



FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Departamento de Clínica Médica

REUNIÃO CLÍNICA

ANO: 2018

Número: 12

Data: 11.05.2018 **Local:** Anfiteatro do CEAPS
Horário: 7h30 **Modalidade:** Discussão de Caso Clínico
Relatores: Prof.^ª Dr.^ª Liane Rapatoni
Prof.^ª Dr.^ª Fernanda Maris Peria
Dr. Paulo Paes

O enfoque desta apresentação é mostrar o caso de um homem diagnosticado com carcinoma urotelial de bexiga metastático, que desenvolveu cardiotoxicidade secundária à imunoterapia com anti-PD1 (pembrolizumabe) em primeira linha de tratamento paliativo

Identificação: MAR, RG 1446850F, 71 anos, branco, natural de Porto Ferreira/SP e procedente de Santa Rita do Passa Quatro/SP, viúvo e sociólogo.

QD: Dificuldade para urinar há 6 meses e sangue na urina há 5 meses

HMA: Em junho de 2017 MAR iniciou quadro de estrangúria, tendo procurado atendimento médico com urologista em Santa Rita do Passa Quatro, sendo diagnosticado com hiperplasia prostática benigna e orientado utilizar medicamento à base de dutasterida (0,5 mg) e tansulosina (0,4 mg) 1 comprimido via oral à noite, porém sem melhora do sintoma.

Iniciou hematúria macroscópica em julho de 2017, quando foi submetido à dois procedimentos de ressecção trans-uretral (RTU) e passagem de cateter duplo J à direita, ainda na cidade de origem, tendo diagnosticado carcinoma urotelial de bexiga de alto grau, ulcerado e invasivo com diferenciação escamosa pT2. Após realização de exames de *baseline*, incluindo tomografias computadorizadas de tórax, abdome e pelve, foi afastada doença metastática e proposto tratamento neoadjuvante com cisplatina e gencitabina seguido de cistectomia, porém o paciente e familiares os recusaram.

Durante o mês de outubro de 2017 o paciente apresentou insuficiência renal aguda de etiologia pós-renal, sendo necessário o reposicionamento do cateter duplo J, realizado com sucesso. Ainda neste mês, iniciou lombalgia de forte intensidade, inclusive dificultando a deambulação, porém sem perda objetiva de força muscular nos membros inferiores, sendo então submetido à ressonância nuclear magnética em serviço externo, confirmando acometimento ósseo secundário. Desta forma, foi proposta

radioterapia anti-álgica em ísquio bilateral, realizada entre os dias 23 de novembro e 06 de dezembro de 2017, em 10 frações, na dose total de 30 Gy, tendo o paciente evoluído com melhora do quadro álgico.

O paciente foi encaminhado por urologista da cidade de origem para serviço de oncologia particular na cidade de Ribeirão Preto no mês de novembro de 2017, e posteriormente encaminhado ao Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, em dezembro de 2017, a fim de avaliar possibilidade de inclusão em protocolo de pesquisa MK 3475-361 para tratamento em primeira linha de pacientes com carcinoma urotelial de bexiga avançado com imunoterapia baseada em anti-PD1 com *pembrolizumabe*.

Paciente realizou caso novo na oncologia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto em 19 de dezembro de 2017, quando foram solicitados exames para *baseline*, a fim de avaliar se o paciente satisfaria os critérios de inclusão do estudo. Submetido à consulta de *screening* em 09 de janeiro de 2018, quando foi identificada progressão de doença óssea e pulmonar, e considerado elegível para o estudo, sendo então aplicado o termo de consentimento e orientado acerca dos procedimentos do protocolo de pesquisa, estando paciente e familiares concordantes.

Paciente evoluiu com piora da dor lombar, retenção urinária, anestesia em sela e fraqueza em membros inferiores 2 semanas após a consulta de *screening*, quando foi postulada a hipótese de síndrome de cauda equina, confirmada por meio

de ressonância nuclear magnética de coluna lombo-sacra, bem como confusão mental atribuída à hipercalcemia da malignidade. Foi submetido à radioterapia externa entre os dias 18 e 23 de janeiro de 2018 na dose total de 20 GY em 5 frações para tratamento desta complicação, e administrado ácido zoledrônico para prevenção de eventos ósseos e tratamento de hipercalcemia da malignidade.

Paciente foi randomizado no protocolo de estudo, para o braço com imunoterapia com pembrolizumabe (200 mg 1 frasco endovenoso a cada 21 dias) e quimioterapia com carboplatina AUC 5 a cada 21 dias e gencitabina 1.000 mg/m² D1 e D8 a cada 21 dias, tendo recebido a primeira dose do tratamento em 20 de fevereiro de 2018.

