

## SUMÁRIO

<b>1. Introdução</b>	página 3
<b>2. Definição de cardiotoxicidade</b>	página 3
<b>3. Insuficiência cardíaca</b>	página 4
3.1. Incidência e agentes mais envolvidos	página 4
3.2. Fisiopatologia	página 5
3.3. Quimioterápicos	página 5
3.3.1. Antraciclina	página 5
3.3.2. Trastuzumabe	página 5
3.3.3. Ciclofosfamida e drogas relacionadas	página 6
3.3.4. Anticorpos monoclonais e inibidores da tirosina-quinase	página 6
3.4. Apresentação clínica	página 6
3.6. Toxicidade por radiação	página 6
3.7. Diagnóstico	página 7
3.7.1. Sinais e sintomas	página 7
3.7.2. Eletrocardiograma	página 7
3.7.3. Biomarcadores	página 7
3.7.4. Métodos de imagem	página 7
3.7.5. Biópsia endomiocárdica	página 7
3.8. Monitoramento da cardiotoxicidade	página 8
3.9. Prevenção da cardiotoxicidade	página 10
3.10. Tratamento da cardiotoxicidade	página 11
<b>4. Isquemia miocárdica</b>	página 12
4.1. Interações dos fármacos cardiovasculares e o câncer	página 13
4.2. Cirurgia de revascularização do miocárdio	página 13
4.3. Cirurgia não cardíaca em pacientes com doença coronariana	página 14
<b>5. Hipertensão arterial sistêmica</b>	página 14
5.1. Incidência e fisiopatologia	página 14
5.2. Manifestações clínicas/diagnóstico	página 15
5.3. Tratamento	página 15
<b>6. Arritmias</b>	página 16
6.1. Incidência e fisiopatologia	página 16
6.2. Manifestações clínicas/diagnóstico	página 17
6.3. Tratamento	página 18

<b>7. Tromboembolismo</b>	.....	página 19
7.1. Incidência	.....	página 19
7.2. Diagnóstico	.....	página 20
7.3. Profilaxia	.....	página 23
7.4. Tratamento	.....	página 23
7.4.1. Trombose venosa profunda	.....	página 23
7.4.2. Tromboembolismo pulmonar	.....	página 24
7.4.3. Contraindicações a trombólise	.....	página 24
7.5. Tratamento em longo prazo	.....	página 25
<b>8. . Quimioterápicos e cardiotoxicidade</b>	.....	página 25
8.1. Antraciclinas	.....	página 25
8.1.1. Epidemiologia	.....	página 25
8.1.2. Fisiopatologia	.....	página 25
8.1.3. Diagnóstico/Monitoramento durante terapia	.....	página 26
8.1.4. Exames de imagem	.....	página 26
8.1.5. Anatomia patológica	.....	página 26
8.1.6. Prevenção e tratamento	.....	página 26
8.1.7. Prognóstico	.....	página 28
8.2. . Alquilantes	.....	página 28
8.3. . Antimetabólitos	.....	página 28
8.4. . Anticorpos monoclonais	.....	página 29
8.5. . Agentes biológicos	.....	página 32
8.6. .Taxanos (paclitaxel/docetaxel)	.....	página 33
8.7. .Inibidores de topoisomerase e epidoflotoxinas	.....	página 34
8.8. .Alcaloides da vinca (vincristina / vinblastina / vinorelbina)	.....	página 35
8.9. .Inibidores da aromatase e moduladores do receptor de estrogênio: anastrozol, letrozol e tamoxifeno	.....	página 35
8.10. .Miscelânea: talidomida, lenalidomida, bleomicina, mitomicina, pentostatina, trióxido de arsênico, bortezomibe	.....	página 35
<b>9. Cardiotoxicidade associado à radioterapia</b>	.....	página 36
<b>10. Avaliação do risco perioperatório no paciente oncológico</b>	.....	página 37
10.1. . Avaliação geral	.....	página 37
10.2. . Avaliação cardiovascular do paciente oncológico	.....	página 37
10.3. .Avaliação respiratória do paciente oncológico	.....	página 38
10.4. .Avaliação da função renal do paciente oncológico	.....	página 38

---

<b>10.5. Avaliação do sistema hematológico</b> .....	página 38
<b>10.5.1. Recomendações para uso de antiagregantes plaquetários antes de operações não cardíacas</b> .....	página 39
<b>10.5.2. Uso de anticoagulantes</b> .....	página 39
<i>10.5.2.1. Anticoagulação e perioperatório</i> .....	página 39
<b>10.6. Manejo anestésico no paciente oncológico</b> .....	página 40
<b>10.6.1. Considerações anestésicas e o intraoperatório</b> .....	página 40
<b>I. Monitorização hemodinâmica</b> .....	página 40
<b>II. Escolha da técnica anestésica</b> .....	página 40
<b>III. Escolha do agente anestésico</b> .....	página 40
<b>IV. Manutenção da temperatura corporal</b> .....	página 41
<b>V. Suporte ventilatório e analgesia no perioperatório</b> .....	página 41
<b>11. Doenças do pericárdio e câncer</b> .....	página 41
<b>11.1. Introdução</b> .....	página 41
<b>11.2. Diagnóstico</b> .....	página 42
<b>11.3. Tratamento</b> .....	página 42
<b>12. Exercício e reabilitação no paciente oncológico</b> .....	página 43
<b>13. Perspectivas</b> .....	página 43
<b>Referências bibliográficas</b> .....	página 44



# I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia

## REALIZAÇÃO

Grupo de Estudos em Insuficiência Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia (GEIC/SBC)

Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

Instituto do Coração – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

## COORDENADOR DE NORMATIZAÇÕES E DIRETRIZES DA SBC

Jadelson Pinheiro de Andrade (BA)

## COORDENADOR GERAL

Roberto Kalil Filho (SP)

## EDITORES

Ludhmila Abrahão Hajjar (SP); Julia Tizue Fukushima (SP); Filomena Regina Barbosa Gomes Galas (SP); Juliano Pinheiro de Almeida (SP); Fernando Bacal (SP); Paulo Gehm Hoff (SP); Maria Del Pilar Stevez Diz (SP); Roberto Jun Arai (SP)

