

Caso clínico

Autores:

João Rato, Mónica Rebelo,
Agostinho Borges

Afiliação:

João Rato
Serviço de Cardiologia Pediátrica,
Hospital de Santa Cruz – Centro Hospitalar
Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

Mónica Rebelo

Serviço de Cardiologia Pediátrica,
Departamento de Pediatria, Hospital de Santa
Maria (CHLN), Centro Académico de Medicina
da Universidade de Lisboa

Agostinho Borges

Serviço de Cardiologia Pediátrica,
Departamento de Pediatria, Hospital de Santa
Maria (CHLN), Centro Académico de Medicina
da Universidade de Lisboa

Trabalho desenvolvido no Serviço de
Cardiologia Pediátrica, Departamento
de Pediatria, Hospital de Santa Maria (CHLN),
Centro Académico de Medicina da Universidade
de Lisboa, Lisboa, Portugal

Conflitos de interesse e financiamento:

Os autores declaram não ter recebido qualquer
financiamento na realização deste trabalho
e declaram não haver quaisquer conflitos de
interesse.

Autor para correspondência:

João Rato
Morada: Serviço de Cardiologia Pediátrica,
Hospital de Santa Cruz, Avenida Prof. Reinaldo
dos Santos, 2790-134 Carnaxide
Email: joarato4@gmail.com

Uso pediátrico de antraciclinas e cardiotoxicidade: Revisão de novos métodos de rastreio e terapêutica a propósito de um caso clínico

*Pediatric use of anthracyclines and cardiotoxicity:
Review of new screening methods and therapy regarding
a clinical case*

Resumo

Atualmente, o aumento progressivo da esperança média de vida de crianças com neoplasia leva também ao aumento da incidência dos efeitos secundários potenciais da quimioterapia. Alguns dos fármacos mais usados continuam a ser as antraciclinas, que são tóxicas para o miocárdio. Não obstante o seu aperfeiçoamento com a introdução de compostos lipossómicos, continua a ser necessário definir métodos de rastreio e tratamento precoces para esta toxicidade. Apresentamos o caso de uma criança com disfunção miocárdica de provável causa mista (choque séptico e toxicidade por antraciclinas) com boa recuperação após terapêutica precoce, e revemos a mais recente literatura acerca deste tema.

Palavras-chave: cardiologia pediátrica, oncologia, antraciclinas, toxicidade cardíaca, rastreio cardiovascular

Abstract

Nowadays, the progressive increase in the life expectancy of children with cancer also leads to an increase in the incidence of chemotherapy potential side effects. Among these substances, anthracyclines are some of the most commonly used and have myocardial toxicity. Despite its improvement with the use of liposomal compounds, there is still a need for better screening methods and early treatment of this cardiotoxicity. We present the case of a child with myocardial dysfunction of probable mixed cause (septic shock and anthracyclines toxicity) with good recovery after early treatment and review the most recent developments regarding this subject.

Keywords: pediatric cardiology, oncology, anthracyclines, cardiotoxicity, cardiovascular screening

Introdução

O artigo que apresentamos pretende ilustrar o caso de uma criança que na sequência dos seus múltiplos antecedentes oncológicos foi submetida a tratamento com antraciclinas. Este tratamento pode causar, como é já conhecido, disfunção miocárdica¹⁻⁴. A criança, além dessa agressão tóxica, sofreu também uma infeção sistémica grave a uma bactéria gram negativa na sequência de aplasia medular e neutropenia que condicionou um quadro de choque séptico com disfunção cardíaca marcada. A propósito deste caso e na sequência do seu tratamento, fizemos uma revisão dos últimos estudos realizados acerca do tema da cardiotoxicidade por antraciclinas, focando sobretudo a prevenção e tratamento da disfunção cardiovascular a longo prazo.