Apresentou neutropenia grau 3 e plaquetopenia grau 2 após o C2D1 do protocolo em estudo, sendo reduzida a dose da quimioterapia em 25% desde o C2D8.

IDA: Sem queixas nos olhos, nariz, boca e garganta. Tosse seca esporádica. Função esfinteriana anal e vesical preservadas. Hipotrofia da musculatura de membros inferiores. Incapacidade de deambular. Paraparesia crural com predomínio em membro inferior direito.

Antecedentes pessoais: Nascimento a termo com 39 semanas. Não apresentou número significativo de infecções durante a infância. Não possui restrição alimentar importante, embora alimentasse predominantemente com carne de frango, macarrão, feijão, arroz, frutas e legumes. Hipertensão arterial sistêmica há 3 anos, hiperplasia prostática benigna há 1 ano, herniorrafia inguinal esquerda há 2 anos e nefrolitíase há 40 anos.

Hábitos e condições de vida: Mora com a filha em Santa Rita do Passa Quatro há 5 anos, em casa própria. Anteriormente morava em Porto Ferreira. Aposentado há 5 anos (atuava como sociólogo). Possui 3 filhos, e mantém boa relação com eles. Ex-tabagista (50 anos x maço). Inicou aos 15 anos e cessou há 8 anos. Ex-etilista social (cerveja e vinho aos finais de semana)

Medicações em uso: dipirona, lactulose, metadona, bromoprida, ondansetrona, omeprazol, bisacodil, carbonato de cálcio + vitamina D, dinitrato de isossorbida, enalapril, bisoprolol, furosemida, gabapentina, rivaroxabana, clonazepam, amiodarona e atorvastatina.

Antecedentes familiares: Mãe e pai faleceram ambos aos 86 anos por neoplasias não especificadas. Possui 8 irmãos ao todo, sendo que uma faleceu por neoplasia de mama e outra foi diagnosticada com neoplasia de pele.

Exame físico:

Peso à internação: 81 kg; altura: 1,74m; IMC: 1,97 kg/m²; Regular estado geral, mucosas hipocoradas (+/4), acianóticas e anictéricas. Consciente, orientado e eupneico. PA: 100/60 mmHg; FC: 86 bpm, Temperatura: 36,8°C, coração com bulhas arritmicas e normofonéticas, sem sopros, abdome globoso, sem cicatrizes cirúrgicas, RHA presentes e normoativos, fígado e baço não palpáveis. Pulmões semiologicamente normais. Hipotrofia muscular de membros inferiores. Força muscular grau 4 em membro inferior esquerdo e grau 3 em membro inferior direito.

Hipóteses diagnósticas:

- 1) Carcinoma urotelial de bexiga avançado
- 2) Neoplasia maligna secundária óssea e pulmonar
- 3) Cardiotoxicidade secundária à imunoterapia
- 4) Choque cardiogênico
- 5) Hipercalcemia da malignidade
- 6) Fibrilação Atrial
- 7) Paraparesia crural (sequela da síndrome de cauda equina)
- 8) Lesão Renal Aguda Kdigo III

Evolução:

MAR foi internado em 10 de abril de 2018 devido quadro de anasarca, confusão mental, sonolência, oligúria e hipotensão refratária á volume, tendo sido iniciada droga vasoativa (noradrenalina 0,05 mcg /kg/h), solicitado *screening* infeccioso e iniciada antibioticoterapia empírica com cefepime e vancomicina. Paciente avaliado pela nefrologia, sendo submetido à estímulo diurético com furosemida sem sucesso e postulada a hipótese de Lesão Renal Aguda Kdigo III. Submetido à ultrassonografia de rim e vias urinárias que descartou causa pós renal, e ultrassonografia de artérias renais que descartou trombose, tendo optado por hemodiálise por 2 horas (UF) por meio de cateter triplo lúmen em veia jugular interna direita. Durante o período noturno, evoluiu com Fibrilação Atrial de alta resposta ventricular, tendo sido optado por controle de frequência inicialmente com metoprolol, seguido de amiodarona em baixas doses. Iniciado dexametasona 4 mg 1 frasco endovenoso de 12 em 12 horas devido toxicidades hepáticas e renal classificadas como grau 3 pelo CTCAE 4.0. Apresentou melhora progressiva da função renal, não tendo sido necessária a realização de novas sessões de hemodiálise. Realizou ecocardiograma que evidenciou desempenho sistólico de VE deprimido em grau acentuado.

Paciente transferido ao CTI para tratamento de choque misto (séptico e

