considerado adequado para cada um dos itens da escala.

A) Seleção

A população exposta foi de adultos com SV tratados com radiocirurgia. Considerou-se que a coorte foi representativa nos casos em que foi utilizado apenas o critério temporal para incluir participantes de uma ou mais instituições terciárias com centro de radioterapia. Por se tratar de uma intervenção altamente especializada, realizada apenas em grandes centros, o grupo de pacientes que frequenta estes serviços provavelmente representa a realidade dos pacientes portadores de SV que chegam a ser tratados com SRS. Estudos que não descrevem explicitamente os critérios para seleção de participantes não receberam estrela na pontuação.

Os registros provenientes dos softwares de programação radiocirúrgica são considerados seguros, devendo receber pontuação com uma estrela no item (3) da seleção.

A perda auditiva, em menor ou maior grau, é um dos sintomas mais prevalentes em pacientes com SV e pode ser agravada pelo uso da radiação (HALLIDAY *et al.*, 2018). Portanto, no item de “demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente ao início da coorte”, foram considerados para resposta “sim” os estudos que excluíram participantes sem audição útil (classe de GR III, IV ou V), não sendo viável para este tipo de avaliação excluir todo e qualquer grau de perda auditiva.

B) Comparabilidade

O principal fator a ser avaliado para considerar comparabilidade das coortes foi definido como sendo o nível de audição pré-tratamento. Outros fatores como faixa etária, tamanho do tumor, localização do tumor e taxa de crescimento tumoral também estão implicados no prognóstico auditivo de pacientes com SV submetidos a SRS, conforme sugere a literatura, e deveriam ser descritos na comparação entre os grupos (BROWN *et al.*, 2011a; HASEGAWA *et al.*, 2018; KIM, Young Hoon *et al.*, 2013).

C) Desfecho

O impacto da radiação na função auditiva é tardio e progressivo. Estudos apontam o primeiro ano pós-SRS como período de rápida deterioração da audição. Apesar de haver relatos de declínio por períodos tão longos quanto 7 anos, estudos falham ao afastar potenciais fatores de confundimento como presbiacusia, exposição a ototóxicos ou trauma acústico (PAEK *et al.*, 2005; WACKYM *et al.*, 2010). O tempo de seguimento considerado suficiente para que o desfecho aconteça, no item (2) do domínio desfecho, foi ≥ 12 meses.

Para adequação do seguimento da coorte, no item (3) do domínio desfecho, o valor máximo de 10% para perdas de seguimento foi considerado viés.

3.7 Síntese dos dados

Abordagem descritiva foi realizada com auxílio de texto e tabelas para síntese dos dados. A tabela de compilação de resultados contém informações sobre população, sexo, idade, tamanho e lateralidade do tumor, tempo de seguimento, realização de microcirurgia prévia, classificação de GR e PTA no início da coorte, dose terapêutica de radiação, além de informações sobre média de dose coclear no grupo de pacientes com ou sem perda de função auditiva e/ou número de pacientes expostos a alta dose de radiação coclear que evoluem para perda da função auditiva.

4 RESULTADOS

Os resultados da pesquisa encontram-se apresentados em forma de artigo, os quais estão dispostos no Apêndice C.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SRS para tratamento do SV pode ocasionar, com frequência significativa, declínio da função auditiva de forma progressiva e tardia (BOWDEN; NIRANJAN; DADE LUNSFORD, 2019; PUATAWEEPONG *et al.*, 2021; ROS-SANJUÁN *et al.*, 2019; TAMURA *et al.*, 2009). O mecanismo exato de deterioração auditiva, nesse contexto, não está completamente elucidado. Supõe-se que a radiação possa promover obliteração da microvasculatura da cóclea ou nervo auditivo, ou dano direto ao axônio. (PAEK *et al.*, 2005; TAMURA *et al.*, 2009).

A dose coclear de radiação consiste na quantidade de radiação depositada na cóclea durante a radiocirurgia, é um efeito indesejado da SRS e parece estar implicada no comprometimento auditivo dos pacientes com SV submetidos a este tratamento, porém ainda sem consenso na literatura quanto a esta relação ou ao limite de radiação seguro a ser utilizado (HORIBA *et al.*, 2016; JACOB *et al.*, 2014a; KIM, Young Hoon *et al.*, 2013; A R *et al.*, 2019; BROWN *et al.*, 2011a; CHUNG, L. K. *et al.*, 2018; FRISCHER *et al.*, 2019; KANO *et al.*, 2009; LASAK *et al.*, 2008; LINGE, VAN *et al.*, 2018; TIMMER *et al.*, 2009; TSAI, J. T. *et al.*, 2013; WATANABE *et al.*, 2016; YOMO; CARRON; THOMASSIN, Jean Marc; *et al.*, 2012).

O problema da pesquisa foi o impacto na audição da dose coclear em radiocirurgia para tratamento do SV. A hipótese levantada no início do estudo foi de que a dose coclear de radiação seria risco para declínio da função auditiva em pacientes com SV tratados com radiocirurgia e na tentativa de confirmá-la, foi realizada uma revisão sistemática da literatura. Devido às limitações inerentes à realização de revisões sistemáticas, o estudo foi inconclusivo e não foi possível determinar um ponto de corte para definição de alta dose coclear de radiação que configurasse fator de risco para declínio da função auditiva em adultos com schwannoma vestibular submetidos a radiocirurgia.

A metodologia utilizada foi rigorosa, seguindo as ferramentas padronizados para realização de revisões sistemáticas da literatura. O protocolo da revisão foi registrado no PROSPERO e a redação do artigo foi realizada segundo as orientações do MOOSE. A busca foi realizada em cinco bases de dados, além da busca na literatura cinzenta. Os dados foram extraídos, tabulados e sintetizados qualitativamente, após descartada a possibilidade de realização de metanálise. Foi realizada avaliação do risco de viés dos estudos por meio da ferramenta NOS e a análise da evidência foi realizada utilizando-se o sistema GRADE.

Apesar da vasta bibliografia sobre o tema, alguns obstáculos foram encontrados ao longo da revisão, como a falta de padronização no método de aferição da dose coclear e no critério utilizado para determinação de declínio da função auditiva, trazendo uma nova perspectiva para que estudos primários futuros uniformizem a sistemática quanto ao tema.

Sugere-se que futuros estudos observacionais que se proponham a avaliar dose coclear de radiação e declínio da função auditiva em pacientes com schwannoma vestibular tratados com radiocirurgia adotem para medida da exposição, a dose coclear média, por refletir a radiação que atinge todo o volume e não apenas um ponto específico da cóclea. A determinação de um ponto de corte a partir do qual há declínio significativo da função auditiva é crucial para a condução clínica destes pacientes e tem potencial de otimizar o prognóstico audiológico em radiocirurgia. A forma de avaliar o desfecho também deve ser padronizada, e julga-se que a classificação de Gardner-Robertson é desfecho clinicamente relevante, por levar em consideração não somente os limiares tonais, mas também o reconhecimento de fala.

A audição é um sentido primordial que permite melhor inserção social e desenvolvimento de funções cognitivas. Pacientes portadores de SV esporádico frequentemente evoluem com perda auditiva unilateral em consequência do tumor, ou mesmo do tratamento da doença. A perda auditiva unilateral está intimamente relacionada à redução no reconhecimento de fala no ruído e à incapacidade de identificar a localização da fonte sonora, o que afeta significativamente a qualidade de vida (YANG, J. *et al.*, 2018) A possibilidade de otimizar a preservação auditiva dos pacientes submetidos à SRS, a partir da determinação de um ponto de corte de radiação coclear, é um aspecto de fundamental importância clínica e será de grande impacto na evolução da radiocirurgia para tratamento do SV.

REFERÊNCIAS

A R, P. *et al.* Effect of Gamma Knife Radiosurgery on Vestibular Schwannoma with Serviceable Hearing: A Single-Center Indian Study. United States: **World neurosurgery**, jul. 2019. v. 127, p. e114–e123.

ARDERN-HOLMES, S.; FISHER, G.; NORTH, K. Neurofibromatosis Type 2. **Journal of Child Neurology**, 29 jan. 2017. v. 32, n. 1, p. 9–22. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073816666736>>.

ARTHURS, B. J. *et al.* A review of treatment modalities for vestibular schwannoma. **Neurosurgical Review**, 9 jul. 2011. v. 34, n. 3, p. 265–279. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s10143-011-0307-8>>.

BALSHEM, H. *et al.* GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. **Journal of Clinical Epidemiology**, 2011. v. 64, n. 4, p. 401–406.

BASCHNAGEL, A. M. *et al.* Hearing preservation in patients with vestibular schwannoma treated with Gamma Knife surgery. **Journal of Neurosurgery**, mar. 2013a. v. 118, n. 3.

_____ *et al.* Hearing preservation in patients with vestibular schwannoma treated with Gamma Knife surgery. **Journal of Neurosurgery**, mar. 2013b. v. 118, n. 3, p. 571–578. Disponível em: <<https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/118/3/article-p571.xml>>.

BOWDEN, G. N.; NIRANJAN, A.; DADE LUNSFORD, L. Leksell radiosurgery for vestibular schwannomas. **Progress in Neurological Surgery**, 2019. v. 34, p. 82–90.

BRAUNSTEIN, S.; MA, Lijun. Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas. **Cancer Management and Research**, 2018. v. 10, p. 3733–3740.

BRODHUN, M.; STAHN, V.; HARDER, A. Pathogenese und Molekularpathologie des Vestibularisschwannoms. **HNO**, 15 maio. 2017. v. 65, n. 5, p. 362–372. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00106-016-0201-3>>.

BROWN, M. *et al.* Predictors of hearing loss after gamma knife radiosurgery for vestibular schwannomas: Age, cochlear dose, and tumor coverage. **Neurosurgery**, 2011a. v. 69, n. 3, p. 605–613.

_____ *et al.* Predictors of Hearing Loss After Gamma Knife Radiosurgery for Vestibular Schwannomas: Age, Cochlear Dose, and Tumor Coverage. **Neurosurgery**, 1 set. 2011b. v. 69, n. 3.

CHUNG, L. K. *et al.* Impact of Cochlear Dose on Hearing Preservation following Stereotactic Radiosurgery and Fractionated Stereotactic Radiotherapy for the Treatment of Vestibular Schwannoma. **Journal of Neurological Surgery, Part B: Skull Base**, 2018. v. 79, n. 4, p. 335–342.

COMBS, S. E. *et al.* Management of acoustic neuromas with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT): Long-term results in 106 patients treated in a single institution. **International Journal of Radiation Oncology*Biophysics**, set. 2005. v. 63, n. 1, p.

75–81. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301605002439>>.

DANG, L.; TU, N. C. Y.; CHAN, E. Y. Current imaging tools for vestibular schwannoma. **Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery**, 2020. v. 28, n. 5, p. 302–307.

FRISCHER, J. M. *et al.* Long-term outcome after Gamma Knife radiosurgery for acoustic neuroma of all Koos grades: A single-center study. **Journal of Neurosurgery**, 2019. v. 130, n. 2, p. 388–397.

GOLDBRUNNER, R. *et al.* Eano guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. **Neuro-Oncology**, 2020. v. 22, n. 1, p. 31–45.

