

Prevenção da Repolarização Cardíaca Prolongada e dos Efeitos Pró-arrítmicos Induzidos por Pazopanibe

Prevention of Pazopanib-Induced Prolonged Cardiac Repolarization and Proarrhythmic Effects

Tulay Akman^{1,2}, Oytun Erbas³, Levent Akman^{4,5}, Ahmet U. Yilmaz⁶

Tepecik Education and Research Hospital, Department of Medical Oncology¹; Dokuz Eylul University, Institute of Oncology, Department of Basic Oncology²; Ege University Medical School, Department of Physiology³; Ege University Medical School, Department of Obstetrics and Gynecology⁴; Ege University, Institute of Health Sciences, Department of Stem Cell⁵; Izmir University, Medical Park Hospital, Department of Medical Oncology⁶

Resumo

Fundamento: Pazopanibe (PZP) pode induzir prolongamento da repolarização cardíaca e efeitos pró-arrítmicos, à semelhança de outros inibidores da tirosina quinase.

Objetivos: Demonstrar prolongamento da repolarização cardíaca e efeitos eletrofisiológicos pró-arrítmicos induzidos pelo PZP, assim como investigar possíveis efeitos de metoprolol e diltiazem na prevenção de alterações no ECG (prolongamento do intervalo QT) em um modelo experimental em ratos.

Métodos: Ratos Sprague-Dawley adultos machos (24) foram designados de modo aleatório para quatro grupos (n = 6). O primeiro grupo (normal) recebeu 4 ml de água da torneira, enquanto os demais receberam 100 mg/kg de PZP (comprimido de Votrient®) através de sonda orogástrica. Após 3 horas, os animais receberam por via intraperitoneal: solução salina, para o grupo normal e para o segundo grupo (controle-PZP+SP); 1 mg/kg de metoprolol (Beloc, Ampola, AstraZeneca), para o terceiro grupo (PZP+metoprolol); e 1mg/kg de diltiazem (Diltiazem, Mustafa Nevzat), para o quarto grupo (PZP+diltiazem). Uma hora após a administração desses medicamentos, e sob anestesia, calculou-se o intervalo QTc registrando-se o ECG em DI.

Resultados: Os valores médios do intervalo QTc foram: grupo normal, $99,93 \pm 3,62$ ms; grupo controle-PZP+SP, $131,23 \pm 12,21$ ms; grupo PZP+metoprolol, $89,36 \pm 3,61$ ms; e grupo PZP+diltiazem, $88,86 \pm 4,04$ ms. Os grupos PZP+metoprolol e PZP+diltiazem apresentaram intervalos QTc significativamente mais curtos comparados aos do grupo controle-PZP+SP ($p < 0,001$).

Conclusão: Ambos metoprolol e diltiazem evitaram o prolongamento do intervalo QT induzido por PZP. Tais medicamentos podem ser uma promissora estratégia para evitar o prolongamento do intervalo QTc associado ao uso de inibidores da tirosina quinase. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(5):403-409)

Palavras-chave: Arritmias Cardíacas / terapia; Pirimidinas / efeitos adversos; Sistema de Condução Cardíaco / fisiologia; Coração / fisiologia.

Abstract

Background: Pazopanib (PZP) may induce prolonged cardiac repolarization and proarrhythmic effects, similarly to other tyrosine kinase inhibitors.

Objectives: To demonstrate PZP-induced prolonged cardiac repolarization and proarrhythmic electrophysiological effects and to investigate possible preventive effects of metoprolol and diltiazem on ECG changes (prolonged QT) in an experimental rat model.

Methods: Twenty-four Sprague-Dawley adult male rats were randomly assigned to 4 groups (n = 6). The first group (normal group) received 4 mL of tap water and the other groups received 100 mg/kg of PZP (Votrient® tablet) perorally, via orogastric tubes. After 3 hours, the following solutions were intraperitoneally administered to the animals: physiological saline solution (SP), to the normal group and to the second group (control-PZP+SP group); 1 mg/kg metoprolol (Beloc, Ampule, AstraZeneca), to the third group (PZP+metoprolol group); and 1mg/kg diltiazem (Diltiazem, Mustafa Nevzat), to the fourth group (PZP+diltiazem group). One hour after, and under anesthesia, QTc was calculated by recording ECG on lead I.

