



Jornal Vascular Brasileiro

ISSN: 1677-5449

jvascbr.ed@gmail.com

Sociedade Brasileira de Angiologia e de

Cirurgia Vascular

Brasil

Lichtenfels, Eduardo; Bonamigo, Telmo Pedro; Pires, Vinícius C.; Lucas, Márcio Luis; Schlindwein,
Daiane

Doença arterial obstrutiva periférica agravada pela utilização de gemcitabina para tratamento de
neoplasia pancreática: relato de caso e revisão da literatura

Jornal Vascular Brasileiro, vol. 6, núm. 3, septiembre, 2007, pp. 294-297

Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular

São Paulo, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=245016530015>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

RELATO DE CASO

Doença arterial obstrutiva periférica agravada pela utilização de gemcitabina para tratamento de neoplasia pancreática: relato de caso e revisão da literatura

Peripheral obstructive arterial disease worsened by use of gemcitabine for the treatment of pancreatic cancer: case report and review of the literature

Eduardo Lichtenfels¹, Telmo Pedro Bonamigo², Vinícius C. Pires³, Márcio Luis Lucas⁴,
Daiane Schlindwein⁵

Resumo

Este estudo tem por objetivo relatar um caso de isquemia crítica de membro inferior associada à quimioterapia com gemcitabina. O relato descreve o caso de um paciente de 68 anos submetido a duodenopancreatectomia devido a tumor no pâncreas. Um mês depois da operação, o paciente realizou quatro sessões de quimioterapia com gemcitabina, durante um mês. Após 30 dias, o paciente desenvolveu sintomas de doença arterial obstrutiva periférica, e duas semanas depois, isquemia crítica do membro inferior direito. O exame por imagem demonstrou doença arterial difusa associada à oclusão femoropoplítea com reenchimento distal precário. O paciente foi submetido a uma tentativa de revascularização que, devido às condições locais, foi malsucedida, resultando na amputação do membro no nível da coxa.

Palavras-chave: Quimioterapia, trombose, neoplasias.

Introdução

A isquemia arterial distal é uma complicação rara induzida pela quimioterapia e provavelmente associada a doenças orgânicas preexistentes¹. Os agentes quimioterapêicos utilizados para o tratamento do câncer têm sido associados a três formas de toxicidade vascular: doença veno-oclusiva hepática e pulmonar², trombose venosa e arterial³ e isquemia vascular cerebral, miocárdica e das extremidades⁴. Existe um grande número de

Abstract

We report a case of lower limb critical ischemia associated with chemotherapy with gemcitabine. This report presents a case of a 68-year-old man who underwent pancreateoduodenectomy due to pancreas tumor. One month later, the patient was submitted to four chemotherapy sessions with gemcitabine for 1 month. In addition, 30 days later he developed symptoms of peripheral arterial obstructive disease, and critical ischemia of the right lower limb 2 weeks later. An imaging study showed diffuse arterial disease associated with femoropopliteal occlusion and no distal bed. The patient was submitted to a revascularization procedure, which was unsuccessful due to local conditions, resulting in above-knee amputation.

Keywords: Chemotherapy, thrombosis, neoplasms.

drogas causadoras de toxicidade vascular (Tabela 1)^{1,5,6}. A patogênese exata da lesão vascular não foi completamente elucidada até o momento¹. Outras causas de doença vascular devem ser estudadas, já que as neoplasias por si só podem causar toxicidade vascular. Além disso, doenças vasculares prévias associadas ao tabaco são freqüentes^{1,5}.

A gemcitabina é um análogo de nucleosídio ativo que age contra uma grande variedade de tumores sólidos. A

1 . Cirurgião vascular. Pós-graduando em Medicina, Patologia, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA), Porto Alegre, RS.
2 . Professor adjunto, Cirurgia vascular, FFFCMPA, Porto Alegre, RS. Chefe, Serviço de cirurgia vascular da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA), Porto Alegre, RS.
3 . Médico residente, Cirurgia vascular, FFFCMPA, Porto Alegre, RS. ISCMPA, Porto Alegre, RS.
4 . Cirurgião vascular. Pós-graduando, Medicina, Hepatologia, FFFCMPA, Porto Alegre, RS.
5 . Acadêmica de Medicina, Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Canoas, RS.

Este trabalho foi realizado na Disciplina de Cirurgia Vascular, Departamento de Cirurgia, FFFCMPA, e no Serviço de Cirurgia Vascular, ISCMPA.

Artigo submetido em 08.06.07, aceito em 09.07.07.

Tabela 1 - Toxicidade vascular associada a drogas anticâncer

| | |
|---------------------------------------|--|
| Doença veno-oclusiva hepática | BCNU, cisplatina, bussulfan, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, uretano, azatioprina, etoposide, mitomicina, 6-tioguanina, gencitabina, pulsoterapia |
| Doença veno-oclusiva pulmonar | Bleomicina, mitomicina, BCNU |
| Síndrome de Budd-Chiari | Dacarbanina, 6-tioguanina, citarabina, metotrexato |
| Fenômeno de Raynaud | Poliquimioterapia baseada em cisplatina, combinações de bleomicina, combinações de alcalóides vinca, doxorubicina |
| Isquemia e infarto do miocárdio | Alcalóides vinca, bleomicina, combinações cisplatina-bleomicina-vinblastina, 5-fluoracil |
| Microangiopatia trombótica | Mitomicina, cisplatina, carboplatina, bleomicina, gencitabina |
| Eventos trombóticos e tromboembólicos | Ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluoracil, vincristina, prednisona, doxorubicina, tamoxifeno, combinações de cisplatina-gencitabina |

BCNU = biscloroetilnitrosouréia.

Adaptado de Barceló et al.¹.

toxicidade é baixa, sendo a mielossupressão e as náuseas as complicações mais freqüentes⁷⁻¹⁰. A microangiopatia trombótica é uma complicação descrita, mas rara¹.

O objetivo deste relato é apresentar um caso de doença arterial periférica agravada pelo uso de gencitabina e demonstrar o potencial de associação dos quimioterápicos com isquemia arterial dos membros inferiores.

Descrição do caso

O paciente é um homem branco de 68 anos com diagnóstico de adenocarcinoma de pâncreas. Relatava ser tabagista esporádico e hipertenso de longa data e negava diabetes melito ou outras doenças.

Nos três meses anteriores ao diagnóstico, o paciente desenvolveu astenia e perdeu 11 kg. Não apresentava caquexia, apenas emagrecimento. Além disso, referiu cólicas abdominais nas últimas 3 semanas. No exame vascular, o paciente apresentava pulsos femorais e poplíteos presentes e cheios e pulsos distais diminuídos, mas presentes. A tomografia computadorizada evidenciou

um tumor de 2 cm na cabeça do pâncreas. O paciente foi submetido a duodenopancreat摘omia com bom resultado cirúrgico e oncológico. No mês seguinte, foi submetido a quatro sessões de quimioterapia com gencitabina, durante 30 dias. Duas semanas após a última sessão de quimioterapia, o paciente apresentou esfriamento e dor da extremidade inferior direita. Isquemia crítica com dor em repouso foi diagnosticada três semanas após o término da quimioterapia. O pulso poplitéo e os pulsos distais não eram palpáveis, e o pé apresentava-se frio e pálido. O paciente apresentava coagulograma normal e provas inflamatórias com leve aumento (velocidade de sedimentação globular = 32). Foi realizada uma arteriografia que demonstrou doença arterial difusa associada a oclusão femoropoplítea com recanalização no tornozelo (Figura 1). O paciente foi então submetido à operação exploratória com intenção de revascularização do membro inferior, porém o membro não apresentava condições locais para o procedimento. O paciente foi então submetido à amputação do membro inferior direito no nível da coxa. As artérias,

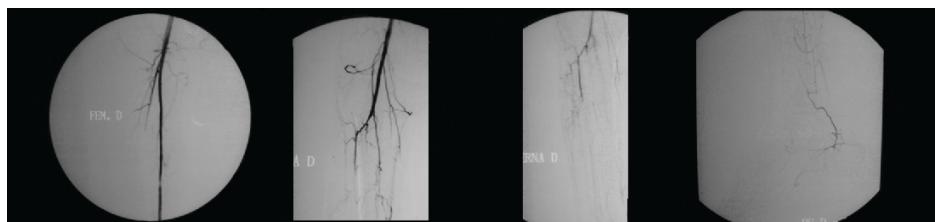


Figura 1 - Arteriografia pré-operatória demonstrando oclusão femoropoplítea com recanalização distal e doença arterial difusa

em toda a extensão femoropoplítea e distal, apresentavam muita aderência, processo inflamatório significativo, espessamentos e trombose da luz.