GUPTA, V. K.; THAKKER, A.; GUPTA, K. K. Vestibular Schwannoma: What We Know and Where We are Heading. **Head and Neck Pathology**, 2020. v. 14, n. 4, p. 1058–1066. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s12105-020-01155-x>>.

GUYATT, G. H.; OXMAN, A. D.; VIST, G.; *et al.* GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence - Study limitations (risk of bias). **Journal of Clinical Epidemiology**, 2011. v. 64, n. 4, p. 407–415.

_____; _____; KUNZ, R.; WOODCOCK, J.; BROZEK, J.; HELFAND, M.; ALONSO-COELLO, P.; GLASZIOU, P.; *et al.* GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence - Inconsistency. **Journal of Clinical Epidemiology**, 2011. v. 64, n. 12, p. 1294–1302.

_____; _____; _____; _____; _____; _____; _____; FALCK-YTTER, Y.; *et al.* GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence - Indirectness. **Journal of Clinical Epidemiology**, 2011. v. 64, n. 12, p. 1303–1310.

_____; _____; _____; BROZEK, J.; *et al.* GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence - Imprecision. **Journal of Clinical Epidemiology**, 2011. v. 64, n. 12, p. 1283–1293.

HALLIDAY, J. *et al.* An update on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. **Expert Review of Neurotherapeutics**, 2018. v. 18, n. 1, p. 29–39. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/14737175.2018.1399795>>.

HAN, M. S. *et al.* What Clinicians Should Consider to Determine a More Beneficial Treatment Strategy for Small to Medium Sized Vestibular Schwannoma With Serviceable Hearing: A Single Surgeon's Long-term Outcome of Microsurgery and Gamma Knife Radiosurgery. **Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology**, 2020. v. 41, n. 8, p. 1122–1130.

HANI, U.; BAKHSHI, S.; SHAMIM, M. S. Stereotactic Radiosurgery for Vestibular Schwannomas. **JPM. The Journal of the Pakistan Medical Association**, maio. 2020. v. 70, n. 5, p. 939–941. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32400760>>.

HASEGAWA, T. *et al.* Long-term hearing outcomes after gamma knife surgery in patients with vestibular schwannoma with hearing preservation: evaluation in 92 patients with serial audiograms. **Journal of Neuro-Oncology**, 17 jun. 2018. v. 138, n. 2.

HORIBA, A. *et al.* Hearing preservation after low-dose gamma knife radiosurgery of

vestibular schwannomas. **Neurologia Medico-Chirurgica**, 2016. v. 56, n. 4, p. 186–192.

HUANG, B. *et al.* Risk factors for postoperative meningitis after microsurgery for vestibular schwannoma. **PLoS ONE**, 2019. v. 14, n. 7, p. 1–9.

JACOB, J. T. *et al.* Significance of cochlear dose in the radiosurgical treatment of vestibular schwannoma: Controversies and unanswered questions. **Neurosurgery**, 2014a. v. 74, n. 5, p. 466–474.

JACOB, J. T. *et al.* Significance of cochlear dose in the radiosurgical treatment of vestibular schwannoma: controversies and unanswered questions. United States: **Neurosurgery**, maio. 2014b. v. 74, n. 5, p. 466–74; discussion 474.

JERGER, J.; SPEAKS, C.; TRAMMELL, J. L. A New Approach to Speech Audiometry. **Journal of Speech and Hearing Disorders**, nov. 1968. v. 33, n. 4, p. 318–328. Disponível em: <<http://pubs.asha.org/doi/10.1044/jshd.3304.318>>.

JIA, H. *et al.* Management of sporadic vestibular schwannoma with contralateral nonserviceable hearing. **The Laryngoscope**, 23 jun. 2020. v. 130, n. 6.

_____*et al.* Management and Outcomes of Sporadic Vestibular Schwannoma: A Longitudinal Study Over 12 Years. **Laryngoscope**, 2021. v. 131, n. 3, p. E970–E976.

KANO, H. *et al.* Predictors of hearing preservation after stereotactic radiosurgery for acoustic neuroma: Clinical article. **Journal of Neurosurgery**, 2009. v. 111, n. 4, p. 863–873.

KIM, Young Hoon *et al.* Hearing outcomes after stereotactic radiosurgery for unilateral intracanalicular vestibular schwannomas: Implication of transient volume expansion. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, 2013. v. 85, n. 1, p. 61–67. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.03.036>>.

LASAK, J. M. *et al.* Gamma knife radiosurgery for vestibular schwannoma: Early hearing outcomes and evaluation of the cochlear dose. **Otology and Neurotology**, 2008. v. 29, n. 8, p. 1179–1186.

LIN, E. P.; CRANE, B. T. The management and imaging of vestibular schwannomas. **American Journal of Neuroradiology**, 2017. v. 38, n. 11, p. 2034–2043.

LIN, R.-H. *et al.* Predictors of hearing outcomes following low-dose stereotactic radiosurgery in patients with vestibular schwannomas: A retrospective cohort review. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, nov. 2017. v. 162.

LINGE, A. VAN *et al.* Progression of hearing loss after LINAC-based stereotactic radiotherapy for vestibular schwannoma is associated with cochlear dose, not with pre-treatment hearing level. **Radiation Oncology**, 2018. v. 13, n. 1, p. 1–12.

MA, L. *et al.* Inherent functional dependence among cochlear dose surrogates for stereotactic radiosurgery of acoustic schwannomas. L. Ma, University of California, San Francisco, CA, United States: **International Journal of Radiation Oncology**, 2016. v. 96, n. 2, p. E81–E82. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L618886368&from=export>>.

MASSAGER, N. *et al.* Irradiation of cochlear structures during vestibular schwannoma radiosurgery and associated hearing outcome. **Journal of Neurosurgery**, out. 2007. v. 107, n. 4, p. 733–739. Disponível em: <<https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/107/4/article-p733.xml>>.

PA, W. *et al.* Gamma knife surgery of vestibular schwannomas: volumetric dosimetry correlations to hearing loss suggest stria vascularis devascularization as the mechanism of early hearing loss. United States: **Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology**, 2010. v. 31, n. 9, p. 1480–1487. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20930653/>>.

PAEK, S. H. *et al.* Hearing preservation after gamma knife stereotactic radiosurgery of vestibular schwannoma. United States: **Cancer**, ago. 2005. v. 104, n. 3, p. 580–590.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **The BMJ**, 2021. v. 372.

PALDOR, I.; CHEN, A. S.; KAYE, A. H. Growth rate of vestibular schwannoma. **Journal of Clinical Neuroscience**, out. 2016. v. 32, p. 1–8. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0967586816301187>>.

PAPATSOUTSOS, E.; SPIELMANN, P. M. Self-Evaluated Quality of Life and Functional Outcomes after Microsurgery, Stereotactic Radiation or Observation-Only for Vestibular Schwannoma of the Adult Patient: A Systematic Review. **Otology and Neurotology**, 2018. v. 39, n. 2, p. 232–241.

PENG, K. A. *et al.* Revision Surgery for Vestibular Schwannomas. **Journal of Neurological Surgery, Part B: Skull Base**, 2018. v. 79, n. 6, p. 528–532.

PIGNATARI, S. S. N.; ANSELMO-LIMA, W. T. **Tratado de Otorrinolaringologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018.

PRABHURAJ, A. R. *et al.* Effect of Gamma Knife Radiosurgery on Vestibular Schwannoma with Serviceable Hearing: A Single-Center Indian Study. **WORLD NEUROSURGERY**, 2019. v. 127, n. 16th World Congress of Neurosurgery of the World-Federation-of-Neurosurgical-Societies (WFNS), p. E114–E123.

PUATAWEEPONG, P. *et al.* Long-term clinical outcomes of stereotactic radiosurgery and hypofractionated stereotactic radiotherapy using the CyberKnife® robotic radiosurgery system for vestibular schwannoma. **Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology**, 2021. n. July 2020, p. 1–8.

ROS-SANJUÁN, Á. *et al.* LINAC radiosurgery treatment for vestibular schwannoma. Á. Ros-Sanjuán, Department of Neurosurgery, Regional University Hospital of Malaga, Malaga, Spain: **Neurocirugia**, 2019. v. 30, n. 4, p. 179–187. Disponível em: <<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2001565920&from=export>>.

STROUP, D. F. *et al.* Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology: A Proposal for Reporting - Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) Group B. **JAMA Neurology**, 2000. v. 283, p. 2008–2012.

TAMURA, M. *et al.* HEARING PRESERVATION AFTER GAMMA KNIFE RADIOSURGERY FOR VESTIBULAR SCHWANNOMAS PRESENTING WITH HIGH-LEVEL HEARING. **Neurosurgery**, 1 fev. 2009. v. 64, n. 2, p. 289–296. Disponível em: <<https://academic.oup.com/neurosurgery/article/64/2/289/2735794>>.

TIMMER, F. C. A. *et al.* Gamma knife radiosurgery for vestibular schwannomas: Results of hearing preservation in relation to the cochlear radiation dose. **Laryngoscope**, 2009. v. 119, n. 6, p. 1076–1081.

TOLISANO, A. M.; HUNTER, J. B. Hearing Preservation in Stereotactic Radiosurgery for Vestibular Schwannoma. **Journal of Neurological Surgery, Part B: Skull Base**, 2019. v. 80, n. 2, p. 156–164.

TORRES MALDONADO, S. *et al.* Recent Trends in Vestibular Schwannoma Management: An 11-Year Analysis of the National Cancer Database. **Otolaryngology–Head and Neck Surgery**, 12 jul. 2019. v. 161, n. 1, p. 137–143. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0194599819835495>>.

TSAI, J. T. *et al.* Clinical evaluation of CyberKnife in the treatment of vestibular schwannomas. **BioMed Research International**, 2013. v. 2013.

TSAO, M. N. *et al.* Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: International Stereotactic Radiosurgery Society (ISRS) Practice Guideline. **Journal of radiosurgery and SBRT**, 2017. v. 5, n. 1, p. 5–24. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29296459>><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5675503>>.

WACKYM, P. A. *et al.* Gamma knife surgery of vestibular schwannomas: volumetric dosimetry correlations to hearing loss suggest stria vascularis devascularization as the mechanism of early hearing loss. United States: **Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology**, dez. 2010. v. 31, n. 9, p. 1480–1487.

WATANABE, S. *et al.* Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas: average 10-year follow-up results focusing on long-term hearing preservation. **Journal of neurosurgery**, 2016. v. 125, n. December, p. 64–72.

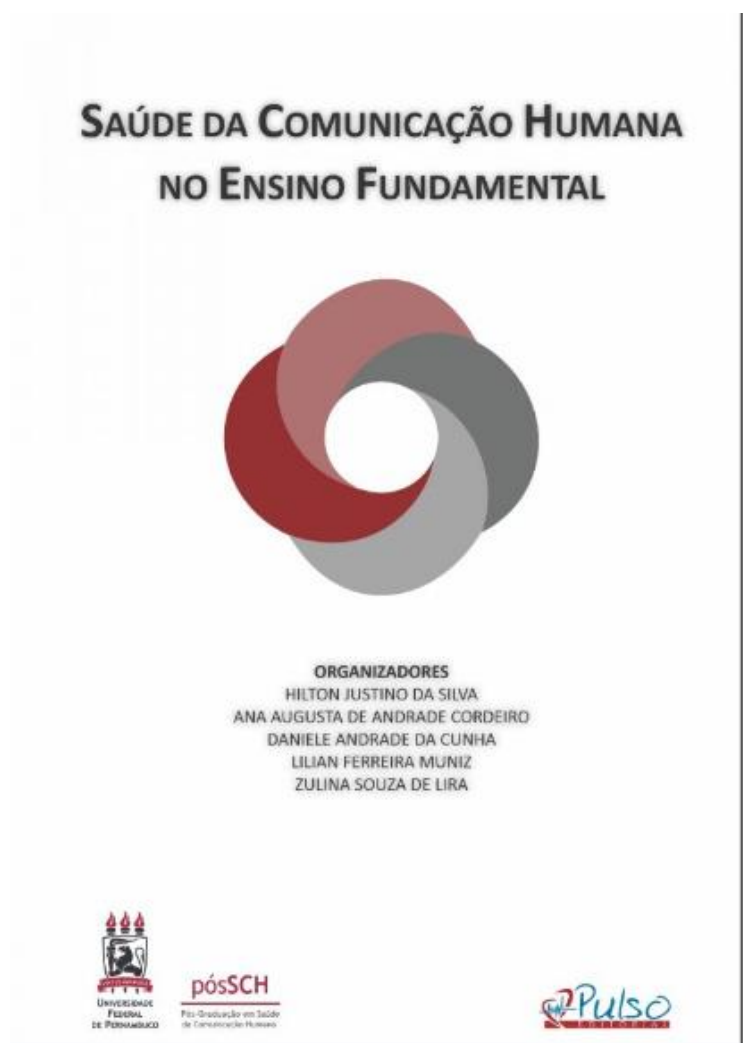
YANG, J. *et al.* BoneBridge implantation in patients with single-sided deafness resulting from vestibular schwannoma resection: objective and subjective benefit evaluations. **Acta Oto-Laryngologica**, 2018. v. 138, n. 10, p. 877–885. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/00016489.2018.1469789>>.

YH, K. *et al.* Hearing outcomes after stereotactic radiosurgery for unilateral intracanalicular vestibular schwannomas: implication of transient volume expansion. United States: **International journal of radiation oncology, biology, physics**, 2013. v. 85, n. 1, p. 61–67. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22580122/>>.

YOMO, S.; CARRON, R.; THOMASSIN, Jean Marc; *et al.* Longitudinal analysis of hearing before and after radiosurgery for vestibular schwannoma. **Journal of Neurosurgery**, 2012. v. 117, n. 5, p. 877–885.

_____; _____. THOMASSIN, J.-M.; *et al.* Longitudinal analysis of hearing before and

after radiosurgery for vestibular schwannoma. **Journal of Neurosurgery**, nov. 2012. v. 117, n. 5.

APÊNDICE A – Capítulo de livro Pulso Editorial

APÊNDICE B – Protocolo registrado no PROSPERO

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



UNIVERSITY of York
Centre for Reviews and Dissemination

Systematic review

Fields that have an **asterisk (*)** next to them means that they **must be answered**. **Word limits** are provided for each section. You will be unable to submit the form if the word limits are exceeded for any section. Registrant means the person filling out the form.

2. Original language title.

For reviews in languages other than English, give the title in the original language. This will be displayed with the English language title.

Associação entre dose coclear e preservação auditiva em pacientes com schwannoma vestibular submetidos a radiocirurgia: Revisão Sistemática

3. * Anticipated or actual start date.

Give the date the systematic review started or is expected to start.

08/10/2020

4. * Anticipated completion date.

Give the date by which the review is expected to be completed.

08/10/2021

5. * Stage of review at time of this submission.

This field uses answers to initial screening questions. It cannot be edited until after registration.

Tick the boxes to show which review tasks have been started and which have been completed.

Update this field each time any amendments are made to a published record.

The review has not yet started: No

APÊNDICE C – Artigo: Dose coclear de radiação e declínio da função auditiva em pacientes com schwannoma vestibular submetidos a radiocirurgia: Revisão Sistemática

Título: Dose coclear de radiação e declínio da função auditiva em pacientes com schwannoma vestibular submetidos a radiocirurgia: Revisão Sistemática

Autores: Gabriela S. T. Cavalcanti¹, MD., Andrea Lemos¹, PhD., Eduarda C. Moretti¹, PhD., Camilla Maria G. A. Lucena¹, MD., João Gabriel R. Gomes², MD., Silvio Caldas¹, PhD., Lílían F. Muniz¹, PhD., Mariana C. Leal¹, PhD

¹Universidade Federal de Pernambuco, Recife- PE, Brasil

²Real Hospital Português, Recife-PE, Brasil

Autor correspondente: Gabriela Silva Teixeira Cavalcanti, UFPE.

Endereço: Rua do Espinheiro, 395/901. Espinheiro, Recife-PE. Brasil

E-mail: gabrielastcavalcanti@gmail.com

Palavras-chave: Neuroma Acústico; Radiocirurgia; Doses de Radiação; Cóclea; Perda Auditiva; Revisão Sistemática.

Contagem de palavras do resumo: 273

Contagem de palavras do texto: 3.687

Número de referências: 38

Número de tabelas e/ou figuras: 5

Resumo:

A radiocirurgia estereotáxica está entre as modalidades terapêuticas para pacientes portadores de schwannoma vestibular. Consiste em administrar uma dose única de radiação, que deve ser distribuída em toda a superfície tumoral, com gradiente de queda acentuado na periferia para poupar as estruturas nobres adjacentes dos efeitos deletérios da radiação. Apesar disso, pode ocorrer com frequência significativa, declínio tardio e progressivo da função auditiva, e a irradiação dos componentes internos da cóclea tem sido um dos fatores investigados nesse processo. O objetivo do estudo foi determinar qual o ponto de corte da dose coclear de radiação como fator de risco para declínio da função auditiva em pacientes com schwannoma vestibular tratados com radiocirurgia. Foi realizada revisão sistemática da literatura nas bases de dados MEDLINE/ PubMed, EMBASE, Web of Science, LILACS/ BVS, Cochrane Library, além da literatura cinzenta, sem restrição de ano de publicação ou idioma. Poderiam ser incluídos estudos que preenchessem os seguintes critérios: (1) população: adultos de ambos os sexos submetidos à radiocirurgia para tratamento de schwannoma vestibular; (2) exposição: radiação coclear (3) desfecho: declínio da função auditiva; (4) tipo de estudo: coorte. Dois revisores independentes conduziram todo o processo da revisão. O número de registro no PROSPERO foi CRD42020206128. Dos 333 artigos identificados nas buscas, sete foram incluídos após aplicação dos critérios de elegibilidade. Não houve padronização quanto à forma de aferir a exposição ou o desfecho nos estudos incluídos, e a maioria dos estudos não apresentou dados suficientes que viabilizassem a realização de metanálise. Não foi possível determinar um ponto de corte para definição de alta dose coclear que configurasse fator de risco para declínio da função auditiva nessa população.

Introdução:

O tratamento do Schwannoma Vestibular tem por objetivo desacelerar o crescimento do tumor e evitar as sequelas que esse crescimento pode provocar devido, principalmente, ao efeito compressivo sobre estruturas anatômicas nobres do conduto auditivo interno e cisterna cerebelo-pontina ¹. As opções terapêuticas incluem desde conduta expectante, com acompanhamento por meio de exames de imagem, a radioterapia convencional, radiocirurgia estereotáxica (Stereotactic Radiosurgery – SRS) ou microcirurgia ^{2,3}. A decisão da melhor modalidade deve ser individualizada, levando em consideração fatores psicossociais do paciente, características do tumor, sintomatologia e experiência da equipe envolvida ^{4,5}.

Dentre as possibilidades terapêuticas, a SRS vem apresentando ótimos resultados quando se trata de impedir a progressão do tumor. Consiste em administrar uma dose única de radiação, na faixa de 11-16Gy, que deve ser distribuída em toda a superfície tumoral. Apesar de ser pouco invasiva e embora a SRS vise a fornecer uma dose conformacional de radiação com gradiente de queda acentuado na periferia, estruturas adjacentes ao tumor podem ser expostas a doses intoleráveis de radiação ^{6,7}.

Apesar de apresentar melhor taxa de preservação da audição quando comparada às demais modalidades terapêuticas, a SRS pode ocasionar, com frequência significativa, declínio da função auditiva de forma progressiva e tardia, com casos de declínio súbito da audição sendo observados mais raramente ^{1,8-10}. O mecanismo exato de deterioração auditiva tardia após a SRS não está completamente elucidado ^{8,11}. Supõe-se que a dose coclear de radiação, que é um efeito indesejado da SRS e consiste na quantidade de radiação depositada na cóclea durante a radiocirurgia, seja fator prognóstico para a função auditiva, porém estudos ainda falham ao tentar comprovar esta correlação ^{7,12-14}. Dentre os estudos que encontram correlação positiva, não há consenso quanto ao limite de dose a ser utilizado ^{15,16,25,17-24}.

O objetivo da presente revisão foi, portanto, determinar qual o ponto de corte da dose coclear de radiação como fator de risco para declínio da função auditiva em pacientes com schwannoma vestibular tratados com radiocirurgia.

Métodos:

O protocolo desta revisão sistemática foi registrado e aprovado pelo PROSPERO em 2020, sob número CRD42020206128. O guia do *Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology* (MOOSE) foi utilizado para orientar a produção e escrita desta revisão ²⁶.

Estratégia de busca

A busca foi realizada por bibliotecária experiente em janeiro de 2021 e atualizada em abril de 2022. Foram utilizadas as bases de dados MEDLINE/ PubMed, EMBASE, Web of Science, LILACS/ BVS, Cochrane Library e Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD), com os descritores apresentados na tabela 1.

Dois revisores independentes (G.C e C.G) avaliaram a elegibilidade dos estudos publicados até abril de 2022, sem restrição de artigos quanto ao idioma ou ano de publicação. As discordâncias foram resolvidas por um terceiro avaliador (M.L).

Crêterios de inclusão e exclusão

Estudos poderiam ser incluídos se preenchessem os seguintes critérios: (1) popula o: adultos (>20 anos) de ambos os sexos submetidos   radiocirurgia para tratamento de Schwannoma Vestibular; (2) exposi o: radia o coclear (3) desfecho: declínio da fun o auditiva, quantificado de forma objetiva a partir de exames audiométricos; (4) tipo de estudo: estudos de coorte prospectiva ou retrospectiva.

Foram excluídos estudos que contivessem amostras de participantes tratados com radiocirurgia hipofracionada, ou submetidos a radioterapia convencional prévia ao tratamento ou tratamento medicamentoso para manuten o dos limiares auditivos. Foram excluídos, também, estudos que envolviam pacientes com anacusia previamente ao tratamento e aqueles com participantes portadores de neurofibromatose tipo 2.

