

# Transplante Cardíaco em Pacientes com Cardiotoxicidade por Quimioterápico

## Heart Transplantation in Patients with Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity

Aurora Felice Castro Issa,<sup>1</sup> Tereza Cristina Felipe Guimarães,<sup>1</sup> Vithoria Vidotti,<sup>1</sup> Gabriela Zagni,<sup>1</sup> Milena Santos,<sup>1</sup> Jacqueline Miranda<sup>1</sup>

Instituto Nacional de Cardiologia – Coordenação de Ensino e Pesquisa,<sup>1</sup> Rio de Janeiro, RJ – Brasil

### Resumo

Relatamos três casos de transplante cardíaco em adultos secundários a cardiotoxicidade por quimioterápico em centro transplantador no Rio de Janeiro. Todos fizeram uso de antracíclicos durante tratamento oncológico. Revisamos e discutimos o tema com dados da literatura, abordando importância do diagnóstico e tratamento precoces da insuficiência cardíaca em sobreviventes de câncer.

### Introdução

As taxas de sobrevida nos pacientes adultos e pediátricos com câncer melhoraram significativamente devido aos avanços no tratamento e no diagnóstico. Muitos sobreviventes de longo prazo foram, portanto, expostos ao tratamento antineoplásico. Certos quimioterápicos induzem risco aumentado de desenvolver complicações cardiovasculares. A incidência e a gravidade das lesões dependem do quimioterápico, da dose cumulativa, da presença prévia de cardiopatias, das comorbidades e da utilização de outros tratamentos antineoplásicos.<sup>1</sup> Além de malignidades secundárias, sobreviventes de câncer infantil são mais propensos a morte cardiovascular.<sup>2</sup>

A disfunção ventricular é uma das complicações mais graves do tratamento oncológico, com altas taxas de morbimortalidade. A cardiomiopatia crônica levando à insuficiência cardíaca (IC) grave secundária a cardiotoxicidade induzida pelas terapias oncológicas é classicamente descrita. O transplante cardíaco (TXC) persiste como melhor tratamento para IC refratária.<sup>3</sup>

O objetivo deste trabalho foi relatar a experiência do primeiro centro transplantador cardíaco no Rio de Janeiro, com três casos de cardiotoxicidade por quimioterápico, que evoluíram com IC avançada e foram submetidos a TXC. A decisão do transplante foi realizada pelas equipes cardiológica e oncológica, excluindo critérios de malignidade ativa e risco de recorrência.

### Palavras-chave

Transplante de coração; Cardiotoxicidade; Insuficiência Cardíaca.

Correspondência: Aurora Felice Castro Issa •

Instituto Nacional de Cardiologia – Coordenação de Ensino e Pesquisa – Rua das Laranjeiras, 374. CEP 22240-006, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: auroraissa@gmail.com

Artigo recebido em 20/11/2022, revisado em 26/12/2022, aceito em 19/01/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220096>

### Caso 1

O primeiro caso relatado era de um paciente do sexo masculino, branco, que havia sido diagnosticado com câncer de testículo ressecado cirurgicamente e leucemia linfoblástica aguda aos 9 meses de idade, em abril de 1994. Foi tratado com protocolo St Jude R11 e utilizou como fármacos de indução daunorrubicina, vincristina, citarabina, prednisona e metotrexato. Na manutenção, utilizou ciclofosfamida, vincristina e metotrexato, entre outras. Os fármacos de reforço foram vincristina e daunorrubicina. A dose total de daunorrubicina foi de 164mg. O término da indução ocorreu em agosto de 1994, e a manutenção iniciou em outubro de 1996, com remissão completa. Aos 15 anos, em 2008, apresentou acidente vascular encefálico isquêmico cardioembólico, quando também fora diagnosticado com cardiomiopatia. O paciente apresentava hipotireoidismo, utilizando levotiroxina. Iniciou acompanhamento no Instituto Nacional de Cardiologia, INC, Rio de Janeiro, Brasil, em fevereiro de 2011 por cansaço e dispneia aos grandes esforços, iniciados 5 meses antes. Manteve-se em classe funcional II da New York Heart Association (NYHA) até 2012. Aos 21 anos, foi submetido a TXC. O ecocardiograma antes do transplante apresentava fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) de 29% por Teicholz, volume diastólico final (VDF) de 166,6mL, volume sistólico final (VSF) de 118,2mL, massa sistólica do ventrículo esquerdo (VE) de 148,8g, pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) de 36mmHg, aumento das quatro cavidades, disfunção sistólica global do VE importante com hipocinesia difusa, disfunção contrátil do ventrículo direito (VD) importante, insuficiência mitral (IM) funcional moderada, insuficiência tricúspide (IT) e derrame pericárdico moderado. No pós-operatório, apresentou piora da função renal, necessitando de hemodiálise com posterior recuperação da função renal, recebendo alta hospitalar 32 dias após o transplante. O ecocardiograma demonstrou FEVE por Teicholz de 71,4%, PSAP de 48mmHg, leve aumento biatrial e do VD, disfunção sistólica do VD e IM e IT leves. Foi reinternado por colite por citomegalovírus e tratado com ganciclovir. Nessa internação, necessitou de drenagem pleural e pericárdica; permanece em tratamento ambulatorial.

