

EFEITOS COLATERAIS À DISTANCIA DE DROGAS ANTIPROLIFERATIVAS

(1) SÍLVIO MONFARDINI

(2) CÉLIA TOSELLO DE OLIVEIRA

RESUMO

Nos últimos 5 anos, uma larga informação quanto aos efeitos tóxicos à distância, de drogas antitumorais, pode ser observada, devido ao aumento do número de pacientes com neoplasia, expostos à ação de agentes antitumorais por um longo período de tempo. A descrição dos principais efeitos tóxicos à distância foi feita segundo a seguinte classificação: 1) Lesões de órgãos vitais, p. ex. coração, pulmão, fígado, etc. 2) Efeitos sobre a capacidade reprodutiva e efeitos da endocrinoterapia; 3) Incidência de uma segunda neoplasia.

Um conhecimento detalhado dos possíveis efeitos tóxicos tardios em pacientes potencialmente curáveis, deve ser um elemento fundamental a ser considerado na planificação de experiências clínicas.

SUMMARY

In the last five years a wide information on delayed toxic effects of antitumor drugs has been collected since there has been an increase in the number of neoplastic patients with long term exposure to anticancer agents. A description of the principal delayed toxic effects has been performed according to the following classification: 1) Lesions of vital organs i.e. heart, lung, liver, etc.; 2) Effects on reproductive capacity, endocrine therapy induced effects; 3) Incidence of a second primary.

A detailed knowledge of possible delayed toxic effects in potentially curable patients is a fundamental element to be considered in the planning of clinical trials.

(1) Divisão de Oncologia Clínica F — Instituto Nacional de Tumores de Milão — Serviço do Prof. Giovanni Bonadonna.

(2) Fundação "Centro de Pesquisa de Oncologia" — Instituto Brasileiro de Controle do Câncer — Serviço do Prof. Dr. João Sampaio Góes Júnior.

INTRODUÇÃO

A crítica e a análise da toxicidade de drogas antitumorais deve abordar, também, a possibilidade de efeitos colaterais que não são imediatamente reveláveis, mas que surgem à distância, e pelos quais muitas vezes o paciente, livre da pregressa doença, é sujeito a pagar um grande tributo.

As características dos efeitos colaterais à distância tornou-se, atualmente, de conhecimento mais profundo devido ao número mais elevado de pacientes, comparado ao passado, submetidos, por um período de tempo maior, ao tratamento com quimioterapia, por sua vez consequente à verificação da melhor eficácia do tratamento quimioterápico em algumas neoplasias, provocando um visível aumento da sobrevivência dos pacientes, e, desse modo, do tempo de exposição dos mesmos à quimioterapia. Outro lado importante a ser considerado é o emprego da quimioterapia precaucional associada à cirurgia e à radioterapia em muitas neoplasias, e que, durante a planificação de um tratamento clínico, não devemos esquecer o importante aspecto da toxicidade tardia. Se, por acaso, temos uma droga com toxicidade que se manifesta após uma certa dose acumulativa, não contraindicamos a sua utilização num esquema de quimioterapia preventiva, mas acreditamos que possa ser empregada por um período de tempo tal, capaz de não superar a dose tóxica.

Os danos à distância da quimioterapia antitumoral podem ser esquematizados em 3 grupos:

1. Lesões de órgãos vitais (coração, pulmão, fígado, etc.).
2. Efeitos sobre a reprodução, alterações endócrinas.
3. Aumento do risco de contrair uma segunda neoplasia.

LESÕES DE ÓRGÃOS VITAIS

CARDIOTOXICIDADE:

Entre os efeitos colaterais das drogas antitumorais, a toxicidade ao miocárdio é peculiar à adriamicina e à daunomicina. O problema da cardiotoxicidade das antraciclinas foi, inicialmente, abordado na experiência da daunomicina em crianças leucêmicas. Cerca de 30% de crianças leucêmicas tratadas com uma dose total de daunomicina superior a 30 mg/kg morriam por toxicidade cardíaca, enquanto que o percentual de cardiotoxicidade mortal — considerando-se como dose total valores menores de 39 mg/kg — na leucemia infantil, foi de 2,63%.⁽¹⁾

Isto indica claramente a importância da dose acumulativa para a determinação da toxicidade cardíaca. Também para a adriamicina, a incidência da cardiomiopatia é diretamente proporcional à dose total e o risco aumenta consideravelmente após 600 mg/m². (Tabela 1).