Durante o processo de sele o, optou-se por incluir artigos que utilizassem como critério de declínio da fun o auditiva apenas varia o na m dia de limiares auditivos tonais (*Pure Tone Average* – PTA) ≥ 20 decibéis (dB) e/ou progressão de audi o útil (classes de Gardner Robertson I e II) para audi o não-útil (classes de Gardner-Robertson III, IV ou V), como forma homogeneizar os resultados e visto que esses são desfechos clinicamente relevantes^{11,13–16,27}. Essa altera o foi adicionada   metodologia do protocolo publicada no PROSPERO.

Sele o de estudos

A sele o foi realizada com auxílio do aplicativo Rayyan, a partir do qual dois revisores independentes (G.C. e C.G.) analisaram os títulos e resumos de todos os estudos identificados a partir da pesquisa. Foram excluídos estudos que claramente não atendiam aos critérios de elegibilidade. O texto completo dos demais estudos foi recuperado e reavaliado pelos dois revisores, também de forma independente e no mesmo aplicativo. As discordâncias entre os dois revisores durante a etapa de sele o foram resolvidas por um terceiro avaliador (M.L.). Os estudos nesta etapa foram classificados em três categorias: (1) estudos incluídos, (2) estudos excluídos, (3) estudos que precisam de mais informa es para avaliar sua elegibilidade. Os autores dos estudos da terceira categoria foram contatados e solicitados a fornecer as informa es necessárias; na impossibilidade de obter respostas, os estudos foram excluídos da revisão.

Extra o e gerenciamento de dados

Formulário de extra o de dados personalizado foi preenchido pelos dois revisores principais, de forma independente, contendo as seguintes informa es: título do estudo, sobrenome do primeiro autor, ano de publica o, país onde o estudo foi realizado, tipo de estudo, popula o do estudo, características dos participantes (sexo, idade), características do tumor (tamanho, lateralidade), tempo de seguimento, características do tratamento (dose terapêutica, dose coclear, microcirurgia prévia) e características audiológicas pr  e p s-radiocirurgia (classifica o de Gardner-Robertson, PTA).

O guia do *Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-analysis* (PRISMA) foi utilizado para orientar a elabora o do fluxograma de etapas para sele o dos estudos²⁸

Avalia o da certeza da evidência e risco de viés

A certeza da evidência foi avaliada por dois revisores independentes (G.C. e C.G.), utilizando o sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), de acordo com o qual três fatores podem elevar a certeza da evidência de estudos

observacionais: magnitude do efeito (em até dois pontos), gradiente dose-resposta (em até um ponto) e todos os potenciais fatores de confusão aumentam confiança no efeito estimado (até um ponto). Por outro lado, a certeza da evidência pode ser rebaixada por 5 fatores: risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação, de acordo com a seguinte classificação: nenhum (não reduz pontos), grave (redução de um ponto) e muito grave (redução de dois pontos) ²⁹⁻³³.

Para a avaliação do risco de viés, a análise foi conduzida pelos mesmos revisores (G.C. e C.G.) usando a *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale* (NOS) para estudos de coorte (Anexo B). A escala NOS avalia três domínios principais: seleção, comparabilidade e desfecho. Cada domínio apresenta itens que devem ser avaliados nos estudos de coorte e pontuados com estrelas. A seguir está descrito o que foi considerado adequado para cada um dos itens da escala.

A) Seleção

A população exposta foi de adultos com Schwannoma Vestibular tratados com radiocirurgia. Considerou-se que a coorte foi representativa nos casos em que foi utilizado apenas o critério temporal para incluir participantes de uma ou mais instituições terciárias com centro de radioterapia. Por se tratar de uma intervenção altamente especializada, realizada apenas em grandes centros, o grupo de pacientes que frequenta estes serviços provavelmente representa a realidade dos pacientes portadores de SV que chegam a ser tratados com SRS. Estudos que não descrevem explicitamente os critérios para seleção de participantes não receberam estrela na pontuação.

Os registros provenientes dos softwares de programação radiocirúrgica são considerados seguros, devendo receber pontuação com uma estrela no item (3) da seleção.

A perda auditiva, em menor ou maior grau, é um dos sintomas mais prevalentes em pacientes com SV e pode ser agravada pelo uso da radiação ^{2,34}. Portanto, no item de “demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente ao início da coorte”, foram considerados para resposta “sim” os estudos que excluíram participantes sem audição útil (classe de Gardner-Robertson III, IV ou V), não sendo viável para este tipo de avaliação excluir todo e qualquer grau de perda auditiva.

B) Comparabilidade

O principal fator a ser avaliado para considerar comparabilidade das coortes foi definido como sendo o nível de audição pré-tratamento. Outros fatores como faixa etária, tamanho do tumor, localização do tumor e taxa de crescimento tumoral também estão implicados no prognóstico auditivo de pacientes com SV submetidos a SRS, conforme sugere a literatura, e deveriam ser descritos na comparação entre os grupos. ^{14,16,35}

C) Desfecho

O impacto da radiação na função auditiva é tardio e progressivo. Estudos apontam o primeiro ano pós-SRS como período de rápida deterioração da audição. Apesar de haver relatos de declínio por períodos tão longos quanto 7 anos, estudos falham ao afastar potenciais fatores de confundimento como presbiacusia, exposição a ototóxicos ou trauma acústico ^{11,36}. O tempo de seguimento considerado suficiente para que o desfecho aconteça, no item (2) do domínio desfecho, foi ≥ 12 meses.

Para adequação do seguimento da coorte, no item (3) do domínio desfecho, o valor máximo de 10% para perdas de seguimento foi considerado viés.

Síntese dos dados

Abordagem descritiva foi realizada com auxílio de texto e tabelas para síntese dos dados. A tabela de compilação de resultados contém informações sobre população, sexo, idade, tamanho e lateralidade do tumor, tempo de seguimento, realização de microcirurgia prévia, classificação de GR e PTA no início da coorte, dose terapêutica de radiação, além de

informações sobre média de dose coclear no grupo de pacientes com ou sem perda de função auditiva e/ou número de pacientes expostos a alta dose de radiação coclear que evoluem para perda da função auditiva.

Resultados:

Seleção dos estudos

No total, 333 artigos foram identificados na busca em bases de dados. 166 registros foram excluídos por serem duplicados. Após avaliação de títulos e resumos com base nos critérios de elegibilidade, 122 artigos foram excluídos. Dos 45 artigos restantes, 13 não dispunham de textos completos. 32 artigos foram lidos na íntegra, sendo 25 excluídos pelos seguintes motivos: Faixa etária incluía participantes <20 anos (11 artigos), tratamento envolvia radioterapia fracionada e não apenas radiocirurgia em dose única (3 artigos), exposição do estudo não foi dose coclear (2 artigos), foi realizado tratamento clínico após a radiocirurgia (3 artigos), incluía participantes com anacusia (1 artigo), incluía participantes com schwannoma de nervo coclear (1 artigo), faltavam informações nos critérios de elegibilidade e não foi possível obter resposta do autor principal (3 artigos não informaram se foi realizado tratamento prévio à radiocirurgia e 1 artigo não determinou a faixa etária da população).

Finalmente, 7 estudos foram incluídos na revisão ^{11,13–16,25,27} (Fig. 1).

Características dos estudos

A tabela 2 apresenta as características dos estudos incluídos, que foram publicados em quatro países, de 2005 a 2019: seis coortes retrospectivas e uma coorte prospectiva. Os estudos incluíam pacientes de 21 a 87 anos, submetidos a dose terapêutica de 9 a 14 Gy, com tempo de seguimento audiométrico pós-radiocirurgia de 0,77 a 141 meses.

Foi realizada microcirurgia previamente ao tratamento em seis estudos, tendo sido um paciente em cada um deles. Em apenas um estudo não foi realizada intervenção prévia em nenhum dos participantes ²⁵. Apenas dois estudos ^{16,25} incluíram pacientes com audição não-útil ao início da coorte.

Em relação à exposição, cinco estudos avaliaram a dose coclear média ^{13–16,27}. Destes, dois avaliavam, adicionalmente, a dose coclear máxima ^{14,16}. Dois estudos analisaram a exposição apenas com base em dose coclear máxima ^{11,25}. A amostra foi dicotomizada a partir da exposição em quatro estudos ^{13,15,25,27}, com pontos de corte divergentes entre si: dose coclear média de 3Gy (1 estudo), dose coclear média de 5Gy (1 estudo), dose coclear média 4Gy (1 estudo) e dose coclear máxima de 4Gy (1 estudo).

Para avaliação do desfecho, quatro estudos utilizaram a classificação de Gardner-Robertson, considerando como perda de audição útil a queda para classes III, IV ou V ^{13–15,27}. Dois estudos utilizaram como critério de ausência de preservação auditiva a diferença de PTA ≥ 20 dB ^{11,16}. Um estudo utilizou a definição de taxa de declínio anual da audição (*Annual Hearing Decrease Rate* – AHDR) para avaliar o desfecho ²⁵. A população foi dicotomizada com base no desfecho em três estudos, que avaliavam a média da dose coclear (média ou máxima) nos grupos sem e com preservação da função auditiva.

Risco de viés e certeza da evidência dos estudos incluídos

O resumo da análise do risco de viés para estudos de coorte incluídos nesta revisão está apresentado na tabela 3.

A maioria dos estudos envolvia populações verdadeiramente representativas, exceto um ¹¹, que não descrevia com clareza a seleção da coorte. A coorte de não expostos foi proveniente da mesma comunidade da de expostos em todos os estudos, e todos os registros de exposição

foram seguros, provenientes do software de programação da radiocirurgia. Audição não útil estava presente ao início da coorte em apenas dois estudos ^{16,25}.

Não foi possível julgar a comparabilidade entre as coortes de expostos e não expostos em nenhum dos estudos.

Em quatro estudos, o desfecho foi extraído de registros seguros, a partir de prontuário médico com audiometria detalhada ^{11,13,15,16}. Os demais utilizaram bases de dados para armazenamento e acesso às informações. Três estudos realizaram seguimento audiométrico >12 meses ^{11,14,15} e em nenhum dos estudos foi descrita a adequação do seguimento das coortes.

Apenas foi possível avaliar adequadamente a certeza da evidência a partir do GRADE para perda de audição útil medida através da Classificação de Gardner-Robertson, na exposição a dose coclear média >4Gy (Fig. 2). Um único estudo ¹⁵ compôs esta avaliação, com número total de participantes de 77, sendo 50 do grupo controle e 27 do grupo exposto a alta dose coclear. O tempo de seguimento variou de 24 a 80 meses e o risco relativo para declínio da função auditiva foi de 1,44 (IC 95% 0,6-3,44).

O risco de viés foi grave pela ausência de ajuste pelos confundidores. O desfecho foi medido em um único estudo, não sendo possível avaliar inconsistência, que foi, portanto, classificada como grave. Não houve evidência indireta ou viés de publicação e houve imprecisão, que rebaixou a certeza da evidência em dois níveis, pelo número baixo de eventos e por apresentar intervalo de confiança que cruza a linha crítica de decisão. Nenhum dos domínios elevou o nível da evidência e a certeza da evidência foi muito baixa.

Síntese dos resultados

Não houve padronização quanto à forma de aferir a exposição e o desfecho dentre os estudos incluídos nesta revisão. Foi avaliada apenas dose coclear máxima em dois estudos ^{11,25}, apenas dose coclear média em três estudos ^{13,15,27} e ambas em dois estudos ^{16,27}. Adicionalmente, apenas quatro estudos definiram ponto de corte para caracterização de “alta dose” ^{13,15,25,27} e houve divergência entre os pontos de corte adotados (3, 4 e 5Gy de dose coclear média e 4Gy de dose coclear máxima). Em relação à avaliação auditiva, um estudo utilizou como critério para declínio da função auditiva o AHDR ²⁵ e dois estudos utilizaram a alteração de PTA ^{11,16}. Os demais utilizaram a queda na classe de GR de I ou II para III, IV ou V.

Os estudos não apresentaram informações suficientes sobre o grupo de expostos e não expostos. Apenas um estudo ¹⁵ informou o número absoluto de participantes em cada coorte, bem como os pacientes que apresentaram o desfecho de declínio da função auditiva em cada uma delas. Para esse estudo, o ponto de corte adotado para definição de “alta dose” foi 4Gy de dose coclear média, e o risco relativo para o desfecho foi de 1,44 (IC 95%: 0,60-3,44). Não foi possível, portanto, realizar metanálise.

Discussão:

Na presente revisão, não foi possível determinar um ponto de corte consensual para definição de alta dose coclear. Apesar de utilizarem diferentes definições, os estudos incluídos mostraram que há relação entre o uso de doses cocleares médias mais altas e declínio da função auditiva, porém não foi possível estimar medidas de efeito e certeza de evidência devido à insuficiência dos dados apresentados nos artigos.

O método de aferição da dose variou entre os estudos. A dose máxima de radiação que atinge um único ponto da cóclea, a média da dose de radiação que atinge o volume coclear e a dose de radiação que atinge o modíolo da cóclea têm sido descritos como substitutos para cálculo da dose coclear significativos na monitorização do risco de complicações relacionadas ao tratamento com radiocirurgia. Cada uma dessas medidas representa um valor distinto e não podem ser facilmente intercambiadas, visto que não há uma correlação constante entre elas.

Além disso, o tamanho e o formato do tumor, a distância do tumor até a cóclea e o próprio planejamento radiocirúrgico estão implicados na forma, bem como na intensidade com que a radiação atinge o volume coclear e precisam ser considerados quando se propõe comparar tais medidas ³⁷, o que não foi possível realizar nos estudos incluídos na revisão.

Dose coclear média e/ou dose coclear máxima foram as principais formas de aferir a dose coclear. A dose coclear média, que corresponde à média de radiação que atinge todo o volume coclear, foi medida em cinco estudos ^{13-16,27}. Quatro desses definiram um valor para “alta dose”, que variou de 3-5Gy ^{13-15,27}, e em todos eles houve associação entre alta dose coclear e declínio da função auditiva.

A dose coclear máxima, que corresponde à máxima dose de radiação que atinge um único ponto da cóclea, foi analisada por quatro estudos ^{11,14,16,25}. Desses, apenas um definiu alta dose, estabelecida a partir do ponto de corte de 4Gy. ³⁸. Esse mesmo estudo não fez referência à dose coclear média. Dos estudos incluídos na revisão, dois não determinaram qualquer valor para dose coclear alta ^{11,16}.

O critério utilizado para definir declínio da função auditiva também foi divergente entre os estudos. A classificação de Gardner-Robertson de 1988, que leva em consideração limiares tonais e discriminação de fala, define como audição útil limiares menores do que 50 dB e discriminação maior do que 50%. Abaixo desses valores, a audição é considerada não-útil. É possível que sujeitos com audição quase normal antes da radiocirurgia apresentem declínio auditivo de 20 dB e permaneçam classificados como audição útil por Gardner-Robertson, bem como é possível que pacientes com audição limítrofe apresentem alteração menor do que 20 dB e sejam classificados como portadores de declínio auditivo, com mudança para classe III de Gardner-Robertson. Ainda, pacientes que apresentem limiares auditivos melhores do que o esperado para o percentual de discriminação podem ter sua audição superestimada na avaliação exclusivamente guiada pelo PTA. Por este motivo, os autores da presente revisão julgaram clinicamente inadequado unir as duas classificações em uma mesma análise.

A análise do risco de viés foi realizada por meio da NOS e os fatores comuns a todos os estudos que denotariam maior risco de viés foram a ausência de comparabilidade entre as coortes e a ausência de definição da adequação do seguimento. Os estudos da revisão avaliavam diversos fatores prognósticos relacionados ao desfecho auditivo nos pacientes em questão e não houve caracterização das coortes para cada exposição. Em relação ao período de seguimento, esse era determinado previamente à condução do estudo e integrava os critérios de elegibilidade, visto que seis dos sete artigos incluídos eram coortes retrospectivas ^{11,13-16,25}. Entende-se, portanto, que sujeitos com período de seguimento muito curto eram excluídos do estudo, e não caracterizados como perda para o seguimento.

Devido à ausência de padronização em relação à exposição, às diferentes formas de apreciar o desfecho e à apresentação de dados incompletos, a avaliação de certeza de evidência que pôde ser realizada foi composta por um único estudo ¹⁵, com risco relativo para declínio da função auditiva de 1,44 (IC 95% 0,6-3,44). O risco de viés, a inconsistência e a imprecisão acarretaram certeza de evidência muito baixa.

Como limitações dessa revisão, é importante observar que foram incluídos apenas estudos observacionais, o que acarreta, usualmente, em menor certeza de evidência. Tal limitação, no entanto, decorre do fato de os autores terem se proposto a avaliar exposição, sendo esse o tipo de estudo mais adequado e encontrado na literatura. Ainda, toda revisão sistemática é suscetível às limitações metodológicas dos artigos originais. Salienta-se a apresentação incompleta de dados das coortes, o que leva a inferir viés de publicação, visto que os dados foram ocultados sobretudo nas análises que não encontraram significância estatística, com amostras pequenas e sem resultados favoráveis. Destaca-se, ainda, o número reduzido de estudos incluídos na revisão e o fato de 13 registros terem sido excluídos por se tratarem apenas de resumos, sem artigo publicado, e onde não constavam todos os dados necessários para inclusão na revisão, o

que também pode representar viés de publicação. Além disso, a metodologia de aferição da dose coclear, bem como a definição de alta dose e a forma de medir a função auditiva foram bastante heterogêneas entre os artigos incluídos, impossibilitando a realização de uma metanálise.

Os autores desconhecem revisão sistemática prévia que avalie dose coclear de radiação e declínio da função auditiva em pacientes com schwannoma vestibular submetidos a radiocirurgia. Como ponto forte do estudo, destaca-se o rigor metodológico com que foi conduzida a revisão, acatando às orientações do MOOSE. A revisão teve seu protocolo adequadamente registrado no PROSPERO e seguiu com detalhado processo de busca, sem restrição de idioma ou ano de publicação. A definição de critérios de elegibilidade estritos, com o cuidado de definir desfechos clinicamente relevantes, fundamentados em dados objetivos de audiometria, refletem o empenho em buscar resultados pertinentes para os pacientes na prática médica. A avaliação do risco de viés e certeza da evidência dos estudos incluídos foram realizadas através de ferramentas validadas e consolidadas.

Sugere-se que futuros estudos observacionais que se proponham a avaliar dose coclear de radiação e declínio da função auditiva em pacientes com schwannoma vestibular tratados com radiocirurgia adotem para medida da exposição, a dose coclear média, por refletir a radiação que atinge todo o volume coclear e não apenas um ponto específico da cóclea. A determinação de um ponto de corte a partir do qual há declínio significativo da função auditiva é crucial para a condução clínica destes pacientes e tem potencial de otimizar o prognóstico audiológico em radiocirurgia. A forma de avaliar o desfecho também deve ser padronizada, e julga-se que a classificação de Gardner-Robertson é desfecho clinicamente relevante, por levar em consideração não apenas os limiares tonais, mas também o reconhecimento de fala.

Conclusão: Não foi possível determinar o ponto de corte para definição de alta dose coclear de radiação que configurasse fator de risco para declínio da função auditiva em adultos com schwannoma vestibular submetidos a radiocirurgia.

Referências

1. Bowden GN, Niranjan A, Dade Lunsford L. Leksell radiosurgery for vestibular schwannomas. *Prog Neurol Surg*. 2019;34:82-90. doi:10.1159/000493053
2. Jia H, Nguyen Y, De Seta D, et al. Management of sporadic vestibular schwannoma with contralateral nonserviceable hearing. *Laryngoscope*. 2020;130(6). doi:10.1002/lary.28369
3. Tsao MN, Sahgal A, Xu W, et al. Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: International Stereotactic Radiosurgery Society (ISRS) Practice Guideline. *J radiosurgery SBRT*. 2017;5(1):5-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29296459><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5675503>
4. Halliday J, Rutherford SA, McCabe MG, Evans DG. An update on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(1):29-39. doi:10.1080/14737175.2018.1399795
5. Lin EP, Crane BT. The management and imaging of vestibular schwannomas. *Am J Neuroradiol*. 2017;38(11):2034-2043. doi:10.3174/ajnr.A5213
6. Pignatari SSN, Anselmo-Lima WT. *Tratado de Otorrinolaringologia*. 3rd ed. Elsevier; 2018.
7. Braunstein S, Ma L. Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas. *Cancer Manag Res*. 2018;10:3733-3740. doi:10.2147/CMAR.S140764
8. Tamura M, Carron R, Yomo S, et al. HEARING PRESERVATION AFTER GAMMA

