

# Cardiomiopatia alcoólica agravada pela quimioterapia do câncer

Pedro Gemal Lanzieri<sup>1</sup>, Paula Maira Alves Haffner<sup>2</sup>, Carolina Neiva Guedes da Silva<sup>1</sup>, Raquel de Araujo Macedo<sup>1</sup>, Mário Luiz Ribeiro<sup>3</sup>, Humberto Villacorta Junior<sup>4</sup>, Wolney de Andrade Martins<sup>4</sup>

## Resumo

**Introdução.** A cardiomiopatia (CMP) e a insuficiência cardíaca (IC) são condições clínicas graves, com alta morbidade e mortalidade. A maior sobrevida dos pacientes com câncer aumenta a probabilidade da incidência de CMP e IC nos pacientes submetidos à quimioterapia (QT).

**Objetivos.** Relatar caso de CMP alcoólica agravada pela QT para linfoma de Hodgkin.

**Relato do caso.** Feminina, 50 anos, negra, com CMP alcoólica, teve diagnóstico de linfoma de Hodgkin após investigação de adenomegalia cervical. Após oito meses de QT com doxorubicina (530 mg/m<sup>2</sup>), bleomicina e vinblastina, apresentou piora da classe funcional e descompensações frequentes. Houve decréscimo importante da fração de ejeção ventricular esquerda, sucessivas internações por descompensação e evolução da paciente para classe funcional IV da *New York Heart Association* e estágio D do *American Heart Association/American College of Cardiology*.

**Conclusão.** A cardiotoxicidade pelas antraciclínicos acontece mais frequentemente nos indivíduos com fatores predisponentes. Todo e qualquer agravo prévio ao miocárdio é risco para CMP. No caso relatado é plausível que a CMP alcoólica teve seu curso clínico agravado pela QT.

*Insuf Card 2013;(Vol. 8) 1:41-45*

**Palavras - chave:** Cardiomiopatia alcoólica - Alcoolismo - Insuficiência cardíaca - Quimioterapia - Doxorubicina - Linfoma de Hodgkin.

## Summary

### *Alcoholic cardiomyopathy aggravated by cancer chemotherapy*

**Background.** *Cardiomyopathy (CMP) and heart failure (HF) are severe clinical conditions, both with high morbidity and mortality rates. The longer life expectancy of patients with cancer (CA) increases the risks of developing CMP and HF.*

**Objectives.** *Report cases of alcoholic CMP aggravated by chemotherapy (CT) for Hodgkin's lymphoma.*

**Case Report.** *Female, 50 years old, black with CMP alcoholic, was diagnosed with Hodgkin's lymphoma after screening of cervical adenomegaly. After eight months of CT with doxorubicin (530 mg/m<sup>2</sup>), bleomycin and vinblastine,*

<sup>1</sup> Acadêmicos de graduação em Medicina. Universidade Federal Fluminense (UFF). Niterói (RJ). Brasil.

<sup>2</sup> Médica residente em cardiologia. Hospital Universitário Antonio Pedro. Universidade Federal Fluminense (UFF). Niterói (RJ). Brasil.

<sup>3</sup> Mestre em cardiologia. Universidade Federal Fluminense (UFF). Professor assistente da Faculdade de Medicina. Universidade Federal Fluminense (UFF). Niterói (RJ). Brasil.

<sup>4</sup> Doutor em cardiologia. Universidade de São Paulo. Professor adjunto. Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF). Niterói (RJ). Brasil.

**Instituição:** Departamento de Medicina Clínica. Universidade Federal Fluminense (UFF). Niterói (RJ). Brasil.

**Correspondência:** Dr. Pedro Gemal Lanzieri

Avenida Marquês do Paraná 303. Sexto andar. CEP: 24030-215. Centro de Cardiologia. Niterói (RJ). Brasil.

**Telefone:** 55-21-26299207

**E-mail:** pegemal@hotmail.com

Recebido: 05/09/2012

Aceitado: 23/10/2012

*showed worsening of functional class and frequent decompensation. There was a significant decrease in left ventricular ejection fraction, successive hospitalizations for decompensation and evolution to New York Heart Association (NYHA) functional class IV and stage D of the American Heart Association/American College of Cardiology.*

**Conclusion.** *The anthracycline cardiotoxicity occurs more frequently in patients with predisposing factors. Any previous injury to the myocardium is risk to CMP due to CT. In this case it is probable that the alcoholic CMP had clinical course aggravated by CT.*

**Keywords:** Alcoholic cardiomyopathy - Alcoholism - Heart Failure - Chemotherapy - Doxorubicin - Hodgkin's lymphoma

## Introdução

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 câncer (CA). A probabilidade de CMP e IC secundárias à quimioterapia (QT) também aumenta com a maior eficácia da terapia antineoplásica e consequente maior sobrevivência dos pacientes com CA.