Caso clínico

Criança de 6 anos, do sexo feminino, caucasiana, transferida do Instituto Português de Oncologia de Lisboa (IPOL) para a Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIPed) do Hospital de Santa Maria (HSM) por choque séptico com ponto de partida gastrointestinal. Dos seus antecedentes pessoais destacavam-se diagnóstico de sarcoma de Ewing em Setembro de 2013, tratado com doxorubicina 360 mg/m² e amputação do membro inferior direito pela coxa, e diagnóstico de leucemia mielóide aguda em Novembro de 2015 com início de esquema FLAG-Dauno (fludarabina + citarabina em alta dose + *granulocyte colony-stimulating factor* + daunorrubicina lipossómica) e remissão em 30 dias. Tanto os ecocardiogramas anteriores a 2015 como o ecocardiograma transtorácico realizado a 20/11/2015, após segundo ciclo de quimioterapia, não descrevem alterações da função cardíaca. A 08/01/2016 foi reinternada no IPOL por neutropenia febril acompanhada de diarreia. Iniciou piperacilina/tazobactam e amicacina (que cumpriu durante 7 dias), aos quais se juntou anfotericina B lipossómica no quarto dia e que cumpriu durante 3 dias. Por manter febre, diarreia e agravamento de parâmetros inflamatórios, com aumento de proteína C reactiva (PCR) de 25,9 para 29,3 mg/dL, e existir crescimento de gram negativo na hemocultura de 12/01, substituiu-se a antibioterapia prévia para meropenem a 14/01. A 15/01 iniciou quadro de hipotensão, com pressão arterial (PA) sistólica mínima 60 mm Hg e diastólica mínima 20 mm Hg, e taquicardia sinusal (130 bpm). Manteve extremidades quentes e débito urinário adequado. Por não responder a três bólus de soro de 10 ml/kg, iniciou perfusão de dopamina a 10 mcg/kg/min e foi transferida para a UCIPED. À chegada à UCIPed apresentava-se mais estável, sem alterações da consciência, apirética, sem sinais de dificuldade respiratória, SpO₂ > 95% com O₂ suplementar a 1 L/minuto, frequência cardíaca 161 bpm, PA 80/44 mm Hg, extremidades quentes, tempo de reperfusão capilar 2 segundos, auscultação cardíaca com S1 e S2 rítmicos, sem sopros, auscultação pulmonar com murmúrio vesicular mantido e simétrico, com ligeiros ferveores subcrepitantes bilaterais, abdómen mole e depressível, indolor, sem organomegalias, sem edema periférico. A radiografia de tórax mostrava infiltrado algodonoide bilateral, mais exuberante à direita, com melhoria progressiva nos dias subsequentes. O ecocardiograma mostrava não haver cardiopatia estrutural, dilatação ou hipertrofia das cavidades, com uma fração de encurtamento 34% (com dopamina a 10 mcg/kg/min), sem derrame pericárdico. Manteve hipotensão, sem resposta ao aumento da dose de dopamina até 12 mcg/Kg/min, pelo que se iniciou e aumentou perfusão de noradrenalina até 0,6 mcg/Kg/min. Ainda no primeiro dia de internamento (D1) na UCIPed iniciou vancomicina, reiniciou anfotericina B lipossómica e realizou ecografia abdominal que não apresentava alterações relevantes. No segundo dia de internamento (D2) verificou-se agravamento do ponto de vista cardiovascular com disfunção miocárdica. O ecocardiograma mostrava hipocontractilidade global, sobretudo do septo interventricular, com alguma dissincronia na contractilidade do ventrículo esquerdo (VE) e fração de encurtamento 18-21%, pelo que se

associou perfusão de milrinona. Manteve febre até D3, associada a dejeções diarreicas abundantes e aumento dos parâmetros de infeção (PCR máxima 26,2 mg/dL, procalcitonina 11,5 ng/dL). Em D4, por resultado definitivo da hemocultura colhida previamente com isolamento de *Enterobacter cloacae* sensível a carbapenemos, suspendeu vancomicina e anfotericina B lipossómica. Durante o restante internamento houve uma melhoria clínica e laboratorial progressiva com redução do quadro infeccioso. O ecocardiograma também mostrou recuperação da contractilidade global, com possibilidade de diminuição progressiva da dose de inotrópicos, tendo-se iniciado terapêutica oral com captopril e carvedilol. Teve alta em D11. A reavaliação cardíaca 1 mês após o internamento mostrou ecocardiograma sem alterações significativas e recuperação completa da função cardíaca. Suspendeu captopril e manteve carvedilol. Em Março de 2016 foi submetida a transplante de medula óssea sem intercorrências. A criança mantém seguimento anual em Cardiologia Pediátrica, medicada com carvedilol, sem novas alterações à data.

