



## CASO CLÍNICO

# Síndrome coronária aguda em doente oncológico: um problema evitável?



Afonso Félix-Oliveira<sup>a,c,\*</sup>, Nelson Vale<sup>a</sup>, Sérgio Madeira<sup>a</sup>, Miguel Mendes<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Cruz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Carnaxide, Portugal

<sup>b</sup> Nova Medical School, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

<sup>c</sup> 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](mailto:afonso.felix.oliveira@gmail.com) (A. Félix-Oliveira).

<sup>1</sup> 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<sup>1,2</sup>.

A prevalência de cardiotoxicidade associada ao 5-FU reportada situa-se entre 1,4% e 4% da população global tratada<sup>3,4</sup> e entre 5% e 15% em doentes com doença coronária estabelecida<sup>5,6</sup>. Contudo, taxas de incidência de síndrome coronária aguda de 22% a 36% foram também descritas em estudos observacionais de menor dimensão<sup>1,7</sup>. A toxicidade cardíaca pode manifestar-se sob a forma de síndrome coronária aguda, angina, disseção coronária, miocardiopatia, arritmias malignas e morte súbita<sup>8</sup>. A taxa de mortalidade associada à cardiotoxicidade não é negligenciável, varia consoante os autores entre 2,2<sup>9</sup> e 18%<sup>8</sup>, 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.

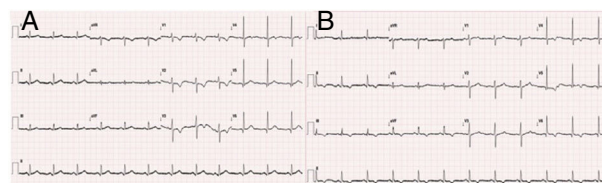
## Relato de caso

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 SaO<sub>2</sub> 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).

Análiticamente 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.

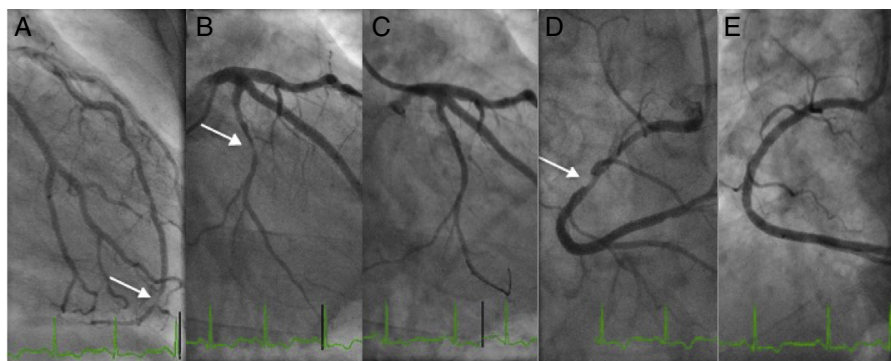
Foi assumido enfarte agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST e iniciada terapêutica antitrombótica. Suspendeu-se de imediato a perfusão de 5-FU.

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 documentada<sup>7</sup>, 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 eventos<sup>9</sup>, 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*<sup>8,10</sup>. Para além do enfarte, surgem alterações eletrocardiográficas compatíveis com isquemia silenciosa em 68% dos doentes seguidos prospectivamente<sup>11</sup>. O significado clínico dessas alterações não está esclarecido, pode refletir alterações do fluxo coronário e ser preditor de eventos clínicos<sup>12</sup>. 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%)<sup>3,5</sup>. 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<sup>1,6</sup>.

Os fatores de risco cardiovascular tradicionais são encontrados com maior frequência em doentes que sofrem um evento isquêmico agudo associado ao 5-FU<sup>3</sup>. 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)<sup>13</sup>, 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 silenciosa<sup>11</sup>, 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%<sup>8</sup>. A mortalidade associada à reintrodução também é mais elevada, foram descritos valores de 18%<sup>7</sup>. 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 observacionais<sup>8</sup>. Todavia,

os fármacos vasodilatadores são ineficazes na prevenção do vasoespasmos coronário após a reintrodução de 5-FU<sup>5</sup> 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 fármacos<sup>10</sup>. 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 documentada<sup>1</sup>.

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.