Results: The mean QTc interval values were as follows: normal group, 99.93 ± 3.62 ms; control-PZP+SP group, 131.23 ± 12.21 ms; PZP+metoprolol group, 89.36 ± 3.61 ms; and PZP+diltiazem group, 88.86 ± 4.04 ms. Both PZP+metoprolol and PZP+diltiazem groups had significantly shorter QTc intervals compared to the control-PZP+SP group ($p < 0.001$).

Conclusion: Both metoprolol and diltiazem prevented PZP-induced QT interval prolongation. These drugs may provide a promising prophylactic strategy for the prolonged QTc interval associated with tyrosine kinase inhibitor use. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(5):403-409)

Keywords: Arrhythmias, Cardiac / therapy; Pyrimidines / adverse effects; Heart Conduction System / physiology; Heart / physiology.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Tulay Akman •

Gaziler Caddesi, Nº: 468, Yenisehir. Postal Code 35100. Izmir. Turkey

Email: tulaytuzel@gmail.com

Artigo recebido em 27/04/14; revisado em 01/07/14; aceito em 04/07/14.

DOI: 10.5935/abc.20140138

Introdução

Os inibidores da tirosina quinase (TKIs) dirigidos a múltiplos alvos tornaram-se importantes para o tratamento de várias malignidades nos últimos anos¹. Sorafenibe é um inibidor da Raf quinase que inibe os receptores do fator de crescimento endotelial vascular 1, 2 e 3 (VEGFr-1, -2 e -3, respectivamente), o receptor do fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGFr-b), a tirosina quinase-3 semelhante a Fms (Flt-3) e c-kit. Sunitinibe inibe VEGFr-1, -2 e -3, PDGFr-a e -b, c-kit, Flt-3, fator estimulante de colônia de granulócitos tipo 1, e receptor do fator neurotrófico derivado da glia (RET)². Pazopanibe é um potente TKI dirigido a múltiplos alvos, tais como VEGFr, PDGFr e c-kit^{2,3}. Há muitos estudos em andamento com pazopanibe em diferentes tipos de tumores. Pazopanibe mostrou-se ativo em monoterapia para pacientes com câncer avançado de células renais, para cujo tratamento foi aprovado⁴.

Ao explorarem o índice terapêutico dos TKIs, os pesquisadores de oncologia confrontam-se com efeitos adversos dos medicamentos, como a toxicidade cardíaca⁵. O prolongamento do intervalo QT tem chamado atenção devido ao risco de graves arritmias cardíacas, como *torsade de pointes*, podendo associar-se com arritmia ventricular e morte súbita cardíaca⁶.

Vários estudos relataram prolongamento do intervalo QTc com o uso de TKIs, tais como sunitinibe^{7,8}, vandetanibe^{7,9,10}, dasatinibe⁷ e crizotinibe¹¹. No entanto, dados sobre a ocorrência de prolongamento do intervalo QTc com o tratamento com pazopanibe são limitados. Metoprolol é um agente antiarrítmico classe 2 segundo a classificação de Vaughan-Williams e membro do grupo dos betabloqueadores¹². Diltiazem é um agente antiarrítmico classe 4, pertencente ao grupo dos medicamentos não diidropiridina, conhecidos como bloqueadores dos canais de cálcio¹². Este estudo teve por objetivo demonstrar que pazopanibe induz prolongada repolarização cardíaca, assim como investigar os possíveis efeitos corretivos do metoprolol e diltiazem nas alterações eletrocardiográficas em um modelo experimental.

Métodos

Após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais, os experimentos foram realizados segundo as regras do Guia de Cuidados e Uso de Animais de

Laboratório adotado pelo *National Institutes of Health* Norte-Americano. Os animais receberam dieta sem restrições e foram alojados aos pares em gaiolas de aço, em ambiente com temperatura controlada (22 ± 2 °C) e ciclos de claro/escuro de 12 horas. Os procedimentos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Pesquisa Animal da Universidade de Ege. Todos os estudos animais atenderam rigorosamente às diretrizes de experimento animal do Comitê para Cuidados Humanizados.

Os eletrocardiogramas (ECG) foram registrados em ratos machos anestesiados na posição de pronação. Os eletrodos consistiram em agulhas de calibre 26 colocadas por 1 cm no subcutâneo. As derivações padrão nos membros foram construídas a partir de eletrodos colocados nas patas. Os ratos foram anestesiados com uma combinação de 40 mg/kg de cloridrato de quetamina (Alfamine®, Ege Vet, Alfasan International B.V., Holanda) e 4 mg/kg de cloridrato de xilazina (Alfazyne®, Ege Vet, Alfasan International B.V., Holanda), administrados por via intraperitoneal. O ECG foi registrado sob anestesia na derivação DI (Biopac MP 150). Os seguintes parâmetros foram avaliados usando-se o programa Biopac Student Lab Pro, versão 3.6.7 (BIOPAC Systems, Inc.): intervalo QT, duração da onda T e frequência cardíaca. Utilizou-se a fórmula de Fridericia para calcular o intervalo QTc.

Os ratos foram designados de modo aleatório para quatro grupos ($n = 6$), que são detalhados na Tabela 1. O primeiro grupo (grupo normal) recebeu 4 ml de água potável, enquanto os demais receberam 100 mg/kg de pazopanibe através de sonda orogástrica. Comprimidos contendo 200 mg de pazopanibe (Votrient®, GlaxoSmithKline) foram esmagados e suspensos em água potável até a concentração de 10 mg/ml. De acordo com o peso de cada rato, a solução do medicamento em suspensão foi complementada até 4 ml com água potável e administrada através de sonda orogástrica. Três horas após a administração oral de pazopanibe, os animais receberam por via intraperitoneal: solução salina (SP), para o grupo normal e para o segundo grupo (grupo controle-PZP+SP); 1 mg/kg de metoprolol (Beloc, Ampola, AstraZeneca), para o terceiro grupo (grupo PZP+metoprolol); e 1mg/kg de diltiazem (Diltiazem, Mustafa Nevzat), para o quarto grupo (grupo PZP+diltiazem). Uma hora após a administração desses medicamentos, e sob anestesia, calculou-se o intervalo QTc registrando-se o ECG em DI. Um observador (O.E.), cego para os dados de laboratório,

Tabela 1 – Descrição detalhada dos grupos

Grupos	Início do estudo (sonda orogástrica)	3 horas depois (intraperitoneal)	1 hora depois
Grupo 1 (normal) (n=6)	Água potável	SP	ECG são registrados
Grupo 2 (controle-PZP+SP) (n=6)	PZP	SP	
Grupo 3 (PZP+metoprolol) (n=6)	PZP	Metoprolol	
Grupo (PZP+diltiazem) (n=6)	PZP	Diltiazem	

PZP: pazopanibe; SP: solução salina.

mediu os intervalos QT do início do complexo QRS até o final da onda T. Seis batimentos consecutivos foram avaliados, e as médias aritméticas dos intervalos RR e QT foram obtidas.

Análise estatística

Os resultados foram apresentados como média $\pm$ erro padrão da média (EPM). Utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk para testar as distribuições normais. Todas as variáveis apresentaram distribuição normal. Usou-se Análise de Variância de um fator (ANOVA) para avaliar os grupos com variáveis contínuas de distribuição normal. O teste de Bonferroni para múltiplas comparações foi realizado. A análise dos dados foi realizada com o programa SPSS, versão 15.0, para Windows (Chicago, IL, EUA).

Adotou-se o valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo, e o valor de $p < 0,001$ como altamente significativo.

Resultados

A Figura 1 mostra os ECGs de todos os grupos, e a Tabela 2 resume os intervalos QTc de todos os grupos.

O intervalo QTc foi significativamente mais longo no grupo controle-PZP+SP do que no grupo normal ($131,23 \pm 12,21$ ms vs $99,93 \pm 3,62$ ms, respectivamente) ($p < 0,001$).

Tanto o tratamento com metoprolol quanto o tratamento com diltiazem encurtaram significativamente os intervalos QTc em comparação aos do grupo controle-PZP+SP ($89,36 \pm 3,61$ ms, $88,86 \pm 4,04$ vs $131,23 \pm 12,21$ ms, respectivamente) ($p < 0,001$).

Discussão

Vários medicamentos da classe 'terapia molecular alvo-dirigida', tais como os TKIs dirigidos a múltiplos alvos, inibidores da histona desacetilase, agentes dirigidos a alvos vasculares, inibidores da proteína farnesil transferase (FTPase), inibidores da proteína quinase C, e inibidores da quinase Src/Abl, mostraram ter um efeito no intervalo QT¹³.

A síndrome do QT longo (SQTL) é um distúrbio do sistema elétrico do coração que pode ser hereditário (congenito) ou adquirido. A SQTL congênita em geral resulta de distúrbios nos canais iônicos de sódio ou potássio da membrana cardíaca¹⁴. A evolução clínica dos pacientes com SQTL varia, devido à incompleta penetrância do prolongamento do intervalo QT, que pode ou não causar arritmias. Quanto ao risco de desenvolvimento de eventos cardíacos que ameaçam a vida, tais como *torsade de pointes* e parada cardíaca, os pacientes com SQTL podem ser classificados nas seguintes três categorias principais: risco muito alto, risco alto e risco baixo. Aqueles com baixo risco podem apresentar apenas prolongamento do intervalo QT, sendo o risco de eventos cardíacos que ameaçam a vida de 0,5%¹⁵. Os principais desequilíbrios eletrolíticos associados com intervalo QT longo são hipocalcemia, hipofosfatemia, hipocalemia e hipomagnesemia¹⁶. Em geral, os agentes farmacológicos que causam significativo prolongamento do intervalo QT apresentam efeitos bloqueadores dos canais de potássio que afetam predominantemente a corrente repolarizante retificadora tardia, IK (que é a soma de dois componentes

distintos cinética- e farmacologicamente: um rápido, IKr, e outro lento, IKs), que desempenha importante papel na atividade elétrica dos miócitos ventriculares cardíacos. O componente IKr tem papel principal na finalização da fase de platô do potencial de ação e na orientação da repolarização da membrana celular^{17,18}. Ocorre disfunção desses canais em determinadas formas de SQTL hereditárias e adquiridas¹⁹.

Estudos *in vitro* sugeriram que a maioria dos medicamentos que prolongam o intervalo QT bloqueia o componente IKr que é codificado pelo *hERG* (gene humano relacionado com o éter-a-go-go) em seres humanos. Embora a corrente funcional IKr tenha sido identificada em várias espécies animais, como cães, cobaias e coelhos, existe muito pouca, se é que há alguma, corrente funcional IKr ou do tipo *hERG* no ventrículo do rato²⁰. Estudos com antibióticos macrolídeos em ratos mostraram boa concordância entre as avaliações de prolongamento do intervalo QT com base em dados de ECG em ratos e os achados clínicos em seres humanos; no entanto, tais resultados devem ser cuidadosamente avaliados, considerando-se a existência de diferenças entre ratos e seres humanos²¹.

Pacientes com câncer podem ser particularmente suscetíveis ao prolongamento do intervalo QT, pois muitos deles (16% a 36%) apresentam alterações no ECG basal e usam medicamentos concomitantes, tais como antieméticos, antimicóticos ou antibióticos, que podem prolongar o intervalo QT^{7,9}. Além disso, pacientes com câncer frequentemente apresentam sintomas, tais como náusea, vômito, diarreia e redução da ingestão oral, que podem levar a distúrbios eletrolíticos, que representam risco de prolongamento do intervalo QT^{7,22}.

Os TKIs tiveram importante papel no tratamento de várias malignidades nos últimos anos, trazendo uma significativa melhora na evolução dos pacientes¹. O uso de pequenas moléculas de inibidores da tirosina quinase-receptores do fator de crescimento vascular endotelial (VEGFr-TKIs) mostrou aumento do risco e da incidência de eventos adversos fatais (EAFs) em pacientes tratados para câncer. Comparada a 0,7% para os controles, a incidência de EAFs associada ao uso de VEGFr-TKIs foi de 1,5%. Toxicidade cardíaca é a segunda causa mais comum de EAFs¹. O uso de TKIs na última década revelou um novo espectro de efeitos adversos pró-arritmogênicos, sendo o prolongamento do intervalo QT um dos mais importantes^{7,9}. O prolongamento do intervalo QT foi relatado em vários estudos utilizando terapia molecular alvo-dirigida, tendo o prolongamento do intervalo QT chamado atenção devido ao risco de arritmia cardíaca maligna e morte súbita cardíaca²³.

Prolongamento do intervalo QT foi associado com vários TKIs dirigidos a múltiplos alvos, tais como sunitinibe, vandetanibe e nilotinibe^{7,9,10,24}. Alguns estudos clínicos relatam que 2% (11/558) dos pacientes que receberam pazopanibe apresentaram prolongamento do intervalo QT. *Torsade de pointes* foi relatada em menos de 1% (2/977) daqueles recebendo pazopanibe em estudos com monoterapia. Em um ensaio clínico randomizado, 3 de 290 pacientes em uso de pazopanibe apresentaram valores pós-basais de QTc entre 500 e 549 ms. Nenhum dos pacientes recebendo placebo apresentou valores pós-basais de QTc maiores do que ou iguais a 500 msec²⁵. A despeito desses achados, French e cols.²⁶ conduziram uma série de experimentos

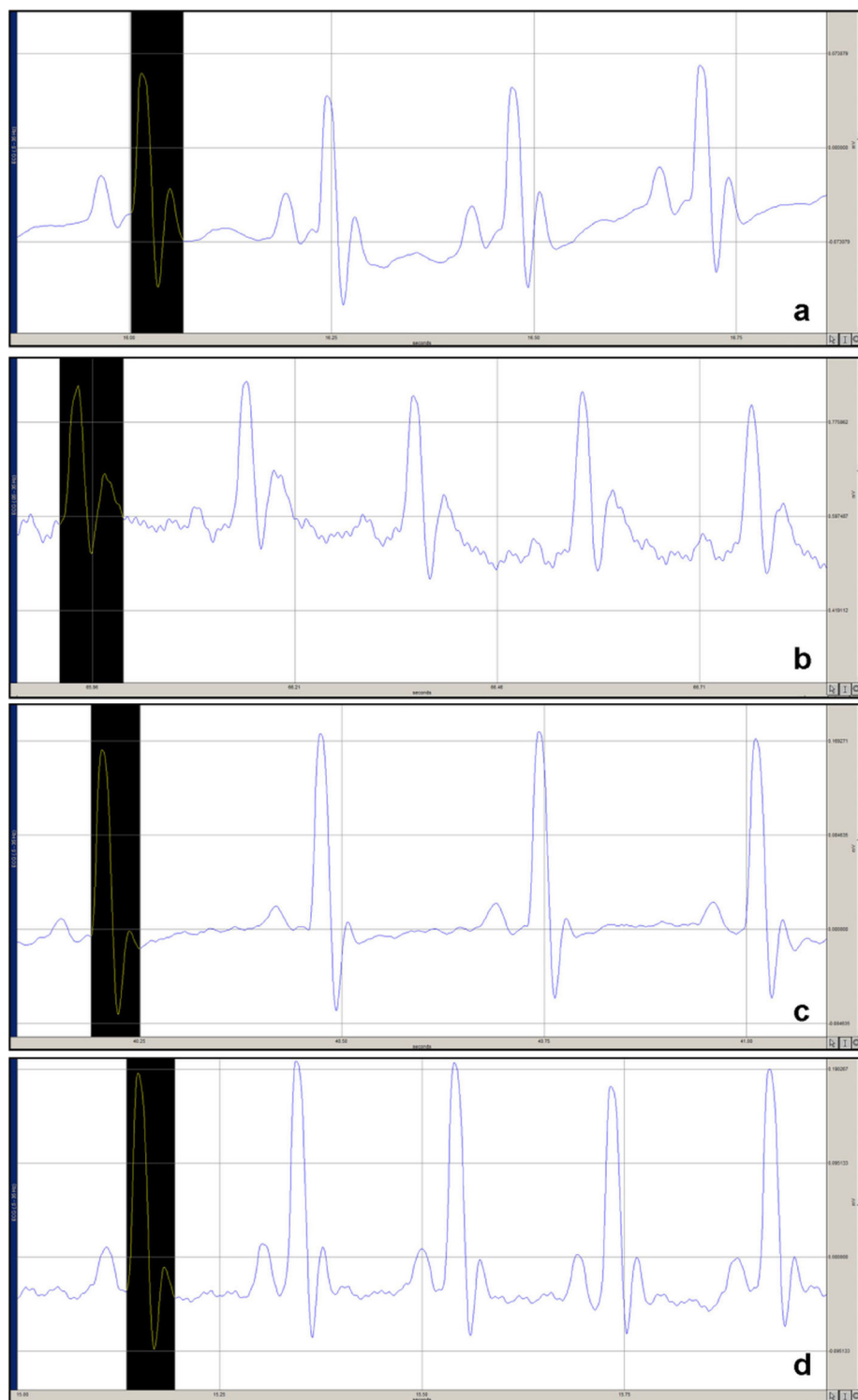


Figura 1 – a) ECG do grupo normal de ratos que receberam apenas solução salina sem pazopanibe (PZP); b,c,d) Alterações do ECG em ratos que receberam solução salina, metoprolol e diltiazem 3 horas após a administração de PZP; b) Prolongamento do intervalo QT no grupo controle de ratos que receberam apenas solução salina após a administração de PZP; c) Encurtamento do intervalo QT no grupo PZP+metoprolol; d) Encurtamento do intervalo QT no grupo PZP+diltiazem. Os intervalos QT são mostrados nas áreas negras.