A toxicidade cardíaca foi por nós observada em 19% dos pacientes que receberam uma dose total superior a 600 mg/m², enquanto que a incidência global da miocardiotoxicidade foi de apenas 1,9%. Dados análogos foram encontrados mediante uma revisão da literatura. (Tabela 2).

Enquanto que nas crianças a cardiomiopatia é, claramente, dose dependente, nos adultos não parece ser exclusivamente correlacionada à dose total. Em alguns casos verificou-se toxicidade cardíaca mesmo a baixas dosagens. O quadro histológico da cardiomiopatia é caracterizado, à microscopia óptica, pela diminuição das fibras musculares, aumento de tecido intersticial e presença de áreas de transformação hialina. A microscopia eletrônica mostrou alterações mitocondriais, degenerações nucleares e depleção dos grânulos de glicogênio.

Tabela 1 — Cardiomiopatia letal e não letal referente à dose total de adriamicina administrada (485 casos avaliáveis pela toxicidade).(2)

Dose total (mg/m2)	Total de pacientes	Cardiomiopatia		Frequência %
		Letal	Não Letal	
menor que 200	262			0,0
201 —	300	122	2	1,6
301 —	400	31	1	3,2
401 —	500	29	1	3,4
501 —	600	20	1	5,0
601 —	700	10	1	10,0
701 —	800	0		
maior que 800	11		3	27,0
Total	485	4	5	1,9

Tabela 2 — Segunda neoplasia em pacientes com linfoma maligno e tratados com quimioterapia intensiva.(8)

Tipo de tratamento	N.º de casos	Qt anterior	Idade média	Follow-up desde o diagnóstico	médio (meses) desde o início da quimioterapia	Segunda neoplasia
Qt com 4 drogas	21					
s/ RI	3	3	53	27,6	31,1	
c/ RI	8	14	35,8	24,1	46,1	
Qt com 5 drogas (MABOP)	61					
s/ RI	26	25	43	17,9	38,0	IMA (4%)
c/ RI	32	20	34,7	21,6	33,0	Melanoma
RI-QI	3	3	40	11,0	26,0	(3%)
TOTAL	82	65				

Qt = Quimioterapia

RI = Radioterapia intensiva

QI = Quimioterapia intensiva

Estes aspectos, entretanto, não são específicos e podem ser encontrados em outras cardiomiopatias. Foram encontrados, também, fenômenos de degeneração das células gangliares cardíacas intramurais, porém não se sabe com segurança se estas alterações

gangliares são responsáveis pelas modificações eletrocardiográficas.(1)

O quadro clínico da cardiomiopatia apresenta-se, em geral, como taquicardia, dispnéa e cianose. O quadro pode envolver, inclusive, hipotensão e edema pulmonar. A radiografia do tórax,

é comumente observável cardiomegalia. O ECG demonstra uma nítida redução da intensidade do complexo QRS. O intervalo médio entre o fim da terapia antitumoral e o início da cardiomiopatia foi, para a daunomicina, de 79 dias na casuística de Halazun e de 75 dias na casuística tratada com adriamicina demonstrada por Blum e Carter.(2) Em nossa experiência, o intervalo médio entre a última administração de adriamicina e o aparecimento de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, foi bastante breve (2 dias) e, em relação ao grupo que a miocardiopatia não teve êxito letal, foi de 20 dias.(2)

Segundo uma revisão literária, 180 sobre 1.450 pacientes tratados com adriamicina, e seguidos periodicamente com exame eletrocardiográfico (isto é, 12,5%), apresentaram, durante o tratamento, anomalias eletrocardiográficas como taquiritmias ventriculares, extrassístoles ventriculares e alterações do segmento ST e da onda T.(1)

As anomalias eletrocardiográficas e as arritmias não precedem necessariamente a descompensação cardíaca. Em pouco menos da metade dos pacientes por nós tratados que apresentaram um quadro clínico de cardiomiopatia, tal evento apresentou uma evolução irreversível. A melhor maneira de evitar a toxicidade cardíaca da adriamicina é a de não superar a dose total máxima de 550-600 mg/m². É bastante claro que, em cada protocolo que se utiliza este antibiótico (e o mesmo princípio deve ser aplicado à daunomicina), seja especificada sempre a dose acumulativa e, quando tal dose for atingida, a droga deve ser prontamente suspensa. Seguindo esta precaução, a incidência da toxicidade cardíaca diminui a níveis quase desprezíveis.