Discussão

Embora haja uma grande escassez de dados em Portugal acerca da doença oncológica pediátrica, o mais recente estudo estatístico produzido nos Estados Unidos da América sobre cancro mostra que nas idades compreendidas entre os 0 e os 14 anos a incidência tem vindo a aumentar 0,6% por ano desde 1975, a taxa de mortalidade diminuiu 66% no total desde 1969 a 2012 (de 6,5 para 2,2 mortes por 100.000 doentes) e a taxa de sobrevivência relativa a 5 anos aumentou de 58% na década de 70 para 83% no período 2005-2011⁵. Estes dados são replicados pelas estatísticas do Reino Unido⁶. Os dados apresentados mostram que a sobrevivência em crianças com neoplasia tem vindo a aumentar. Das crianças submetidas a quimioterapia, mais de 50% são tratadas com antraciclina⁷ e, destas, 65% terão doença cardiovascular no futuro⁸. Estes fármacos levam a processos de *stress* oxidativo e apoptose celular que danificam não só as células neoplásicas, mas também os cardiomiócitos saudáveis¹⁻⁴, causando disfunção cardíaca que pode ser subclínica ou clínica¹ e que, potencialmente, pode diminuir a capacidade do miocárdio para responder a insultos infecciosos¹ como um quadro de choque séptico. A terapêutica com antraciclina confere ainda risco acrescido de insuficiência cardíaca (IC), enfarte do miocárdio, doença do pericárdio e lesão valvular².

As antraciclina são usadas no tratamento de todos os tipos de leucemias e linfomas e, nalguns casos, de tumores sólidos como neuroblastomas, sarcomas, tumores renais e hepáticos¹⁻⁴. A toxicidade cardiovascular é classicamente referida como tendo três formas: aguda, a qual pode surgir desde o início da terapêutica até cerca de 14 dias após a mesma, tem uma menor incidência, é independente da dose e pode manifestar-se por IC aguda, arritmias, prolongamento do intervalo QT ou alterações inespecíficas da repolarização e sub-aguda (< 1 ano) ou crónica (≥ 1 ano), as quais são dependentes da dose e podem levar a disfunção cardíaca irreversível e IC crónica².

Os fatores de risco descritos como predisponentes desta cardiotoxicidade são a idade pediátrica, raça negra, género feminino, dose cumulativa de doxorubicina ≥ 300 mg/m² em doentes menores que 18 anos ou qualquer dose em lactentes, irradiação mediastínica prévia ou concomitante e doenças concomitantes como doença cardíaca congénita, hipertensão arterial, diabetes ou obesidade^{2-4,9}. No entanto, também é reconhecido que não há uma dose de antraciclina que seja completamente segura e que a susceptibilidade às mesmas pode ser ainda influenciada por fatores genéticos¹⁻³.

A avaliação cardiológica das crianças submetidas a antraciclina difere consoante as guidelines internacionais. A *I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Cardiologia* recomenda uma avaliação inicial antes de qualquer procedimento terapêutico que inclua uma anamnese e exame objectivo completos, electrocardiograma (ECG) de 12 derivações, radiografia de tórax, doseamento de troponina I e NTpro-BNP e ecocardiograma transtorácico⁸. As avaliações cardiológicas subsequentes deverão ser realizadas antes dos ciclos de quimioterapia, radioterapia ou em pré-operatório, ou sempre que sinais ou sintomas o justifiquem. O *Children's Oncology Group* recomenda uma vigilância ecocardiográfica baseada na idade de tratamento, dose de radiação e dose cumulativa de antraciclina⁹ (Tabela 1). Recomenda ainda que seja realizado electrocardiograma no início do seguimento e repetido conforme indicação clínica⁹. Cardiotoxicidade deve ser assumida quando há uma fração de encurtamento do ventrículo esquerdo inferior a 28% ou uma diminuição, em valor absoluto, superior a 10 unidades em relação ao valor basal pré-quimioterapia e pode ser classificada, tendo em conta a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), em grau I (redução assintomática da FEVE em 10 a 20% do exame basal), grau II (redução da FEVE superior a 20% do exame basal ou redução abaixo dos limites normais) ou grau III (insuficiência cardíaca clinicamente sintomática)⁸. FEVE menor que 50% deve contraindicar o uso de antraciclina⁸. Algumas revisões recentes^{10,11} descrevem ainda o papel da ressonância magnética cardíaca como método de rastreio de disfunção miocárdica, uma vez que é o exame *gold standard* para este fim¹¹, notando no entanto que, devido a ter uma disponibilidade limitada,

o ecocardiograma continua a ser o método mais utilizado apesar da dificuldade em detectar disfunção subclínica. Novos métodos ecocardiográficos como a utilização de *strain*¹¹, que mede o grau de deformação miocárdica, podem vir a colmatar essa falha no futuro, mas precisam de mais estudos e estandardização¹¹.

Actualmente, tentam-se implementar várias estratégias de cardioprotecção nomeadamente a utilização de análogos dos compostos naturais como a epirrubina e idarrubina, que no entanto continuam a conferir risco acrescido de cardiotoxicidade⁴, a incorporação lipossómica de antraciclina como a daunorubicina e a doxorubicina ou o uso profilático de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECAs) e beta-bloqueantes. A incorporação lipossómica das antraciclina clássicas parece ser uma estratégia promissora que já mostrou reduzir a cardiotoxicidade clínica em doentes expostos a doses iguais ou superiores a 500 mg/m²⁽¹²⁾ e melhorar o *outcome* na recorrência da leucemia mieloide aguda pediátrica¹³. Estes fármacos são compostos por uma camada lipossómica que reveste a substância activa, permitindo a sua fixação em locais com sistema vascular imaturo como um tumor e a evicção de órgãos com sistema vascular normal como o coração.

Quanto aos iECAs e beta-bloqueantes, novos estudos vieram reforçar o seu papel terapêutico. Um estudo recente por Cardinale *et al.* descreve uma incidência de cardiotoxicidade por antraciclina de 9% em 2625 adultos tratados com estes fármacos¹⁴. Neste estudo, a cardiotoxicidade, avaliada por FEVE, foi detectada em 98% dos casos no primeiro ano após terapêutica. Estes doentes iniciaram imediatamente terapêutica com enalapril, associado ou não a beta-bloqueante, e houve melhoria parcial ou total da FEVE em 82%. Os autores contestam a teoria clássica de que a cardiotoxicidade por antraciclina representa uma lesão celular irreversível que se manifesta de maneira aguda ou crónica e propõem que esta se trata de um processo contínuo que começa na lesão celular sub-clínica, seguida de uma diminuição precoce assintomática da FEVE que pode progredir para insuficiência cardíaca se não tratada¹⁴. Assim, a cardiotoxicidade dita “crónica” provavelmente reflete apenas a altura de detecção da lesão cardíaca. Embora realizado em adultos, o que este estudo mostra é

Tabela 1 - Frequência de Ecocardiograma Recomendada pelo *Children's Oncology Group*⁹.

Frequência de ecocardiograma recomendada		
Dose de antraciclina (baseado na dose equivalente a doxorubicina)	Dose de radiação com potencial impacto cardíaco	Frequência recomendada
Nenhuma	< 15 Gy ou nenhuma	Não necessário
	≥ 15 - < 35 Gy	Cada 5 anos
	≥ 35 Gy	Cada 2 anos
< 250 mg/m ²	< 15 Gy ou nenhuma	Cada 5 anos
	≥ 15 Gy	Cada 2 anos
≥ 250 mg/m ²	Qualquer ou nenhuma	Cada 2 anos

Das *Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancers*, Version 5.0, outubro de 2018, com permissão.

que a cardiotoxicidade tem uma maior incidência no primeiro ano pós quimioterapia e que a vigilância deve ser reforçada neste período e os autores acabam por propor a criação dum esquema de vigilância que combine o uso precoce de biomarcadores de lesão miocárdica (troponina) com a avaliação ecocardiográfica da FEVE e que permita a selecção de doentes para terapêutica cardioprotectora¹⁴. Acerca do uso de biomarcadores de lesão miocárdica em idade pediátrica, Lipshultz *et al.* mostraram que há um aumento significativo da troponina T e do NT-proBNP em crianças com leucemia após receberem tratamento com antraciclina¹⁵.