Tabela 2 – Valores dos intervalos QTc em todos os grupos

Grupos	QTc (ms)	Frequência cardíaca (bpm)	Duração da onda T (ms)	Duração do QT (ms)
Grupo normal	99,93 ± 3,62	266 ± 21,69	28,33 ± 1,21	60,83 ± 0,98
PZP+SP (controle)	131,23 ± 12,21 [”]	231,33 ± 67,95	47 ± 4,09 [”]	85 ± 9,33 [”]
PZP+metoprolol	89,36 ± 3,61 ^{††}	164,67 ± 27,04 [†]	29,33 ± 2,73 ^{††}	64 ± 0,89 ^{††}
PZP+diltiazem	88,86 ± 4,04 ^{††}	176,67 ± 9,30 [†]	29,67 ± 1,36 ^{††}	62 ± 1,78 ^{††}

PZP: pazopanibe; SP: solução salina; bpm: batimentos por minuto. [”] $p < 0,001$ grupo controle comparado ao grupo normal, [†] $p < 0,05$ grupo diltiazem ou metoprolol comparado ao grupo controle, ^{††} $p < 0,001$ grupo diltiazem ou metoprolol comparado ao grupo controle.

detalhados examinando a potencial cardiotoxicidade de sunitinibe, sorafenibe e pazopanibe em roedores sob efeito de estresse com dobutamina, e não encontraram qualquer alteração em bioquímica, mitocôndrias, frequência cardíaca, ECG ou ecocardiografia com *strain* radial e circunferencial em monitoramento de 12 horas. Entretanto, em um recente estudo clínico avaliando o efeito de doses orais repetidas de pazopanibe na condução cardíaca de pacientes com tumores sólidos, obtiveram-se concentrações supratrapêuticas com a administração de pazopanibe por 8 dias, o que produziu uma redução dependente da concentração na frequência cardíaca e um prolongamento do intervalo QTc independente da concentração²⁷.

Os betabloqueadores são considerados terapia profilática de primeira linha na SQTL. Conforme as diretrizes atuais, há indicação classe I para o tratamento com betabloqueadores para pacientes com diagnóstico clínico de SQTL^{28,29}. Diferentes betabloqueadores têm eficácia semelhante na prevenção de eventos cardíacos em pacientes com SQTL³⁰. Um outro estudo mostrou que o pré-tratamento com diltiazem e propranolol reduz o prolongamento do intervalo QTc induzido por epinefrina³¹. Um estudo em animais abordou os efeitos benéficos dos bloqueadores de canais de cálcio em insuficiência cardíaca e SQTL³⁰. Além disso, pró-arritmia e prolongamento do intervalo QT foram demonstrados predominantemente com agentes antiarrítmicos classes Ia, Ic e III^{32,33}. Portanto, metoprolol e diltiazem foram selecionados para avaliação no presente estudo³⁴.

O presente estudo avaliou o prolongamento do intervalo QT induzido por pazopanibe em um modelo experimental com ratos. Primeiramente, demonstrou-se prolongamento do intervalo QTc nos ratos tratados apenas com pazopanibe. Três horas após a administração do medicamento, os ratos do grupo controle, que receberam pazopanibe e injeção intraperitoneal de solução salina, apresentaram prolongamento do intervalo QTc, corroborando assim os estudos prévios que mostraram associação entre TKIs e alterações do ECG^{7,9}. Em segundo lugar, este estudo mostrou que o efeito de prolongamento do intervalo QT do pazopanibe pode ser revertido por alguns medicamentos. Os grupos PZP+metoprolol e PZP+diltiazem não apresentaram prolongamento do intervalo QTc quando comparados ao grupo controle-PZP+SP. No entanto, os intervalos QTc dos grupos PZP+metoprolol e PZP+diltiazem foram semelhantes entre si e significativamente mais curtos do que aqueles do grupo controle. Com base nos

resultados do estudo, tanto metoprolol quanto diltiazem foram considerados eficientes para prevenir o efeito de prolongamento do intervalo QT induzido por pazopanibe.