### Caso 2

O segundo caso tratava-se de uma paciente do sexo feminino, negra, com osteossarcoma diagnosticado aos 14 anos em 2012, ressecado cirurgicamente e tratado com quimioterapia (QT) em esquema com cisplatina,

## Relato de Caso

doxorubicina e metotrexato. Em 2013, foi diagnosticada com cardiomiopatia dilatada e insuficiência cardíaca com FEVE reduzida. A paciente apresentou doença renal crônica dialítica após tratamento com múltiplos esquemas antimicrobianos para osteomielite e foi submetida a amputação de membro inferior esquerdo. Um ecocardiograma em maio de 2019 demonstrou FEVE de 30%, hipocinesia difusa, trombo em porção inferoapical do VE, IM leve, PSAP de 23mmHg. Manteve-se em classe funcional I NYHA até 2018. Iniciou tratamento no centro transplantador em junho de 2019 por piora dos sintomas 3 meses antes, durante gestação. Aos 23 anos, após 2 meses de internação, em INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) 3 e insuficiência renal 5 pela Kidney Disease Improving Global Outcomes, foi realizado transplante duplo cardíaco e renal. A cirurgia foi iniciada por TXC ortotópico, seguido de transplante renal heterotópico, com órgãos provenientes de um doador único. A alta hospitalar ocorreu 41 dias após o transplante, permanecendo em tratamento ambulatorial.

### Caso 3

O terceiro caso era de uma paciente do sexo feminino, negra, com osteossarcoma em fêmur esquerdo diagnosticado em 2011, aos 21 anos, ressecado cirurgicamente. Foi colocado implante de prótese de joelho, e foram realizados três ciclos de QT com doxorubicina neoadjuvante, sem metástase. Após cirurgia, foi submetida a três novos ciclos de QT, tendo terminado o tratamento oncológico em 2012, quando foi diagnosticada com IC após queixa de cansaço intenso. A paciente manteve acompanhamento próximo a seu domicílio, com dificuldade de adesão por efeitos colaterais a medicações. Iniciou tratamento na instituição em dezembro de 2018, em classe funcional II NYHA. Foi admitida com pneumonia comunitária e IC descompensada, evoluiu com choque cardiogênico refratário e necessitou de balão intra-aórtico e suporte de assistência circulatória biventricular. Ela necessitou de politransfusão e hemodiálise por insuficiência renal aguda. Em maio de 2019, foi realizado transplante cardíaco e renal. O ecocardiograma pré-transplante revelou aumento de cavidades direitas e grave disfunção sistólica biventricular com hipocinesia difusa. Durante a cirurgia, após implantação do coração do doador, ocorreu sangramento em arco aórtico de difícil controle, com deterioração da função de VD progressiva e óbito.

### Discussão

À medida que as terapias contra o câncer continuam a evoluir, surge uma população crescente de sobreviventes oncológicos. Destes, 1% a 5% desenvolvem cardiomiopatia induzida por quimioterapia (CQT).

Descrevemos três casos de CQT, na série de 135 casos de transplantes cardíacos realizados de 2007 a 2022 no primeiro centro transplantador cardíaco no Rio de Janeiro. Em uma série de transplantes cardíacos entre 1987 e 2011, 453 foram realizados para CQT e 51.312, por

outras causas.<sup>4</sup> Pacientes com CQT tiveram melhora na sobrevida sem maior risco de morte por malignidade. Em outro estudo entre 2000 e 2008, 232 transplantes cardíacos foram realizados para CQT e 8.890, para outras causas.<sup>5</sup>

Os três casos descritos apresentavam-se na terceira década de vida no momento do transplante e utilizaram antraciclina durante o tratamento oncológico. São quimioterápicos bem estabelecidos, porém associados a disfunção cardíaca, cardiomiopatia e IC. Atualmente, a cardiotoxicidade por antraciclina é considerada um fenômeno contínuo, começando no momento da exposição e continuando por meses a anos após.