O exame anatomo-patológico do membro inferior direito evidenciou atherosclerose difusa, placas fibrosas, trombose da luz arterial e espessamento arterial devido ao processo inflamatório da camada média.

Discussão

Complicações isquêmicas de membros inferiores em pacientes oncológicos são raras. A doença vascular é mais freqüentemente associada a tabagismo, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica e diabetes melito¹. A vasculopatia também está relacionada aos tumores produtores ou não de mucina, bem como ao tratamento anticâncer^{1,5,6,10}. As complicações arteriais relacionadas à neoplasia pancreática em si são raras e mais freqüentemente microangiopáticas¹. É difícil atribuir apenas a um fator a gênese da doença vascular quando todos os fatores estão presentes^{1,11}. Entretanto, diferentemente das complicações tromboembólicas venosas, as trombosas arteriais são raras.

O único tratamento com potencial curativo para a neoplasia da cabeça do pâncreas é a duodenopancreatometria. No entanto, mesmo com esse procedimento, a sobrevida é baixa. A quimioterapia adjuvante é utilizada na maioria dos casos, principalmente nos mais avançados. A gemcitabina é um dos quimioterápicos utilizados no tratamento adjuvante^{12,13}.

Complicações arteriais trombóticas têm sido descritas com a utilização de regimes quimioterápicos baseados na cisplatina para o tratamento de tumores de células

germinativas. Vos et al. descreveram três casos complicados por oclusão arterial e um por infarto silencioso do miocárdio. Esses eventos ocorreram 10 dias após o início da quimioterapia e melhoraram com a interrupção do tratamento⁶. Existem vários relatos descrevendo complicações tromboembólicas relacionadas à quimioterapia para tumores de células germinativas^{11,14-16}.

A quimioterapia para a neoplasia de mama apresenta uma incidência de 1,3% de trombose arterial durante o tratamento. Tanto a utilização do tamoxifeno como a diminuição dos níveis de proteína C e S observada durante o tratamento parecem ser fatores relacionados às complicações arteriais, mas seus mecanismos continuam desconhecidos^{1,15}.

A gemcitabina, que é um análogo do antimetabólito ara-C, não tem sido associada a isquemia arterial, trombose ou espasmo vascular. No entanto, a microangiopatia trombótica é uma das complicações arteriais conhecidas relacionadas à gemcitabina¹. É uma droga com poucos efeitos colaterais, entre eles: toxicidade pulmonar com lesão alveolar, doença veno-occlusiva com falência hepática, alterações da filtração glomerular e síndrome hemolítica-urêmica¹⁸⁻²².

Barceló et al. relataram quatro casos de pacientes que desenvolveram complicações isquêmicas distais associadas a quimioterapia combinada com cisplatina e gemcitabina. Dois desses pacientes foram submetidos a amputação infracondiliana, um a trombectomia, e o último foi tratado com antiagregante plaquetário e drogas vasoativas. Nesses quatro casos, a isquemia distal foi atribuída à quimioterapia. É importante salientar que todos os pacientes tinham história de tabagismo¹.

No presente caso, o paciente apresentava poucos fatores de risco para doença vascular antes do tratamento quimioterápico. O tabagismo esporádico e a hipertensão arterial sistêmica, em geral, quando bem controlados, não causam eventos oclusivos arteriais súbitos, mas sim, aterosclerose e doença vascular crônica com evolução insidiosa. Portanto, a aterosclerose difusa evidenciada na arteriografia poderia ser atribuída ao tabagismo e à hipertensão. A provável associação entre as alterações isquêmicas e o tratamento com gemcitabina deve-se à seqüência de eventos e ao período de aparecimento dos sintomas. O mecanismo e a patogênese permanecem inexplicados. Além disso, o processo inflamatório da parede arterial diagnosticado pelo exame anatomo-patológico aponta para uma inflamação que poderia ter origem na utilização do quimioterápico.