- KNIFE RADIOSURGERY FOR VESTIBULAR SCHWANNOMAS PRESENTING WITH HIGH-LEVEL HEARING. *Neurosurgery*. 2009;64(2):289-296. doi:10.1227/01.NEU.0000338256.87936.7C
9. Puataweepong P, Dhanachai M, Swangsilpa T, et al. Long-term clinical outcomes of stereotactic radiosurgery and hypofractionated stereotactic radiotherapy using the CyberKnife® robotic radiosurgery system for vestibular schwannoma. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2021;(July 2020):1-8. doi:10.1111/ajco.13592
 10. Ros-Sanjuán Á, Iglesias-Moroño S, Troya-Castilla M, Márquez-Márquez B, Herruzo-Cabrera I, Arráez-Sánchez MÁ. LINAC radiosurgery treatment for vestibular schwannoma. *Neurocirugia*. 2019;30(4):179-187. doi:10.1016/j.neucir.2018.12.005
 11. Paek SH, Chung H-T, Jeong SS, et al. Hearing preservation after gamma knife stereotactic radiosurgery of vestibular schwannoma. *Cancer*. 2005;104(3):580-590. doi:10.1002/cncr.21190
 12. Horiba A, Hayashi M, Chernov M, Kawamata T, Okada Y. Hearing preservation after low-dose gamma knife radiosurgery of vestibular schwannomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2016;56(4):186-192. doi:10.2176/nmc.oa.2015-0212
 13. Jacob JT, Carlson ML, Schiefer TK, Pollock BE, Driscoll CL, Link MJ. Significance of cochlear dose in the radiosurgical treatment of vestibular schwannoma: controversies and unanswered questions. *Neurosurgery*. 2014;74(5):466-474; discussion 474. doi:10.1227/NEU.0000000000000299
 14. YH K, DG K, JH H, et al. Hearing outcomes after stereotactic radiosurgery for unilateral intracanalicular vestibular schwannomas: implication of transient volume expansion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85(1):61-67. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22580122/>
 15. Prabhuraj AR, Yeole U, Arimappamagan A, et al. Effect of Gamma Knife Radiosurgery on Vestibular Schwannoma with Serviceable Hearing: A Single-Center Indian Study. *WORLD Neurosurg*. 2019;127(16th World Congress of Neurosurgery of the World-Federation-of-Neurosurgical-Societies (WFNS)):E114-E123. doi:10.1016/j.wneu.2019.02.169
 16. Brown M, Ruckenstein M, Bigelow D, et al. Predictors of Hearing Loss After Gamma Knife Radiosurgery for Vestibular Schwannomas: Age, Cochlear Dose, and Tumor Coverage. *Neurosurgery*. 2011;69(3). doi:10.1227/NEU.0b013e31821a42f3
 17. Chung LK, Ung N, Sheppard JP, et al. Impact of Cochlear Dose on Hearing Preservation following Stereotactic Radiosurgery and Fractionated Stereotactic Radiotherapy for the Treatment of Vestibular Schwannoma. *J Neurol Surgery, Part B Skull Base*. 2018;79(4):335-342. doi:10.1055/s-0037-1607968
 18. Frischer JM, Gruber E, Schöffmann V, et al. Long-term outcome after Gamma Knife radiosurgery for acoustic neuroma of all Koos grades: A single-center study. *J Neurosurg*. 2019;130(2):388-397. doi:10.3171/2017.8.JNS171281
 19. Kano H, Kondziolka D, Khan A, Flickinger JC, Lunsford LD. Predictors of hearing preservation after stereotactic radiosurgery for acoustic neuroma: Clinical article. *J Neurosurg*. 2009;111(4):863-873. doi:10.3171/2008.12.JNS08611
 20. Lasak JM, Klish D, Kryzer TC, Hearn C, Gorecki JP, Rine GP. Gamma knife radiosurgery for vestibular schwannoma: Early hearing outcomes and evaluation of the cochlear dose. *Otol Neurotol*. 2008;29(8):1179-1186. doi:10.1097/MAO.0b013e31818b6639
 21. Timmer FCA, Hanssens PEJ, Van Haren AEP, et al. Gamma knife radiosurgery for vestibular schwannomas: Results of hearing preservation in relation to the cochlear radiation dose. *Laryngoscope*. 2009;119(6):1076-1081. doi:10.1002/lary.20245
 22. Tsai JT, Lin JW, Lin CM, et al. Clinical evaluation of CyberKnife in the treatment of

- vestibular schwannomas. *Biomed Res Int*. 2013;2013. doi:10.1155/2013/297093
23. Van Linge A, Van Os R, Hoekstra N, et al. Progression of hearing loss after LINAC-based stereotactic radiotherapy for vestibular schwannoma is associated with cochlear dose, not with pre-treatment hearing level. *Radiat Oncol*. 2018;13(1):1-12. doi:10.1186/s13014-018-1202-z
24. Watanabe S, Yamamoto M, Kawabe T, et al. Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas: average 10-year follow-up results focusing on long-term hearing preservation. *J Neurosurg*. 2016;125(December):64-72. doi:10.3171/2016.7.gks161494
25. Yomo S, Carron R, Thomassin JM, Roche PEH, Régis J. Longitudinal analysis of hearing before and after radiosurgery for vestibular schwannoma. *J Neurosurg*. 2012;117(5):877-885. doi:10.3171/2012.7.JNS10672
26. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology: A Proposal for Reporting - Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) Group B. *JAMA Neurol*. 2000;283:2008-2012.
27. Baschnagel AM, Chen PY, Bojrab D, et al. Hearing preservation in patients with vestibular schwannoma treated with Gamma Knife surgery. *J Neurosurg*. 2013;118(3):571-578. doi:10.3171/2012.10.JNS12880
28. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372. doi:10.1136/bmj.n71
29. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence - Study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):407-415. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.07.017
30. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence - Inconsistency. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1294-1302. doi:10.1016/j.jclinepi.2011.03.017
31. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401-406. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.07.015
32. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence - Indirectness. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1303-1310. doi:10.1016/j.jclinepi.2011.04.014
33. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence - Imprecision. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1283-1293. doi:10.1016/j.jclinepi.2011.01.012
34. Gupta VK, Thakker A, Gupta KK. Vestibular Schwannoma: What We Know and Where We are Heading. *Head Neck Pathol*. 2020;14(4):1058-1066. doi:10.1007/s12105-020-01155-x
35. Hasegawa T, Kato T, Yamamoto T, et al. Long-term hearing outcomes after gamma knife surgery in patients with vestibular schwannoma with hearing preservation: evaluation in 92 patients with serial audiograms. *J Neurooncol*. 2018;138(2). doi:10.1007/s11060-018-2784-x
36. Wackym PA, Runge-Samuels CL, Nash JJ, et al. Gamma knife surgery of vestibular schwannomas: volumetric dosimetry correlations to hearing loss suggest stria vascularis devascularization as the mechanism of early hearing loss. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc [and] Eur Acad Otol Neurotol*. 2010;31(9):1480-1487. doi:10.1097/MAO.0b013e3181f7d7d4
37. Ma L, Braunstein SE, Theodosopoulos P, McDermott MW, Sneed PK. Inherent functional dependence among cochlear dose surrogates for stereotactic radiosurgery of acoustic schwannomas. *Int J Radiat Oncol*. 2016;96(2):E81-E82. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.06.796
38. Yomo S, Carron R, Thomassin J-M, Roche P-H, Régis J. Longitudinal analysis of

hearing before and after radiosurgery for vestibular schwannoma. *J Neurosurg.* 2012;117(5). doi:10.3171/2012.7.JNS10672

Títulos das Figuras:

Fig. 1 Fluxograma das etapas de seleção de artigos seguindo o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA), 2020.

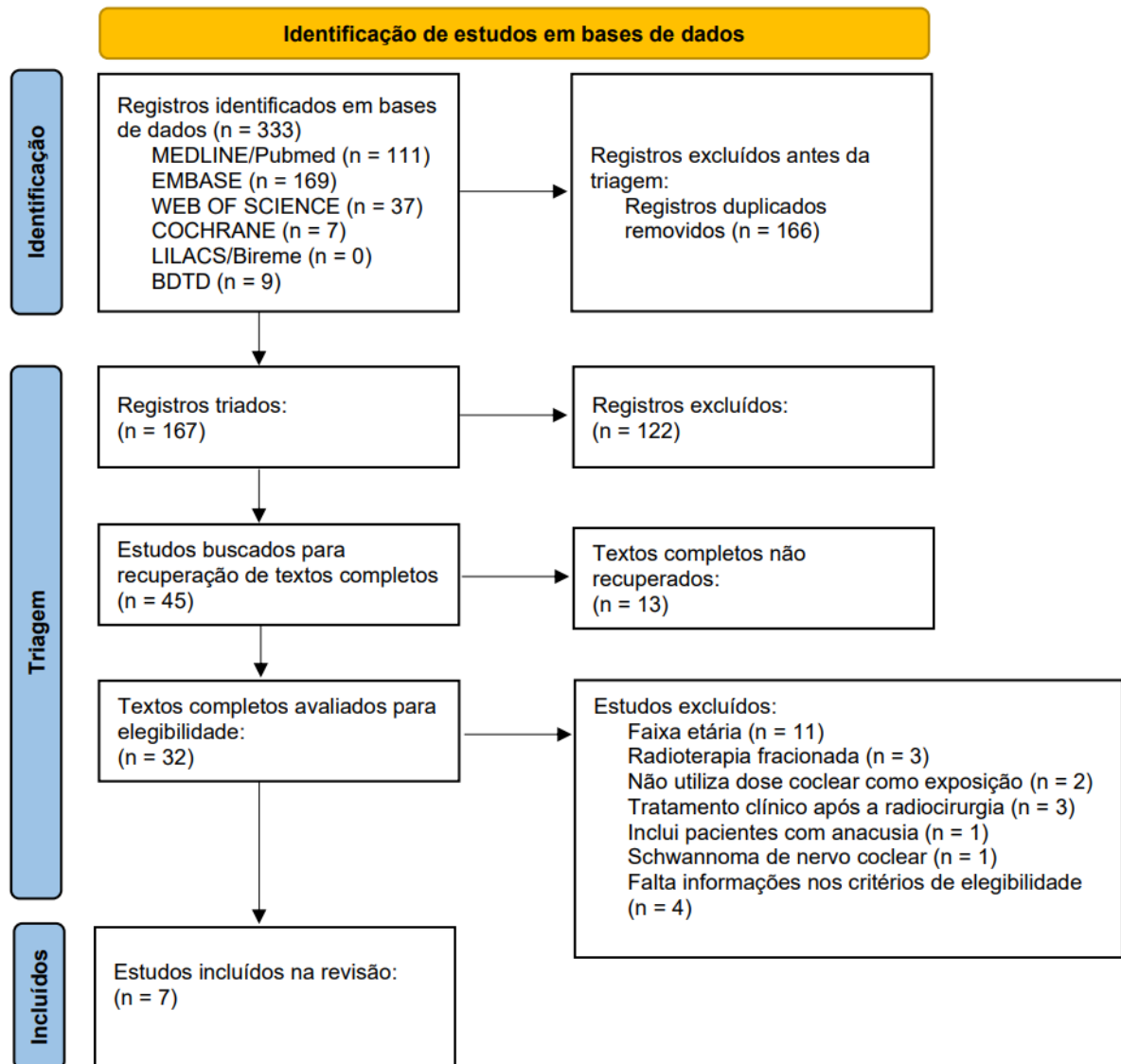
Fonte: ²⁸

Fig. 2 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) sumário de resultados para dose coclear média >4Gy comparado a dose coclear média <4Gy em adultos com schwannoma vestibular submetidos a radiocirurgia.

Fonte: criado pelo autor na ferramenta GRADEpro (2022)

Figuras:

Fig. 1 Fluxograma das etapas de seleção de artigos seguindo o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA)*, 2020.



FONTE: Criado pelo através do PRISMA ²⁸

Fig. 2 *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)* sumário de resultados para dose coclear média >4Gy comparado a dose coclear média <4Gy em adultos com schwannoma vestibular submetidos a radiocirurgia.

Sumário de Resultados:

Dose coclear média >4Gy comparado a dose coclear média <4Gy em adultos com schwannoma vestibular submetidos a radiocirurgia

Paciente ou população: Adultos com schwannoma vestibular submetidos a radiocirurgia

Intervenção: Dose coclear média >4Gy

Comparação: Dose coclear média <4Gy

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com dose coclear média <4Gy	Risco com Dose coclear média >4Gy				
Perda de audição útil avaliado com: Classificação de Gardner- Robertson (queda de classes I ou II para III, IV ou V) seguimento: variação 24 meses para 80 meses	18 por 100	26 por 100 (11 para 62)	RR 1.44 (0.60 para 3.44)	77 (1 estudo observacional)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}	

* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

a. Falha ao adequadamente controlar confundidores.

b. Não foi possível avaliar inconsistência, pois o desfecho foi medido em um único estudo.

c. O intervalo de confiança cruza a linha da nulidade e o número de eventos foi baixo.