Na avaliação inicial de pacientes submetidos a terapia oncológica, a história clínica minuciosa é imperativa para definir a estratégia de acompanhamento. Sobreviventes de câncer infantil são especialmente vulneráveis a ter informações limitadas sobre seu câncer e tratamento, pela pouca idade no diagnóstico. Dois dos três casos relatados foram de pacientes com diagnóstico oncológico na infância. Demonstra-se importância da interação de oncologistas e cardiologistas nesse acompanhamento.

A disfunção cardíaca relacionada à terapia oncológica é um evento adverso grave, pode levar a IC grave e morte. A identificação precoce é essencial, permitindo a implementação do tratamento adequado. Recomenda-se vigilância cardíaca regular usando biomarcadores cardíacos e/ou imagens cardíacas durante e após tratamento com antraciclina; a regularidade depende de avaliação inicial de risco cardiovascular. Devem ser avaliados sintomas de IC nas visitas clínicas e, se necessário, encaminhar para cardio-oncologia e/ou especialista em IC e transplante.<sup>6</sup>

Pacientes com IC avançada e história de câncer considerados livres de doença são candidatos a ponte para transplante com suporte mecânico circulatório com envolvimento do oncologista.<sup>7</sup> Dos três casos relatados, em dois utilizou-se o suporte. O período de espera após remissão do câncer para candidatura ao TXC é individualizado, baseando-se em fatores específicos do paciente e malignidade.<sup>8</sup>

A CQT grave, quando refratária à terapia medicamentosa, pode necessitar avaliação de terapias para insuficiência cardíaca avançada, incluindo suporte mecânico circulatório e transplante cardíaco. As decisões devem ser realizadas conjuntamente pelos cardiologistas e oncologistas. O diagnóstico precoce e o encaminhamento dos pacientes com IC avançada para centros especializados são fundamentais.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Issa AFC, Guimarães TCF; Obtenção de dados: Issa AFC, Vidotti V, Zagni G, Miranda J; Análise e interpretação dos dados: Issa AFC, Guimarães TCF, Vidotti V, Zagni G; Redação do manuscrito: Issa AFC, Guimarães TCF, Vidotti V, Santos M; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Issa AFC, Guimarães TCF, Vidotti V, Zagni G, Santos M, Miranda J.

#### Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

#### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

#### Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

#### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto Nacional de Cardiologia sob o número de protocolo 64611922.1.0000.5272. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

## Referências

- Hajjar LA, Costa IBSDS, Lopes MACQ, Hoff PMG, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Brazilian Cardio-Oncology Guideline - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(5):1006-43. doi: 10.36660/abc.20201006.
- Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, Potter JD, Nesbit ME Jr, Ruccione K, et al. Late Mortality Experience in Five-Year Survivors of Childhood and Adolescent Cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2001;19(13):3163-72. doi: 10.1200/JCO.2001.19.13.3163.
- Bacal F, Marcondes-Braga FG, Rohde LEP, Xavier JL Jr, Brito FS, Moura LAZ, et al. 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(2):230-89. doi: 10.5935/abc.20180153.
- Lenneman AJ, Wang L, Wigger M, Frangoul H, Harrell FE, Silverstein C, et al. Heart Transplant Survival Outcomes for Adriamycin-Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2013;111(4):609-12. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.10.048.
- Oliveira GH, Hardaway BW, Kucheryavaya AY, Stehlik J, Edwards LB, Taylor DO. Characteristics and Survival of Patients with Chemotherapy-Induced Cardiomyopathy Undergoing Heart Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(8):805-10. doi: 10.1016/j.healun.2012.03.018.
- Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on Cardio-Oncology Developed in Collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229-361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
- Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, Birks E, Lietz K, Moore SA, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for Mechanical Circulatory Support: Executive Summary. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32(2):157-87. doi: 10.1016/j.healun.2012.09.013.
- Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation Listing Criteria for Heart Transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(1):1-23. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.023.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons