

Efeitos Ototóxicos Induzidos por Doxorubicina, Ciclofosfamida e Paclitaxel em Protocolos de Tratamento Oncológico

Ototoxic Effects Induced by Doxorubicin, Cyclophosphamide, and Paclitaxel in Oncological Breast Cancer Treatment Protocols

Efectos Ototóxicos Inducidos por Doxorubicina, Ciclofosfamida y Paclitaxel en Protocolos de Tratamiento Oncológico del Cáncer de Mama

Priscila Feliciano de Oliveira¹ 

Maria Aparecida Reis Santana¹ 

Crislaine Ramos da Silva Batista¹ 

Lorena Teles Gois de Jesus¹ 

Suellen Santos Villela¹ 

Resumo

Introdução: A ototoxicidade é uma complicação frequente no tratamento quimioterápico do câncer de mama, pode afetar a função auditiva e a qualidade de vida. As emissões otoacústicas evocadas-produto de distorção (EOAPD) representam um método sensível e objetivo para identificar precocemente alterações nas células ciliadas externas, mesmo sem comprometimento audiométrico. **Objetivo:** Investigar os efeitos do protocolo AC-T (doxorubicina, ciclofosfamida e paclitaxel) no funcionamento das células ciliadas externas da cóclea em pacientes com câncer de mama. **Método:** Estudo de coorte prospectivo, analítico e observacional. Foi realizado meatoscopia e registro das EOAPD em dois momentos: uma semana após o primeiro dia do ciclo quimioterápico e ao término do tratamento. Para estatística foi utilizado o software SPSS, 20.0 e foi adotado o nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$). **Resultados:** A amostra foi composta por mulheres com média de 52,36 anos ($\pm 4,78$). Após o tratamento, 78,6% relataram dificuldade

¹ Universidade Federal de Sergipe, SE, Brasil.

Contribuição dos autores:

PFO: concepção do estudo; revisão crítica; orientação.

MARS: esboço do artigo.

CRSB: metodologia.

SSV, LTGJ: coleta de dados.

Email para correspondência: priscila@academico.ufs.br

Recebido: 28/04/2025

Aprovado: 17/08/2025

para compreensão da fala em ambientes ruidosos e 35,7% referiram zumbido. As EOAPD revelaram redução estatisticamente significativa na amplitude especificamente da frequência de 5 kHz, indicando comprometimento funcional das células ciliadas externas. **Conclusão:** O protocolo AC-T evidenciou potencial ototóxico, com prejuízo funcional das células ciliadas externas da cóclea, particularmente na frequência de 5 kHz. A ocorrência de zumbido e a elevada prevalência de queixas relacionadas à dificuldade de compreensão da fala em ambientes ruidosos reforçam a importância da vigilância audiológica nos pacientes em tratamento. A adoção de programas sistemáticos de monitoramento auditivo pode viabilizar a identificação precoce de alterações auditivas e subsidiar intervenções oportunas.

Palavras-chave: Quimioterapia; Ototoxicidade; Perda auditiva.

Abstract

Introduction: Ototoxicity is a common complication associated with chemotherapy for breast cancer, with potential to impair auditory function and negatively affect patients' quality of life. Distortion product otoacoustic emissions (DPOAE) represent a sensitive and objective method for the early detection of alterations in outer hair cell activity, even in the absence of audiometric changes. **Objective:** To investigate the effects of the AC-T protocol (doxorubicin, cyclophosphamide, and paclitaxel) on the function of outer hair cells in the cochlea of patients with breast cancer. **Method:** A prospective, analytical, and observational cohort study. Meatoscopy and DPOAE recordings were performed at two time points: one week after the first day of the chemotherapy cycle and at the end of treatment. Statistical analysis was conducted using SPSS software version 20.0, with a significance level of 5% ($p \leq 0.05$). **Results:** The sample consisted of women with a mean age of 52.36 years (± 4.78). After treatment, 78.6% reported difficulty understanding speech in noisy environments, and 35.7% reported tinnitus. DPOAE showed a statistically significant reduction in response amplitude specifically at the 5 kHz frequency, indicating functional impairment of the outer hair cells. **Conclusion:** The AC-T protocol demonstrated ototoxic potential, with functional impairment of cochlear outer hair cells, particularly at 5 kHz. The presence of tinnitus and the high prevalence of speech-in-noise comprehension difficulties highlight the need for audiological monitoring in patients undergoing chemotherapy. The implementation of systematic auditory monitoring programs may enable early detection of hearing changes and support timely interventions.

Keywords: Chemotherapy; Ototoxicity; Hearing loss.

Resumen

Introducción: La ototoxicidad, una complicación frecuente en el tratamiento quimioterapéutico del cáncer de mama, puede afectar la función auditiva y calidad de vida. Las emisiones otoacústicas evocadas-productos de distorsión (EOAPD) constituyen método sensible y objetivo para identificar precozmente alteraciones en las células ciliadas externas, incluso en ausencia de compromiso audiométrico. **Objetivo:** Investigar los efectos del protocolo AC-T (doxorubicina, ciclofosfamida y paclitaxel) sobre funcionamiento de las células ciliadas externas de la cóclea en pacientes con cáncer de mama. **Método:** Estudio de cohorte prospectivo, analítico y observacional. Se realizaron meatoscopia y registros de las EOAPD en dos momentos: una semana después del primer día del ciclo de quimioterapia y al finalizar el tratamiento. El análisis estadístico se utilizó software SPSS, 20.0, adoptándose un nivel de significancia del 5%. **Resultados:** La muestra estuvo compuesta por mujeres con una edad media de 52,36 años ($\pm 4,78$). Después del tratamiento, el 78,6% informó dificultad para comprender el habla en ambientes ruidosos y el 35,7% acúfenos. Las EOAPD revelaron reducción estadísticamente significativa en la amplitud de respuesta específicamente en la frecuencia de 5 kHz, compromiso funcional de las células ciliadas externas. **Conclusión:** El protocolo AC-T mostró potencial ototóxico, con deterioro funcional de las células ciliadas externas, particularmente 5 kHz. La presencia de acúfenos y alta prevalencia de quejas relacionadas con la dificultad para comprender el habla en ambientes ruidosos refuerzan la vigilancia audiológica en pacientes en tratamiento. La implementación de programas sistemáticos de monitoreo auditivo puede permitir la detección temprana de alteraciones auditivas y respaldar intervenciones oportunas.

Palabras clave: Quimioterapia; Ototoxicidad; Pérdida auditiva.

Introdução

No Brasil, o câncer de mama é a neoplasia maligna mais incidente entre as mulheres, representando um problema de saúde pública. No estado de Sergipe, para o biênio 2023/2025, estimam-se 570 novos casos, com uma taxa bruta de 46,42 casos por 100.000 mulheres¹. Embora existam hospitais de referência em oncologia na região Nordeste, uma parcela expressiva das pacientes enfrenta barreiras logísticas e socioeconômicas para iniciar e manter o tratamento, muitas vezes necessitando deslocar-se para centros especializados situados em localidades distantes. Essa limitação no acesso compromete a efetividade dos tratamentos oncológicos e evidencia a urgência de investimentos em infraestrutura hospitalar, bem como na ampliação e descentralização dos serviços de oncologia².

Entre as modalidades terapêuticas empregadas no tratamento do câncer de mama, a quimioterapia adjuvante desempenha papel central, especialmente em tumores de comportamento biológico agressivo, como aqueles com superexpressão do receptor HER2. Dentre os esquemas farmacológicos amplamente utilizados, destaca-se a combinação de doxorrubicina, ciclofosfamida e paclitaxel (AC-T), reconhecida por sua eficácia na redução da recorrência tumoral e na melhora das taxas de sobrevida³. Embora a ototoxicidade seja tradicionalmente associada ao uso de agentes à base de platina⁴, evidências recentes sugerem que outras drogas, como a doxorrubicina, também apresentam potencial ototóxico, com mecanismos relacionados ao estresse oxidativo e à lesão das células ciliadas⁵.

Adicionalmente, estudos clínicos e experimentais têm demonstrado perda auditiva em altas frequências associadas à administração de antraciclinas e taxanos, mesmo na ausência de alterações audiométricas clínicas evidentes^{6,7}. Em modelos organotípicos cocleares, observou-se que a exposição ao paclitaxel pode induzir apoptose caspase-dependente, resultando em danos às células ciliadas externas, fibras do nervo auditivo e neurônios do gânglio espiral⁸.

Apesar de apresentarem um perfil de segurança relativamente mais favorável em comparação aos compostos derivados da platina, a doxorrubicina, a ciclofosfamida e o paclitaxel exigem atenção quanto aos possíveis efeitos ototóxicos, sobretudo considerando o impacto desses eventos adversos na qualidade de vida de pacientes sobreviventes. Esses

fármacos, ao interferirem na replicação do DNA das células tumorais, promovem citotoxicidade significativa, sendo indicados principalmente para o tratamento de tumores HER2-positivos, nos quais o controle da progressão da doença é determinante para o aumento da sobrevida^{3,8}.

Diante da necessidade de aprofundar o conhecimento sobre os efeitos adversos da quimioterapia no câncer de mama, em especial no que se refere à ototoxicidade, torna-se essencial identificar precocemente alterações auditivas subclínicas. Tal identificação pode viabilizar intervenções clínicas oportunas, capazes de minimizar os impactos funcionais decorrentes. Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo avaliar a influência do protocolo quimioterápico AC-T (doxorrubicina, ciclofosfamida e paclitaxel) sobre o funcionamento das células ciliadas externas da cóclea em pacientes com câncer de mama.

Material e método

O presente estudo caracteriza-se como uma pesquisa de coorte prospectivo, de natureza analítica e observacional em mulheres com câncer de mama. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, em conformidade com as Resoluções 466/12 e 510/16 do Conselho Nacional de Saúde. Todas as pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, respeitando os princípios bioéticos da autonomia, beneficência, não maleficência e justiça. A confidencialidade dos dados foi garantida pela anonimização e armazenamento seguro em planilhas eletrônicas com acesso restrito à equipe da pesquisa.

A seleção das pacientes ocorreu durante uma ação de educação em saúde no setor de oncologia de um Hospital Universitário. Na ocasião, foram fornecidas orientações sobre os potenciais efeitos ototóxicos decorrentes do tratamento quimioterápico, e sobre a importância do monitoramento auditivo. As pacientes interessadas receberam esclarecimentos adicionais em local reservado e foram formalmente convidadas a participar do estudo. A coleta de dados ocorreu entre janeiro de 2023 e abril de 2024.

Foram incluídas no estudo mulheres com idade entre 18 e 59 anos, nascidas e residentes no Brasil, com diagnóstico histopatológico confirmado de carcinoma mamário, em tratamento quimioterápico



no Hospital Universitário, seguindo o protocolo AC-T (doxorrubicina, ciclofosfamida e paclitaxel). As pacientes deveriam apresentar audiometria tonal liminar inicial dentro dos padrões de normalidade até 20 dBNA⁹; presença de emissões otoacústicas por produto de distorção presentes com amplitude ≥ 3 dB SPL e relação sinal/ruído (SNR) ≥ 6 dB, conforme critérios padronizados pela literatura^{10,11}; e ausência de autorrelato de queixas auditivas, bem como sem nenhum sintoma auditivo documentado em prontuário médico eletrônico.

Foram excluídas as pacientes que apresentassem: dificuldades de comunicação verbal que inviabilizassem a aplicação dos instrumentos de avaliação; comprometimentos cognitivos ou neurológicos diagnosticados; restrição clínica ao leito que impossibilitasse a realização dos exames audiológicos; histórico de exposição ocupacional prolongada a ruído intenso ou trauma acústico; antecedentes de cirurgias otológicas; diagnóstico prévio de patologias auditivas; presença de comorbidades metabólicas, como diabetes mellitus ou hipertensão arterial; e histórico de tratamento oncológico anterior, independentemente do sítio primário da neoplasia.

A composição da amostra seguiu critérios rigorosos de inclusão e exclusão, de modo a garantir a homogeneidade do grupo e fortalecer a validade interna dos resultados.

O regime terapêutico adotado para as pacientes seguiu o protocolo AC-T¹², composto pela administração intravenosa de doxorrubicina na dose de 60 mg/m² e ciclofosfamida na dose de 600 mg/m², ambas no Dia 1 de cada ciclo, com repetição a cada 21 dias, totalizando quatro ciclos consecutivos. Na sequência, foi administrado paclitaxel na dose de 175 mg/m², também por via intravenosa, no Dia 1 de cada ciclo, com intervalo de 14 dias entre as aplicações, completando quatro ciclos adicionais. As informações relativas ao esquema quimioterápico, incluindo dosagens, número de ciclos e modalidade de tratamento, foram extraídas dos prontuários eletrônicos médicos das pacientes do estudo.

Para inclusão no estudo, as participantes que consentiram formalmente em participar foram submetidas à inspeção do meato acústico externo por meio de otoscopia, utilizando-se o otoscópio Pocket Junior (modelo 22840, Welch Allyn). Nos casos em que foi identificada obstrução do conduto auditivo externo, a paciente foi encaminhada para

avaliação otorrinolaringológica, a fim de garantir a desobstrução e viabilizar a posterior realização dos exames audiológicos.

Em seguida, procedeu-se à avaliação audiológica por meio de audiometria tonal liminar convencional, utilizando-se o audiômetro AD 229b (Interacoustics, Dinamarca), devidamente calibrado conforme os padrões internacionais estabelecidos pela norma ISO 8253-1 (2010). Os exames foram conduzidos em cabine acusticamente tratada, com o objetivo de determinar os limiares auditivos nas frequências de 250 a 8000 Hz por via aérea. Quando necessário, a via óssea foi testada nas frequências de 500 a 4000 Hz. Os limiares auditivos foram definidos como o menor nível de intensidade sonora, em decibéis nível de audição (dBNA), no qual a paciente respondeu a pelo menos duas de três apresentações do estímulo, conforme os critérios de normalidade auditiva estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 2021), que considera limiares auditivos ≤ 20 dBNA⁹.

Por fim, foi realizado o exame de emissões otoacústicas evocadas por produto de distorção (EOAPD), sendo consideradas respostas válidas aquelas que apresentaram amplitude ≥ 3 dB SPL e relação sinal/ruído (SNR) ≥ 6 dB, conforme critérios técnicos previamente estabelecidos^{10,11}.

Dessa forma, após a análise dos exames audiológicos e a verificação do cumprimento dos critérios de inclusão estabelecidos, as pacientes foram formalmente incluídas na pesquisa. Os procedimentos metodológicos envolveram a aplicação de anamnese por meio de um questionário estruturado, elaborado pela pesquisadora responsável, contemplando dados de identificação, perfil socio-demográfico, histórico clínico oncológico, bem como informações relacionadas à saúde auditiva antes do início e após a conclusão do tratamento quimioterápico.

A coleta de dados por meio EOAPD foi realizada em dois momentos distintos ao longo do tratamento quimioterápico. O primeiro registro ocorreu uma semana após a administração do Dia 1 (D1) do primeiro ciclo quimioterápico, enquanto o segundo exame foi conduzido após a aplicação da última dose do protocolo AC-T. As datas correspondentes ao início e ao término do tratamento foram determinadas com base na análise dos registros da equipe médica, conforme documentado nos prontuários eletrônicos das pacientes.



A avaliação da função das células ciliadas externas da cóclea foi realizada por meio da EOAPD, utilizando estímulos compostos por dois tons puros contínuos (f1 e f2), aplicados na razão f2/f1 de 1,2, com intensidades de 65 dB SPL (f1) e 55 dB SPL (f2). O equipamento utilizado foi o OtoRead (Interacoustics, Dinamarca), operando no modo DPOAE. As respostas cocleares foram registradas nas frequências de 2000 a 5000 Hz, sendo consideradas dentro dos padrões de normalidade aquelas com amplitude ≥ 3 dB SPL e relação sinal/ruído (SNR) ≥ 6 dB, critérios reconhecidos para a avaliação da integridade coclear em adultos^{10,11}.

Os resultados dos exames de EOAPD foram devidamente registrados nos prontuários eletrônicos das pacientes, garantindo o acesso da equipe médica responsável pelo tratamento oncológico. Adicionalmente, uma cópia dos resultados foi entregue individualmente a cada participante, assegurando o direito à informação e o acompanhamento compartilhado da condição auditiva ao longo do tratamento.

A análise estatística foi conduzida no software SPSS, versão 20.0. Inicialmente, aplicou-se estatística descritiva para caracterização da amostra. A normalidade das variáveis contínuas foi verificada

pelo teste de Shapiro-Wilk (nível de significância $p \leq 0,05$). Variáveis contínuas com distribuição normal foram comparadas por meio do teste t de Student; variáveis categóricas foram analisadas pelo teste do Qui-Quadrado. Como não houve diferença estatisticamente significativa entre as respostas auditivas das orelhas direita e esquerda, os dados foram agrupados para análise. Os resultados foram expressos em médias e desvios padrão, permitindo a avaliação precisa do impacto do protocolo AC-T na função das células ciliadas da cóclea.

Resultados

Dos 89 indivíduos inicialmente triados, 14 atenderam integralmente aos critérios de inclusão estabelecidos e constituíram a amostra final do estudo. A média de idade das participantes foi de 52,36 anos ($\pm 4,78$). O intervalo médio entre o aparecimento dos primeiros sinais e sintomas oncológicos e a realização da primeira consulta médica foi de 16,36 meses ($\pm 14,64$). As características sociodemográficas, clínicas e auditivas das pacientes após o término do tratamento com o protocolo AC-T estão detalhadas na Tabela 1.

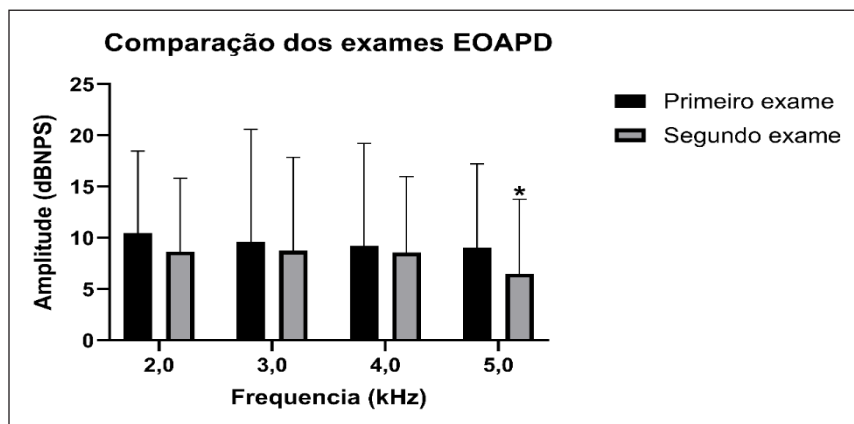
Tabela 1. Análise descritiva das características sociodemográficas, clínicas e auditivas das pacientes (n=14)

Variáveis	n (%)
Estado civil	
Solteiro	4(28,6)
Casado	7(50,7)
Viúvo	3(21,4)
Moradia	
Capital	6(42,9)
Interior zona urbana	6(42,9)
Interior zona rural	2(14,3)
Realizou procedimento cirúrgico	
Sim	8(57,1)
Não	6(42,9)
Antecedentes familiares para câncer	
Sim	8(57,1)
Não	6(42,9)
Presença de zumbido pós quimioterapia	
Sim	5(35,7)
Não	9(64,3)
Presença de tontura pós quimioterapia	
Sim	1(7,1)
Não	13(92,9)
Dificuldade para entendimento de fala em ambiente ruidoso pós quimioterapia	
Sim	11(78,6)
Não	3(21,4)

Fonte: Dados do autor

Inicialmente, procedeu-se à comparação entre os registros das EOAPD obtidos no momento da inclusão no estudo, anterior ao início do tratamento quimioterápico, e aqueles realizados uma semana após a administração da dose inicial do protocolo AC-T. A análise estatística não revelou diferenças significativas nas amplitudes das respostas, indicando preservação funcional das células ciliadas externas da cóclea no estágio inicial da quimioterapia.

Na comparação entre o primeiro e o segundo exame de EOAPD, verificou-se ausência de resposta em 14,3% das orelhas testadas na frequência de 2 kHz, em 17,8% a 3 kHz, em 10,7% a 4 kHz e em 7,1% a 5 kHz. Observou-se, ainda, uma redução estatisticamente significativa na amplitude das respostas cocleares na frequência de 5 kHz no segundo exame, realizado ao término do tratamento, quando comparado ao primeiro ($p < 0,05$), conforme demonstrado na Figura 1.



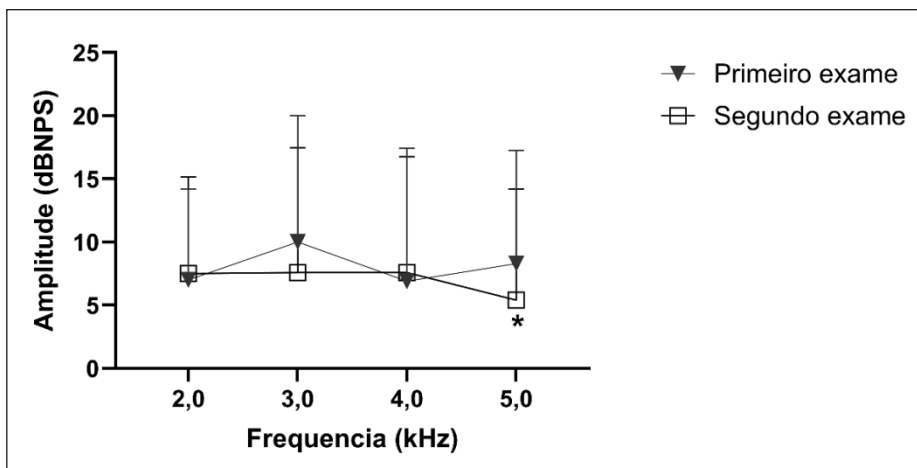
Fonte: Dados do autor

Análise estatística: T de Student. Valores expressos com média e desvio padrão ($\pm$ SD) (*) $p < 0,05$ quando comparado ao primeiro exame. dBNPS: decibel nível de pressão sonora

Figura 1. Efeito do tratamento quimioterápico, por orelha, na amplitude das EOAPD (n=28)

Ao estratificar os dados com base na presença de zumbido autorreferido, observou-se sua ocorrência bilateral em cinco participantes (35,7%). A análise comparativa entre os exames revelou uma redução estatisticamente significativa na amplitude das respostas cocleares em 5 kHz no segundo

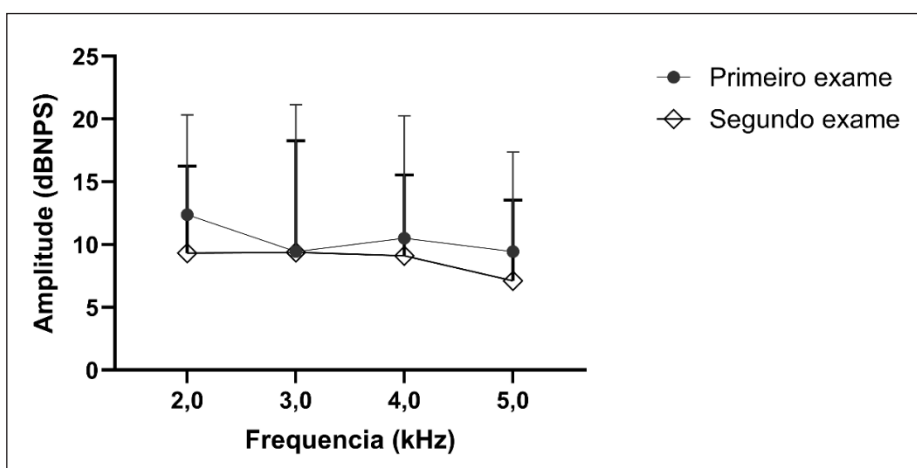
exame, realizado ao final do tratamento ($p < 0,05$), conforme ilustrado na Figura 2. Em contrapartida, entre as pacientes que não relataram zumbido, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas nas amplitudes das respostas de EOAPD (Figura 3).



Fonte: Dados do autor

Análise estatística: *T de Student*. Valores expressos com média e desvio padrão ($\pm$ SD) (*) $p < 0,05$ quando comparado à ausência de queixa auditiva. dBNPS: decibel nível de pressão sonora

Figura 2. Efeito da presença de queixa de zumbido, por orelha, na amplitude das EOAPD (n=10).



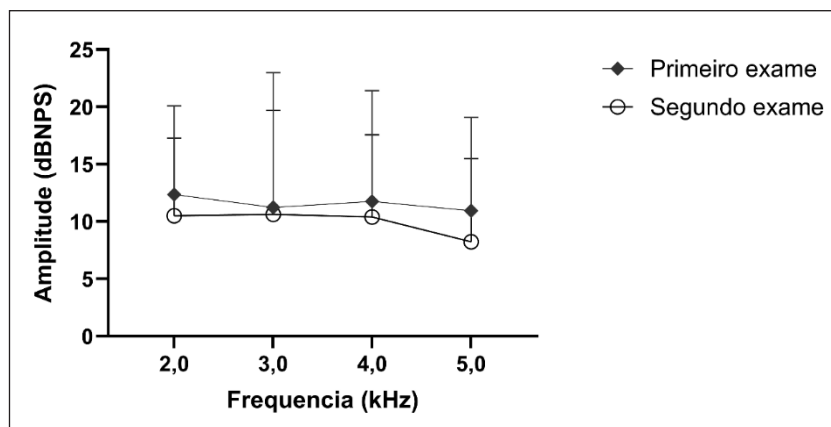
Fonte: Dados do autor

Análise estatística: *T de Student*. Valores expressos com média e desvio padrão ($\pm$ SD) (*) $p < 0,05$ quando comparado à ausência de queixa auditiva. dBNPS: decibel nível de pressão sonora

Figura 3. Efeito da ausência de queixa de zumbido, por orelha, na amplitude das EOAPD (n=18)

A maioria das participantes ($n = 11$; 78,6%) relatou dificuldade bilateral para compreender a fala em ambientes ruidosos, sintoma percebido após a conclusão do tratamento quimioterápico. Contudo, a análise estatística das amplitudes das emissões

otoacústicas evocadas por produto de distorção (EOAPD) nesse subgrupo não revelou diferenças significativas entre os exames pré e pós-quimioterapia, conforme demonstrado na Figura 4.



Fonte: Dados do autor

Análise estatística: *T de Student*. Valores expressos com média e desvio padrão ($\pm$ SD) (*) $p < 0,05$ quando comparado à ausência de queixa auditiva. dBNS: decibel nível de pressão sonora

Figura 4. Efeito da presença de queixa, por orelha, nas pacientes com dificuldade de entendimento da fala em ambiente ruidoso pós-tratamento oncológico na amplitude das EOAPD ($n=22$)

Discussão

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais incidente entre mulheres e constitui um desafio persistente para a saúde pública global e nacional. No Brasil, estimam-se cerca de 73.000 novos casos entre 2023 e 2025, com maiores taxas no Sudeste (17,2%) e Centro-Oeste (16,8%), enquanto o Nordeste e o Sul apresentam incidências semelhantes (15,5%)¹³. Apesar da menor incidência proporcional no Nordeste, a desigualdade no acesso ao diagnóstico precoce e ao tratamento especializado compromete os desfechos clínicos e reduz a sobrevivência das pacientes¹⁴. Em Sergipe, a previsão de 570 novos casos no biênio 2023/2025 (46,42/100.000 mulheres) destaca o avanço da doença em um cenário de infraestrutura hospitalar limitada, especialmente em áreas afastadas¹⁵. Tal contexto justifica a necessidade de estudos regionais que caracterizem a realidade local, subsidiem estratégias de enfrentamento e orientem políticas públicas voltadas à ampliação do acesso e à melhoria da assistência oncológica¹⁴.

A média de idade observada nesta amostra (52,36 anos) reflete o padrão epidemiológico esperado para o câncer de mama, cuja incidência se intensifica após os 50 anos¹. Este dado reforça a necessidade crítica de programas de rastreamento dirigidos a essa faixa etária, especialmente em regiões como Sergipe, onde atrasos no diagnóstico são frequentes devido às limitações estruturais no sistema de saúde. A concentração de casos nessa faixa etária justifica a urgência de ações de detecção precoce, fundamentais para a modificação dos desfechos clínicos em populações vulneráveis¹⁵.

Além da idade, o histórico familiar configura-se como fator de risco significativo para o desenvolvimento do câncer de mama. No presente estudo, 57,1% das pacientes relataram antecedentes familiares positivos, reforçando a necessidade de protocolos de rastreamento diferenciados para populações de maior vulnerabilidade, uma vez que a predisposição genética amplifica consideravelmente o risco de adoecimento¹⁶.

O tempo médio entre o surgimento dos primeiros sintomas e a primeira consulta médica foi

de 16,36 ($\pm 14,64$) meses, evidenciando um atraso considerável no diagnóstico. Tal atraso compromete as chances de tratamento eficaz e impacta negativamente o prognóstico, ressaltando a urgência de aprimoramento das estratégias de prevenção primária e secundária, sobretudo em contextos de desigualdade no acesso aos serviços de saúde¹⁷.

A análise da distribuição das pacientes revelou que 42,9% residem em áreas urbanas e 14,3% em zonas rurais. Embora a literatura aponte para maior facilidade de acesso aos serviços médicos entre residentes urbanos, os dados obtidos sugerem que fatores como infraestrutura precária e barreiras logísticas também podem impactar o acesso, mesmo em regiões urbanas, indicando a necessidade de estudos adicionais para aprofundamento desta problemática¹⁴.

O protocolo terapêutico adotado neste estudo consistiu na combinação de doxorrubicina, ciclofosfamida e paclitaxel, esquema amplamente indicado para o tratamento de neoplasias mamárias de comportamento biológico agressivo, como os tumores HER2-positivos. A superexpressão da proteína HER2 está associada à proliferação acelerada das células tumorais, enquanto o câncer de mama triplo-negativo, frequentemente relacionado a mutações no gene BRCA1, caracteriza-se por elevada agressividade e baixa responsividade às terapias convencionais. Esses aspectos evidenciam a complexidade envolvida na definição do regime terapêutico e destacam a importância de uma abordagem multidisciplinar no manejo clínico dessas pacientes¹².

Nesse contexto, os achados do presente estudo revelaram uma redução estatisticamente significativa na amplitude das respostas cocleares na frequência de 5 kHz após a administração do protocolo quimioterápico AC-T, composto por doxorrubicina, ciclofosfamida e paclitaxel. Essa diminuição na amplitude das EOAPD sugere comprometimento funcional das células ciliadas externas da cóclea, compatível com efeitos ototóxicos desses agentes, ainda que em nível subclínico. A alteração observada em 5 kHz, embora inferior à faixa mais frequentemente afetada descrita na literatura (6.000 a 12.000 Hz), reforça a hipótese de que a lesão coclear induzida por quimioterápicos pode apresentar variabilidade em sua manifestação, influenciada pelo tipo de fármaco, dose acumulada e fatores individuais de suscetibilidade¹⁸. Embora a cisplatina seja historicamente o agente mais asso-

ciado à ototoxicidade, há evidências crescentes de que a ciclofosfamida e a doxorrubicina também possuem potencial lesivo sobre a cóclea. Estudos demonstram que esses fármacos podem desencadear mecanismos de estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e alterações na microcirculação coclear, culminando em lesões das células sensoriais e estruturas neurais envolvidas na transdução auditiva¹⁹.

Adicionalmente, o paclitaxel, terceiro agente farmacológico que compõe o protocolo AC-T, tem sido associado a alterações degenerativas nas estruturas cocleares por meio de mecanismos mediados por apoptose. Evidências experimentais provenientes de estudos com culturas organotípicas de cócleas de ratos demonstraram que a exposição ao paclitaxel provoca degeneração progressiva das células ciliadas externas, das fibras do nervo auditivo e dos neurônios do gânglio espiral. Esses efeitos ototóxicos são atribuídos, sobretudo, à ativação de vias apoptóticas caspase-dependentes, sugerindo uma ação neurotóxica direta do fármaco sobre as estruturas sensoriais e neurais do sistema auditivo periférico²⁰. Esses achados experimentais corroboram os resultados observados no presente estudo, ao evidenciar que, mesmo na ausência de sintomas clínicos evidentes, o uso do paclitaxel pode comprometer a integridade coclear de forma subclínica e progressiva.

O zumbido, manifestado por 35,7% das pacientes incluídas neste estudo, configura-se como um sintoma clínico de etiologia multifatorial, frequentemente associado a processos ototóxicos que acometem diferentes estruturas do sistema auditivo periférico e central¹⁹. No presente trabalho, esse sintoma foi reportado após a conclusão dos ciclos do protocolo quimioterápico AC-T (doxorrubicina, ciclofosfamida e paclitaxel) e esteve correlacionado a uma redução estatisticamente significativa na amplitude das EOAPD na frequência de 5 kHz. Tal associação sugere a existência de comprometimento funcional coclear subclínico induzido pela quimioterapia, sobretudo em regiões de alta frequência. A literatura científica aponta que o zumbido em pacientes oncológicos submetidos a agentes ototóxicos, como cisplatina, carboplatina, doxorrubicina e paclitaxel, frequentemente se relaciona à diminuição das amplitudes das EOAPD, principalmente nas frequências elevadas^{19, 20}. Ademais, em muitos casos, essas alterações subclínicas precedem as elevações dos limiares auditivos



detectados por meio de audiometria convencional, ressaltando a importância das EOAPD como método sensível e precoce para o rastreamento de lesões auditivas induzidas por quimioterapia.

Do ponto de vista fisiopatológico, a ototoxicidade decorrente desses fármacos compromete principalmente as células ciliadas externas da cóclea, estruturas responsáveis pelos mecanismos de amplificação ativa e pela sensibilidade auditiva fina. A destruição dessas células leva à perda de amplificação coclear, afetando predominantemente as frequências elevadas e favorecendo o surgimento do zumbido. Além disso, a lesão das fibras aferentes do nervo auditivo interfere na codificação temporal e na transmissão precisa dos sinais acústicos ao tronco encefálico, o que pode desencadear a geração de impulsos neuronais inadequados e a percepção de sons, característicos do zumbido²¹. Alterações secundárias nas vias auditivas centrais também desempenham um papel crucial na modulação e perpetuação do zumbido. Evidências demonstram que a perda de aferência coclear pode levar à reorganização cortical, hiperatividade neuronal e aumento da sincronização neural em regiões auditivas do córtex, processos que estão intimamente associados à cronicidade e à gravidade do sintoma²². Portanto, os dados obtidos neste estudo não apenas confirmam a presença do zumbido como um possível marcador de ototoxicidade em pacientes submetidos ao protocolo AC-T, mas também reforçam a importância de estratégias audiológicas de monitoramento sensível e precoce.

Entre as queixas auditivas relatadas após o tratamento quimioterápico, observou-se que 78,6% das pacientes referiram dificuldade para compreensão da fala em ambientes ruidosos, um sintoma frequentemente relacionado à chamada *hidden hearing loss* (perda auditiva oculta). Essa condição caracteriza-se pela presença de queixas auditivas mesmo na ausência de alterações nos limiares audiométricos convencionais²³. No presente estudo, embora tenha sido alta a prevalência da queixa de dificuldade de escuta no ruído, não foi observada uma redução estatisticamente significativa na amplitude das EOAPD entre as pacientes com essa queixa. Esse resultado pode ser explicado pelo fato de que a perda auditiva oculta está, primariamente, associada à sinaptopatia auditiva, e não à disfunção das células ciliadas externas, principais geradoras das EOAPD²³. Trata-se de um processo de desinaptação coclear, que consiste na degene-

ração das sinapses entre as células ciliadas internas e as fibras aferentes do nervo auditivo, ocorrendo frequentemente de forma silenciosa, antes da destruição das células sensoriais cocleares²⁴. No contexto da oncologia, há evidências crescentes de que agentes quimioterápicos ototóxicos, como cisplatina, carboplatina, paclitaxel, doxorubicina e ciclofosfamida, podem induzir lesões subclínicas na cóclea que contribuem para o desenvolvimento da perda auditiva oculta²⁵.

As repercussões auditivas em pacientes oncológicos transcendem o impacto físico imediato, estendendo-se de maneira significativa para as esferas emocional, social e cognitiva. A perda auditiva oculta e o zumbido, frequentemente subestimados na prática clínica, podem comprometer a capacidade de comunicação eficaz, dificultando a interação social e a participação em atividades cotidianas²⁶. Esse comprometimento da comunicação pode levar ao isolamento social, sentimentos de exclusão e aumento do risco de desenvolvimento de transtornos psíquicos, como ansiedade e depressão²⁷. Do ponto de vista cognitivo, a sobrecarga auditiva resultante da tentativa constante de interpretar sons e falas pode acelerar o declínio cognitivo, fenômeno descrito como “hipótese da carga cognitiva” em indivíduos com deficiência auditiva²⁸. Tais efeitos negativos impactam diretamente a qualidade de vida, a adesão ao tratamento e os desfechos clínicos oncológicos²⁹. Diante dessa complexidade, torna-se fundamental a adoção de abordagens multidisciplinares que integrem o suporte audiológico, psicológico e social no plano terapêutico, visando a promoção de um cuidado oncológico mais integral, humanizado e voltado para a preservação da funcionalidade e bem-estar global das pacientes³⁰.

A ausência de protocolos estruturados de monitoramento audiológico durante o tratamento quimioterápico representa uma lacuna crítica na assistência às pacientes. A implementação de avaliações audiológicas periódicas, incluindo a audiometria tonal de altas frequências e testes de emissões otoacústicas é essencial para a detecção precoce da ototoxicidade e para a intervenção em tempo oportuno. Essas estratégias podem minimizar as consequências auditivas e preservar a qualidade de vida dos indivíduos em tratamento oncológico.

Este estudo apresenta limitações metodológicas relevantes que devem ser consideradas na interpretação dos achados. O tamanho reduzido da



amostra compromete a potência estatística, aumentando a possibilidade de erros do tipo II e limitando a detecção de diferenças sutis nos parâmetros audiológicos. Além disso, o tempo de seguimento restrito pode ter limitado a identificação de efeitos auditivos cumulativos ou tardios, considerando que a ototoxicidade pode se manifestar de forma progressiva após o término do tratamento. Essas limitações restringem a capacidade de generalização dos resultados e ressaltam a necessidade de investigações futuras com delineamentos metodológicos mais robustos, incluindo amostras maiores, grupos controle apropriados e períodos prolongados de acompanhamento, a fim de elucidar de maneira mais definitiva a associação entre o protocolo AC-T e a disfunção auditiva.

Conclusão

Os achados deste estudo indicam que o protocolo quimioterápico AC-T (doxorubicina, ciclofosfamida e paclitaxel) apresenta potencial ototóxico, com evidências de comprometimento funcional das células ciliadas externas da cóclea, especialmente na frequência de 5 kHz, conforme redução estatisticamente significativa na amplitude das EOAPD.

Além disso, observou-se uma elevada prevalência de sintomas auditivos autorreferidos no período pós-tratamento, sendo que 78,6% das pacientes relataram dificuldade para compreender a fala em ambientes ruidosos, sugestivo de perda auditiva oculta, e 35,7% relataram a presença de zumbido.

Esses resultados reforçam a necessidade de monitoramento audiológico sistemático e precoce em pacientes oncológicos, mesmo na ausência de alterações audiométricas convencionais, a fim de possibilitar intervenções oportunas e minimizar impactos na qualidade de vida

Referências

1. Instituto Nacional de Câncer (BR). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2023 [citado 2025 jul 30]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>
2. Silva M, Oliveira R, Santos A. Situações de vulnerabilidade de adolescentes e jovens do contexto rural em tratamento oncológico. *Rev Esc Enferm USP*. 2023; 57:e20220456.
3. Landier W, Knight K, Wong FL, et al. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2020; 38(13): 1415–28.
4. Pereira L, Oliveira F, Souza A. Ototoxicidade relacionada ao uso de doxorubicina em pacientes com câncer. *J Clin Oncol*. 2020; 38(13):1415–28.
5. Sarafraz M, Ahmadi K. Paraclinical evaluation of side-effects of Taxanes on auditory system. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2008; 28(5): 239-42.
6. Dong Y, Ding D, Jiang H, Shi JR, Salvi R, Roth JA. Ototoxicity of paclitaxel in rat cochlear organotypic cultures. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014; 280(3): 526-33.
7. American Cancer Society. Breast Cancer Treatment Guidelines [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2022 [cited 2025 Jul 30]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment.html>
8. Smith L, et al. Therapeutic advances in HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2021; 95: 102179.
9. World Health Organization. Deafness and hearing loss [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [cited 2025 Jul 30]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>
10. British Society of Audiology. Recommended Procedure: Clinical Application of Otoacoustic Emissions (OAEs) in Children and Adults. Bathgate (UK): British Society of Audiology; 2023. 31 p.
11. Gorga MP, Neely ST, Ohlrich B, Hoover BM, Redner J, Peters J. From laboratory to clinic: a large-scale study of distortion product otoacoustic emissions in ears with normal hearing and ears with hearing loss. *Ear Hear*. 1997; 18(6): 440–55.
12. American Cancer Society. Breast cancer treatment guidelines [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2022 [cited 2025 Jul 30]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment.html>
13. World Health Organization. Global Cancer Observatory [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020 [citado 2025 jul 30]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/>
14. Rodrigues G, Souza M. Inequidades no acesso ao tratamento oncológico no Brasil. *Saúde Debate*. 2021; 45(3): 356–67.
15. Alves T, Freitas S. Câncer de mama em Sergipe: estimativas e estratégias de rastreamento. *Rev Sergipana Saúde*. 2023;15(1): 23–30.
16. Souza M, Lima T, Castro J. Histórico familiar e predisposição genética no câncer de mama. *Genética Médica*. 2020; 5(2): –64.
17. Silva G, Costa S. Impacto do atraso no diagnóstico do câncer de mama sobre o prognóstico. *J Breast Cancer*. 2021; 45(2): 87–92.
18. Li Y, Womer RB, Silber JH, Wallace DJ, Li H, Ginsberg JP, et al. Incidence of and risk factors for hearing loss among pediatric and adolescent patients treated with platinum-based chemotherapy. *JAMA Netw Open*. 2022; 5(4): e229146. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.9146.
19. Pereira R, Oliveira T, Souza J. Ototoxicity associated with doxorubicin chemotherapy: mechanisms and clinical impact. *Audiol Neurotol*. 2020; 25(2): -92.



20. Dong Y, Ding D, Jiang H, Shi JR, Salvi R, Roth JA. Ototoxicity of paclitaxel in rat cochlear organotypic cultures. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2014 Nov 1; 280(3): 526-33. doi:10.1016/j.taap.2014.08.022.
21. De Ridder D, Vanneste S. Central Aspects of Tinnitus: Advances in Mechanisms and Neuromodulation. *Brain Sci.* 2024; 14(9): 889. doi:10.3390/brainsci14090889.
22. Lewis MS, Longenecker RJ, Galazyuk AV. Neural correlates of tinnitus duration and severity: insights from animal models. *Hear Res.* 2021; 404:108131. doi:10.1016/j.heares.2021.108131.
23. Kujawa SG, Liberman MC. Adding insult to injury: cochlear nerve degeneration after “temporary” noise-induced hearing loss. *J Neurosci.* 2009 Nov 11; 29(45):14077-85. doi:10.1523/JNEUROSCI.2845-09.2009.
24. Bramhall NF, McMillan GP. Cochlear synaptopathy and hidden hearing loss: a review of recent research and clinical implications. *Hear Res.* 2023; 425:108583. doi:10.1016/j.heares.2023.108583.
25. Rybak LP, Ramkumar V. Ototoxicity. *Kidney Int.* 2019; 96(1): 37-45. doi:10.1016/j.kint.2019.03.023.
26. Hinchcliffe R, Haggard M. The impact of hearing impairment. *Br J Audiol.* 2019; 53(6): 355-63.
27. Ciorba A, Bianchini C, Pelucchi S, Pastore A. The impact of hearing loss on the quality of life of elderly adults. *Clin Interv Aging.* 2012; 7:159-63.
28. Lin FR, Yaffe K, Xia J, et al. Hearing loss and cognitive decline in older adults. *JAMA Intern Med.* 2013; 173(4): 293-9.
29. Contrera KJ, Betz J, Deal JA, et al. Association of hearing impairment and mortality in older adults. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;141(10): 944-9.
30. Garnefski N, Kraaij V. Cognitive emotion regulation strategies and depressive symptoms: differences between males and females. *Pers Individ Dif.* 2007; 43(7): 1655-66.



Esta obra está licenciada com uma Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional, que permite o uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que a obra original seja devidamente citada.