TOXICIDADE PULMONAR:

Entre as drogas antitumorais, capazes de produzir alterações pulmonares, estão: um antagonista do ácido fólico

(methotrexate) e um agente alquilante (busulfan). Do ponto de vista radiológico, as alterações apresentam-se como: lesões alveolares agudas difusas ou intersticiais, ou como infiltrados intersticiais crônicos, geralmente mais acentuados nas bases. Estes efeitos colaterais não deixam, em geral, alterações residuais, com exceção dos produzidos pelo busulfan. As alterações produzidas pelo busulfan são representadas por atipia das células alveolares, edema fibrinoso, membrana hialina e fibroses intersticiais. Modificações displásicas nas células epiteliais de vários órgãos foram demonstradas por diversos autores, e são semelhantes àquelas associadas à terapia com methotrexate. Enquanto a toxicidade pulmonar provocada pelo methotrexate e busulfan é rara, aquela produzida pela bleomicina foi frequentemente encontrada desde o início da experimentação clínica deste antibiótico.

O dano pulmonar da bleomicina é caracterizado clinicamente por estertores crepitantes, roncos e, ocasionalmente, por atrito nas bases: radiologicamente, por alterações reticulares e reticulomicronodulares e, histologicamente, por hiperplasia e migrações endo-alveolares de pneumócitos do tipo II e macrófagos, edema fibrinoso, membrana hialina e fibras reticulares entre os setores alveolares.(3) A pulmonite intersticial com fibrose representa um efeito indesejável com toda probabilidade da administração, na maioria dos casos, de uma dosagem inapropriada da bleomicina. Pela correlação que une a toxicidade pulmonar à dose total administrada, os pacientes que recebem uma dose total superior a 150 mg/m² durante um breve período de tempo, devem ser seguidos mais intensamente para que os eventuais sinais de toxicidade pulmonar possam ser detectados precocemente. O diagnóstico precoce torna-se extremamente importante porque as lesões iniciais podem regredir completamente, se a droga é logo interrompida.

O reconhecimento da toxicidade pulmonar da bleomicina pode ser, algumas vezes, difícil e requer experiência e acuidade, e talvez seja esta a razão pela qual a incidência da toxicidade pulmonar é muito variável entre vários autores. O recurso de esquemas de dosagens, nas quais a bleomicina é administrada em combinação ou em doses intermitentes, como por exemplo na poliquimioterapia denominada ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina e imidazol-carboxamida) permite diminuir a incidência da toxicidade a níveis desprezíveis, reavaliando-se, então, o quadro clínico em relação à toxicidade pulmonar desta droga no passado.

FIBROSE HEPÁTICA:

Trata-se de um sinal encontrado tardiamente após o emprego prolongado e com altas doses de methotrexate. Este fato foi amplamente demonstrado em crianças leucêmicas por muito tempo tratadas com a referida droga. Tal toxicidade é caracterizada por alterações das provas funcionais hepáticas, consequente a uma fibrose dos espaços porta.

IDEPRESSÃO MEDULAR:

Aqui recordamos brevemente que as nitrosureas (BCNU, CCNU, Metil CCNU) são dotadas da peculiaridade de provocar leucopenia e plaquetopenia tardia, num espaço de tempo de 4 a 6 semanas.

TOXICIDADE CEREBRAL:

Em relação a prolongadas administrações de methotrexate endoraquidiano em um pequeno número de crianças com tumores cerebrais, observou-se, após um período de tempo variável de 3 a 15 meses, o aparecimento de uma leucoencefalopatia semelhante, do ponto de vista anátomo-patológico, à leucoencefalia progressiva multifocal. Tais observações necessitam, entretanto, de uma comparação com outras casuísticas.

