

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 Schindwein⁵

Resumo

Este estudo tem por objetivo relatar um caso de isquemia crítica de membro inferior associada a quimioterapia com gemcitabina. O relato descreve o caso de um paciente de 68 anos submetido a duodenopancreatocetomia 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 femoropoplíteia 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 quimioterápicos 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 pancreatoduodenectomy 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 frequentes^{1,5}.

A gemcitabina é um análogo de nucleosídeo 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, gemcitabina, 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, gemcitabina
Eventos trombóticos e tromboembólicos	Ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluoracil, vincristina, prednisona, doxorubicina, tamoxifeno, combinações de cisplatina-gemcitabina

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 gemcitabina 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 duodenopancreatectomia com bom resultado cirúrgico e oncológico. No mês seguinte, foi submetido a quatro sessões de quimioterapia com gemcitabina, 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 poplíteo 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 femoropoplíteia 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,

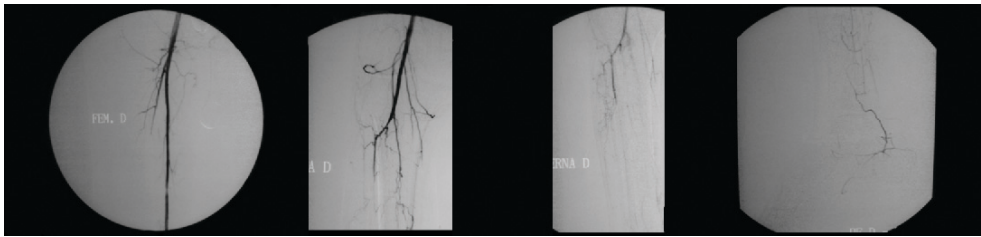


Figura 1 - Arteriografia pré-operatória demonstrando oclusão femoropoplíteia com recanalização distal e doença arterial difusa

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

O exame anatomopatológico do membro inferior direito evidenciou aterosclerose 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 frequentemente 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 frequentemente 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 trombooses arteriais são raras.

O único tratamento com potencial curativo para a neoplasia da cabeça do pâncreas é a duodenopancreatocetomia. 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-oclusiva 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 anatomopatológico 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

1. 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.
2. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al. Venous-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.
3. 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.
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.
5. 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.
6. Vos AH, Splinter TA, van der Heul C. Arterial occlusive events during chemotherapy for germ cell cancer. *Neth J Med.* 2001;59:295-9.
7. Burstein HJ. Side effects of chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000;18:693-4.
8. Castellano D, Hitt R, Cortés-Funes H, Romero A, Rodríguez-Peralto JL. Side effects of chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000;18:695-6.
9. Attar EC, Ervin T, Janicek M, Deykin A, Godleski J. Side effects of chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000;18:697-8.
10. Voorburg AM, van Beek FT, Sleen PH, Seldenrijk CA, Schramel FM. Vasculitis due to gemcitabine. *Lung Cancer.* 2002;36:203-5.
11. Içli F, Karaoguz H, Dinçol D, et al. Severe vascular toxicity associated with cisplatin-based chemotherapy. *Cancer.* 1993;72:587-93.
12. Gerson R, Serrano A, Flores F, Villalobos A. Gemcitabine in advanced cancer. Phase I study. *Rev Inst Nac Cancerol (Mex).* 1998;44:72-6.
13. Weltman E, Salvajoli JV, Hanriot RM, et al. Radioterapia em adenocarcinoma de pâncreas. *Rev Assoc Med Bras.* 2002;48:118-28.
14. Cantwell BM, Mannix KA, Roberts JT, Ghani SE, Harris AL. Thromboembolic events during combination chemotherapy for germ cell-malignancy. *Lancet.* 1988;2:1086-7.
15. Hall MR, Richards MA, Harper PG. Thromboembolic events during combination chemotherapy for germ cell malignancy. *Lancet.* 1988;2:1259.
16. 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.
17. Bauer KA, Levine M. Evaluation and management of the cancer patient with thrombosis. *ASCO Educational Book.* 1999:223-33.
18. Aapro MS, Martin C, Hatty S. Gemcitabine. A safety review. *Anticancer Drugs.* 1998;9:191-201.
19. Dobbie M, Hofer S, Oberholzer M, Herrmann R. Venous-occlusive disease of the liver induced by gemcitabine. *Ann Oncol.* 1998;9:681.
20. 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.
21. Nackaerts K, Daenen M, Vansteenkiste J, Vandeveld A, Van Bleyenbergh P, Demedts M. Hemolytic-uremic syndrome caused by gemcitabine. *Ann Oncol.* 1998;9:1355.
22. Tempero MA, Brand R. Fatal pulmonary toxicity resulting from treatment with gemcitabine. *Cancer.* 1998;82:1800-1.

Correspondência:

Eduardo Lichtenfels

Rua Honório Silveira Dias, 1500/305

CEP 90540-070 – Porto Alegre, RS

Tel.: (51) 3325.5379

Fax: (51) 3314.3599

E-mail: elichtenfels@uol.com.br