O uso crônico de álcool em doses acima de 80g de etanol/dia é a principal etiologia de cardiopatia dilatada secundária não isquêmica<sup>1</sup>. Existe uma relação direta entre tempo de uso e quantidade de álcool ingerida com o grau de disfunção ventricular<sup>2</sup>. A CMP alcoólica é mais prevalente no sexo masculino, entretanto as mulheres são mais suscetíveis ao dano cardíaco causado pelo álcool.

A maioria dos fatores de risco para doença cardiovascular (DCV) é comum aqueles para o CA. Há elevada co-prevalência entre DCV e CA. O aumento na expectativa de vida da população e o padrão alimentar têm contribuído para a maior incidência de CA. Cardiotoxicidade é a lesão cardiovascular pelo CA ou seu tratamento, especialmente a QT. Os antraciclínicos como a doxorubicina (DX) são sabidamente cardiotoxicos nas doses elevadas e nos pacientes com fatores predisponentes, como lesão miocárdica prévia por outro agravo. Objetiva-se aqui relatar um caso de cardiomiopatia alcoólica agravada pela QT com doxorubicina para tratamento de linfoma de Hodgkin.

## Relato do caso

### História e exame físico

C. R. C. R., feminina, 50 anos, negra, natural e procedente do Rio de Janeiro, empregada doméstica. Tabagista e etilista com consumo médio estimado de 100g de etanol/dia teve diagnóstico de CMP alcoólica, com baixa adesão à terapêutica pelo fato de não ter abandonado o etilismo. Em 2003, teve diagnóstico de linfoma de Hodgkin, após investigação de adenomegalia cervical e foi submetida a doze sessões de QT com doses totais de doxorubicina (530 mg/m<sup>2</sup>), bleomicina (82 mg/m<sup>2</sup>), vinblastina (66 mg/m<sup>2</sup>) e Dacarbazina (3977 mg/m<sup>2</sup>), sem radioterapia, e obteve critérios de cura. No início da QT, apresentava-se em classe funcional I da *New York Heart Association* (NYHA). No ano de 2004, teve várias internações com

evolução progressiva de classe funcional I para IV e culminou em episódio de choque cardiogênico. À época, o ecocardiograma transtorácico (ETT) demonstrou disfunção global grave do ventrículo esquerdo (VE) com fração de ejeção do VE (FEVE)=41%, aumento das quatro cavidades, regurgitação mitral e tricúspide, pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP)= 23mmHg, veia cava inferior (VCI) dilatada.

### Evolução

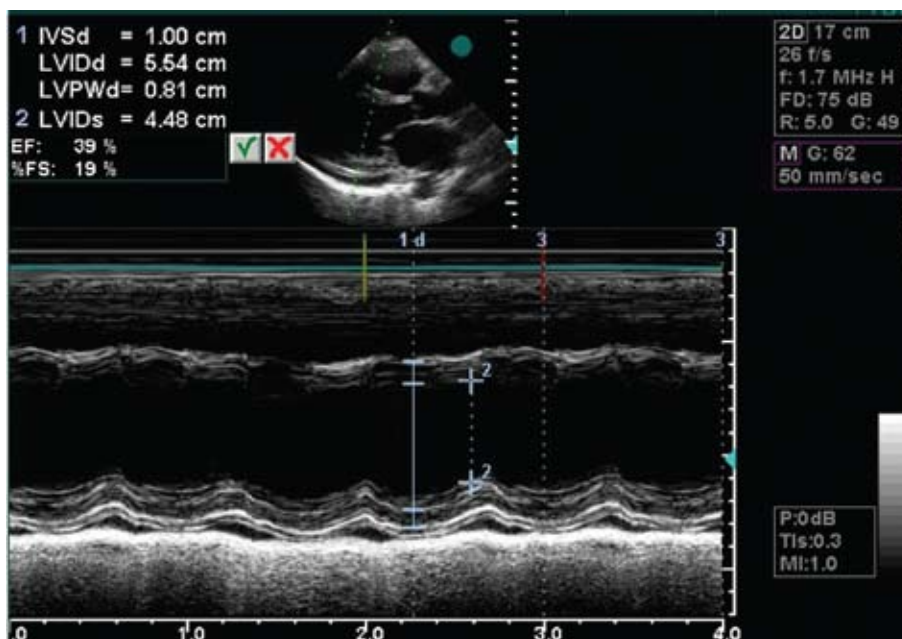
Permaneceu dois dias sob necessidade de aminas vasoativas e recebeu alta hospitalar após 16 dias de internação. Foi acompanhada ambulatorialmente, com diagnóstico de CMP alcoólica agravada pela QT. Em julho de 2011, teve outra internação por descompensação da IC, em classe funcional IV, apesar da terapêutica farmacológica otimizada, exceto o uso de betabloqueador adrenérgico, o qual não tolerou. Ao exame físico: turgência jugular a 45°; sopro sistólico (2+/6+) em foco mitral; ascite e hepatomegalia indolor. Sem outras alterações.