Em pediatria, um estudo acerca do uso de enalapril em 135 doentes com evidência de cardiotoxicidade por antraciclina, sintomática ou não, concluiu que este fármaco conferia melhoria transitória da função cardíaca mas com progressão da doença mantida. No entanto, os próprios autores apresentaram como limitação o facto do fármaco ter sido iniciado no mínimo após 2 anos da terapêutica inicial com antraciclina¹⁶.

No caso que descrevemos, iniciámos terapêutica cardioprotectora com captopril e carvedilol após a deteção de disfunção miocárdica numa criança submetida a quimioterapia com antraciclina, embora neste caso precipitada por choque séptico. A disfunção encontrada, aparentemente desproporcional à gravidade do quadro infeccioso, levou-nos a concluir que já haveria lesão miocárdica sub-clínica (não detectada por ecocardiograma) causada por antraciclina, que se manifestou e agravou quando foi sujeita a um insulto infeccioso por uma bactéria gram negativa. O que se propõe, no futuro, é que também em idade pediátrica sejam implementados novos protocolos de rastreio da cardiotoxicidade por antraciclina com a colaboração tanto de especialistas em Oncologia Pediátrica como de especialistas em Cardiologia Pediátrica. Estes protocolos podem ser implementados no seguimento habitual por oncologia, realizando uma deteção precoce de necrose miocárdica sub-clínica através de biomarcadores como a troponina e o NT-proBNP, seguindo depois para uma avaliação ecocardiográfica por um especialista em cardiologia pediátrica. A longo prazo, serão ainda necessários estudos prospectivos para a realização de orientações precisas.

Agradecimentos

Os autores desejam agradecer à Dr.^a Ana Teixeira, do Departamento de Oncologia da Criança e da Adolescência do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, pela sua ajuda na realização deste trabalho.

Todos os autores com nome neste trabalho cumprem os critérios estabelecidos pela *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE), assumindo toda a responsabilidade pela integridade de todo o trabalho e aprovação final da versão a ser publicada.

Todos os autores declaram não haver qualquer conflito de interesse.

Referências

1. Barry E, Alvarez JA, Scully RE, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention and management. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:1039-1058.

2. Adão R, Keulenaer G, Leite-Moreira A, et al. Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção. *Rev Port Cardiol*. 2013;32(5):395-409.
3. Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity Challenges and Opportunities. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(9):938-945.
4. Lipshultz SE, Sambatakos P, Maguire M, et al. Cardiotoxicity and Cardioprotection in Childhood Cancer. *Acta Haematol-Basel*. 2014;132:391-399.
5. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2016*. Atlanta: American Cancer Society; 2016
6. Cancer Research UK. Citado em Junho 2016. Disponível em: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/childrens-cancers>
7. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*. 2010;10:337.
8. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(5Supl.1):1-68.
9. Children's Oncology Group, Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers, Version 5.0. Monrovia, CA: Children's Oncology Group. October 2018. Disponível em: <http://www.survivorshipguidelines.org/>
10. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart*. 2018;104(12):971-977.
11. Levis BE, Binkley PF, Shapiro CL. Cardiotoxic effects of anthracycline-based therapy: what is the evidence and what are the potential harms? *Lancet Oncol*. 2017;18(8):e445-e456.
12. Safra T, Muggia F, Jeffers S, et al. Pegylated liposomal doxorubicin (doxil): Reduced clinical cardiotoxicity in patients reaching or exceeding cumulative doses of 500 mg/m². *Ann Oncol*. 2000;11:1029-1033.
13. Kaspers GJL, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Improved Outcome in Pediatric Relapsed Acute Myeloid Leukemia: Results of a Randomized Trial on Liposomal Daunorubicin by the International BFM Study Group. *J Clin Oncol*. 2013;31(5):599-607.
14. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015; 131:1981-1988.
15. Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, et al. Changes in Cardiac Biomarkers During Doxorubicin Treatment of Pediatric Patients With High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia: Associations With Long-Term Echocardiographic Outcomes. *J Clin Oncol*. 2012; 30(10):1042-1049.
16. Silber JH, Cnaan A, Clark BJ, et al. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *J Clin Oncol*. 2004;22:820-828.