

Instilação Intrapericárdica de Cisplatina para Derrame Pericárdico Maligno: Uma Experiência em um Único Centro

Intrapericardial Cisplatin Instillation for Malignant Pericardial Effusion: A Single-center Experience

Paulo Medeiros,¹ Jorge Rodrigues,¹ António Gaspar¹

Hospital de Braga,¹ Braga – Portugal

Introdução

O envolvimento do coração e do pericárdio ocorre em cerca de 10% de todos os pacientes com câncer e tem impacto significativo na sobrevida.¹ Carcinomas de pulmão e mama, melanoma e linfoma são os tumores malignos mais comuns que afetam o coração e o pericárdio.² O envolvimento do coração é um marcador de prognóstico muito ruim, representando doença neoplásica em estágio terminal.

A descompressão pericárdica via pericardiocentese resulta no alívio imediato da dispneia e desempenha um papel importante no tratamento sintomático.³ Contudo, não é incomum a necessidade de múltiplos procedimentos no mesmo paciente. Nas últimas décadas surgiram relatos sobre a utilização de agentes citotóxicos para pericardiocentese química, mas a literatura é escassa e nenhum documento de sistematização foi publicado. Os autores tiveram como objetivo avaliar a recorrência de derrame pericárdico maligno clinicamente significativo em pacientes submetidos à pericardiocentese e instilação de cisplatina.

Métodos

Este foi um estudo observacional transversal retrospectivo. Este estudo está em conformidade com a Declaração de Helsinque e foi conduzido seguindo os requisitos do comitê de ética local.

Seleção de pacientes: Os autores coletaram dados de pacientes com idade ≥ 18 anos, internados em seu hospital por derrame pericárdico maligno entre janeiro de 2019 e janeiro de 2022, que foram submetidos à pericardiocentese química com cisplatina. O único critério de exclusão foi a dependência total do paciente (status 4 de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group).

Dados clínicos e definições: Derrame pericárdico significativo foi definido por critérios ecocardiográficos:

Palavras-chave

Derrame Pericárdico; Instilação de Medicamentos; Pericardiocentese; Antineoplásicos Alquilantes.

Correspondência: Paulo Medeiros •

Sete Fontes - São Victor, 4710-243, Braga - Portugal

E-mail: paulo.duarte.medeiros@gmail.com

Artigo recebido em 17/12/2022, revisado em 03/06/2023, aceito em 17/07/2023

Editor responsável pela revisão: Gláucia Maria Moraes de Oliveira

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220912>

espessura do espaço pericárdico de pelo menos 20mm, alterações respiratórias exageradas nas velocidades E mitral e tricúspide, veia cava inferior >20 mm e variação $<50\%$ com a respiração e sinais de comprometimento do enchimento do ventrículo direito. A combinação de hipotensão e critérios ecocardiográficos definiu tamponamento cardíaco. A recidiva foi definida como internação por derrame pericárdico significativo, com ou sem tamponamento.

Técnica de instilação: A pericardiocentese foi realizada por via subxifoide ou apical. O espaço pericárdico foi deixado em drenagem livre até que menos de 50 mL/24h de líquido fossem coletados. Duas ou três instilações da preparação citotóxica (10 mg de cisplatina diluída em 20 mL de soro fisiológico) foram administradas por paciente em intervalos de 24 horas, com reavaliação ecocardiográfica antes de cada instilação. Após todas as instilações, o cateter pericárdico foi retirado.

Resultados

Onze pacientes foram tratados com cisplatina intrapericárdica. As características basais estão descritas na Tabela 1. A média de idade foi de 57 ± 14 anos (mínimo 36 anos, máximo 82 anos) e o sexo feminino foi predominante (64%; $n=7$).

Derrame pericárdico e instilação de cisplatina

A maioria dos pacientes apresentou tamponamento cardíaco; o volume médio de drenagem foi de 800 ± 500 mL. Esses pacientes foram submetidos a duas instilações de cisplatina, exceto nos casos com história prévia de derrame pericárdico, nos quais foram realizadas três instilações. Em relação aos efeitos colaterais, três pacientes apresentaram fibrilação atrial de novo e dois tiveram febre autolimitada. Nenhum paciente apresentou complicações graves relacionadas à técnica de pericardiocentese ou à presença do cateter pericárdico. Os detalhes individuais são relatados na Tabela 2.

Acompanhamento

O seguimento médio foi de 290 dias. Durante o acompanhamento, dez pacientes morreram em média de 248 dias por pericardiocentese química. Nenhum dos pacientes morreu de causas cardiovasculares. A recorrência de derrame pericárdico ocorreu em um caso de adenocarcinoma pulmonar após aproximadamente 12 meses da instilação de cisplatina.

Tabela 1 – Características basais e diagnóstico de câncer

Paciente nº.	Sexo	Anos de idade)	Diagnóstico de câncer	Diagnóstico conhecido antes da admissão
1	F	36	Adenocarcinoma de mama	Sim
2	M	40	Adenocarcinoma pulmonar	Sim
3	F	52	Adenocarcinoma pulmonar	Sim
4	F	52	Adenocarcinoma pulmonar	Sim
5	M	54	Adenocarcinoma de células renais	Não
6	M	57	Adenocarcinoma pulmonar	Sim
7	F	61	Adenocarcinoma pulmonar	Sim
8	F	63	Adenocarcinoma pulmonar	Sim
9	F	68	Adenocarcinoma pulmonar	Sim
10	F	73	Adenocarcinoma gástrico	Sim
11	M	82	Adenocarcinoma de próstata	Não

Tabela 2 – Características do derrame pericárdico e da instilação de cisplatina

Paciente nº.	Tamponamento na admissão	Volume drenado (mL)	Aparência macroscópica	Nº de instilações de cisplatina	Efeitos colaterais	Recorrência de derrame durante o acompanhamento	Tempo desde a instilação até a morte (dias)
1	Sim	500	Serohemático	2	FA	Não	7
2	Sim	1700	Serohemático	2	-	Não	87
3	Não	800	Citrino	3	-	Não	233
4	Sim	1120	Hemorrágico	2	-	Não	528
5	Não	850	Hemorrágico	2	-	Não	148
6	Sim	1900	Hemorrágico	2	Febre	Não	438
7	Sim	850	Hemorrágico	2	FA	Não	-*
8	Sim	800	Hemorrágico	2	FA	Não	386
9	Não	1000	Hemorrágico	3	Febre	Sim	284
10	Sim	1700	Hemorrágico	2	-	Não	235
11	Não	400	Hemorrágico	2	-	Não	134

FA: fibrilação atrial. *Paciente vivo durante o acompanhamento.

Discussão

Os autores descrevem uma experiência unicêntrica de pericardiectomia química com cisplatina após pericardiocentese percutânea, em pacientes com derrame pericárdico maligno.

Um dos primeiros relatos humanos de tentativa de controle de derrame pericárdico recorrente com instilação intrapericárdica de uma substância foi publicado em 1953 por Bachman KP et al., utilizando ouro radioativo.⁴ Desde então, outros compostos foram testados, como a tetraciclina,⁵ bleomicina,⁶ colchicina,⁷ entre outros. Agentes intrapericárdicos também foram testados em outros contextos, como na síndrome de Dressler⁸ e pericardite aguda após estudos eletrofisiológicos.⁹

A maior série de pacientes tratados com cisplatina intrapericárdica foi publicada por Maisch et al.,¹⁰ e Tomkowski et al.,¹¹ incluindo 42 e 46 pacientes, respectivamente. Assim como

no presente estudo, a maioria dos pacientes apresentava câncer de pulmão. Em Maish et al.,¹⁰ uma única instilação intrapericárdica de cisplatina evitou a recorrência de derrame pericárdico hemodinamicamente relevante durante os primeiros três meses de acompanhamento em 92,8% dos pacientes. Embora o prognóstico geral tenha sido ruim, nenhum dos pacientes morreu devido a tamponamento cardíaco. Em Tomkowski et al.,¹¹ nenhum acúmulo de grandes quantidades de líquido pericárdico foi alcançado em 93,5% dos pacientes após a instilação de cisplatina. Todos os pacientes inscritos morreram devido a malignidade avançada. A fibrilação atrial transitória foi o efeito colateral mais comum. Outros efeitos colaterais relatados incluem dor, febre, náusea e taquicardia ventricular não sustentada.^{12,13}

Esta série relata achados semelhantes, incluindo um controle bem-sucedido do acúmulo de líquido pericárdico. Esses resultados apoiam a ideia de uma opção segura e eficaz para pacientes

com derrame pericárdico maligno, que provavelmente apresentarão recorrências após uma pericardiocentese bem-sucedida. A sobrevida global é baixa. A pericardiocentese química visa aliviar os sintomas e pode até prevenir algumas mortes por tamponamento cardíaco; não obstante, não há evidência de benefício de sobrevivência, uma vez que os pacientes ainda apresentam progressão da doença neoplásica. Tanto quanto é do conhecimento dos autores, esta é a primeira série publicada de instilação intrapericárdica de um agente esclerosante/quimioterápico desenvolvido em Portugal.

Este estudo tem algumas limitações importantes. Primeiro, este é um estudo retrospectivo e observacional realizado em uma pequena amostra de pacientes. Segundo, por razões éticas, não houve grupo de controle; como tal, não pudemos avaliar o efeito exclusivo da cisplatina independentemente do tratamento padrão da neoplasia primária. Além disso, não foi possível realizar ecocardiogramas de acompanhamento programados para avaliar a reacumulação subclínica de líquido pericárdico. Estes resultados merecem uma investigação mais aprofundada, nomeadamente em estudos prospectivos e maiores.

Conclusões

A instilação intrapericárdica de cisplatina parece ser uma opção de tratamento eficaz e segura para pacientes com derrame pericárdico maligno. Embora não haja evidência de aumento da sobrevida, estes dados sugerem que o alívio dos sintomas e a prevenção da recorrência são provavelmente

alcançáveis. Portanto, a pericardiocentese deve ser incluída no arsenal dos profissionais de cuidados paliativos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Medeiros P, Gaspar A; Obtenção de dados e Análise estatística: Medeiros P, Rodrigues J; Análise e interpretação dos dados: Medeiros P, Rodrigues J, Gaspar A; Redação do manuscrito: Medeiros P; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Gaspar A.

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 Hospital de Braga sob o número de protocolo 19_2022. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Mukai K, Shinkai T, Tominaga K, Shimamoto Y. The incidence of secondary tumors of the heart and pericardium: a 10-year study. *Jpn J Clin Oncol*. 1988;18(3):195-201. PMID: 3411785
2. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders,; 2019.
3. Press OW, Livingston R. Management of malignant pericardial effusion and tamponade. *JAMA*. 1987;257(8):1088-92. PMID: 3806903
4. Bachman KP, Foster CG, Jackson MA, Shershin PH, Oard HC. Radioactive gold instilled intrapericardially: report of a case. *Ann Intern Med*. 1954;40(4):811-9. doi: 10.7326/0003-4819-40-4-811
5. Shepherd FA, Ginsberg JS, Evans WK, Scott JG, Oleksiuk F. Tetracycline sclerosis in the management of malignant pericardial effusion. *J Clin Oncol*. 1985;3(12):1678-82. doi: 10.1200/JCO.1985.3.12.1678
6. Lambert A, Salleron J, Kieffer A, Raymond P, Geoffrois L, Gavaille C. Intrapericardial instillation of bleomycin prevents recurrence of malignant pericardial effusions: Series of 46 cases and comprehensive literature review. *Bull Cancer*. 2020;107(7-8):756-62. doi:10.1016/j.bulcan.2020.04.010
7. Dybowska M, Szturmowicz M, Kuca P, Kazanecka B, Burakowski J, Czajka C, et al. Intrapericardial cisplatin combined with oral colchicine resulted in long term control of malignant pericardial effusion in the course of metastatic renal cancer. *Adv Respir Med*. 2018;86(4):197-201. doi:10.5603/ARM.a2018.0030
8. Papanikolaou J, Platogiannis N, Platogiannis D. Intrapericardial Cisplatin Instillation in Recurrent Postinfarction Cardiac Tamponade. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(1):458-60. doi:10.1053/j.jvca.2017.04.041
9. Maxwell CB, Crouch MA. Intrapericardial triamcinolone for acute pericarditis after electrophysiologic procedures. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67(4):269-73. doi: 10.2146/ajhp090130
10. Maisch B, Ristic AD, Pankuweit S. Intrapericardial treatment of autoreactive pericardial effusion with triamcinolone; the way to avoid side effects of systemic corticosteroid therapy. *Eur Heart J*. 2002;23(19):1503-8. doi: 10.1053/euhj.2002.3152
11. Tomkowski WZ, Gralec R, Kuca P, Burakowski J, Orłowski T, Kurzyńska M. Effectiveness of intrapericardial administration of streptokinase in purulent pericarditis. *Herz*. 2004;29(8):802-5. doi: 10.1007/s00059-004-2655-4
12. Bischiniotis TS, Lafaras CT, Platogiannis DN, Moldovan L, Barbetakis NG, Katsas GP. Intrapericardial cisplatin administration after pericardiocentesis in patients with lung adenocarcinoma and malignant cardiac tamponade. *Hellenic J Cardiol*. 2005;46(5):324-9. PMID: 16295940
13. Oida T, Mimatsu K, Kano H, Kawasaki A, Kuboi Y, Fukino N, et al. Pericardiocentesis with cisplatin for malignant pericardial effusion and tamponade. *World J Gastroenterol*. 2010;16(6):740-4. doi: 10.3748/wjg.v16.i6.740



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