### Exames complementares

Laboratório na admissão: TAP (Tempo de atividade da protrombina)= 54,8%; RNI (Razão Normalização Internacional)= 1,44. Evolutivamente, notou-se aumento da cardiomegalia nas telerradiografias do tórax de 2004 e 2011, onde o índice cardiotorácico chegou a 0,65. Ver figura 1. Eletrocardiograma em ritmo sinusal; bloqueio divisional ântero-superior (ângulo do QRS: -60°) e bloqueio atrioventricular do primeiro grau (intervalo PR= 240 msec). ETT em Julho de 2011 demonstrou diâmetro do VE aumentado, com aspecto dilatado e disfunção sistólica grave, hipocinesia global importante, com septo acinético, com movimento paradoxal; acinesia do segmento anterior médio e apical. Disfunção sistólica leve do ventrículo direito, disfunção diastólica estágio IIIb, aumento importante do átrio esquerdo, regurgitação pulmonar e mitral leves e regurgitação tricúspide importante; VCI= 2,7cm, sem variação respiratória. Ver Tabela 1 e Figura 2. Realizada espirometria, com identificação de distúrbio ventilatório restritivo grave e capacidade vital forçada reduzida. Ultrassonografia abdominal sugeriu hepatomegalia à custa do lobo esquerdo, contorno regular e ecotextura homogênea; ascite moderada. Recebeu alta hospitalar após perda de peso, regressão da



**Figura 1.** Telerradiografia do tórax em pôster-anterior em 09/08/2011. Índice cardiotorácico=0,65.



**Figura 2.** Ecocardiograma transtorácico evidenciou dilatação das quatro câmaras.

**Tabela 1. Parâmetros ecocardiográficos na internação e após compensação**

Parâmetro	22/07/11	09/08/11
Diâmetro AE (cm)	4,9	5,1
VAE (mL)	73	80
E/E' 42,7	48,9	
FEVE (%)	36	46
PSAP (mm Hg)	47	22

AE: átrio esquerdo. VAE: volume do átrio esquerdo. E/E': relação entre velocidade da onda E do fluxo mitral e E'. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. PSAP: pressão sistólica na artéria pulmonar.

ascite e otimização da terapêutica. Nova descompensação da IC em Janeiro de 2012, apesar da otimização terapêutica, já sob uso de carvedilol em dose baixa.

## Discussão

A IC é considerada uma pandemia no século XXI e uma das prioridades entre as enfermidades crônicas da Organização Mundial da Saúde. Estima-se que quase dois milhões e meio de brasileiros, cinco milhões de americanos e 15 milhões em todo mundo sejam portadores dessa

condição<sup>3</sup>. A CMP alcoólica figura como grande causa de IC no Brasil, com a particularidade de predominar no sexo masculino. Mulheres são suscetíveis a desenvolver CMP alcoólica com doses menores de ingestão de etanol. Sua fisiopatologia não está totalmente esclarecida, mas alguns mecanismos descritos são: (1) a indução de apoptose dos cardiomiócitos; (2) o efeito tóxico do etanol, de outros aditivos como o cobalto e de radicais livres sobre a musculatura cardíaca; (3) a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona; (4) as deficiências nutricionais, em que se destaca o déficit de tiamina e sua relação com síndromes de alto débito (beribéri); e (5) o prejuízo à síntese protéica nos cardiomiócitos. A CMP alcoólica é uma condição potencialmente reversível, se é diagnosticada em estágios iniciais; ainda sem fibrose miocárdica significativa, quando se obtém recuperação da função ventricular, desde que haja abstinência alcoólica, que é o pilar do tratamento. No caso relatado, o abuso de álcool por longo período foi a causa da CMP e a lesão adicional da QT foi um provável mecanismo que contribuiu para a progressão da IC na paciente.

A crescente expectativa de vida e a maior exposição aos fatores cancerígenos têm levado ao aumento da prevalência de CA. Estima-se a ocorrência de cerca de 13 milhões de novos casos e 7,6 milhões de mortes por CA anualmente<sup>4</sup>. As taxas de sobrevivência têm se elevado, porém a mortalidade por CA já supera o número de mortes por doenças do aparelho circulatório em alguns países desenvolvidos<sup>5</sup>.

O conceito de cardio-oncologia se formou em meados da década de 1980, com o avanço nos tratamentos quimioterápicos<sup>6</sup>. Considera-se cardiotoxicidade toda lesão cardiovascular secundária ao tratamento do CA. A cardio-oncologia estuda também as manifestações cardiovasculares nos pacientes com CA tais como a hipertensão arterial e as doenças tromboembólica e isquêmica. Tem-se hoje uma mudança no paradigma em relação ao prognóstico do paciente oncológico, agora considerado um portador de uma doença crônica que, ao longo de sua evolução, pode apresentar descompensações agudas, como as manifestações cardiovasculares. Um conceito bem estabelecido no tratamento da cardiotoxicidade é que a prevenção de danos é muito mais efetiva do que as intervenções terapêuticas para tentar amenizar as lesões já provocadas<sup>6</sup>. A cardiotoxicidade induzida por QT pode se apresentar em amplo espectro, desde assintomático, ou com arritmias paroxísticas, até estágios graves de cardiomiopatia, com disfunção ventricular esquerda significativa. Pode ser subsequente a um ciclo agudo ou apresentar-se anos após a QT. A DX, utilizada pela paciente, apresenta maior relação com CMP e a IC; a Bleomicina está relacionada com CMP e doença isquêmica<sup>6</sup>, enquanto a vinblastina associa-se ao infarto do miocárdio<sup>7</sup>. O esquema atual mais utilizado no tratamento do linfoma de Hodgkin inclui DX, bleomicina, vinblastina e dacarbazina. A DX é uma antraciclina, com comprovada efetividade anti-neoplásica, apesar do seu efeito cardiotoxico dose-

dependente e irreversível conhecido desde a década de 1970<sup>6</sup>. Sua toxicidade aguda pode provocar arritmias, pericardite, infarto miocárdico, morte súbita, IC e CMP. Os efeitos de cardiotoxicidade em longo prazo podem se manifestar até 20 anos após o uso, sendo a IC e a CMP os mais comuns<sup>8,9</sup>. Foi demonstrado aumento da expressão de receptores de fator de crescimento epidérmico 2 (HER2) nos cardiomiócitos de pacientes expostos a DX, que podem indicar um via de sinalização na cardiotoxicidade miocárdica e servir como alvo de intervenções no futuro<sup>10</sup>. Seus para-efeitos dependem das doses acumuladas, com risco entre 1 a 20% para doses entre 300 a 500 mg/m<sup>2</sup>, e variam conforme a via de administração. A cardiotoxicidade da DX é definida por declínio maior ou igual a 10% do limite normal da FEVE, um valor absoluto de FEVE abaixo de 45%, ou uma redução acima de 20% da FEVE prévia. Uma vez identificada essa piora funcional, deve-se avaliar o risco de manter o uso da DX<sup>11,12</sup>.