EFEITOS SOBRE A REPRODUÇÃO E ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS

CAPACIDADE DE REPRODUÇÃO NO HOMEM:

Nos últimos anos, a quimioterapia e a radioterapia de algumas neoplasias (especialmente dos linfomas malignos) aumentaram a possibilidade de deixar livre da doença, um grande número de pacientes, nos quais esta pode ser interrompida segundo a sua evolução. Colocamos a estes pacientes o problema de voltar a uma vida normal, e sabemos dos efeitos tóxicos agudos das drogas antitumorais, pois são facilmente reconhecíveis, mas a toxicidade tardia somente agora começa a ser melhor estudada. Um dos problemas que justamente se apresenta aos pacientes em idade fértil é o da capacidade de reprodução. Os estudos até agora feitos foram limitados a poucos tipos de poliquimioterapia (principalmente MOPP e CVP nos linfomas malignos) e o número de pacientes examinados não é muito grande.(4) Todavia, tais observações parecem indicar que, após um prolongado tratamento com poliquimioterapia intensiva, podemos encontrar:

1. libido e potência normais em todos os pacientes.
2. na maioria dos pacientes, azospermia com ausência completa das células germinativas, ou então, uma mínima evidência da espermatogênese.
3. a espermatogênese pode voltar ao normal após uma quimioterapia intensiva, mas é mais provável que retorne à normalidade após, pelo menos, 2 anos de interrupção de tratamento.

CAPACIDADE DE REPRODUÇÃO DA MULHER:

A experiência clínica adquirida refere-se, sobretudo, à ciclofosfamida administrada em baixas doses diárias.(5) Na maioria das mulheres assim tratadas, segundo Warne e aa, revelou-se amenorréia e em nenhuma das pacientes expostas à biópsia ovariana de-

monstrou-se uma maturação folicular normal. No grupo de 185 pacientes por nós tratadas com poliquimioterapia precaucional intermitente compreendendo ciclofosfamida, methotrexate e 5-fluoracil (CMF) após mastectomia, verificou-se amenorréia em cerca de metade das pacientes. A interrupção do fluxo menstrual foi obtida em 14 de 46 pacientes (30%) e isto foi verificado para 12 pacientes durante a administração do CMF.

EFEITOS COLATERAIS À DISTÂNCIA APÓS ENDOCRINOTERAPIA (ANDRÓGENOS, ESTRÓGENOS, CORTICOSTERÓIDES)

Se a terapia endócrina dos tumores é por tempo prolongado, surgem alguns efeitos colaterais em relação aos quais o médico oncólogo deve estar atento.

Os andrógenos podem chegar a produzir efeitos secundários indesejáveis às mulheres, como hipertricrose facial, hirsutismo difuso, queda de cabelos, acne, virilização do timbre de voz e hipertrofia do clitoris.

Os efeitos colaterais tardios mais graves dos estrógenos, são as complicações cardio-vasculares (aumento da incidência de fenômenos tromboembólicos). Entre os efeitos à distância referimos, também, a hiperpigmentação dos mamilos.

Os efeitos colaterais à distância dos corticosteróides são, sem dúvida, os mais intensos porque, além da acne e do hirsutismo, podem aparecer osteoporose, obesidade do tipo "Cushing", diabetes esteróide e úlceras gastroduodenais.

INCIDÊNCIA DE UMA SEGUNDA NEOPLASIA

É mundialmente notório que algumas neoplasias malignas são associadas a um aumento da possibilidade de se contrair uma segunda neoplasia. Por exemplo, temos o caso da leucemia aguda, durante a policitemia, ou dos carcinomas cutâneos, na leucemia

linfática crônica. Não está, ainda, bem estabelecido em que dimensões é uma mesma doença responsável pela maior suscetibilidade do hospedeiro a uma segunda neoplasia, mas parece que, sem dúvida, é a quimioterapia que induz alterações celulares e diminui a defesa imunológica.

