

Relato
de Caso

Cardiomiopatia por Doxorubicina em Pacientes com Câncer de Mama – A Propósito de Dois Casos

4

Doxorubicin Cardiomyopathy in Patients with Breast Cancer: two case studies

Wolney de Andrade Martins, Vinicius Barbosa de Souza, Luis Felipe Cordeiro Rocha, Humberto Villacorta Junior

Resumo

As lesões cardiovasculares secundárias ao tratamento do câncer têm aumentado, com destaque para as cardiomiopatias (CMP). A doxorubicina (DX) é quimioterápico (QT) amplamente utilizado e relacionado ao desenvolvimento de CMP. Relatam-se dois casos de pacientes com câncer de mama admitidas por insuficiência cardíaca (IC) descompensada e cardiopatia em fase dilatada, após QT com DX, sem evidência de IC ou CMP prévias. Trombose venosa profunda, trombo cavitário, derrame pleural ocorreram no curso clínico. Ambas evoluíram com compensação do quadro de IC e a causa atribuída da CMP foi a cardiotoxicidade da DX.

Palavras-chave: Cardiomiopatias; Insuficiência cardíaca; Neoplasias da mama; Doxorubicina; Quimioterapia

Abstract

Cardiovascular lesions due to cancer treatment have increased, especially cardiomyopathies (CMP). Widely used in chemotherapy, doxorubicin (DX) is related to the development of CMP. Two case studies are presented of breast cancer patients admitted for decompensated heart failure (HF) and dilated CMP attributed to DX chemotherapy, with no evidence of previous HF or CMP. Deep venous thrombosis, cavitory thrombus and pleural effusion occurred during treatment. Both patients progressed to compensated HF, with DX cardiotoxicity being the cause of the CMP.

Keywords: Cardiomyopathies; Heart failure; Breast neoplasms; Doxorubicin; Drug therapy

Introdução

O câncer de mama (CM) é a neoplasia maligna mais prevalente nas mulheres brasileiras, apresenta taxas de mortalidade elevadas, sobretudo devido ao diagnóstico em estágios avançados. A estimativa de incidência de CM para 2010 no Brasil foi de 49,3 casos novos por 100.000 habitantes¹. As lesões cardiovasculares nos pacientes com câncer (CA) são muito prevalentes e podem ser secundárias ao próprio tumor e às síndromes paraneoplásicas, assim como às lesões do tratamento: quimioterapia (QT) e radioterapia.

A doxorubicina (DX) é um quimioterápico do grupo das antraciclinas, tem comprovada

efetividade antineoplásica e é o mais utilizado no tratamento do CM, apesar do seu efeito cardiotoxico dose-dependente e irreversível^{2,3}. A cardiomiopatia (CMP) e a insuficiência cardíaca (IC) são condições clínicas graves com alta morbidade e mortalidade que interferem negativamente na curva de sobrevivência dos pacientes com CA. A cardiotoxicidade pela DX pode se manifestar até 20 anos após a QT. Com a maior sobrevivência dos pacientes com CA, a possibilidade de CMP e IC também aumenta. Objetiva-se relatar dois casos de pacientes com CM admitidas com IC descompensada cuja etiologia da CMP foi atribuída à QT com DX. Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido em cada caso relatado.

Curso de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares - Universidade Federal Fluminense (UFF) - Niterói, RJ - Brasil

Correspondência: Wolney de Andrade Martins

Hospital Universitário Antonio Pedro | Rua Marquês do Paraná, 303 6º andar - Centro - 24030-215 - Niterói, RJ - Brasil

E-mail: wolney_martins@hotmail.com

Recebido em: 20/06/2011 | Aceito em: 25/06/2011

Relato dos casos

Caso 1:

Feminina, 44 anos, negra, empregada doméstica, procurou por sinais flogísticos em membros inferiores iniciados há sete dias da internação. Há dez dias tinha sido submetida a cinco sessões consecutivas de radioterapia em mama esquerda devido a carcinoma ductal infiltrante, em estágio avançado, diagnosticado há um ano. Há três meses tivera início dispneia aos grandes esforços que evoluiu progressivamente para pequenos esforços, acompanhada de edema de membros inferiores, simétrico, ascendente e compressível. Há dez meses tinha sido submetida à QT com dose total de 504mg/m² de DX, 5-fluoracil (5-FL) e ciclofosfamida (CF), sendo a última sessão há cinco meses. Negou outras doenças. Tabagista de 10 maços/ano.

Ao exame apresentou-se taquidispneica (25irpm); pressão arterial= 130X90mmHg; taucárdica (pulso radial= 105bpm); turgência jugular patológica bilateral; *ictus cordis* palpável em duas polpas digitais no 5° espaço intercostal esquerdo, desviado lateralmente da linha hemiclavicular esquerda; ritmo regular em dois tempos, bulhas hipofonéticas; sopro diastólico em foco pulmonar (+/4+)(*Graham-Steel*). Estertores crepitantes em ambas as bases pulmonares. Edema de membro inferior direito (4+/4+) e esquerdo (3+/4+), quente, doloroso à palpação, com panturrilhas empastadas. Foram levantadas as hipóteses sindrômicas de IC e trombose venosa profunda (TVP). Eletrocardiograma mostrou ritmo sinusal e padrão de sobrecargas atrial e ventricular esquerdas. Telerradiografia do tórax mostrou cardiomegalia global e derrame pleural bilateral. Doppler venoso dos membros inferiores evidenciou trombose bilateral das veias da panturrilha, femoral e poplítea direita. O ecocardiograma demonstrou dilatação importante das quatro câmaras com disfunção sistólica global de ventrículo esquerdo (VE) com fração de ejeção do VE por Simpson aferida em 18%; trombos cavitários em átrio esquerdo e ventrículo direito (Figura 1).

Concluído pelos diagnósticos de CMP secundária à DX e TVP e trombose cavitária cardíaca. Iniciado tratamento para IC e procedida a anticoagulação plena com varfarina sódica (VS) 5mg/dia precedida de enoxaparina 120mg/dia, tendo-se obtido INR=2,1. Durante a internação, evoluiu de classe funcional IV para II da NYHA, diminuição da dor e do edema em membros inferiores, entretanto mesmo com INR entre 2 e 3 apresentou trombose venosa cervical bilateral. Reiniciada enoxaparina 120mg/dia, ajustada a dose da VS e programado meta de INR entre 3,0 e 3,5. Evoluiu com redução significativa da TVP e da

trombose cervical, remissão completa do trombo ventricular direito e diminuição do trombo atrial. Recebeu alta hospitalar com anticoagulação com meta de INR entre 3,0 e 3,5, sob uso de VS e demais medicações para IC.

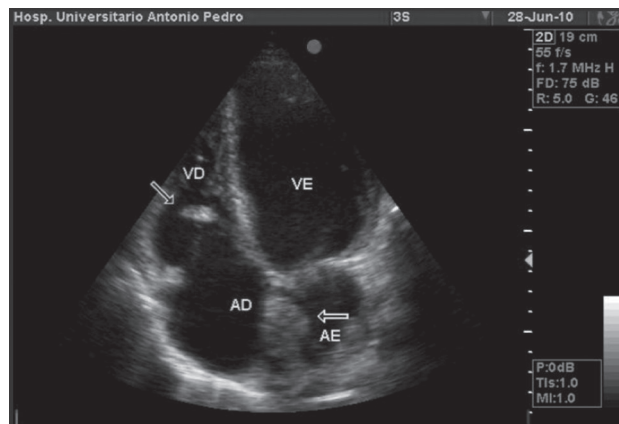


Figura 1

Ecocardiograma, corte apical quatro câmaras, caso 1: trombo em AE e VD e dilatação das quatro cavidades.

AE=átrio esquerdo; AD=átrio direito; VE=ventrículo esquerdo; VD=ventrículo direito

Caso 2:

Feminina, 59 anos, parda, do lar, hipertensa e diabética há oito anos, sob tratamento regular. Realizou QT três meses após o diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante em mama esquerda, com uso de DX 450mg/m² e CF. Um mês após a última sessão de QT, procurou atendimento por dispneia progressiva dos grandes aos médios esforços. Foi evidenciado derrame pleural bilateral e realizada toracocentese de alívio. Após dez dias, houve agravamento da IC com admissão em classe funcional IV da NYHA. Instituído tratamento com furosemida venosa, maleato de enalapril, carvedilol e espironolactona. Ecocardiograma mostrou padrão de cardiopatia em fase dilatada com grave disfunção sistólica global do ventrículo esquerdo. Obteve compensação do quadro e alta para acompanhamento ambulatorial.

Discussão

Em ambos os casos relatados, as pacientes já se apresentaram com CMP e IC descompensada. Provavelmente reflete a ausência de protocolos objetivando a detecção precoce da disfunção miocárdica. A DX leva inicialmente à disfunção diastólica que pode progredir para disfunção sistólica, especialmente quando do uso de doses cumulativas mais elevadas. Doses maiores que 400mg/m² de DX,

como utilizadas pelas pacientes aqui relatadas, apresentam probabilidade entre 7% e 26% de desenvolvimento de IC⁴.

A avaliação dos pacientes submetidos à QT deve se iniciar antes da primeira sessão e manter-se com seguimento de longo prazo posto que a lesão miocárdica pode ter apresentação clínica tardia, até 20 anos após a QT^{3,5}. As pacientes em questão apresentaram como fatores de risco para o desenvolvimento de CMP por DX o sexo feminino; a dose cumulativa maior que 400mg/m²; o uso concomitante de outros quimioterápicos cardiotoxicos (5-FL e CF); a RT prévia (caso 1); doenças prévias com comprometimento cardiovascular (hipertensão e diabetes mellitus, no caso 2).

Também são reconhecidos como fatores de risco a administração da QT em *bolus*; as doses unitárias elevadas; e os extremos de faixa etária³. Nos dois casos houve insuficiência ventricular direita e esquerda, com importante congestão pulmonar e sistêmica, disfunção sistólica grave e fração de ejeção reduzida. Isto resulta da lesão difusa e grave pela DX sob o miocárdio. No caso 1 o quadro clínico da doença tromboembólica – manifestação paraneoplásica – se sobrepôs ao da CMP. A paciente mesmo sob anticoagulação plena desenvolveu episódio de trombose jugular bilateral. O estado de hipercoagulabilidade nestes pacientes é intenso e necessita de metas maiores nos valores do INR.

Santos et al.⁶ demonstraram que o ECG basal mostra alterações evolutivas que sugerem dano miocárdico. Há estudos que sugerem a possibilidade de rastreamento precoce da CMP seja através da troponina I ultrasensível⁷ ou a técnica do GLS (*global longitudinal strain*) à ecocardiografia. Uma vez detectada a lesão miocárdica precoce, o uso do maleato de enalapril e/ou do carvedilol tem sido sugerido para impedir o remodelamento cardíaco^{8,9}. O seguimento dos pacientes submetidos à QT ainda é precário¹⁰ e o diagnóstico de CMP deve sempre ser lembrado como possibilidade nos pacientes submetidos à QT com DX.

Diante da importância clínica e epidemiológica do tema e da perspectiva do aumento do número de casos de pacientes com lesões secundárias ao tratamento do CA, a Sociedade Brasileira de Cardiologia publicou a I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia⁵, que orienta quanto à detecção precoce, monitoramento, tratamento e prevenção.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

Projetos na área de insuficiência cardíaca e cardiomiopatias recebem fomento da Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do RJ (FAPERJ).

Vinculação Universitária

Este artigo é produto do Grupo de Estudos em Cardio-Oncologia do Curso de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares da UFF, com membros do Instituto Nacional de Câncer (INCA).

Referências

1. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). [internet]. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2009. [acesso em 12 fev 2011]. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/estimativa20091201.pdf>>
2. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2629-36.
3. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(24):2231-47.
4. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97(11):2869-79.
5. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz M del P, Galas FRBG, et al. I Diretriz de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(2 supl 1):1-52.
6. Santos ACS, Mesquita ET, Menezes MEFC, Costa MP, Santos MCS. Cardioncologia: anormalidades eletrocardiográficas em pacientes com cardiomiopatia pós-uso de doxorubicina. *Rev SOCERJ*. 2009;22(5):281-8.
7. Cardinale D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;53(2):121-9.
8. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 2006;114(23):2474-81.
9. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, Giacomini G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(3):213-20.
10. Yoon GJ, Telli ML, Kao DP, Matsuda KY, Carlson RW, Witteles RM. Left ventricular dysfunction in patients receiving cardiotoxic cancer therapies are clinicians responding optimally? *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(20):1644-50.