

## Intervenção Coronariana Complexa e Tardia Pós-Tratamento Quimioterápico

### Complex Late Coronary Intervention after Chemotherapy

# 2

Fernando José Soares Tavares, Fabio Vivian Ferreira, Murillo Kenji Furukawa, Anselmo Antonio Salgado

### Resumo

A associação entre o uso de quimioterápicos e a ocorrência de síndromes coronarianas agudas (SCA) ou mesmo infarto agudo do miocárdio (IAM) é rara, todavia constitui complicação por vezes de natureza grave, surpreendendo pacientes em curso de tratamento de uma doença já debilitante. Relata-se um caso dessa ocorrência, representada por um lado pelo uso de paclitaxel (taxol) para o tratamento de câncer de ovário e, do outro, por uma lesão complexa, de bifurcação, tratada percutaneamente.

**Palavras-chave:** Angioplastia coronária transluminal percutânea; Oclusão coronária; Stents/ utilização; Antineoplásicos/ uso terapêutico

### Abstract

Although associations between chemotherapy and acute coronary syndromes or even acute myocardial infarctions are rare, they may result in complications that might even be severe, surprising patients during treatments of diseases that are already debilitating. We present a case study of such an association, represented on the one hand by the use of paclitaxel (Taxol), with a complex coronary lesion (bifurcation) treated percutaneously on the other.

**Keywords:** Percutaneous transluminal coronary angioplasty; Coronary occlusion; Stents/ utilization; Antineoplastic agents/ therapeutic use

### Relato do caso

Paciente feminina, 45 anos, do lar, natural de São Paulo, teve diagnosticado câncer de ovário em 03/2009. Iniciou ciclos de quimioterapia (QT) com carboplatina e paclitaxel (taxol). Como fatores de risco para doença coronariana, apresentava hipertensão arterial sistêmica (HAS) há três anos, dislipidemia mista e história familiar. Após alguns dias do quinto ciclo da QT, apresentou quadro de precordialgia típica, de início espontâneo, associado à sudorese, com aproximadamente uma hora de duração. Procurou atendimento médico de urgência, sendo liberada após melhora dos sintomas, porém sem diagnóstico definitivo da etiologia.

A paciente realizou ainda mais duas sessões de QT, com término em 08/2009, notando recidiva da dor precordial, que agora ocorria aos moderados esforços

e associada à dispneia. Procurou um cardiologista em 01/2010 que não constatou anormalidades relevantes ao exame físico geral. O eletrocardiograma basal mostrava um padrão QS de V1 a V3, sugerindo área eletroinativa anterosseptal, sem outras alterações significativas. Recebeu medicação plena para doença arterial coronariana (DAC): atenolol – 50mg/dia, AAS – 100mg/dia, mononitrato de isossorbida – 60mg/dia, rosuvastatina – 20mg/dia e enalapril – 20mg/dia. Solicitada uma cintilografia miocárdica de perfusão com estresse farmacológico (dipiridamol) que demonstrou fibrose associada à isquemia no segmento médio das paredes anterior e anterosseptal, com extensão para o ápice do ventrículo esquerdo; fração de ejeção de 54% pós-esforço.

Realizada cinecoronariografia em 08/02/2010, que evidenciou: circulação coronariana com dominância direita, tronco da coronária esquerda sem lesões,

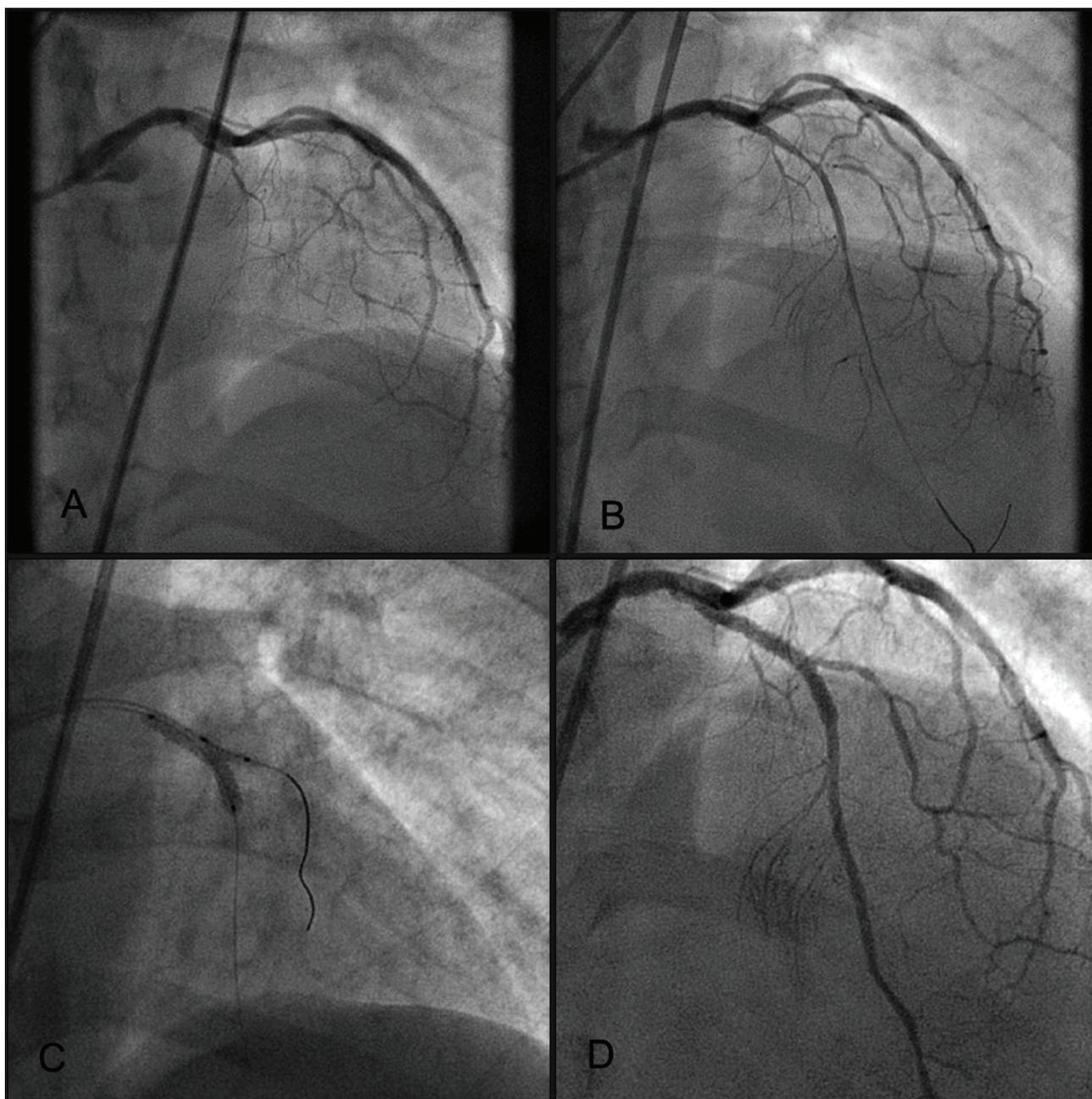
Hospital Beneficência Portuguesa - São Paulo, SP - Brasil

Correspondência: Murillo Kenji Furukawa  
Rua Santa Cruz, 398 5º andar – Vila Mariana – 04122-000 - São Paulo, SP - Brasil  
E-mail: mk.furukawa@ajato.com.br/fjstavares@ig.com.br  
Recebido em: 17/12/2010 | Aceito em: 03/02/2011

oclusão da artéria descendente anterior (ADA) junto à emergência do primeiro ramo diagonal (RDG), sendo a primeira opacificada por circulação colateral proveniente da artéria coronária direita, e a segunda da própria ADA. As artérias circunflexa e coronária direita não apresentavam lesões obstrutivas significativas; o ventrículo esquerdo apresentava acinesia da região apical (Figura 1). Após discussão, optou-se pela realização de angioplastia coronariana com implante de *stent* (ATC), considerando-se a presença de sintomas, documentação da isquemia e tempo de oclusão da artéria, além da preferência da paciente por uma intervenção não cirúrgica.

## Procedimento

A ATC foi realizada em 01/03/2010, sob anestesia local, utilizando-se a artéria femoral direita como acesso. Cateterizou-se a coronária esquerda com um cateter-guia EBU 3,0 6F, observando-se, entretanto, oclusão da ADA em local pouco mais proximal, não mais visualizando a origem do RDG (Figura 1A). Optou-se, então, por prosseguir com a ATC, inicialmente utilizando-se uma corda-guia 0,0014", que cruzou facilmente o local da oclusão na DA. Realizou-se dilatação com um cateter-balão 2,5mmx15mm, obtendo-se fluxo para a ADA e também



**Figura 1**

Em A: coronária esquerda em posteroanterior cranial, pré-ATC. Em B: resultado após a recanalização. Em C: *kissing-balloon* após implante do *stent* em ADA. Em D: coronária esquerda em posteroanterior cranial, mostrando o resultado final

para o RDG. Uma segunda corda-guia foi posicionada no ramo DG, seguida de dilatação simultânea da ADA e do RDG, utilizando-se um cateter-balão 2,0mmx10mm neste último e com bom resultado inicial. A seguir liberou-se um *stent* 3,0x18mm (convencional) na ADA, sendo o procedimento finalizado com outra dilatação simultânea da ADA e do RDG, utilizando-se o cateter-balão 2,5mmx15mm no RDG, obtendo-se resultado angiográfico satisfatório (Figura 1D). A paciente recebeu alta dentro do período usual e, em reavaliação recente, mostrou-se assintomática e com provas funcionais negativas para isquemia miocárdica.

## Discussão

A associação entre a quimioterapia e os efeitos deletérios no sistema cardiovascular é conhecida, sendo a disfunção ventricular esquerda, a isquemia miocárdica, a hipertensão arterial, as bradiarritmias, o aumento do intervalo QT e o tromboembolismo os eventos mais comumente observados. Yeh e Bickford<sup>1</sup> realizaram excelente revisão sobre o assunto, sumarizada no Quadro 1. A ampla variação da incidência de tais efeitos deve-se ao desenho dos diferentes estudos, ao tamanho da amostra, além das

diferentes definições utilizadas para cada complicação em si. Ainda há que se considerar o uso concomitante de outras drogas, dosagens e tempo de uso.

Em relação à isquemia miocárdica, o fluoracil constitui a droga mais frequentemente envolvida, sendo angina a manifestação mais comum. Alterações eletrocardiográficas foram observadas em até 68% dos casos, embora somente 43% tenham exibido alterações enzimáticas. A ocorrência de IAM é rara. Embora não esclarecidos, mecanismos como a arterite, o espasmo coronariano e a trombose são citados na fisiopatologia desse evento<sup>1</sup>.

O paclitaxel, droga atualmente integrante de alguns modelos de *stents* farmacológicos, associa-se mais comumente à ocorrência de bradicardia sinusal, bloqueios atrioventriculares de primeiro grau, bloqueios completos (porém temporários) e taquicardia ventricular<sup>2</sup>. Mais raramente se associa à isquemia (0,29%-5%)<sup>1</sup>, embora relatos semelhantes possam ser encontrados na literatura<sup>3,4</sup>. Arbuck et al.<sup>5</sup> observaram a ocorrência de IAM em 10 pacientes (0,5%) dentre 198 que receberam paclitaxel para o tratamento de câncer do ovário. A fisiopatologia da isquemia parece ser multifatorial,

### Quadro 1

#### Associação entre cardiotoxicidade e drogas utilizadas nos tratamentos das doenças neoplásicas

Complicação CV	Drogas
Disfunção ventricular esquerda	- Antraciclina: <i>doxorubicina, epirubicina, idarubicina</i> - Agentes alquilantes: <i>ciclosfosfamida (7%-28%), ifosfamida</i> - Antimetabólitos: <i>clofarabina</i> - Agentes antimicrotubulares: <i>docetaxel</i> - Inibidores da tirosina-quinase (anticorpos monoclonais): <i>bevacizumab, transtuzumab</i> - Inibidores da tirosina-quinase (pequenas moléculas): <i>dasatinibe, mesilato de imatinibe, lapatinibe, sunitinibe</i> - Inibidores da protease: <i>bortezomibe</i>
Isquemia	- Antimetabólitos: <i>capecitabina, fluoracil (1%-68%)</i> - Agentes antimicrotubulares: <i>paclitaxel, docetaxel</i> - Inibidores da tirosina-quinase (anticorpos monoclonais): <i>bevacizumab</i> - Inibidores da tirosina-quinase (pequenas moléculas): <i>erlotinibe, sorafenibe</i>
Hipertensão arterial	- Inibidores da tirosina-quinase (anticorpos monoclonais): <i>bevacizumab</i> - Inibidores da tirosina-quinase (pequenas moléculas): <i>sunitinibe, sorafenibe (17-43%)</i>
Bradiarritmias	- Inibidores da angiogênese: <i>talidomida (0,12%-55%)</i> - Agentes antimicrotubulares: <i>paclitaxel</i>
Aumento do intervalo QT	- Inibidores da histona-deacetilase: <i>vorinostat, Trióxido de arsênico (26%-93%)</i> - Inibidores da tirosina-quinase (pequenas moléculas): <i>dasatinibe, lapatinibe, nilotinibe</i>
Tromboembolismo	- Agentes alquilantes: <i>cisplatina</i> - Inibidores da angiogênese: <i>talidomida, lenalidomida (3-75%)</i> - Inibidores da histona-deacetilase: <i>vorinostat</i> - Inibidores da tirosina-quinase (pequenas moléculas): <i>erlotinibe</i>

As porcentagens entre parênteses denotam aquelas de maior grau naquele grupo de medicamentos.

CV=cardiovascular

sendo o uso concomitante de outras drogas, a presença de antecedentes para DAC e patologias cardíacas de base possíveis coadjuvantes<sup>1</sup>.

Embora ausente neste caso, o uso da radioterapia frequentemente é lançado no tratamento das doenças neoplásicas malignas com possíveis repercussões no pericárdio, valvas cardíacas, miocárdio, coronárias e sistema de condução, particularmente nos casos de linfoma, câncer de mama, de esôfago e de pulmão. As manifestações clínicas ainda podem apresentar caráter agudo ou permanecerem renitentes até por décadas, dependendo da dose utilizada<sup>2</sup>.

A angioplastia transluminal coronariana, instituída por Gruentzig em 1977, estabeleceu-se como modalidade terapêutica segura e eficaz para o tratamento da doença isquêmica do coração, notadamente com a introdução dos *stents* e, mais recentemente, dos *stents* farmacológicos. Entretanto a sua aplicabilidade em alguns subgrupos anatômicos, como as lesões de bifurcação e as oclusões crônicas, ainda carece de evidências para a sua eleição.

O emprego sistemático dos *stents* farmacológicos nas lesões de bifurcação ainda não é consenso, ainda que se tenham observado resultados promissores no que tange à sobrevida livre de eventos<sup>6</sup>. Atualmente se considera a indicação de *stent* farmacológico no tratamento das lesões de bifurcação como classe I, com nível de evidência B<sup>7</sup>.

Permanece ativa a discussão acerca da melhor estratégia a ser empregada nesses casos, embora a técnica composta pelo implante de *stent* no ramo principal com *stent* provisional no ramo lateral tenha mostrado melhores resultados.

A constante evolução do arsenal utilizado nas ATC permite a abordagem de casos mais complexos, facultando um bom resultado imediato e aumentando a segurança do procedimento em si. O material empregado no presente caso, por exemplo, contribuiu para a execução do procedimento já que houve fácil acesso do RDG através das hastes do *stent*, não só da corda-guia como também do cateter-balão que, por sua vez, já havia sido insuflado durante a recanalização da ADA. Tal fato também acarretou em diminuição dos custos ao evitar o uso de cateter-balão adicional (ainda não insuflado).

Portanto, um possível advento de complicações cardíacas, durante ou após sessões de quimioterapia,

não deve ser relevado, devendo estar em constante consideração dos profissionais envolvidos, principalmente na coexistência de antecedentes para DAC ou outras patologias cardiovasculares de base.

#### **Potencial Conflito de Interesses**

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

#### **Fontes de Financiamento**

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

#### **Vinculação Universitária**

O presente estudo não está vinculado a qualquer programa de pós-graduação.

#### **Referências**

1. Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis and management. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(24):2231-47.
2. Antman K, Marks AR. The patient with cardiovascular disease and cancer. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2005.p.2117-28.
3. Park SH, Byon JS, Lee SH, Lee SJ, Jin DK, Shin WY. Coronary artery thrombosis associated with paclitaxel in advanced ovarian cancer. *Korean Circ J.* 2009;39(3):124-7.
4. Schrader C, Keussen C, Bewig B, von Freier A, Lins M. Symptoms and signs of an acute myocardial ischemia caused by chemotherapy with paclitaxel (Taxol) in a patient with metastatic ovarian carcinoma. *Eur J Med Res.* 2005;10(11):498-501.
5. Arbuck SG, Strauss H, Rowinsky E, Christian M, Suffness M, Adams J, et al. A reassessment of cardiac toxicity associated with taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1993;(15):117-30.
6. Song YB, Hahn JY, Choi SH, Choi JH, Lee SH, Jeong MH, et al. Sirolimus versus paclitaxel-eluting stents for the treatment of coronary bifurcations: results from the COBIS (Coronary Bifurcation Stenting) Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(16):1743-50.
7. Mattos LA, Lemos Neto PA, Rassi Jr A, Marin-Neto JA, Sousa AGMR, Devito FS, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia – Intervenção coronária percutânea e métodos adjuntos diagnósticos em cardiologia intervencionista (II edição – 2008). *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(4 supl.1):1-58.