## AUTORES

Roberto Kalil Filho<sup>1,2</sup> (SP), Ludhmila Abrahão Hajjar<sup>1,2</sup> (SP), Fernando Bacal<sup>1</sup> (SP), Paulo Marcelo Gehm Hoff<sup>2</sup> (SP), Maria Del Pilar Stevez Diz<sup>2</sup> (SP), Filomena Regina Barbosa Gomes Galas<sup>1,2</sup> (SP), Júlia Tizue Fukushima<sup>2</sup> (SP), Juliano Pinheiro de Almeida<sup>2</sup> (SP), Rosana Ely Nakamura<sup>1,2</sup> (SP), Thalia Rodrigues Trielli<sup>2</sup> (SP), Cristina Salvadori Bittar<sup>2</sup> (SP), Marília Harumi dos Santos<sup>2</sup> (SP), Flávia Gomes Galdeano<sup>2</sup> (SP), José Otávio da Costa Auler Júnior<sup>1,2</sup> (SP), Anderson Arantes Silvestrini<sup>5</sup> (DF), Aristóteles Alencar<sup>8</sup> (AM), Augusto César de Andrade Mota<sup>9</sup> (BA), Cid Abreu Buarque de Gusmão<sup>2</sup> (SP), Dirceu Rodrigues Almeida<sup>3</sup> (SP), Claudia Marques Simões<sup>2</sup>, Edimar Alcides Bocchi<sup>1</sup> (SP), Enaldo Melo de Lima<sup>11</sup> (MG), Fábio Fernandes<sup>1</sup> (SP), Fábio Serra Silveira<sup>10</sup> (SE), Fábio Vilas-Boas<sup>9</sup> (BA), Luís Beck da Silva Neto<sup>4</sup> (RS), Luis Eduardo Paim Rohde<sup>4</sup> (RS), Marcelo Westerlund Montera<sup>6</sup> (RJ), Márcia Barbosa<sup>12</sup> (MG), Max Senna Mano<sup>2</sup> (SP), Rachel Simões Riechelmann<sup>2</sup> (SP), Roberto Jun Arai<sup>2</sup> (SP), Sílvia M Martins<sup>7</sup> (PE), Sílvia Moreira Ayub Ferreira<sup>1</sup> (SP), Verônica Santos<sup>3</sup> (SP)

## INSTITUIÇÕES

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo<sup>1</sup>;  
Instituto do Câncer do Estado de São Paulo<sup>2</sup>; Instituto de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo<sup>3</sup>; Serviço de Cardiologia do Hospital das Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul<sup>4</sup>;  
Hospital Universitário de Brasília<sup>5</sup>; Centro de Insuficiência Cardíaca, Hospital Pró-Cardíaco<sup>6</sup>; Pronto-Socorro Cardiológico Luiz Tavares, Universidade de Pernambuco<sup>7</sup>; Fundação Centro de Oncologia do Amazonas, Universidade Federal do Amazonas<sup>8</sup>;  
Monte Tabor - Hospital São Rafael, Salvador - BA<sup>9</sup>; Clínica do Coração, Fundação de Beneficência Hospital e Cirurgia, Aracaju - SE<sup>10</sup>;  
Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica – SBOC<sup>11</sup>, Ecocenter Hospital Socor - Belo Horizonte – MG<sup>12</sup>.

Esta diretriz deverá ser citada como: Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz M del P, Galas FRBG, et al.  
I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol 2011; 96(2 supl.1): 1-52.

### Correspondência:

Roberto Kalil Filho

Av. Dr. Arnaldo, 251, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, 10º andar, Cerqueira César, São Paulo-SP, CEP 01246-000

E-mail: roberto.kalil@icesp.org.br



## 1. Introdução

As doenças cardiovasculares nos pacientes com câncer são eventos cada vez mais frequentes, em decorrência de avanços na terapêutica oncológica que resultaram tanto na melhora da qualidade de vida como no aumento da sobrevida dos pacientes<sup>1</sup>. Nas últimas décadas, os progressos no tratamento oncológico resultaram também na maior exposição dos pacientes a fatores de risco cardiovasculares e à quimioterapia com potencial de cardiotoxicidade<sup>2,3</sup>.

Atualmente, observa-se uma mudança no paradigma em relação ao prognóstico do paciente oncológico, que passa a ser visto como um portador de uma doença crônica que ao longo de sua evolução pode apresentar descompensações agudas, como as manifestações cardiovasculares<sup>4</sup>.

A colaboração e a interação das Disciplinas de Cardiologia e Oncologia têm contribuído para reduzir os efeitos adversos cardiovasculares e obter melhores resultados no tratamento do paciente com câncer. Em janeiro de 2009, a Sociedade Internacional de Cardio-Oncologia foi criada, tendo como objetivo unir a Cardiologia e a Oncologia para promover o cuidado adequado ao paciente oncológico<sup>1</sup>. A meta principal dessa fusão é promover a prevenção, o diagnóstico adequado e o tratamento das doenças cardiovasculares nesse grupo de pacientes, permitindo que estejam em condições ideais para receber o tratamento oncológico específico.

A Sociedade Brasileira de Cardiologia e a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, com o objetivo de enfatizar a importância da abordagem racional das complicações cardiovasculares no paciente oncológico, reuniram um grupo de especialistas para investigar novas estratégias e propor recomendações baseadas em evidências e desenvolver o cuidado multidisciplinar que permitirão o manejo adequado dessa categoria crescente de pacientes.

A I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia tem como metas:

- 1) Desmistificar a visão da doença cardíaca como uma barreira ao tratamento efetivo do paciente com câncer.
- 2) Prevenir e reduzir os riscos da cardiotoxicidade do tratamento.
- 3) Promover a interação das duas especialidades (Cardiologia e Oncologia) para obter a melhor estratégia terapêutica para o paciente, considerando riscos e benefícios do tratamento.
- 4) Propor a unificação de terminologias e definições das complicações cardiovasculares no paciente com câncer, com o objetivo de homogeneizar a assistência e a pesquisa.
- 5) Divulgar as evidências disponíveis em relação às complicações cardiovasculares no paciente oncológico.
- 6) Disseminar recomendações práticas para a monitorização da função cardiovascular antes, durante e após o tratamento do paciente.
- 7) Estimular a pesquisa e o conhecimento na área de Cardio-Oncologia.

Seguem as classes de recomendação e níveis de evidência utilizados por esta diretriz.