Com frequência, pacientes com câncer necessitam de tratamento com TKIs que prolongam o intervalo QT. Os riscos e os benefícios dessa terapia precisam ser pesados. O tratamento deve ser iniciado com a suspensão do medicamento que precipita a alteração. Fatores de risco subjacentes devem ser avaliados, a administração do medicamento possivelmente precipitante deve ser interrompida, e condições reversíveis, como distúrbios metabólicos, devem ser corrigidos antes do início do medicamento³⁴. O uso concomitante de vários medicamentos que prolongam o intervalo QT deve ser evitado. Os pacientes devem ser orientados quanto ao risco pró-arrítmico. Monitorização periódica com ECG e acompanhamento rigoroso são essenciais para a detecção precoce e tratamento de pacientes de alto risco e com história de prolongamento do intervalo QT, para pacientes em uso de antiarrítmicos, e para indivíduos com doença preexistente relevante, como bradicardia e desequilíbrio eletrolítico³⁵.

Este estudo apresenta limitações. A primeira decorre do fato de se tratar de estudo experimental em ratos. Permanecem à espera de investigação adicional questões como a relevância desses resultados experimentais para seres humanos no contexto clínico e suas implicações terapêuticas. Em segundo lugar, no nosso estudo não se realizou teste de estabilidade ventricular. Devido a essa limitação, os possíveis efeitos profiláticos dos medicamentos com relação à pró-arritmia não podem ser avaliados com base em nossos resultados. Consequentemente, diferentes estudos com modelos específicos de estabilidade ventricular são necessários para que o uso profilático de tais medicamentos seja recomendado.

A redução da toxicidade cardíaca de tais agentes requer melhor conhecimento dos possíveis efeitos colaterais cardíacos do pazopanibe e identificação dos pacientes que correm maior risco. Este estudo avaliou os efeitos do metoprolol e do diltiazem na prevenção do prolongamento do intervalo QT induzido por pazopanibe.

Concluindo, metoprolol e diltiazem encurtaram significativamente o prolongamento do intervalo QT induzido por pazopanibe. Embora metoprolol e diltiazem tenham evitado o prolongamento do intervalo QT, estudos de longo prazo que incluam teste de estabilidade ventricular em diferentes modelos podem fornecer evidência para o uso profilático de tais medicamentos em pacientes de alto risco tratados com pazopanibe.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de financiamento: Akman T, Erbas O, Akman L, Yilmaz AU; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Akman T, Erbas O, Akman L; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante Akman T, Yilmaz AU.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

