

## Surdez neurossensorial irreversível após uso de citostáticos no tratamento de neoplasia de mama: relato de caso

### Irreversible sensorineural deafness after the use of cytostatics in the treatment of breast cancer: a case report

DOI:10.34119/bjhrv5n3-127

Recebimento dos originais: 14/02/2022

Aceitação para publicação: 28/03/2022

#### **Aline Buarque de Gusmão Barbosa**

Acadêmica de Medicina pelo Centro Universitário Cesmac

Instituição: Centro Universitário Cesmac, Maceió-AL

Endereço: Av. Dom Antonio Brandão,339 Edf.Alexandre I Maceió-AL

E-mail: alinebgusmao@gmail.com

#### **Lorena Nunes Souza Cunha**

Acadêmica de Medicina pelo Centro Universitário Cesmac

Instituição: Centro Universitário Cesmac, Maceió-AL

Endereço: Av.Dom Antonio Brandão,239 Edf.Ib Gatto Falcão, apt.602 Farol Maceió-AL

E-mail:loreacunha9@gmail.com

#### **Laís Amorim Costa**

Oncologista Clínica pelo Complexo Hospitalar Manoel André (CHAMA)

Instituição: Complexo Hospitalar Manoel André (CHAMA)

Endereço: Rua Durval Guimarães,941 Edf. Monte Volpine Ponta Verde Maceió-AL

E-mail:laliamorim@gmail.com

#### **Laércio Pol-Fachin**

Professor Titular III do Centro Universitário CESMAC

Instituição: Centro Universitário Cesmac, Maceió-AL

Endereço: Rua Cônego Machado, 918 Farol Maceió-AL

E-mail: laercio.fachin@cesmac.edu.br

#### **RESUMO**

**Introdução:** O câncer é um problema de saúde pública, e há estimativas para 27 milhões de novos casos até 2030. Sendo a quimioterapia uma das modalidades de tratamento, no entanto, tem crescido as pesquisas em reações adversas dos quimioterápicos. Os medicamentos do grupo das platinas são os mais devastadores. O paclitaxel é um quimioterápico da família dos taxanos, utilizado principalmente no tratamento de câncer de mama e em uma variedade de outros tumores sólidos. Há casos, na literatura, de toxicidade por citostáticos; causando neuropatia periférica, auditiva e visual. Descreveremos a seguir um relato de perda auditiva irreversível, associada ao uso de paclitaxel, adriamicina e ciclofosfamida. **Método:** Revisão de literatura nas bases de dados Scielo, Pubmed e Lilacs, e prontuário. **Relato do caso:** Paciente do sexo feminino, 48 anos, portadora de carcinoma mamário IIA de alto risco, triplo negativo, passou por uma quadrantectomia em mama esquerda em junho de 2017, com pesquisa de linfonodo sentinela negativa. Prescrito tratamento adjuvante com os citostáticos adriamicina 60mg/m<sup>2</sup> e ciclofosfamida 600mg/m<sup>2</sup>, a cada 21 dias por 4 ciclos até outubro de 2017. Examinada em novembro de 2017, após queixa de linfadenomegalia em axila esquerda, e realizado esvaziamento axilar. Prosseguimos tratamento em dezembro de 2017 com paclitaxel

80mg/m<sup>2</sup>/semana, sendo programados 12 ciclos. Porém, em março de 2018, após o nono ciclo, foi suspenso ao se averiguar queixa de hipoacusia severa constatada por audiograma realizado em fevereiro de 2018. Negava alergias ou comorbidades, bem como tabagismo ou etilismo. Discussão: O tratamento quimioterápico tem repercussão na saúde auditiva e pode causar danos irreversíveis nas estruturas. O tipo predominante de perda auditiva é neurosensorial e condiz com a ação de substâncias ototóxicas cocleares, que acometem inicialmente as frequências agudas, afetando as células sensoriais auditivas. Um estudo de coorte de 2016 com pacientes oncológicos em tratamento, com ciclofosfamida, identificou 25,9% de perda auditiva em 116 orelhas, confirmando assim o aumento de chance de danos pelo citostático. O intervalo considerado para a audição normal está compreendido entre os 10-20 dB. É possível verificar que existe uma diminuição da acuidade auditiva no ouvido esquerdo, de acordo com quadro apresentado no audiograma da paciente citada no relato de caso. Pela análise do quadro 1 do exame, representativo do audiograma, realizado em 06 de fevereiro de 2018, pôde-se observar que o ouvido esquerdo identifica apenas sons com um limiar de 75 dB, o que revela uma hipoacusia severa. Um trabalho de 2017 trouxe evidências de que apenas a exposição dos profissionais de saúde aos citostáticos já constituiriam risco para a surdez, pois, a propriedade farmacológica deles, ao eliminar células tumorais, está relacionada com a capacidade de interferir na divisão celular. Um estudo de 2014 classificou os citostáticos mais agressivos, devido a sua capacidade mutagênica e carcinogênica: A ciclofosfamida foi classificada com alto teor carcinogênico e a adriamicina aparece em seguida, com provável teor agressivo. O paclitaxel, por sua vez, inibe a formação dos microtúbulos intracelulares, e há irreversibilidade do ataque, mesmo após a suspensão da medicação, o que sugere um mecanismo distinto de toxicidade associado a danos celulares permanentes. Um dos estudos trouxe um caso em que, três dias após receber paclitaxel intravenoso, a paciente apresentou perda auditiva neurosensorial bilateral profunda; a paciente não apresentou recuperação da audição e está atualmente sob consideração para implante de dispositivo coclear. Conclusão: O caso relatado e as publicações levantadas trazem em questão o risco de toxicidade auditiva relacionada à utilização de alguns citostáticos, durante o tratamento de neoplasias malignas. Esse risco de possível surdez neurosensorial deve ser abordado já no aconselhamento dos pacientes, antes do início do tratamento.

**Palavras-chave:** surdez, quimioterapia, citostáticos, adriamicina, ciclofosfamida, paclitaxel.

## ABSTRACT

Introduction: Cancer is a public health problem, and there are estimates for 27 million new cases by 2030. Chemotherapy is one of the treatment modalities, however, there has been increasing research on adverse reactions of chemotherapeutic agents. The platinum group drugs are the most devastating. Paclitaxel is a chemotherapy drug from the taxane family, used mainly in the treatment of breast cancer and a variety of other solid tumors. There are cases in the literature of cytostatic toxicity; causing peripheral, auditory and visual neuropathy. The following is a report of irreversible hearing loss associated with the use of paclitaxel, adriamycin, and cyclophosphamide. Method: Literature review in Scielo, Pubmed and Lilacs databases, and medical records. Case Report: 48-year-old female patient, carrier of high-risk, triple-negative breast carcinoma IIA, underwent a quadrantectomy in left breast in June 2017, with negative sentinel lymph node research. Prescribed adjuvant treatment with the cytostatics adriamycin 60mg/m<sup>2</sup> and cyclophosphamide 600mg/m<sup>2</sup>, every 21 days for 4 cycles until October 2017. Examined in November 2017, after complaint of lymphadenomegaly in left axilla, and performed axillary emptying. Continued treatment in December 2017 with paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup>/week, with 12 cycles scheduled. However, in March 2018, after the ninth cycle, it was discontinued upon complaint of severe hypoacusis verified by audiogram performed in

February 2018. He denied allergies or comorbidities, as well as smoking or alcoholism. Discussion: Chemotherapy treatment has repercussions on hearing health and can cause irreversible damage to the structures. The predominant type of hearing loss is neurosensory and matches the action of cochlear ototoxic substances, which initially affect the acute frequencies, affecting the auditory sensory cells. A 2016 cohort study of cancer patients being treated with cyclophosphamide identified 25.9% hearing loss in 116 ears, thus confirming the increased chance of damage by the cytostatic. The range considered for normal hearing is between 10-20 dB. It is possible to verify that there is a decrease in hearing acuity in the left ear, according to the chart presented in the audiogram of the patient cited in the case report. By analyzing table 1 of the exam, representative of the audiogram, performed on February 06, 2018, it could be observed that the left ear only identifies sounds with a threshold of 75 dB, which reveals severe hypoacusis. A 2017 paper brought evidence that just the exposure of health professionals to cytostatics would already constitute a risk for deafness, because, their pharmacological property, in eliminating tumor cells, is related to the ability to interfere with cell division. A 2014 study ranked the most aggressive cytostatics due to their mutagenic and carcinogenic capacity: cyclophosphamide was ranked with high carcinogenic content and adriamycin comes next, with likely aggressive content. Paclitaxel, in turn, inhibits the formation of intracellular microtubules, and there is irreversibility of the attack, even after suspension of the medication, suggesting a distinct mechanism of toxicity associated with permanent cellular damage. One of the studies brought a case in which three days after receiving intravenous paclitaxel, the patient had profound bilateral sensorineural hearing loss; the patient did not show hearing recovery and is currently under consideration for cochlear device implantation. Conclusion: The case reported and the publications raised bring into question the risk of auditory toxicity related to the use of some cytostatics, during the treatment of malignant neoplasms. This risk of possible sensorineural deafness should be addressed in the counseling of patients before the start of treatment.

**Keywords:** deafness, chemotherapy, cytostatics, adriamycin, cyclophosphamide, paclitaxel.

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer é a primeira causa de morte em países economicamente desenvolvidos e a segunda causa de morte em países em desenvolvimento [TORRE, Lindsey A. et al.]. Estima-se que seja responsável por 9,6 milhões de mortes em 2018 [World Health Organization (WHO)]. O número de novos casos está a aumentar em países desenvolvidos como resultado do envelhecimento e crescimento da população, assim como devido ao aumento crescente da adoção de estilos de vida associados ao cancer, como fumar, inatividade física e dietas “ocidentais” [TORRE, Lindsey A. et al.].

Sendo a quimioterapia uma das modalidades de tratamento, tem crescido as pesquisas com as reações adversas dos quimioterápicos [ OLIVEIRA, Priscila Feliciano de et al] e os colaboradores das unidades de saúde também estão expostos a riscos químicos prejudiciais, quer seja nos que têm como tarefa a preparação, quer a administração de agentes citostáticos [Martins & Rosa, 2004].

Os citostáticos são medicamentos poderosos utilizados no tratamento de pacientes que sofrem de cancer [Humer & Balen, 2001] e alguns são considerados ototóxicos, como a vinscristina, doxorubicina, gencitabina, ciclofosfamida, farmorrubicina e a oxaliplatina. Os medicamentos do grupo da platina são os mais devastadores e geram sintomas auditivos, como zumbido e alteração da sensibilidade da audição [ OLIVEIRA, Priscila Feliciano de et al].

O paclitaxel é um quimioterápico da família dos taxanos, utilizado principalmente no tratamento de câncer de mama e em uma variedade de outros tumores sólidos.[ MARUPUDI N.I. et al.] Há casos na literatura de toxicidade por citostáticos causando neuropatia periférica, auditiva e visual.[AMIGO, Maria Helena Lopes et al].

Descreveremos a seguir um relato de perda auditiva irreversível associada ao uso de adriamicina, ciclofosfamida e paclitaxel, utilizados no tratamento adjuvante de paciente com câncer de mama.

## **2 OBJETIVO**

O presente estudo tem como objetivo relatar o caso de uma paciente tratada com quimioterapia para adjuvância de câncer de mama que evoluiu com surdez neurossensorial medicamentosa, bem como levantar questões sobre o risco de toxicidade auditiva relacionada a utilização de alguns citostáticos durante o tratamento de diversos tipos de neoplasias malignas.

## **3 METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão de literatura baseada na consulta às seguintes bases de dados: PubMed, LILACS, SciELO e prontuário. Os descritores utilizados (nas línguas portuguesa/inglesa/espanhola) foram: Surdez. Quimioterapia. Citostáticos. Adriamicina. Ciclofosfamida. Paclitaxel. Os indexadores para a pesquisa foram selecionados segundo os descritores em ciência da saúde (DeCS/MeSH). Além desses descritores empregaram-se na pesquisa as seguintes palavras: consenso / consensus e atualização / update. Classificados com estudos do tipo: Prevalência, incidência, caso-controle, coorte, ensaios clínicos controlados ou não controlados, relatos e estudos de casos. Para serem selecionados, os artigos deveriam estar relacionados à surdez ou redução da acuidade auditiva relacionada a contato prévio com medicamento quimioterápico.

Excluíram-se os artigos relacionados a animais, lactentes, gestantes e idosos. A análise individual do título e dos resumos dos artigos obtidos na busca eletrônica permitiu a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.

#### 4 RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 48 anos, encaminhada para o serviço de oncologia clínica em junho de 2017 após diagnóstico de carcinoma mamário. Realizou exames de imagem e imunohistoquímica, sendo estadiada como IIA de alto risco por se tratar de tumor triplo negativo. Avaliada pela cirurgia oncológica e realizada quadrantectomia em mama esquerda em junho de 2017, com pesquisa de linfonodo sentinela negativa.

Posteriormente, iniciou quimioterapia adjuvante com adriamicina 60mg/m<sup>2</sup> e ciclofosfamida 600mg/m<sup>2</sup>, ambos infundidos no D1, a cada 21 dias por 4 ciclos, até outubro de 2017. Em novembro de 2017 foi verificada queixa de linfadenomegalia em axila esquerda, sendo reencaminhada à cirurgia oncológica que procedeu com o esvaziamento axilar. Seguiu-se tratamento adjuvante em dezembro de 2017 com paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup>/semana, sendo programados 12 ciclos; porém, em março de 2018, após o nono ciclo, o tratamento foi suspenso ao se averiguar queixa de hipoacusia severa à esquerda, alteração esta constatada por audiograma realizado em fevereiro de 2018.

Negava alergias ou comorbidades, bem como tabagismo ou etilismo. A menarca ocorreu aos 13 anos, G4A3P1. Como cirurgia prévia, relata apenas uma cesariana. Tem antecedentes familiares positivos para neoplasia: A mãe teve câncer de mama e o pai teve câncer de próstata. Não tinha outras queixas além da hipoacusia, mantinha ECOG 1 e sem alterações ao exame físico.

#### 5 DISCUSSÃO

O tratamento quimioterápico tem repercussão na saúde auditiva e pode causar danos irreversíveis nas estruturas. O tipo predominante de perda auditiva é neurosensorial e condiz com a ação de substâncias ototóxicas cocleares que acometem inicialmente as frequências agudas, afetando as células sensoriais auditivas. Um estudo de coorte de 2016 com pacientes oncológicos em tratamento com ciclofosfamida identificou 25,9% de perda auditiva em 116 orelhas, confirmando assim o aumento de chance de danos pelo citostático[OLIVEIRA, Priscila Feliciano de et al]. O intervalo considerado para a audição normal está compreendido entre os 10-20 dB[LICO, Adriana Correia.]

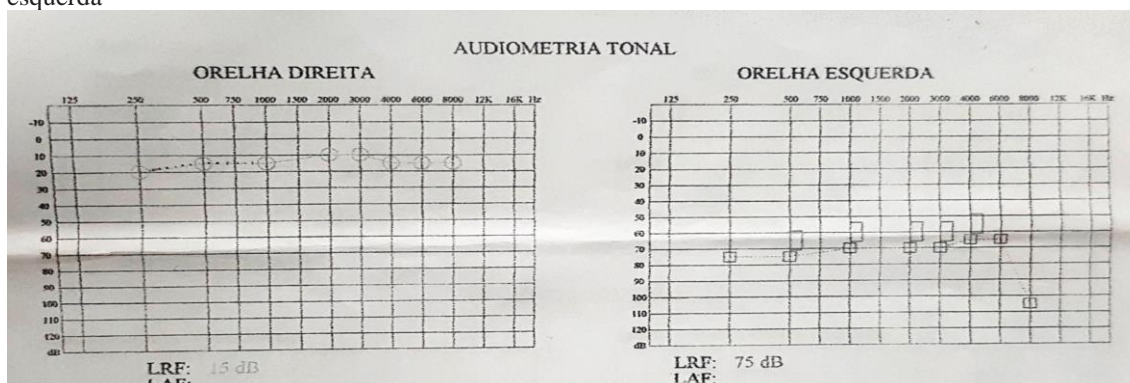
É possível verificar que existe uma diminuição da acuidade auditiva no ouvido esquerdo de acordo com quadro apresentado no audiograma da paciente citada no relato de caso. Pela análise do quadro 1 do exame, representativo do audiograma realizado em 06 de fevereiro de 2018, pode observar-se que o ouvido esquerdo identifica apenas sons com um limiar de 75 dB, o que revela uma hipoacusia severa.

Um trabalho de 2017 trouxe evidências de que apenas a exposição dos profissionais de saúde aos citostáticos já constituiriam risco para a surdez, pois, a propriedade farmacológica deles ao eliminar células tumorais está relacionada com a capacidade de interferir na divisão celular[LICO, Adriana Correia].

Um estudo de 2014 classificou os citostáticos mais agressivos devido sua capacidade mutagênica e carcinogênica: A ciclofosfamida foi classificada com alto teor carcinogênico e a adriamicina aparece em seguida, com provável teor agressivo[SHAHRASBI, A. A. et al.]. O paclitaxel, por sua vez, inibe a formação dos microtúbulos intracelulares e há irreversibilidade do ataque mesmo após a suspensão da medicação, o que sugere um mecanismo distinto de toxicidade associado a danos celulares permanentes[OLIVEIRA, Priscila Feliciano de et al]. Um dos estudos trouxe um caso onde três dias após receber paclitaxel intravenoso a paciente apresentou perda auditiva neurossensorial bilateral profunda; a paciente não apresentou recuperação da audição e está atualmente sob consideração para implante de dispositivo coclear[MCDONALD, M. E et al.].

Um relato de caso de 2020 trouxe uma paciente do sexo feminino, 51 anos, que apresentou reação anafilática durante a primeira intervenção quimioterápica de paclitaxel, associada à dispneia, dessaturação e hipotensão. A paciente veio a óbito 10 meses depois da reação anafilática. O artigo propõe que o processo de dedessensibilização ao paclitaxel é uma alternativa para que o paciente possa ter continuidade do tratamento e que os profissionais precisam conhecer as alternativas terapêuticas para o acompanhamento farmacoterapêutico afim de aumentar qualidade de vida do paciente[ZARDINE, L.H.A. et al]. Constitui necessário que as pacientes tenham um acompanhamento farmacoterapêutico, pois, pacientes em tratamento com antineoplásicos tem muitos eventos adversos das interações medicamentosas, e um protocolo teria o intuito de prevenir e corrigir com antecedência efeitos colaterais medicamentosos[LIMA, B.A. et al].

Tabela 1: perda auditiva do tipo sensorioneural de grau severo e configuração em rampa em 8khz na orelha esquerda



## **6 CONCLUSÃO**

O caso relatado e as publicações levantadas trazem em questão o risco de toxicidade auditiva relacionada a utilização de alguns citostáticos durante o tratamento de neoplasias malignas. Este risco de possível surdez neurossensorial deve ser abordado já no aconselhamento dos pacientes, antes do início do tratamento, bem como deve ser considerado com relação à saúde ocupacional dos profissionais implicados no manejo de tais quimioterápicos.

## REFERÊNCIAS

1. AMIGO, Maria Helena Lopes et al . Perda visual irreversível após uso de paclitaxel. *Rev. bras.oftalmol.*, Rio de Janeiro , v. 74, n. 4, p. 254-256, Aug. 2015 .
2. Humer, E. Balen, P. (2001). Cytostatic drugs: managing the occupational exposure of oncology nurses with the use of guidelines and environmental monitoring in the Netherlands cancer institute. *Ask the specialist sessions revista*, pp. S383, 22 October.
3. LICO, Adriana Correia. Citostáticos e surdez caso clínico. Abril, 2017. 26 p. (Mestrado integrado em Medicina: Clínica Universitária de Otorrinolaringologia) – Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina de Lisboa, 2017.
4. Lima, B. A., Costa, C. L., Cavalcante, K. A. F., Pereira, S. M., Brito, M. A. M., & Jimenez, K. L. (2021). Desenvolvimento de protocolo de acompanhamento farmacoterapêutico a pacientes em tratamento de câncer de mama. *Brazilian Journal of Health Review*: 11321-11340.
5. Martins, I. & Rosa, H. (2004) Considerações Toxicológicas da Exposição Ocupacional aos Fármacos Antineoplásicos, *Rev. Bras. Med. Trab.*, Belo Horizonte. Vol.2 Nº 2 p.118-125 Abril - Junho.
6. MARUPUDI N.I. et al. Paclitaxel: a review of adverse toxicities and novel delivery strategies. *Expert Opin Drug Saf.*v.6 (5): 609-21. 2007.
7. MCDONALD, M. E et al. Profound sensorineural hearing loss after one cycle of intraperitoneal cisplatin in treatment of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol Rep* v. 20:103–104. 2017
8. OLIVEIRA, Priscila Feliciano de et al . Tratamento oncológico na determinação das alterações auditivas. *Braz. j. otorhinolaryngol.*, São Paulo , v. 82, n. 1, p. 65-69, Feb. 2016 .
9. SHAHRASBI, A. A. et al. Risk to health professionals from hazardous drugs in Iran: a pilot study of understanding of healthcare team to occupational exposure to cytotoxics. *Experimental and Clinical Sciences Journal* v.13; 491-501. 2014.
10. TORRE, Lindsey A. et al. - Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. ISSN 1542-4863. 65:2 (2015) 87–108.
11. World Health Organization (WHO). Cancer: What is cancer? <https://www.who.int/cancer/en/> (acessado em 16 de janeiro de 2018).
12. ZARDINE, Luiza Helena Araújo; DOS SANTOS PEDROSO, Reginaldo. Choque anafilático associado ao paclitaxel: relato de caso. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 6, p. 18894-18902, 2020.