Deve-se buscar um cuidado multidisciplinar para o paciente, com um consenso entre os objetivos do oncologista - cura da neoplasia - com os do cardiologista - proteger o coração dos danos secundários à neoplasia e ao tratamento antineoplásico<sup>6</sup>. Recomenda-se um rastreio de risco cardiovascular, pelo escore de risco de *Framingham* ou de *Reynolds*, em todos os pacientes candidatos a QT ou terapia hormonal, para avaliar os riscos e benefícios das opções terapêuticas para cada indivíduo<sup>11</sup>. Durante o período da QT, há possibilidade de monitorização da integridade miocárdica, com dosagens seriadas de troponina I e T, que são biomarcadores indicativos de morte de cardiomiócitos<sup>6</sup>. A realização de ETT seriados pode graduar a evolução da cardiotoxicidade, avaliada pela FEVE, durante e após a QT.

Há necessidade de melhor identificação dos fatores de risco para cardiotoxicidade. Os citados na literatura são: disfunção ventricular prévia, hipertensão arterial, uso de quimioterápicos associados, extremos etários, diabetes, radioterapia mediastinal e suscetibilidade genética<sup>13-15</sup>. No caso relatado, a paciente apresentava os três primeiros fatores descritos. O etilismo não é claramente definido como fator de risco para cardiotoxicidade nos pacientes com CA. Entretanto, há consenso entre especialistas que qualquer agressão prévia ao miocárdio pode funcionar como risco para cardiotoxicidade.

## Conclusão

A medicina atual oferece novas perspectivas terapêuticas e permite aumento da sobrevivência. Nesse contexto, o cardiologista precisa estar capacitado a tratar e orientar seus pacientes que, eventualmente, evoluirão com câncer e outras comorbidades. O emprego de QT provavelmente teve papel no agravamento da disfunção miocárdica e progressão da IC no caso relatado. Um cuidado multidisciplinar é fundamental para o manejo clínico desses pacientes.

## Responsabilização pela autoria e Vinculação acadêmica

O autor e os coautores estão de acordo com todo o conteúdo expresso no manuscrito e assumem a responsabilidade pela veracidade do relato. Este trabalho é parte do Grupo de estudos em Cardio-oncologia do curso de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense (UFF).

## Recursos financeiros

A linha de pesquisa em insuficiência cardíaca e cardiomiopatias do Curso de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense (UFF) contam com fomento da Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo a Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).

## Conflito de interesses

Não há conflitos de interesses pertinentes.

### Referências

1. Burch GE, Gilles TD. Alcoholic cardiomyopathy: concept of disease and its treatment. *Am J Med* 1971;50: 141-5.
2. Lazarevic AM, Nakatani S, Neskovic AN, Marinkovi J, Yasumura Y, Stoji D, et al. Early changes in left ventricular function in chronic asymptomatic alcoholics: relation to the duration of heavy drinking. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1599-606.
3. Senni M, Redfield MM. Heart failure with preserved systolic function - a different natural history? *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1277-82.
4. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69- 90.
5. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011;61:212-36.
6. Witteles RM, Fowler MB, Telli ML. Chemotherapy-Associated Cardiotoxicity: how Often Does it Really Occur and How Can it Be Prevented? *Heart Fail Clin* 2011;7:333-44.
7. Stone RM, Bridges KR, Libby P. Distúrbios Onco-Hematológicos e Doença Cardiovascular. In: Braunwald. Tratado de Medicina Cardiovascular. 6ª ed. São Paulo; Roca; 2005: 2317 (tabela 69.3).
8. Dempsey, KS. Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in Women. *Critical Care Nursing Clinics of North America* 2008;20:343-50.
9. Simbre VC II, Adams J, Deshpande SS, Duffy SA, Miller TL, Lipshultz SE. Cardiomyopathy caused by antineoplastic therapies. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2001;3:493-505.
10. Lipshultz SE, Rifa N, Dalton VM, Levy DE, Silverma LB, Lipsitz, SB et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin- treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:145-53.
11. Jones LW, Haykowsky M, Pituskin EN, Jendzjowsky NG, Tomczak CR, Haennel RG et al. Cardiovascular reserve and risk profile of postmeno-pausal women after chemoendocrine therapy for hormone receptor-positive operable breast cancer. *Oncologist* 2007;12:1156-64.
12. 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.
13. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998;339:900-5.
14. Chen MH, Kerkela R, Force T. Mechanisms of cardiac dysfunction associated with tyrosine kinase inhibitor cancer therapeutics. *Circulation* 2008;118:84-95.
15. Sengupta PP, Northfelt DW, Gentile F, Zamorano JL, Khandheria BK. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: heart failure at the crossroads. *Mayo Clin Proc* 2008;83:197-203.