- Schutz FA, Je Y, Richards CJ, Choueiri TK. Meta-analysis of randomized controlled trials for the incidence and risk of treatment-related mortality in patients with cancer treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol*. 2012;30(8):871-7.
- Hurwitz HI, Dowlati A, Saini S, Savage S, Suttle AB, Gibson DM, et al. Phase I trial of pazopanib in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15(12):4220-7.
- Hutson TE, Davis ID, Machiels JP, De Souza PL, Rottey S, Hong BF, et al. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):475-80.
- Cook KM, Figg WD. Angiogenesis inhibitors: current strategies and future prospects. *CA Cancer J Clin*. 2010;60(4):222-43.
- van Heeckeren WJ, Bhakta S, Ortiz J, Duerk J, Cooney MM, Dowlati A, et al. Promise of new vascular-disrupting agents balanced with cardiac toxicity: is it time for oncologists to get to know their cardiologists? *J Clin Oncol*. 2006;24(10):1485-8.
- Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2000;21(15):1216-31.
- Strevel EL, Ing DJ, Siu LL. Molecularly targeted oncology therapeutics and prolongation of the QT interval. *J Clin Oncol*. 2007;25(22):3362-71.
- Bello CL, Mulay M, Huang X, Patyna S, Dinolfo M, Levine S, et al. Electrocardiographic characterization of the QTc interval in patients with advanced solid tumors: pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of sunitinib. *Clin Cancer Res*. 2009;15(22):7045-52.
- Ederhy S, Cohen A, Dufaitre G, Izzedine H, Massard C, Meuleman C, et al. QT interval prolongation among patients treated with angiogenesis inhibitors. *Target Oncol*. 2009;4(2):89-97.
- Brassard M, Rondeau G. Role of vandetanib in the management of medullary thyroid cancer. *Biologics*. 2012;6:59-66.
- Ou SH, Azada M, Dy J, Stiber JA. Asymptomatic profound sinus bradycardia (heart rate ≤ 45) in non-small cell lung cancer patients treated with crizotinib. *J Thorac Oncol*. 2011;6(12):2135-7.
- The Sicilian gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Circulation*. 1991;84(4):1831-51.
- Ederhy S, Izzedine H, Massard C, Dufaitre G, Spano JP, Milano G, et al. Cardiac side effects of molecular targeted therapies: towards a better dialogue between oncologists and cardiologists. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;80(3):369-79.
- Neyroud N, Tesson F, Denjoy I, Leïbovici M, Donger C, Barhanin J, et al. A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome. *Nat Genet*. 1997;15(2):186-9.
- Goldenberg I, Moss AJ. Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(24):2291-300.
- Khan IA. Clinical and therapeutic aspects of congenital and acquired long QT syndrome. *Am J Med*. 2002;112(1):58-66.
- Priebe L, Beuckelmann DJ. Cell swelling causes the action potential duration to shorten in guinea-pig ventricular myocytes by activating IKATP. *Pflügers Arch*. 1998;436(6):894-8.
- Tomaselli GF, Marbán E. Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure. *Cardiovasc Res*. 1999;42(2):270-83.
- Sanguinetti MC. Dysfunction of delayed rectifier potassium channels in an inherited cardiac arrhythmia. *Ann NY Acad Sci*. 1999;868:406-13.
- McDermott JS, Salmen HJ, Cox BF, Gintant GA. Importance of species selection in arrhythmogenic models of Q-T interval prolongation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(3):938-9.
- Ohtani H, Taninaka C, Hanada E, Kotaki H, Sato H, Sawada Y, Iga T. Comparative pharmacodynamic analysis of Q-T interval prolongation induced by the macrolides clarithromycin, roxithromycin, and azithromycin in rats. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(10):2630-7.
- Yusuf SW, Razeghi P, Yeh ET. The diagnosis and management of cardiovascular disease in cancer patients. *Curr Probl Cardiol*. 2008;33(4):163-96.
- Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, et al. The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res*. 2000;47(2):219-33.
- Rock EP, Goodman V, Jiang JX, Mahjoob K, Verbois SL, Morse D, et al. Food and drug administration drug approval summary: sunitinib malate for the treatment of gastrointestinal stromal tumor and advanced renal cell carcinoma. *Oncologist*. 2007;12(1):107-13.
- Highlights of prescribing information. 2009. Votrient US prescribing information. [Cited in 2014 Jan 10]. Available from: http://us.gsk.com/products/assets/us_votrient.pdf
- French KJ, Coatney RW, Renninger JP, Hu CX, Gales TL, Zhao S, et al. Differences in effects on myocardium and mitochondria by angiogenic inhibitors suggest separate mechanisms of cardiotoxicity. *Toxicol Pathol*. 2010;38(5):691-702.

27. Heath EI, Infante J, Lewis LD, Luu T, Stephenson J, Tan AR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of repeated oral doses of pazopanib on cardiac conduction in patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71(3):565-73.
28. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al.; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society, American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(5):e247-346.
29. Barsheshet A, Dotsenko O, Goldenberg I. Genotype-specific risk stratification and management of patients with long QT syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2013;18(6):499-509.
30. Schwartz PJ. Pharmacological and non-pharmacological management of the congenital long QT syndrome: the rationale. *Pharmacol Ther*. 2011;131(1):171-7.
31. Darbar D, Smith M, Mörike K, Roden DM. Epinephrine-induced changes in serum potassium and cardiac repolarization and effects of pretreatment with propranolol and diltiazem. *Am J Cardiol*. 1996;77(15):1351-5.
32. Redfern WS, Carlsson L, Davis AS, Lynch WG, Mackenzie I, Redfern WS, et al. Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT-interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development. *Cardiovasc Res*. 2003;58(1):32-45.
33. Stanton MS, Prystowsky EN, Fineberg NS, Miles WM, Zipes DP, Heger JJ. Arrhythmogenic effects of antiarrhythmic drugs: a study of 506 patients treated for ventricular tachycardia or fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(1):209-15.
34. Shantsila E, Watson T, Lip GY. Drug-induced QT-interval prolongation and proarrhythmic risk in the treatment of atrial arrhythmias. *Europace*. 2007;9 Suppl 4:iv37-44.
35. Brana I, Tabernero J. Cardiotoxicity. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 7:vii173-9.