FONTE: Criado pelo autor na ferramenta GRADEpro (2022)

Tabelas:

Tabela 1 Estratégias de busca para cada base de dados avaliada na pesquisa de relação entre dose coclear de radiação e declínio da função auditiva em pacientes com schwannoma vestibular submetidos a radiocirurgia

Base de dados	Estratégia de busca
MEDLINE	((("Neuroma, Acoustic"[mh] OR "VS"[tiab] OR "vss"[tiab] OR ((Acoustic[tiab] OR angle[tiab] OR vestibular[tiab]) AND Schwannoma*[tiab])) AND (Radiosurgery[mh] OR Radiosurger*[tiab] OR "radio-surgery"[tiab])) AND ((Constraint*[tiab] OR dose*[tiab] OR fraction*[tiab]) AND (Radiotherapy[mh] OR "Radiation Therapies"[tiab] OR "Radiation Therapy"[tiab] OR "Radiation Treatment"[tiab] OR "Radiation Treatments"[tiab] OR Radiotherap*[tiab] OR "Therapies, Radiation"[tiab] OR "Therapies, Targeted Radiation"[tiab] OR "Therapy, Radiation"[tiab] OR "Therapy, Targeted Radiation"[tiab] OR "Treatment, Radiation"[tiab]) AND Cochlea[mh] OR Cochlea*[tiab]) AND (Hearing[mh] OR "Hearing Disorders"[mh] OR "Auditory Perception"[mh] OR Hearing[tiab] OR audition[tiab] OR "Hearing, Distorted"[tiab] OR "Hearing Disorders"[tiab] OR "Distorted Hearing"[tiab] OR Dysacusis[tiab] OR "Hearing Disorder"[tiab] OR Paracusis[tiab] OR Paracusis[tiab] OR "Auditory Perceptions"[tiab] OR "Perception, Auditory"[tiab] OR "Perceptions, Auditory"[tiab] OR "Gardner-Robertson"[tiab] OR "GR"[tiab]))
EMBASE	((('acoustic neuroma'/exp OR 'VS':ti,ab OR 'vss':ti,ab OR ((Acoustic:ti,ab OR angle:ti,ab OR vestibular:ti,ab) AND Schwannoma*:ti,ab)) AND (Radiosurgery/exp OR Radiosurger*:ti,ab OR 'radio-surgery':ti,ab)) AND ((Constraint*:ti,ab OR dose*:ti,ab OR fraction*:ti,ab) AND (Radiotherapy/exp OR 'Radiation Therapies':ti,ab OR 'Radiation Therapy':ti,ab OR 'Radiation Treatment':ti,ab OR 'Radiation Treatments':ti,ab OR Radiotherap*:ti,ab OR 'Therapies, Radiation':ti,ab OR 'Therapies, Targeted Radiation':ti,ab OR 'Therapy, Radiation':ti,ab OR 'Therapy, Targeted Radiation':ti,ab OR 'Treatment, Radiation':ti,ab) AND Cochlea/exp OR Cochlea*:ti,ab) AND (Hearing/exp OR 'Hearing Disorder'/exp OR 'Auditory Perception':ti,ab OR Hearing:ti,ab OR audition:ti,ab OR 'Hearing, Distorted':ti,ab OR 'Hearing Disorders':ti,ab OR 'Distorted Hearing':ti,ab OR Dysacusis:ti,ab OR 'Hearing Disorder':ti,ab OR Paracusis:ti,ab OR Paracusis:ti,ab OR 'Auditory Perceptions':ti,ab OR 'Perception, Auditory':ti,ab OR 'Perceptions, Auditory':ti,ab OR 'Gardner-Robertson':ti,ab OR 'GR':ti,ab))
WEB OF SCIENCE	ALL=((('acoustic neuroma' OR "VS" OR "vss" OR ((Acoustic OR angle OR vestibular) AND Schwannoma*)) AND (Radiosurger* OR "radio-surgery" OR surger*)) AND ((Constraint* OR dose* OR fraction*) AND ("Radiation Therapies" OR "Radiation Therapy" OR "Radiation Treatment" OR "Radiation Treatments" OR Radiotherap* OR "Therapies, Radiation" OR "Therapies, Targeted Radiation" OR "Therapy, Radiation" OR "Therapy, Targeted Radiation" OR "Treatment, Radiation") AND Cochlea*)) AND (Hearing OR "Hearing Disorder" OR "Auditory Perception" OR Hearing OR audition OR "Hearing, Distorted" OR "Hearing Disorders" OR "Distorted Hearing" OR Dysacusis OR "Hearing Disorder" OR Paracusis OR Paracusis OR "Auditory Perceptions" OR "Perception, Auditory" OR "Perceptions, Auditory" OR "Gardner-Robertson" OR "GR"))

LILACS	(mh:"Neuroma Acústico" OR "Neuroma, Acoustic" OR "VS" OR "VSS" OR tw:("Neuroma Acústico" OR "Neurinoma do Acústico" OR "Tumores do Ângulo Ponto-cerebelar" OR (Schwanoma* AND (vestibular OR acustico* OR Acoustic OR angle)))) AND (mh:Radiocirurgia OR tw:(Radiocirurgia OR Radiocirurgia OR Radiosurger* OR "radio-surgery" OR radioterap* OR "Radiação Estereotática")) AND (tw:(Constraint* OR dose* OR fraction* OR frac* OR dosag* OR dosi* OR Measurement OR medicaçao OR medicion OR "limite da radicaçao" OR limite)) AND (mh:Radiotherapy OR tw:("Radiation Therapies" OR "Radiation Therapy" OR "Radiation Treatment" OR "Radiation Treatments" OR Radiotherap* OR "Therapies, Radiation" OR "Therapies, Targeted Radiation" OR "Therapy, Radiation" OR "Therapy, Targeted Radiation" OR "Treatment, Radiation" OR radioterapia OR "Tratamento por Radiação" OR "Tratamentos por Radiação" OR radiacion OR radiologico*)) AND (mh:Cochlea OR tw:Cochlea* OR modiolar* OR coclear*) AND (mh:(Hearing OR "Hearing Disorders" OR "Auditory Perception") OR tw:(Hearing OR auditi* OR Dysacusis OR Paracousis OR Paracusis OR Auditory Perceptions" OR Auditory OR "Gardner-Robertson" OR "GR" OR audicaçao OR audicion))
BDTD	(("Neuroma, Acoustic" OR "VS" OR "vss" OR "Neuroma Acústico" OR "Neurinoma do Acústico" OR "Tumores do Ângulo Ponto-cerebelar") OR (Acoustic OR angle OR vestibular OR acustico OR angle)) AND (Schwannoma OR Schwanoma)

Fonte: criada pelo autor (2022)

Tabela 2 Características dos estudos relacionando dose coclear de radiação e declínio da função auditiva em pacientes com Schwannoma Vestibular submetidos a radiocirurgia

Autor, ano (país)	Tipo de estudo	Características da amostra	Exposição	Desfechos	Resultados
Paek et al., 2005 ¹¹ (Coréia)	Coorte Retrospectiva	Amostra: 25 7 mulheres e 18 homens. Idade: mediana 47 (22 a 65) anos. Tamanho do tumor: 3,62 (0,16 a 9,1) cm ³ . Tempo de seguimento: mediana: 49 (26 a 77) meses. Microcirurgia prévia: 1 paciente. Classificação de GR no início da coorte: 13 pacientes classe I e 12 pacientes classe II. PTA no início da coorte: 28,64 (8 a 48) dB. Classificação de GR ao final da coorte: 13 preservaram GR I ou II PTA ao final da coorte: média 47,12 (20 a 80) dB. Dose coclear máxima: média 8,1 ± 3,1 Gy. Dose terapêutica de radiação: média 12 (11 a 14) Gy.	Dose coclear máxima	Preservação auditiva (diferença de PTA pós-radiocirurgia e pré-radiocirurgia <20dB). Sem preservação auditiva (diferença de PTA pós-radiocirurgia e pré-radiocirurgia ≥20dB). Dicotomização da amostra: com ou sem preservação auditiva *PTA: média de limiares auditivos nas frequências de 500, 1.000 e 2.000 Hz, em dB	Média da dose coclear máxima no grupo de preservação auditiva (n=9): 9,1 ±4,4Gy vs. Média da dose coclear máxima no grupo sem preservação auditiva (n=16): 7,8 ±2,6Gy.
Brown et al., 2011 ¹⁶ (Estados Unidos)	Coorte Retrospectiva	Amostra: 53. 31 mulheres e 22 homens. Idade: média 56 (36 a 87) anos. Tamanho do tumor: 1,11 (0,043 a 4) cm ³ . Lado esquerdo: 28. Lado direito: 25. Tempo de seguimento: média 15,43 (0,77 a 36,2) meses. Microcirurgia prévia: 1 paciente. Classificação de GR no início da coorte: 31 pacientes classes I e II. PTA no início da coorte: média 42,9 (15 a 88,3) dB. Classificação de GR ao final da coorte: 19 preservaram GR I ou II PTA ao final da coorte: média 54,3 (13,3 a 121,6) dB. Dose coclear média: média 5,3 (2,5 a 10,5) Gy. Dose terapêutica de radiação: mediana 12,5 (12 a 13) Gy.	Dose coclear média e dose coclear máxima	Preservação auditiva (diferença de PTA pós-radiocirurgia e pré-radiocirurgia <20dB). Sem preservação auditiva (diferença de PTA pós-radiocirurgia e pré-radiocirurgia ≥20dB). Dicotomização da amostra: com ou sem preservação auditiva *PTA: média de limiares auditivos nas frequências de 500, 1.000 e 5.000 Hz, em dB	Média da dose coclear média no grupo de preservação auditiva (n=42): 5,1Gy vs. Média da dose coclear média no grupo sem preservação auditiva (n=11): 6Gy. Média da dose coclear máxima no grupo de preservação auditiva (n=42): 11,9 Gy vs. Média da dose coclear máxima no grupo sem preservação auditiva (n=11): 14,1Gy.
Yomo et al., 2012 ²⁵ (França)	Coorte Retrospectiva	Amostra: 154 77 mulheres e 77 homens. Idade: média 54,1 (24 a 76) anos. Tamanho do tumor: 0,73 (0,03 a 5,37) cm ³ . Tempo de seguimento: média 52 (7 a 123) meses. Microcirurgia prévia: 0. Classificação de GR no início da coorte: 50 pacientes classes I, 55 em classe II, 47 em classe III e 2 em classe IV. PTA no início da coorte: média 40,4 ±18,2 dB. Classificação de GR ao final da coorte: 64 preservaram GR I ou II. PTA ao final da coorte: média 55,4 ±22,8 dB. Dose terapêutica de radiação: média 12,1 (9 a 14) Gy.	Dose coclear máxima Dicotomização da amostra: ≤4Gy vs. >4Gy	AHDR: delta de PTA em dB dividido pela quantidade de anos *PTA: média de limiares auditivos nas frequências de 500, 1.000, 2.000 e 4.000 Hz, em dB	Média de AHDR no grupo com dose coclear máxima >4Gy: 4,43 vs. Média de AHDR no grupo com dose coclear máxima ≤4Gy: 3,14.
Baschnagel et al., 2013 ²⁷ (Estados Unidos)	Coorte Prospectiva	Amostra: 40. Idade: mediana 49 (26 a 80) anos. Tamanho do tumor: 0,23 (0,05 a 4,3) cm ³ .	Dose coclear média	Preservação de audição útil (manutenção de classe de GR I ou II).	Perda de audição útil em 2 anos no grupo de dose coclear média:

		Tempo de seguimento: média 34,5 (6,1 a 57,8) meses. Microcirurgia prévia: 1 paciente. Classificação de GR no início da coorte: 28 pacientes classe I e 12 pacientes classe II. PTA no início da coorte: (3 a 48) dB. Classificação de GR ao final da coorte: 30 preservaram GR I ou II Dose coclear máxima: mediana 6,9 (1,6 a 16) Gy. Dose coclear média: mediana 2,7 (0,7 a 5) Gy. Dose terapêutica de radiação: 12,5Gy em 38 pacientes e 13Gy em 2 pacientes.	Dicotomização da amostra: $\geq 3\text{Gy}$ vs. $< 3\text{Gy}$	Perda de audição útil (mudança para classe de GR III, IV ou V).	$\geq 3\text{Gy}$ = 41% $< 3\text{Gy}$ = 9%
Kim et al., 2013 ¹⁴ (Coréia)	Coorte Retrospectiva	Amostra: 60 37 mulheres e 23 homens. Idade: média 49,6 (21 a 69) anos. Tamanho do tumor: 0,34 (0,03 a 1) cm³. Tempo de seguimento: média 61,5 (36 a 141) meses. Microcirurgia prévia: 1 paciente. Classificação de GR no início da coorte: 35 pacientes classe I e 25 pacientes classe II. PTA no início da coorte: média 28,4 (6 a 50) dB. Classificação de GR ao final da coorte: 34 preservaram GR I ou II PTA ao final da coorte: média 42,1 (8 a 80) dB. Dose coclear máxima: média 8,2 (2,7 a 16,6) Gy. Dose coclear média: média 4,2 (1,6 a 8,9) Gy. Dose terapêutica de radiação: média 12,2 (11,5 a 13) Gy.	Dose coclear média e dose coclear máxima	Preservação de audição útil (manutenção de classe de GR I ou II). Perda de audição útil (mudança para classe de GR III, IV ou V). Dicotomização da amostra: preservação ou perda de audição útil	Média da dose coclear máxima no grupo de preservação da audição útil (n=34): 7,7Gy vs. Média da dose coclear máxima no grupo de perda da audição útil (n=26): 8,8Gy. Média da dose coclear média no grupo de preservação da audição útil: 3,9Gy vs. Média da dose coclear média no grupo de perda da audição útil: 4,7Gy.
Jacob et al., 2014 ¹³ (Estados Unidos)	Coorte Retrospectiva	Amostra: 59 32 mulheres e 27 homens. Idade: média 58,9 (33 a 79) anos. Lado esquerdo: 27. Lado direito: 32. Tempo de seguimento: média 25,2 (6 a 46) meses. Microcirurgia prévia: 1 paciente. Classificação de GR no início da coorte: 59 pacientes classes I e II. PTA no início da coorte: média 32,3 (8 a 50) dB. Classificação de GR ao final da coorte: 38 preservaram GR I ou II Dose coclear máxima: média 11,8 (3,7 a 19,2) Gy. Dose coclear média: média 4,9 (1,9 a 8,3) Gy. Dose terapêutica de radiação: 12 Gy em 38 pacientes e 13Gy em 21 pacientes.	Dose coclear média Dicotomização da amostra: $\geq 5\text{Gy}$ vs. $< 5\text{Gy}$	Preservação de audição útil (manutenção de classe de GR I ou II). Perda de audição útil (queda para classe de GR III, IV ou V).	Perda de audição útil em 1, 2 e 3 anos, respectivamente, no grupo de dose coclear média: $\geq 5\text{Gy}$ = 7%, 29% e 63% $< 5\text{Gy}$ = 0%, 4% e 24%
Prabhuraj et al., 2019 ¹⁵ (Índia)	Coorte Retrospectiva	Amostra: 77 39 mulheres e 38 homens. Idade: média 39,46 (22 a 67) anos. Tamanho do tumor: 4,28 (0,4 a 10,5) cm³. Tempo de seguimento: média 30 (24 a 80) meses.	Dose coclear média Dicotomização da amostra: $> 4\text{Gy}$ vs. $< 4\text{Gy}$	Preservação de audição útil (manutenção de classe de GR I ou II). Perda de audição útil (queda para classe de GR III, IV ou V).	Perda de audição útil no grupo de dose coclear média: $> 4\text{Gy}$ = 7/27 $< 4\text{Gy}$ = 9/50

Microcirurgia prévia: 1 paciente.
Classificação de GR no início da coorte: 42 pacientes classe I e 35 pacientes classe II.
PTA no início da coorte: média 28,71 (8,3 a 50) dB.
Classificação de GR ao final da coorte: 61 preservaram GR I ou II
PTA ao final da coorte: média 39,76 (5 a 71,6) dB.
Dose coclear máxima: média 5,9 (3,8 a 10) Gy.
Dose coclear média: média 3,74 (2,3 a 6,5) Gy.
Dose terapêutica de radiação: média 12 (11,5 a 14) Gy.

cm³, centímetro cúbico; GR, Gardner Robertson; PTA, *Pure tone audiometry*; dB, decibel; Gy, Gray; vs., versus; Hz, Hertz; AHDR, *Annual Hearing Decrease Rate*.

Os valores são apresentados em média ou mediana ± desvio padrão e entre parênteses encontram-se os valores mínimo e máximo, quando aplicável.

Fonte: criada pelo autor (2022)

Tabela 3 Risco de viés para estudos de coorte utilizando a *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale* (NOS), 2009–2017

Autor, ano (país)	Selection				Comparability	Outcome		
	1	2	3	4		1	2	3
Paek, 2005 (Coréia)	D	A*	A*	A*	X	A*	A*	D
Brown, 2010 (Estados Unidos)	A*	A*	A*	B	X	A*	B	D
Yomo, 2012 (França)	A*	A*	A*	B	X	B*	B	D
Baschnagel, 2013 (Estados Unidos)	A*	A*	A*	A*	X	B*	B	D
Kim, 2013 (Coréia)	A*	A*	A*	A*	X	B*	A*	D
Jacob, 2014 (Estados Unidos)	A*	A*	A*	A*	X	A*	B	D
Prabhuraj, 2019 (Índia)	A*	A*	A*	A*	X	A*	A*	D

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average **VS patients treated with SRS** in the community *
- b) somewhat representative of the average **VS patients treated with SRS** in the community *
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort *
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) *
- b) structured interview *
- c) written self report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes *
- b) no

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for **pretreatment hearing level** (select the most important factor) *
- b) study controls for any additional factor *

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment *
- b) record linkage *
- c) self report
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes (>12 months) *
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for *
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - >=90% follow up, or description provided of those lost *
- c) follow up rate < 90% and no description of those lost
- d) no statement

Fonte: criado pelo autor com base na *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale* (NOS) (2022)

ANEXO A – Modelo de manuscrito da *Journal of Neurosurgery*

This template should be used as a guide for formatting your manuscript.

Formatting Tips

1. Manuscripts must be submitted as Microsoft Word files.
2. A title page is required for all manuscripts.
3. Please upload the entire manuscript (from title page to figure legends if applicable) as **one** file; do **not** upload each section separately.
4. The page size should be set to US Letter. Settings for larger pages can result in truncation of pages when the PDF proof is generated by the submission website.
5. Do **not** embed tables or figures within the manuscript file.
6. Tables must be submitted as a separate Word file (with all tables in **one** file). Each table should be on its own page to ensure that truncation of the tables does not occur when the PDF proof is generated.

updated: 5/2021

**The template starts on the following page.
Please delete this page before saving the file.**

Title:

Authors: First Name, Middle Initial(s), if applicable, Last Name, and Highest Academic Degrees

Affiliations: Department, Institution, City, State or Province, Country (Use superscripted numbers to identify which author belongs to which department and institution.)

Corresponding Author's name and current institution:

Corresponding Author's Email:

Key Words: 3 to 6 words or phrases

Abstract word count:

Text word count:

Number of references:

Number of tables and/or figures:

Number of videos:

Previous Presentations: If any portion of the paper has been presented previously but not published, please state where, when, and in what form the contents were presented. (Note: Publication of an abstract alone [such as in meeting proceedings] does not preclude submission of a manuscript).

Structured Abstract (for clinical articles and laboratory investigations)

Objective: Goals of the study.

Methods: Methods used to achieve the study goals.

Results: Results/findings of the study.

Conclusions: Conclusions drawn from the work.

Abstracts for reviews, technical notes, and historical vignettes do not need to be separated into sections. They should begin with a clear statement of the paper's purpose followed by appropriate details that support the authors' conclusion(s).

Abstracts are not permitted for Opinion Pieces

Introduction: State the purpose of the article.

Methods: Describe the methods used. Include approval from the local institutional review board regarding human subjects or information regarding the humane treatment of animals if applicable.

Results: Summarize the findings of the current (not previous) study.

Discussion: Emphasize the results and the significance of the study.

Conclusions: Restate the major findings and address their potential implications or applications.

Disclosures:

Cite Sources of Support (if applicable): Name(s) of grantor(s), grant or contract numbers, name of author who received the funding, and specific material support given.

Describe any perceived Conflict(s) of Interest.

Acknowledgments: Thank individuals who contributed to the study or manuscript preparation but who do not fulfill all the criteria of authorship.

References

Please follow the *AMA Manual of Style*, 11th edition, for reference formatting (<https://www.amamanualofstyle.com>).

References should be cited in the text consecutively with superscripted Arabic numerals.

References should be listed in the order in which they appear in the text.

For all reference types, list up to 6 authors. If there are more than 6 authors, list 3 authors, then “et al”.

Please use the NLM (PubMed) abbreviations for journal titles

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>).

An EndNote template for the AMA style is available

(https://endnote.com/style_download/jama-journal-of-the-american-medical-association).

Figure Legend: A brief description of each figure including any figure parts. The significance of any arrows or letters on the figure should be explained, including any abbreviations used. Electron micrographs must contain measurement bars that indicate their magnification. Please state the original magnification and staining

method used for any photomicrographs.

Note: Figures must be cited consecutively in the text.

Do **not** embed figures in the manuscript file.

ANEXO B – Escala de Avaliação de Qualidade de *Newcastle-Ottawa* para Estudos de Coorte

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community ✱
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community ✱
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort ✱
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) ✱
 - b) structured interview ✱
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes ✱
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) ✱
 - b) study controls for any additional factor ✱ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment ✱
 - b) record linkage ✱
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ✱
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for ✱
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) ✱
 - c) follow up rate < ____ % (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement