



CASO CLÍNICO

Síndrome coronária aguda em doente oncológico: um problema evitável?



Afonso Félix-Oliveira^{a,c,*}, Nelson Vale^a, Sérgio Madeira^a, Miguel Mendes^{a,b}

^a Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Cruz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Carnaxide, Portugal

^b Nova Medical School, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

^c Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

Recebido a 2 de janeiro de 2017; aceite a 7 de abril de 2017

Disponível na Internet a 24 de maio de 2018

PALAVRAS-CHAVE

5-FU;
Angina Pectoris;
Cardiotoxicidade

KEYWORDS

5-FU;
Angina pectoris;
Cardiotoxicity

Resumo O 5-fluorouracilo é um agente de primeira linha no tratamento de várias neoplasias. Associa-se frequentemente a toxicidade cardíaca, particularmente em doentes com doença coronária. O caso apresentado ilustra uma síndrome coronária aguda presumivelmente precipitada por 5-FU, num doente com doença coronária previamente assintomática e desconhecida e com risco estimado de eventos cardiovasculares de nível intermédio. A avaliação de risco pré-quimioterapia e a melhor abordagem para a prevenção e manejo desse cenário clínico permanecem por definir.

© 2018 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Acute coronary syndrome in the oncology patient: An avoidable event?

Abstract 5-Fluorouracil is a first-line agent in several cancer-therapy regimens. Cardiotoxicity is common, with coronary artery disease being an important risk factor. We report the case of an acute coronary syndrome presumably induced by 5-FU, in a patient with previously unknown and asymptomatic coronary artery disease, with an estimated intermediate risk for cardiovascular events. Pre-chemotherapy risk evaluation and optimal patient care are still not standardized in this clinical scenario.

© 2018 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: afonso.felix.oliveira@gmail.com (A. Félix-Oliveira).

¹ Os autores estão de acordo e são responsáveis pelo presente manuscrito.

Introdução

As fluoropirimidinas incluem o 5-fluorouracilo (5-FU), de administração endovenosa, e a capecitabina, um pró-fármaco de administração oral que é posteriormente metabolizado em 5-FU. São antimetabólitos que inibem a timidilato sintase e impedem a síntese de nucleótidos essenciais para a sobrevivência celular, sobretudo em tecidos neoplásicos. Enquanto grupo, as fluoropirimidinas ocupam um lugar importante na terapêutica oncológica, é o terceiro grupo farmacológico mais usado^{1,2}.

A prevalência de cardiotoxicidade associada ao 5-FU reportada situa-se entre 1,4% e 4% da população global tratada^{3,4} e entre 5% e 15% em doentes com doença coronária estabelecida^{5,6}. Contudo, taxas de incidência de síndrome coronária aguda de 22% a 36% foram também descritas em estudos observacionais de menor dimensão^{1,7}. A toxicidade cardíaca pode manifestar-se sob a forma de síndrome coronária aguda, angina, disseção coronária, miocardiopatia, arritmias malignas e morte súbita⁸. A taxa de mortalidade associada à cardiotoxicidade não é negligenciável, varia consoante os autores entre 2,2⁹ e 18%⁸, as taxas mais elevadas são observadas aquando da reexposição ao fármaco.

A avaliação do risco de candidatos a tratamento com 5-FU, assim como a abordagem subsequente, não está padronizada. Apresenta-se o caso de um doente com síndrome coronária aguda após início de tratamento com 5-FU.

Relato de caso

Homem de 60 anos, ex-fumador (abstinência havia sete anos), hipertenso, com dislipidemia e antecedentes de adenocarcinoma do cólon havia sete anos. Atualmente com diagnóstico recente de adenocarcinoma do duodeno em estágio avançado. Medicado habitualmente com perindopril 5mg/dia, ácido acetilsalicílico 100mg/dia e pitavastatina 2mg/dia, em contexto de prevenção primária dada a ausência de antecedentes de patologia aterosclerótica documentada em qualquer território vascular. Iniciou 48h antes do internamento ciclo de quimioterapia com esquema Folfiri – 5-fluorouracilo (5-FU), ácido folínico e irinotecan. Foi admitido por dor torácica retrosternal, tipo aperto, de início súbito em repouso, com irradiação para membro superior esquerdo e duração superior a 30 minutos. Negou sintomas cardiovasculares prévios. À data de admissão, estava ainda sob infusão de 5-FU.

À observação inicial o doente apresentava-se já sem dor, com pressão arterial de 124/74 mmHg, frequência cardíaca de 72bpm e SaO₂ de 95% em ar ambiente. O exame objetivo era inocente.

O eletrocardiograma (ECG) efetuado na triagem hospitalar (Figura 1) mostrou ritmo sinusal, com infradesnivelamento de ST inframilimétrico de V1-V3 acompanhado de inversão de ondas T. O ECG feito 60 minutos após a admissão demonstrou alterações dinâmicas da repolarização ventricular com inversão da onda T de V4 a V6 e em DII, DIII e aVF (Figura 1).

Analiticamente salienta-se elevação de troponina T de alta sensibilidade, colhida 1h após início de sintomas, de 16 ng/L (ref. 14 ng/L) compatível com síndrome coronária

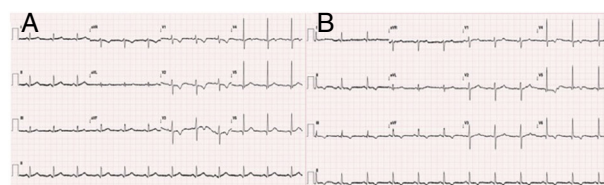


Figura 1 ECG realizado à admissão (A) e após 60 minutos (B). (25mm/s, 10mm/mV).

aguda em evolução. Sem outras alterações laboratoriais significativas.

O ecocardiograma demonstrou ventrículo esquerdo não dilatado nem hipertrofiado, com fração de ejeção preservada e sem alterações da contractilidade segmentar, parâmetros diastólicos dentro da normalidade e cavidades direitas não dilatadas com normal excursão longitudinal da parede livre do ventrículo direito.

Foi assumido enfarte agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST e iniciada terapêutica antitrombótica. Suspendeu-se de imediato a perfusão de 5-FU.

O doente evoluiu em classe Killip-Kimball I, com pico de troponina 27 ng/L, o score Grace foi de 107. Fez estratificação invasiva de risco 36h após início de sintomas. A coronariografia (Figura 2) demonstrou descendente anterior com lesão muito distal focal de 80%, primeira e segunda diagonais com estenoses de 70%; circunflexa com estenose de 90% no segmento distal e coronária direita com doença difusa proximal e média condicionando estenose de 90% no segmento médio. Procedeu-se com angioplastia da coronária direita e circunflexa com implantação de *stents* farmacológicos Xience® 3,0/38 mm e Synergy® 2,24/20 mm respetivamente, obteve-se bom resultado angiográfico final.

Discussão

O presente caso representa uma síndrome coronária aguda potencialmente precipitada pelo 5-FU num doente com doença coronária previamente desconhecida. A cardiotoxicidade secundária ao 5-FU está relativamente bem documentada⁷, no entanto são várias as questões em aberto relativamente à estratificação de risco pré-quimioterapia e às atitudes terapêuticas após um evento de cardiotoxicidade. Como descrito anteriormente, a incidência de eventos isquémicos associados ao 5-FU pode variar entre 1,4 e 36%, revela a heterogeneidade existentes entre estudos. A presença de patologia cardíaca associa-se a maior gravidade dos eventos⁹, um achado transversal aos vários trabalhos publicados nessa área.

O mecanismo fisiopatológico do 5-FU na síndrome coronária aguda não está totalmente compreendido, contudo a hipótese mais estabelecida é a de lesão endotelial induzida pelo 5-FU com conseqüente redução da vasodilatação dependente de NO e aumento de instabilidade de placa com trombose *in situ*^{8,10}. Para além do enfarte, surgem alterações eletrocardiográficas compatíveis com isquemia silenciosa em 68% dos doentes seguidos prospectivamente¹¹. O significado clínico dessas alterações não está esclarecido, pode refletir alterações do fluxo coronário e ser preditor de eventos clínicos¹². O modo de administração está relacionado com a incidência de toxicidade cardíaca, o

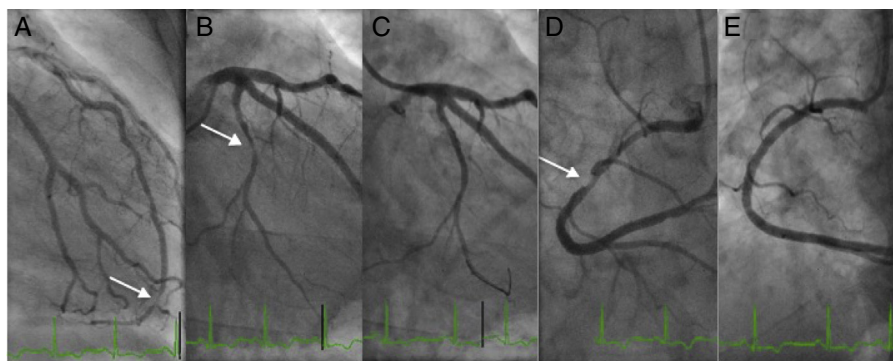


Figura 2 A - Descendente anterior distal com estenose de 80%. B - Circunflexa distal com estenose de 90%. D - Resultado final de angioplastia da circunflexa. E - Coronária direita com estenose de 90% na porção média. F - Resultado final de angioplastia da coronária direita.

risco é superior com a administração sob infusão (7,6-18%) comparativamente com administração em bólus (1,6-3%)^{3,5}. Embora existam mais dados relativos à cardiotoxicidade com o 5-FU do que com a capecitabina, diversos estudos referem a ocorrência de reação cruzada com um nível de risco sobreponível entre compostos^{1,6}.

Os fatores de risco cardiovascular tradicionais são encontrados com maior frequência em doentes que sofrem um evento isquêmico agudo associado ao 5-FU³. Atendendo aos fatores de risco presentes neste caso clínico, com base no *Score – Systematic Coronary Risk Evaluation – European Low Risk Chart*, o doente encontrava-se num grupo de risco cardiovascular intermédio (ESC Score = 3)¹³, documentou-se apenas *a posteriori* a pré-existência de doença coronária. O facto de o doente estar completamente assintomático antes do evento e a relação temporal com o início e o modo de administração do 5-FU sugere a possibilidade de uma relação causal entre ambos. A avaliação de doença coronária pré-quimioterapia em doentes com fatores de risco cardiovascular, apesar de racional, não é mandatória nem está padronizada. Exames anatómicos não invasivos, como o *Score* de Agatston e a angio-TC, poderiam ser úteis na triagem de doentes candidatos a terapêutica com 5-FU para identificar aqueles com maior risco de eventos coronários se expostos ao fármaco.

Com incidências relatadas de até 36% e risco aumentado pela presença de doença coronária, a ocorrência de um evento isquêmico não é negligenciável. Assim, doentes sob tratamento com 5-FU devem manter vigilância sintomática apertada e eventual monitoração eletrocardiográfica contínua para documentação de isquemia silenciosa¹¹, que caso se verifique poderá ser suficiente para levar à suspensão da terapêutica com 5-FU. A presença de sintomas obriga a uma avaliação exaustiva através das alterações no ECG, subida de biomarcadores de necrose miocárdica, testes de isquemia não invasivos ou eventualmente coronariografia.

Após o diagnóstico de síndrome coronária aguda é fundamental a suspensão do 5-FU. A taxa de recorrência com a reintrodução é de 82-100%⁸. A mortalidade associada à reintrodução também é mais elevada, foram descritos valores de 18%⁷. O mecanismo principal é a ocorrência de vasoespasmos, bloqueadores de canais de cálcio e nitratos têm sido os fármacos preferencialmente usados, com sucesso demonstrado em estudos observacionais⁸. Todavia,

os fármacos vasodilatadores são ineficazes na prevenção do vasoespasmos coronário após a reintrodução de 5-FU⁵ e o seu papel na prevenção primária não está estabelecido. No restante, o tratamento da síndrome coronária aguda nesse contexto não difere do tratamento padrão, considera-se sempre o impacto que a dupla antiagregação pode ter no manejo da doença oncológica e as potenciais interações medicamentosas.

A estreita colaboração entre a cardiologia e a oncologia é fundamental para a definição da melhor estratégia terapêutica em termos de segurança e eficácia. A decisão sobre a terapêutica oncológica é sempre complexa, depende do estágio do tumor e das características clínicas do doente, e a suspensão do 5-FU acarreta vários problemas na definição do plano terapêutico. A capecitabina também é contraindicada após evento isquêmico pela ocorrência de reação cruzada entre fármacos¹⁰. Estão descritos esquemas terapêuticos sem fluoropirimidinas, embora a sua eficácia possa não ser equivalente. Deboever et al. publicaram uma interessante revisão sobre opções aos esquemas com fluoropirimidinas em doentes com cardiotoxicidade documentada¹.

Como a cardiotoxicidade pelo 5-FU é comum, manifesta-se frequentemente como síndrome coronária aguda ou isquemia silenciosa, especialmente em doentes com doença coronária estabelecida, é necessário padronizar a triagem, monitoração e tratamento desse grupo de doentes. Em doentes com fatores de risco cardiovascular, a avaliação não invasiva de doença coronária pelo *Score* de Agatston e angio-TC poderá contribuir para uma melhor seleção de doentes, com potencial diminuição da morbimortalidade nesse contexto clínico.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Bibliografia

1. Saif M, Shah M, Shah A. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: Revisited. *Expert Opin Drug Saf*. 2009;8:191–202.
2. Deboever G, Hiltrop N, Cool M, et al. Alternative treatment options in colorectal cancer patients with 5-fluorouracil or

- capecitabine induced cardiotoxicity. *Clinical Colorectal Cancer*. 2013;12:8–14.
3. Tsavaris N, Kosmas C, Vadiaka M, et al. Cardiotoxicity following different doses and schedules of 5-fluorouracil administration for malignancy – a survey of 427 patients. *Med Sci Monit*. 2002;8:51–7.
 4. Meydan N, Kundak I, Yavuzsen T, et al. Cardiotoxicity of de Gramont's regimen: incidence, clinical characteristics and long-term follow-up. *Jpn J Clin Oncol*. 2005;35:265–70.
 5. Schoeber C, Papageorgiou E, Harstrick A, et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil in combination with folinic acid in patients with gastrointestinal cancer. *Cancer*. 1993;72:2242–7.
 6. Kosmas C, Kallistratos M, Kopterides P, et al. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: A prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008;134:75–82.
 7. Labianca R, Beretta G, Clerici M, et al. Cardiac toxicity of 5-fluorouracil: a study on 1083 patients. *Tumori*. 192;68:505–10.
 8. Sorrentino MF, Kim J, Foderaro AE, et al. 5-fluorouracil induced cardiotoxicity: Review of the literature. *Cardiol J*. 2012;19:453–8.
 9. de Forni M, Malet-Martino MC, Jaillais P, et al. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. *J Clin Oncol*. 1992;10:1795–801.
 10. Fontanella C, Aita M, Cinausero M, et al. Capecitabine-induced cardiotoxicity: more evidence or clinical approaches to protect the patients' heart? *Onco Targets Ther*. 2014;7:1783–91.
 11. Rezkalla S, Kloner R, Ensley J, et al. Continuous ambulatory ECG monitoring during fluorouracil therapy: A prospective study. *J Clin Oncol*. 1989;7:509–14.
 12. Conti CR, Bavry AA, Petersen JW. Silent ischemia: Clinical relevance. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:435–41.
 13. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention. *Eur Heart Journ*. 2016;37:2315–81.