A isquemia crítica dos membros inferiores em pacientes oncológicos é um evento raro. Os sintomas isquêmicos periféricos, especialmente quando associados a quimioterapia com gemcitabina, deveriam ser acompanhados com rigor. Com a democratização dos tratamentos quimioterápicos, as alterações isquêmicas devem ser levadas sempre em consideração devido ao risco de evolução para isquemia crítica e amputação do membro. Novos estudos são necessários para comprovar essa associação e seu respectivo impacto na prática clínica.

Referências

- Barceló R, López-Vivanco G, Mañé JM, Rubio I, Muñoz A, Fernández R. Distal ischemic changes related to combination chemotherapy with cisplatin and gemcitabine: description of four cases. *Ann Oncol*. 2000;11:1191-4.
- McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med*. 1993;118:255-67.
- Wall JG, Weiss RB, Norton L, et al. Arterial thrombosis associated with adjuvant chemotherapy for breast carcinoma: a cancer and leukemia group B study. *Am J Med*. 1989;87:501-4.
- Hansen SW, Olsen N, Rossing N, Rorth M. Vascular toxicity and the mechanism underlying Raynaud's phenomenon in patients treated with cisplatin, vinblastine and bleomycin. *Ann Oncol*. 1990;1:289-92.
- Mathews J, Goel R, Evans WK, Shamji F, Stewart DJ. Arterial occlusion in patients with peripheral vascular disease treated with platinum-based regimens for lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1997;40:19-22.
- Vos AH, Splinter TA, van der Heul C. Arterial occlusive events during chemotherapy for germ cell cancer. *Neth J Med*. 2001;59:295-9.
- Burstein HJ. Side effects of chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18:693-4.
- Castellano D, Hitt R, Cortés-Funes H, Romero A, Rodriguez-Peralto JL. Side effects of chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18:695-6.
- Attar EC, Ervin T, Janicek M, Deykin A, Godleski J. Side effects of chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18:697-8.
- Voorburg AM, van Beek FT, Slee PH, Seldenrijk CA, Schrammel FM. Vasculitis due to gemcitabine. *Lung Cancer*. 2002;36:203-5.
- Içli F, Karaoguz H, Dinçol D, et al. Severe vascular toxicity associated with cisplatin-based chemotherapy. *Cancer*. 1993;72:587-93.
- Gerson R, Serrano A, Flores F, Villalobos A. Gemcitabine in advanced cancer. Phase 1 study. *Rev Inst Nac Cancerol (Mex)*. 1998;44:72-6.
- Weltman E, Salvajoli JV, Hanriot RM, et al. Radioterapia em adenocarcinoma de pâncreas. *Rev Assoc Med Bras*. 2002;48:118-28.
- Cantwell BM, Mannix KA, Roberts JT, Ghani SE, Harris AL. Thromboembolic events during combination chemotherapy for germ cell-malignancy. *Lancet*. 1988;2:1086-7.
- Hall MR, Richards MA, Harper PG. Thromboembolic events during combination chemotherapy for germ cell malignancy. *Lancet*. 1988;2:1259.
- Weijl NI, Rutten MF, Zwinderman AH, et al. Thromboembolic events during chemotherapy for germ cell cancer: a cohort study and review of the literature. *J Clin Oncol*. 2000;18:2169-78.
- Bauer KA, Levine M. Evaluation and management of the cancer patient with thrombosis. *ASCO Educational Book*. 1999:223-33.
- Aapro MS, Martin C, Hatty S. Gemcitabine. A safety review. *Anticancer Drugs*. 1998;9:191-201.
- Dobbie M, Hofer S, Oberholzer M, Herrmann R. Venous-occlusive disease of the liver induced by gemcitabine. *Ann Oncol*. 1998;9:681.
- Gietema JA, Groen HJ, Meijer S, Smit EF. Effects of gemcitabine on renal function in patients with non-small-cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 1998;34:199-202.
- Nackaerts K, Daenen M, Vansteenkiste J, Vandervelde A, Van Bleyenberghe P, Demedts M. Hemolytic-uremic syndrome caused by gemcitabine. *Ann Oncol*. 1998;9:1355.
- Tempero MA, Brand R. Fatal pulmonary toxicity resulting from treatment with gemcitabine. *Cancer*. 1998;82:1800-1.

E-mail: elichtenfels@uol.com.br