Uma das casuísticas mais numerosas de pacientes neoplásicos, tratados com quimioterapia, e que por si só foram acometidos de uma segunda neoplasia, foi relatada por Penn, para ressaltar o perigo constituído pela imunossupressão da quimioterapia prolongada. (6)

Os progressos dos tratamentos nos linfomas malignos, principalmente na doença de Hodgkin, permitiram-nos obter, e então observar, uma população de pacientes com grande sobrevivência e prolongado intervalo livre de doença, nas quais pode-se estudar o potencial oncogênico do tratamento intensivo efetuado. Apresenta-se obviamente ainda difícil a capacidade de distinguir no estado atual de nossas informações, que peso exerce isoladamente a radioterapia ou a quimioterapia na determinação do risco oncogênico nestes pacientes tratados comumente com uma associação das duas modalidades de tratamento.

É, entretanto, certo que quando ambos os tipos de tratamento são combinados na doença de Hodgkin, o risco oncogênico é mais elevado do que só com um dos dois. (7) Além disso, parece que existe um maior risco aos pacientes afetados pela doença de Hodgkin que recebem quimioterapia combinada numa recidiva da doença após radioterapia e não naqueles tratados com a sequência inversa. Canellos e aa (7) analisando especificamente 452 pacientes afetados de doença de Hodgkin tratados com quimioterapia ou radioterapia convencional, quimioterapia intensiva (MOPP) isolada, radioterapia intensiva isolada, ou ambos (radioterapia intensiva e quimioterapia intensiva), demonstraram

que, no grupo de pacientes que receberam os 2 tipos de tratamento intensivo, a incidência de uma segunda neoplasia era de 14,5% vezes maior do previsto.

Além disso, nos pacientes com recidiva após radioterapia intensiva e tratados com quimioterapia intensiva, o risco subia a 18,5% vezes em relação ao previsto.

No Instituto Nacional de Tumores de Milão, executamos uma análise inicial sobre a incidência de neoplasias secundárias nos linfomas malignos tratados com radioterapia e quimioterapia intensiva,⁽⁸⁾ cujos resultados são apresentados na Tabela 2.

Em conclusão, o estudo dos efeitos colaterais, à distância, de drogas antitumorais, parece ser hoje muito mais atual e importante do que no passado, pois a muitos pacientes portadores de tumores se prevê um futuro livre de doença, mas potencialmente ligado a fatores iatrogênicos da doença. Não basta, evidentemente, agora, planejar um tratamento tendo somente em conta o objetivo da erradicação da doença, mas é necessário, também, considerar atentamente o aspecto da defesa do paciente e, na medida do possível, os efeitos colaterais tardios que poderão resultar muito graves.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 — Bonadonna G., Beretta G., Tancini G., De Palo G.M., Gasparini M. e Doci R.: Monochemioterapia con adriamicina in varie neoplasie in fase avanzata. *Tumori* 60:373-391, 1974.
- 2 — Bonadonna G., De Lena M., Banfi A. and Lattuada A.: Secondary neoplasms in malignant lymphomas after intensive therapy. *New Engl. J. Med.*, 288: 1242-1243, 1973.
- 3 — Canellos G.P., De Vita V.T., Arsenau J.C., Whang-Peng J. and Johnson R.E.C.: Second malignancies complicating Hodgkin's disease in remission. *The Lancet* 1: 947-954, 1975.
- 4 — De Lena M., Guzzon A., Monfardini S. and Bonadonna G.: Clinical, radiologic and histologic studies on pulmonary toxicity induced by treatment with bleomycin. *Cancer Chem. Rep.* 56: 343-356, 1972.
- 5 — Penn I.: Chemical immunosuppression and human cancer. *Cancer* 34: 1474-1480, 1974.
- 6 — Praga C., Foa P., Necco A.M., Bertazzoli C.: Adriamycin and daunorubicin cardiotoxicity. *Adriamycin Review, Part II* pag. 132-142. European Press Medikon, 1974.
- 7 — Sherins R.J., De Vita V.T.: Effect of drug treatment for lymphoma on male reproductive capacity. *Annals of Internal Med.* 99: 216-220, 1973.
- 8 — Warne G.L., Fairley K.F., Hobbs J.B., and Martin F.I.R.: Cyclophosphamide-induced ovarian failure. *New Engl. J. Med.* 289: 1159-1162, 1973.