### Classes de recomendação

**Classe I** - Consenso sobre a indicação do procedimento/tratamento.

**Classe IIa** - Evidências favorecem a indicação do procedimento/tratamento.

**Classe IIb** - Evidências não favorecem a indicação do procedimento/tratamento.

**Classe III** - Não indicado o procedimento/tratamento.

### Níveis de evidência

**A)** Dados obtidos a partir de estudos randomizados ou metanálises de grandes estudos randomizados;

**B)** Dados obtidos de um único ensaio clínico randomizado ou vários estudos não randomizados;

**C)** Dados obtidos de estudos que incluíram uma casuística e dados obtidos do consenso e de opiniões de especialistas.

## 2. Definição de cardiotoxicidade

Uma definição padronizada de cardiotoxicidade é essencial para fins assistenciais e de pesquisa nessa população. Nas últimas duas décadas, as definições de cardiotoxicidade dos ensaios clínicos de oncologia são baseadas nas medidas da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). O Instituto Nacional de Saúde (NIH) define cardiotoxicidade seguindo a FEVE<sup>5</sup>:

**Grau I:** redução assintomática da FEVE entre 10% e 20%

**Grau II:** redução da FEVE abaixo de 20% ou abaixo do normal

**Grau III:** insuficiência cardíaca sintomática

A cardiotoxicidade apresenta-se de forma aguda, subaguda ou crônica<sup>5</sup>. A cardiotoxicidade aguda ou subaguda caracteriza-se por alterações súbitas na repolarização ventricular, alterações no intervalo Q-T, arritmias supraventriculares e ventriculares, síndromes coronarianas agudas, pericardite e miocardite, geralmente observadas desde o início até 14 dias após o término do tratamento<sup>5</sup>. A cardiotoxicidade crônica pode ser diferenciada em dois tipos, de acordo com o início dos sintomas clínicos. O primeiro subtipo ocorre dentro de um ano após o término da quimioterapia, e o segundo ocorre geralmente após um ano do término da quimioterapia. A manifestação mais típica de cardiotoxicidade crônica é a disfunção ventricular sistólica ou diastólica que pode levar a insuficiência cardíaca congestiva até a morte cardiovascular<sup>5,6</sup>.

Além de não contemplar a avaliação clínica, limiares diferentes para a determinação de toxicidade cardiovascular têm sido utilizados, o que dificulta estabelecer a real incidência de cardiotoxicidade ao longo do tempo. Para eliminar essas dificuldades, uma definição comum deve ser estabelecida, e preferencialmente deve incorporar achados clínicos e não só exames complementares.

Na Tabela 1 encontram-se as manifestações clínicas de cardiotoxicidade abordadas nesta Diretriz:

**Tabela 1 – Manifestações clínicas de cardiotoxicidade**

Cardiotoxicidade
Insuficiência cardíaca
Arritmias ventriculares e supraventriculares
Isquemia miocárdica aguda com ou sem supra de ST
Disfunção ventricular esquerda assintomática
Hipertensão arterial sistêmica
Doença pericárdica
Eventos tromboembólicos

Abreviatura: ST: segmento ST do eletrocardiograma.

### 3. Insuficiência cardíaca

#### 3.1 - Incidência e agentes mais envolvidos

Dentre os efeitos adversos dos quimioterápicos no sistema cardiovascular destaca-se, pela sua maior frequência e gravidade, a agressão miocárdica com disfunção ventricular sistólica e insuficiência cardíaca. O aparecimento dessa complicação pode determinar interrupção do tratamento quimioterápico e comprometer a cura ou o adequado controle do câncer<sup>4,7</sup>. É válido ressaltar que a insuficiência cardíaca tem pior prognóstico que muitas neoplasias e pode comprometer seriamente a evolução do paciente em tratamento<sup>8</sup>.

A ocorrência da disfunção ventricular sistólica e diastólica assintomática ou sintomática varia nas séries clínicas entre 5% e 30%, sendo mais frequente em pacientes que se apresentam com os clássicos fatores de risco como: extremos de idade, disfunção ventricular prévia, hipertensão arterial, diabetes, uso de associação de quimioterápicos, radioterapia mediastinal e suscetibilidade genética<sup>9-11</sup>. Cabe ressaltar que os efeitos cardiotoxícos clássicos são cumulativos e têm relação com a dose, a velocidade de infusão, a associação de drogas e as insuficiências hepática e renal. Teoricamente, qualquer quimioterápico tem potencial para causar toxicidade. Na Tabela 2 estão listados os quimioterápicos mais utilizados e com maior potencial para causar cardiotoxicidade.

Na Tabela 3, é proposta uma classificação de cardiotoxicidade, baseada no tipo de alteração histopatológica e na evolução clínica descritas nos pacientes acometidos. Classicamente, estão bem definidos os efeitos tóxicos para os miócitos de fármacos do grupo das antraciclina (cardiotoxicidade tipo I) que são muito utilizados em vários

**Tabela 2 – Principais agentes quimioterápicos utilizados no tratamento do câncer e a incidência de cardiotoxicidade (redução da fração de ejeção e/ou insuficiência cardíaca)**

Agente quimioterápico	Incidência (%) de disfunção ventricular ou insuficiência cardíaca	Frequência de uso
Antraciclina (doxorubicina, epirrubicina, idarrubicina)	5% a 35% dos casos (dose acima de 400 mg/m <sup>2</sup> )	++++
Agentes alquilantes (ciclofosfamida, ifosfamida)	5% a 25% dos casos	++++
Agentes antimicrotúbulos (docetaxel, paclitaxel)	2% a 10% dos casos	+++
<b>Anticorpos monoclonais e inibidores da tirosina-quinase</b>		
Trastuzumabe	2% a 28% dos casos	++
Bevacizumabe	2% a 10% dos casos	++
Sunitinibe	3% a 10% dos casos	++

tipos de neoplasias<sup>3</sup>. A cardiotoxicidade das antraciclina (doxorubicina, epirrubicina e idarrubicina) caracteriza-se por queda na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, ocorre em 5% a 25% dos casos, inicia-se nas primeiras doses, e está relacionada à dose cumulativa, especialmente com doses acima de 400 mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea. Nessa, observa-se dano permanente miocárdico, caracterizado por apoptose dos miócitos, resultando em fibrose e perda da função cardíaca<sup>3</sup>. A toxicidade relacionada à ciclofosfamida, também considerada tipo I, geralmente é aguda ou subaguda, tem relação com a dose, e é irreversível na maioria dos casos. A ciclofosfamida e a ifosfamida estão relacionadas à disfunção ventricular em até 10% a 20% dos casos<sup>4,7</sup>.

O segundo grupo em importância como causa de toxicidade tem como representantes o trastuzumabe e o bevacizumabe (cardiotoxicidade tipo II). O trastuzumabe causa disfunção ventricular em até 28% dos casos. Nessa, ocorre disfunção transitória reversível dos miócitos, sem que haja relação com a dose, resultando em melhor prognóstico<sup>12,13</sup>. O sunitinibe e o bevacizumabe determinam cardiotoxicidade em 3% a 12% dos casos<sup>14</sup>. Merece destaque a constatação pela dosagem de biomarcadores como troponina e BNP (*brain natriuretic peptide*) que a agressão miocárdica com os diferentes quimioterápicos ocorre precocemente e com maior frequência do que aquela reportada pela análise de fração de ejeção reduzida, sinalizando que a ocorrência de cardiotoxicidade

**Tabela 3 – Classificação proposta para cardiomiopatia relacionada à quimioterapia**

Cardiotoxicidade	Protótipo	Relação com dose cumulativa	Achados na biópsia endomiocárdica (microscopia eletrônica)	Reversibilidade
Tipo I	Doxorubicina Ciclofosfamida	Sim	Vacúolos, destruição dos sarcômeros, necrose	Não
Tipo II	Trastuzumabe Sunitinibe Sorafenibe	Não	Aparência benigna ultraestrutural	Sim (maioria dos casos)

deve estar subestimada quando se analisa apenas a queda da fração de ejeção e existem estudos sugerindo que a dosagem dos biomarcadores deve ser empregada para diagnóstico mais precoce da cardiotoxicidade<sup>8</sup>.

### 3.2 - Fisiopatologia

As medicações que determinam lesões irreversíveis têm sido classificadas como agentes tipo I (antraciclina, agentes alquilantes), e aquelas que não determinam destruição celular irreversível, como agentes tipo II (trastuzumabe, sunitinibe, lapatinibe)<sup>1,15</sup>. As manifestações e a fisiopatologia da cardiotoxicidade dependem do tipo do agente.

### 3.3 - Quimioterápicos

#### 3.3.1 - Antraciclina

O protótipo de cardiotoxicidade é a cardiomiopatia relacionada com as antraciclina. Do ponto de vista fisiopatológico, observam-se com a utilização de antraciclina<sup>16-18</sup>: (1) lesão do retículo sarcoplasmático e das mitocôndrias; (2) modificação estrutural e funcional de miofibrilas; (3) perda total ou parcial da matriz intercalada com placas de colágeno no interstício; (4) modificação do acoplamento excitação-contracção e do fluxo do cálcio; (5) apoptose; (6) alterações do metabolismo do ferro; e (7) perda da capacidade de regeneração do músculo cardíaco e de células endoteliais coronarianas<sup>16-18</sup>. Consequentemente, há disfunção e hipertrofia dos miócitos remanescentes. A cardiotoxicidade das antraciclina parece ser distinta de seus efeitos terapêuticos, e tem sido atribuída a alguns efeitos, incluindo apoptose, alterações do metabolismo do ferro, desregulação no metabolismo do cálcio e disfunção mitocondrial. O gatilho comum desses eventos parece estar ligado ao estresse oxidativo causado pela produção de espécies reativas de oxigênio, resultando em fibrose e necrose miocárdica<sup>15</sup>. Algumas observações dão consistência à importância do estresse oxidativo na cardiotoxicidade das antraciclina<sup>15-18</sup>:

- superexpressão da metalotioneína, um antirradical livre, no coração de camundongo transgênico minimiza a injúria induzida pela doxorubicina.

- a inibição da formação do peroxinitrito, um oxidante reativo produzido do óxido nítrico e do superóxido, melhora a função cardíaca de camundongos expostos a doxorubicina.

- o probucol, um forte antioxidante, impede a redução em glutatona peroxidase e reduz a peroxidação lipídica miocárdica associada à doxorubicina em modelo murino.

- o dexrazoxane é um quelante *like-EDTA* que pode impedir o dano por antraciclina por meio da ligação com o ferro, que é o cofator para os radicais livres.

Sabe-se que o dano é maior com dose maior cumulativa<sup>15</sup>. Administrações repetidas das antraciclina podem resultar em lesão dose-dependente dos cardiomiócitos e dano no interstício, associadas com disfunção diastólica precoce e disfunção sistólica tardia, que são observadas tanto em modelos experimentais quanto na prática clínica<sup>15</sup>.

Disfunção diastólica por toxicidade cumulativa dose-dependente pode ser observada com dose cumulativa

equivalente a 200 mg/m<sup>2</sup>, enquanto disfunção sistólica é observada usualmente com doses acima de 400 mg/m<sup>2</sup>, com variabilidade segundo limiar individual<sup>19</sup>. Entretanto, prejuízo na função diastólica foi observado com dose cumulativa de apenas 120 mg/m<sup>2</sup><sup>20</sup>. A ecocardiografia com estresse durante exercício e infusão de dobutamina demonstra que redução do espessamento da parede de ventrículo esquerdo e da reserva contrátil precederam o aparecimento de disfunção sistólica<sup>20</sup>.

Fatores de risco associados com maior chance de toxicidade por antraciclina estão apontados na Tabela 4. Dentre eles, destacam-se cardiopatia prévia, dose cumulativa e velocidade rápida de infusão do fármaco.

Sinais e sintomas de insuficiência cardíaca em geral são manifestações de pacientes com disfunção sistólica, enquanto pacientes com disfunção diastólica geralmente são assintomáticos<sup>7</sup>.

#### 3.3.2 - Trastuzumabe

O trastuzumabe está relacionado à ocorrência de insuficiência cardíaca em até 26% dos pacientes<sup>21,22</sup>. Exerce ainda efeito cardiodepressor, usualmente transitório e reversível. A toxicidade atribuída ao trastuzumabe não é bem esclarecida, mas sabe-se que em parte se deve ao bloqueio do receptor HER2. Os receptores HER2 são fisiologicamente expressos nos miócitos, exercendo funções essenciais de cardioproteção<sup>15</sup>. Dados de estudos experimentais e clínicos indicam a importância da sinalização HER2 no coração normal e sustentam a teoria da relação entre cardiotoxicidade do trastuzumabe e o bloqueio HER2<sup>15,23-26</sup>:

- em modelos animais, a sinalização HER2 é importante para o desenvolvimento cardíaco embrionário e para a proteção de cardiotoxinas potenciais.

- a supressão do gene HER2 em camundongos resulta em cardiomiopatia dilatada. Camundongos com *knockout* do gene HER2 desenvolvem miocardiopatia dilatada e seus cardiomiócitos têm suscetibilidade aumentada a antraciclina.

**Tabela 4 – Fatores de risco para cardiotoxicidade associada às antraciclina**

Fatores de risco	Risco aumentado no caso de
Idade	Menor idade
Sexo	Feminino
Modo de administração	Injeção rápida
Dose cumulativa	Excedendo a dose cumulativa de:
	Daunorrubicina 550-800 mg/m <sup>2</sup>
	Doxorrubicina 400-550 mg/m <sup>2</sup>
	Epirubicina 900-1.000 mg/m <sup>2</sup>
	Idarrubicina 150-225 mg/m <sup>2</sup>
Irradiação mediastinal	Irradiação mediastinal precoce ou concomitante
Doenças cardiovasculares prévias	Hipertensão arterial, doença coronária
Distúrbios eletrolíticos	Hipocalcemia, hipomagnesemia



- o nível sérico do HER2 está aumentado em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva crônica e esse se correlaciona inversamente com a função ventricular.

Assim, dados esses apontamentos, fica evidente que a cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumabe é pelo menos em parte efeito direto do bloqueio HER2<sup>1,26</sup>.

### 3.3.3 - Ciclofosfamida e drogas relacionadas

Necrose hemorrágica, edema intersticial, depósito de fibrina, lesões endoteliais, trombos microvasculares, áreas isquêmicas e bandas de contração são o substrato anatomopatológico para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca aguda relacionada aos agentes alquilantes<sup>20</sup>. Quando doses não fracionadas alcançando 180 mg/kg são administradas, ifosfamida em altas doses também pode determinar importante disfunção de ventrículo esquerdo com incidência de até 17%<sup>20</sup>.

### 3.3.4 - Anticorpos monoclonais e inibidores da tirosina-quinase

Os anticorpos monoclonais estão relacionados à ocorrência de disfunção ventricular esquerda por inibição do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF)<sup>3,27</sup>. O surgimento de disfunção ventricular durante o tratamento ocorre em até 2% dos pacientes. Geralmente, é transitória e reverte após a suspensão do fármaco<sup>27</sup>.

Os inibidores de tirosina-quinase como o sunitinibe e o lapatinibe inibem o fator de crescimento epidérmico e o HER2<sup>28</sup>. A incidência de disfunção ventricular esquerda é baixa, em torno de 1,6%. Na maioria dos casos, a disfunção ventricular é assintomática e reversível, sugerindo cardiotoxicidade tipo II<sup>15,29</sup>.

## 3.4 - Apresentação clínica

Uma das principais e mais temidas complicações do tratamento oncológico é a insuficiência cardíaca (IC). De acordo com diretrizes nacionais e internacionais, a insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica complexa de caráter sistêmico, definida como disfunção cardíaca que ocasiona inadequado suprimento sanguíneo para atender as necessidades metabólicas tissulares<sup>30,31</sup>.

O mecanismo responsável pelos sintomas e sinais clínicos da IC pode ser decorrente de disfunção sistólica, diastólica ou de ambas, acometendo um ou ambos os ventrículos.

A insuficiência cardíaca pode ser classificada em estágios evolutivos<sup>30</sup>:

- Estágio A - Inclui pacientes sob risco de desenvolver insuficiência cardíaca, mas ainda sem doença estrutural perceptível e sem sintomas atribuíveis à insuficiência cardíaca.
- Estágio B - Pacientes que adquiriram lesão estrutural cardíaca, mas ainda sem sintomas atribuíveis à insuficiência cardíaca.
- Estágio C - Pacientes com lesão estrutural cardíaca e sintomas atuais ou progressos de insuficiência cardíaca.
- Estágio D - Pacientes com sintomas refratários ao tratamento convencional, e que requerem intervenções especializadas ou cuidados paliativos.

A IC por cardiotoxicidade geralmente ocorre nos primeiros meses após o ciclo de quimioterapia, podendo ainda ocorrer nas primeiras semanas, e mesmo tardiamente, anos após o tratamento<sup>32</sup>. Porém, quadros agudos podem ocorrer ainda durante o tratamento, especialmente em indivíduos com fatores de risco ou quando doses acumuladas mais elevadas são utilizadas<sup>32</sup>.

O principal sintoma que leva o paciente a procurar atendimento é a dispnéia. As presenças de ortopneia e de dispnéia paroxística noturna também favorecem o diagnóstico de IC. Outros sintomas incluem cansaço, fadiga e sintomas digestivos, como anorexia, distensão abdominal e diarreia (em casos de isquemia ou congestão visceral).

Deve-se proceder a um cuidadoso exame físico, avaliando sinais que indiquem pressões de enchimento de ventrículo esquerdo (VE) aumentadas, congestão pulmonar e sistêmica e sinais de baixo débito cardíaco. Entre os sinais de exame físico, aqueles com maior especificidade para IC são a presença de terceira bulha e a turgência jugular. Entretanto, a sensibilidade desses sinais é baixa e sua ausência não exclui o diagnóstico de IC. Outros sinais observados incluem edema de membros inferiores, hepatomegalia, ascite e taquicardia. Sinais típicos de baixo débito cardíaco incluem hipotensão arterial, alterações do nível de consciência, oligúria, pulso filiforme e extremidades frias. Derrame pleural é comum em pacientes com IC descompensada<sup>30</sup>.

## 3.5 - Toxicidade por quimioterápicos

A toxicidade cardiovascular pode ser verificada em eventos pré-clínicos e clínicos. A cardiotoxicidade pré-clínica pode ser detectada por técnicas bioquímicas (dosagem de troponina ou de BNP) ou histopatológicas (biópsia endomiocárdica)<sup>12</sup>. Já a cardiotoxicidade clínica pode se manifestar de diversas formas.

Uma das mais acuradas definições de cardiotoxicidade é a formulada pelo Comitê de Revisão e Avaliação dos Estudos Clínicos de Trastuzumabe<sup>12,33</sup>. De acordo com essa classificação, a cardiotoxicidade associada a quimioterápicos pode se apresentar como uma das seguintes formas clínicas: 1) miocardiopatia com redução da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), quer seja global, quer segmentar, acometendo mais gravemente o septo interventricular; 2) sintomas associados à IC; 3) sinais associados à IC, tais como B3, taquicardia ou ambos; 4) redução na FEVE em comparação com a basal, de pelo menos 5% até menos de 55%, com sinais ou sintomas de IC concomitantes, ou redução na FEVE na faixa de pelo menos 10% até menos de 55%, sem sinais ou sintomas concomitantes. Qualquer um dos quatro critérios é suficiente para confirmar o diagnóstico de cardiotoxicidade. Os eventos podem ainda ser classificados de acordo com a classificação da *New York Heart Association* (NYHA). Essa definição não inclui dano cardiovascular subclínico que pode ocorrer precocemente em resposta a alguns agentes quimioterápicos. Portanto, não temos até hoje ainda uma classificação ideal.

## 3.6 - Toxicidade por radiação

Radiação externa sobre o tórax se associa a dano cardiovascular, incluindo insuficiência cardíaca<sup>34</sup>. O espectro

das alterações inclui pericardite crônica, derrame pericárdico, pericardite constrictiva, miocardiopatia restritiva, disfunção sistólica, doença valvar, alterações do sistema de condução e doença coronariana acelerada<sup>35</sup>.

Ocorrência e manifestações da doença cardíaca relacionada à radiação dependem especialmente da dose de radiação, do volume do coração exposto e de técnicas específicas de aplicação<sup>34</sup>.

O espectro da cardiopatia induzida por radioterapia inclui disfunção sistólica, diastólica e miocardiopatia restritiva<sup>34</sup>. O mecanismo fisiopatológico subjacente predominante é a doença isquêmica de pequenos vasos e fibrose. Miocardiopatia restritiva pode ser difícil de diferenciar de pericardite constrictiva, e ambas podem estar presentes no mesmo paciente.

Doença valvar é comum, mas frequentemente não é grave. De qualquer forma, pode contribuir para morbidade substancial que acompanha o coração irradiado. As lesões mais comuns são insuficiência tricúspide, insuficiência mitral e insuficiência aórtica, que em alguns casos podem ser a causa da insuficiência cardíaca<sup>36</sup>.

### 3.7 - Diagnóstico

A avaliação inicial dos pacientes oncológicos submetidos a quimioterapia cardiotoxicidade tem como objetivos: excluir pacientes com evidências clínicas, laboratorial e radiológica de insuficiência cardíaca congestiva (IC) antes do início do tratamento quimioterápico, identificar pacientes com redução da fração de ejeção, associada a sintomas ou não, durante a quimioterapia<sup>37</sup>. É fundamental diagnosticar IC para evitar piora na qualidade de vida e aumento do risco de mortalidade dos pacientes.

#### 3.7.1 - Sinais e sintomas

Os sinais e sintomas de insuficiência cardíaca são importantes para o diagnóstico. No entanto, muitas vezes podem ser semelhantes às complicações do próprio câncer<sup>38</sup>. Para o diagnóstico da miocardiopatia associada à quimioterapia, é importante definir a classe e o quimioterápico utilizado, sua dose cumulativa, o uso prévio de outros quimioterápicos cardiotóxicos, e a presença de outros fatores de risco cardiovasculares<sup>38</sup>. São fatores de risco para cardiotoxicidade de quimioterápicos: hipertensão, idade maior que 60 anos, disfunção do ventrículo esquerdo prévia, irradiação torácica prévia<sup>39</sup>.

#### 3.7.2 - Eletrocardiograma

O eletrocardiograma é realizado rotineiramente na avaliação do paciente com fatores de risco para cardiotoxicidade. Na insuficiência cardíaca, pode demonstrar baixa voltagem, bloqueio do ramo direito ou esquerdo, sobrecargas ventriculares e arritmias. É utilizado, também, para excluir distúrbios de condução, prolongamento do QT, anormalidades de repolarização ventricular<sup>40,41</sup>. A detecção de arritmias ventriculares e supraventriculares, como a fibrilação atrial, deve alertar o clínico para a presença de lesão estrutural cardíaca.

#### 3.7.3 - Biomarcadores

A utilização de biomarcadores cardioespecíficos vem sendo apontada como ferramenta útil na identificação precoce de lesão cardíaca por quimioterápicos e seguimento dos pacientes oncológicos<sup>42</sup>. Estudos demonstram que a troponina pode representar um marcador sensível e específico de injúria miocárdica nos pacientes em uso de doses elevadas de quimioterápicos cardiotoxicos<sup>43,44</sup>. Ela mostrou-se capaz de prever o desenvolvimento de disfunção ventricular, pois, nessa situação, seu nível sérico pode manter-se elevado após um mês do uso de antraciclina<sup>44,45</sup>.

O peptídeo natriurético do tipo B (BNP), liberado em resposta à sobrecarga de pressão, volume e aumento da tensão parietal do ventrículo esquerdo, também é preditor da gravidade da lesão miocárdica<sup>42</sup>. Aumenta mesmo sem sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, o que demonstra alta sensibilidade do BNP em prever cardiotoxicidade<sup>6,46</sup>. No entanto, poucos ensaios avaliaram o uso do BNP como *screening* inicial<sup>46</sup>.

#### 3.7.4 - Métodos de imagem

São necessárias a avaliação e a quantificação da função ventricular por métodos de imagem antes do início da quimioterapia cardiotoxicidade. Essa mensuração deve ser feita por meio do ecodopplercardiograma ou da ventriculografia radioisotópica<sup>47</sup>. O método escolhido deve ser mantido por todo o seguimento. Quando encontrados valores da FE < 50%, não se recomenda iniciar drogas com alto potencial de cardiotoxicidade, sendo adequado discutir com o oncologista a possibilidade de indicar esquema quimioterápico com menor risco cardiovascular.

O ecocardiograma tem sido a opção mais utilizada pelo baixo custo, fácil acesso e caráter não invasivo<sup>47</sup>. Além disso, permite avaliar não só a função sistólica, como a função diastólica, as valvas cardíacas e o pericárdio. Fatores relacionados ao próprio paciente, como janela acústica inadequada, e também ao examinador (variações intra e interobservador) são considerados limitações da técnica, optando-se pela ventriculografia radioisotópica em algumas situações. Novas técnicas como o *Doppler* tecidual, o *strain rate* e variantes têm sido agregadas, fornecendo subsídios para detecção precoce de disfunção ventricular esquerda<sup>48,49</sup>.

A ventriculografia radioisotópica pode ser superior ao ecocardiograma em pacientes obesos, ou submetidos a cirurgias ou a irradiação torácica prévia. A ressonância nuclear magnética apresenta alta sensibilidade para avaliar o volume e a função do ventrículo esquerdo. Além disso, estuda outras estruturas cardíacas como valvas, vasos e pericárdio, além de poder avaliar possíveis mecanismos de disfunção miocárdica como isquemia e miocardite<sup>50</sup>. Entretanto, é de alto custo e não está amplamente disponível, sendo hoje utilizada como alternativa ou em ambientes de pesquisa.

#### 3.7.5 - Biópsia endomiocárdica

A biópsia é um método altamente sensível e específico na detecção da cardiomiopatia induzida por antraciclina, mostrando alteração irreversível da arquitetura celular.<sup>51</sup> No

entanto, seu uso tem sido desencorajado, não só por seu caráter invasivo e pelos riscos associados, mas também pela alta acurácia obtida pelos métodos de imagem na avaliação da função cardiovascular.

### 3.8 - Monitoramento da cardiotoxicidade

A avaliação cardiológica basal de pacientes que irão se submeter a terapias potencialmente cardiotoxícas deve inicialmente incorporar a realização de anamnese e exame físico, focados para a área cardiovascular, um eletrocardiograma de 12 derivações em repouso e avaliação basal da função ventricular esquerda pela ecocardiografia preferencialmente ou pela ventriculografia radioisotópica<sup>52-54</sup>.

O monitoramento de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca é aspecto fundamental do manejo de pacientes que se submetem a terapia oncológica cardiotoxíca. Atenção especial deve ser dada às manifestações clínicas precoces de toxicidade, que embora ocorram raramente, podem se apresentar como quadro clínico de miocardite aguda fulminante e/ou arritmias ventriculares graves<sup>1,55</sup>. Como a toxicidade pode se manifestar em qualquer momento após o uso de quimioterápicos, até mesmo vários anos após a finalização do tratamento, faz-se necessária vigilância contínua das manifestações clínicas da síndrome, com avaliação de sintomas pouco específicos como cansaço, fadiga e limitação funcional para as atividades do dia a dia<sup>56</sup>.

Na Tabela 5, sugerimos monitoramento por eletrocardiograma (ECG).

Os métodos amplamente aceitos de avaliação da função ventricular são a ecodopplercardiografia bidimensional e a ventriculografia radioisotópica.<sup>54</sup> Ambos são capazes de detectar alterações basais de função cardíaca, sendo opções adequadas de avaliação inicial. Para o monitoramento de alterações sequenciais de função ventricular, sugere-se que se mantenha o mesmo método de análise durante o acompanhamento, pois as medidas obtidas entre diferentes técnicas não são intercambiáveis. O monitoramento periódico da cardiotoxicidade durante os ciclos de infusão é estratégia essencial para prevenir lesões miocárdicas graves e irreversíveis, embora não existam estudos prospectivos

randomizados que tenham testado tal conduta. A Tabela 6 ilustra uma sugestão de periodicidade do monitoramento de cardiotoxicidade tradicionalmente relacionada ao uso de antraciclinas<sup>1</sup>. De forma geral, podemos classificar os métodos de monitoramento entre aqueles que identificam lesão funcional global do coração (avaliada tradicionalmente pela fração de ejeção de ventrículo esquerdo [FEVE]) e aqueles que buscam identificar lesão precoce do cardiomiócito (avaliada por biomarcadores).

Diversas diretrizes internacionais recomendam a avaliação da FEVE em diferentes momentos do tratamento: (I) antes do início de terapia antineoplásica potencialmente cardiotoxíca, (II) depois da administração de metade da dose total cumulativa ou após doses específicas de antraciclinas ou equivalentes, e (III) após cada ciclo subsequente de quimioterapia<sup>1</sup>. No seguimento, após a finalização do tratamento oncológico, recomenda-se avaliação da FEVE em intervalos variáveis, de acordo com o risco basal de cardiotoxicidade<sup>1</sup>. O comportamento da FEVE no acompanhamento tem importantes implicações terapêuticas. São critérios aceitos e validados para suspensão do tratamento a redução da FEVE maior que 10% e/ou redução para valores absolutos menores que 50%. A utilização desses critérios implicou redução substancial do risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca clínica em diversos estudos observacionais<sup>6,15</sup>. A desvantagem deste tipo de estratégia, entretanto, é a de que o diagnóstico de cardiotoxicidade se estabelece apenas quando a lesão já está estabelecida e, na sua maior parte, é irreversível.

**Tabela 5 – Monitoramento por meio do eletrocardiograma (ECG)**

Classe	Indicação	Nível de evidência
<b>Avaliação clínica (anamnese e exame físico cardiológico)</b>		
I	Basal (incluindo ECG de 12 derivações)	D
I	Periódica e após conclusão da quimioterapia em pacientes com alto risco de cardiotoxicidade (semestral ou anual)	D

**Tabela 6 – Recomendações referentes a monitorização da função cardiovascular antes e durante o tratamento com trastuzumabe<sup>57</sup>**

Classe	Indicação	Nível de evidência
Classe I	Avaliação clínica, em busca de sinais e sintomas de cardiopatia	C
Classe IIa	Análise de risco-benefício antes do início do tratamento em pacientes portadores de fatores de risco para cardiotoxicidade	D
Classe IIa	Terapia com trastuzumabe em pacientes com FEVE < 55% quando os benefícios forem maiores que o risco	C
Classe I	Avaliação periódica dos pacientes em uso de trastuzumabe quanto a sinais e sintomas de ICC	C
Classe I	Avaliação da função ventricular avaliada por meio do ecocardiograma transtorácico (Simpson) ou da ventriculografia radioisotópica (MUGA) antes do início do tratamento com trastuzumabe	C
Classe I	Manutenção do mesmo método complementar durante o tratamento	D
Classe I	Realização de ecocardiograma transtorácico antes do início do tratamento, e após 3 meses, 6 meses e 12 meses	C
Classe I	Realização de ecocardiograma transtorácico se houver modificações do quadro clínico	C
Classe IIa	Realização de ecocardiograma tridimensional ou de ressonância nuclear magnética ou MUGA em casos de limitação do ecocardiograma transtorácico	D

**Quadro 1 – Esquema de monitoramento cardiológico\* para pacientes recebendo antracíclicos ou outros agentes tipo 1 (MD Anderson)**

Dose acumulada de antraciclina (mg/m <sup>2</sup> )**	Antes do tratamento	Durante o tratamento	Ao final do tratamento	Primeiro ano após o tratamento	2º ao 5º ano após o tratamento	> 5º ano após o tratamento
< 200	Sim	Quando clinicamente indicado	Sim	Controle com 1 ano	Controle com 2 anos e 5 anos	Quando clinicamente indicado
200-300	Sim	Após 200 mg/m <sup>2</sup>	Sim	Controle com 6 meses e 1 ano	Controle com 2 anos, 3 anos e 5 anos	Quando clinicamente indicado
300-400	Sim	Após 200, 300, 350 mg/m <sup>2</sup>	Sim	Controle com 6 meses e 1 ano	Controle anual	Controle a cada 2 anos
> 400	Sim	Após 200, 300, 350 e 400 mg/m <sup>2</sup>	Sim	Controle com 3 meses, 6 meses e 1 ano	Controle anual	Controle anual

\* Monitoramento cardíaco inclui: consulta cardiológica, avaliação da função ventricular e dosagens de troponina (esta última apenas durante o tratamento quimioterápico); \*\* As doses cumulativas são referentes à doxorubicina; para o mitoxantrone, multiplica-se a dose por 0,2, para a epirubicina e as preparações lipossomais, multiplica-se a dose por 1,5.

A monitorização da função ventricular esquerda após o uso de trastuzumabe merece considerações especiais, uma vez que a disfunção cardíaca é na maioria das vezes reversível com o uso desse quimioterápico<sup>13</sup>. As Tabelas 6 e 7 ilustram protocolo de monitorização para avaliação da FEVE de pacientes em tratamento com trastuzumabe, adaptado das recomendações do *United Kingdom National Cancer Research Institute*<sup>57</sup>. Mesmo em pacientes que tenham tido queda substancial da FEVE (para valores absolutos menores que 44% ou valores entre 45%-49%, porém com redução de mais de 10% em relação aos valores basais), deve-se reavaliar a função cardíaca três semanas após suspensão do trastuzumabe e o início de tratamento farmacológico para disfunção miocárdica. Se nessa reavaliação houver recuperação parcial ou total da FEVE, pode-se reiniciar o uso de trastuzumabe<sup>57</sup>.

O uso de biomarcadores para identificação de cardiotoxicidade é estratégia atrativa, pois permite identificar dano precoce e subclínico, proporcionando janela terapêutica para o uso de medidas potencialmente cardioprotetoras, além de acompanhamento clínico

intensivo, incluindo rastreamento ativo de disfunção ventricular. Os biomarcadores mais testados nesse contexto são as troponinas e os peptídeos natriuréticos<sup>1</sup> (Tabela 8).

As troponinas são proteínas do aparato contrátil muscular que regulam a formação do complexo actina-miosina. As subunidades T e I das troponinas cardíacas (cTnT e CTnI) são marcadores relativamente sensíveis e específicos de lesão do cardiomiócito. A cinética de liberação das troponinas associada à cardiotoxicidade de quimioterápicos difere em parte daquela observada na síndrome coronariana aguda, podendo se prolongar até um mês após a infusão<sup>6</sup>. Estudos que avaliaram o valor prognóstico da mensuração das troponinas após o uso de quimioterápicos cardiotoxícos não são consensuais<sup>55</sup>. Na maioria deles, entretanto, observa-se que aproximadamente um terço dos pacientes apresenta elevação de troponinas<sup>56,58</sup>. De forma geral, a determinação de troponinas foi capaz de prever com razoável acurácia o surgimento de insuficiência cardíaca clinicamente manifesta e a gravidade da disfunção ventricular esquerda<sup>58</sup>. Mais importante, entre os pacientes que têm elevação desse

**Tabela 7 – Recomendações do seguimento dos pacientes durante o tratamento com trastuzumabe<sup>57</sup>**

Classe	Indicação	Nível de evidência
Classe I	Manutenção do tratamento em pacientes assintomáticos com FEVE normal que não apresentam redução da FEVE	C
Classe I	Manutenção do tratamento em pacientes assintomáticos com queda da FEVE > 10% mas ainda com valor dentro da normalidade. Recomenda-se repetir ecocardiograma em 4 semanas	C
Classe I	Manutenção do tratamento em pacientes assintomáticos com queda da FEVE entre 10% e 15% mas ainda com valor acima de 40%. Recomenda-se iniciar terapia com betabloqueador e IECA e repetir ecocardiograma em 2 a 4 semanas. Se não houver recuperação da função, recomenda-se suspender o trastuzumabe	C
Classe I	Interrupção do tratamento em pacientes assintomáticos com queda da FEVE > 15% ou FEVE < 30%. Recomenda-se terapia com betabloqueador e IECA e repetir ecocardiograma em 2-4 semanas. Se a FEVE não melhorar, manter terapia suspensa. Se a FEVE estiver acima de 45%, pode se reiniciar o trastuzumabe	C
Classe I	Pacientes sintomáticos com queda da FEVE > 10%, mas ainda com valor dentro da normalidade, podem ter seu tratamento continuado. Recomenda-se terapia com IECA e betabloqueador e repetir ecocardiograma em 2 a 4 semanas. Se a FEVE permanecer estável ou melhorar, a terapia deve ser mantida. Se houver queda, o trastuzumabe deve ser suspenso	C
Classe I	Interrupção do tratamento em pacientes sintomáticos com queda da FEVE > 15%	C

marcador, aqueles em que a elevação persiste por mais de um mês após o uso do quimioterápico têm probabilidade de 85% de apresentar evento cardíaco maior no seguimento<sup>58</sup>. Por sua vez, troponinas persistentemente indetectáveis têm alto valor preditivo negativo, identificando subgrupo de pacientes de muito baixo risco de cardiotoxicidade futura. Não existe consenso em que intervalos a mensuração de troponina deve ser realizada nesse cenário, embora a maioria dos estudos tenha realizado dosagens sequenciais precoces e alguns protocolos incluam dosagem após um mês da finalização da quimioterapia. Troponina também parece ser capaz de identificar aqueles pacientes com risco de cardiotoxicidade por trastuzumabe, além de predizer aqueles que não terão reversibilidade de disfunção ventricular após seu uso<sup>59</sup>.

Os peptídeos natriuréticos (tipo B [BNP] e o fragmento aminoterminal de seu precursor [NT-pró-BNP]) são produzidos pelos ventrículos e são marcadores de sobrecarga de pressão. Diversos estudos de pequeno porte avaliaram sua dosagem em pacientes em uso de quimioterápicos cardiotoxícos, indicando correlação razoável com outros marcadores de disfunção miocárdica. Entretanto, poucos estudos buscaram determinar o valor preditivo dos peptídeos natriuréticos para detecção de disfunção miocárdica futura. Além disso, a indefinição de pontos de corte amplamente aplicáveis e a grande variabilidade na sua mensuração ainda limitam as implicações práticas de sua dosagem no contexto da cardiotoxicidade no tratamento oncológico<sup>60</sup> (tabela 8).

### 3.9 - Prevenção da cardiotoxicidade

A prevenção da miocardiopatia por antraciclinas passa pelo reconhecimento dos seus fatores de risco. Dentre eles estão: cardiopatia isquêmica, disfunção ventricular, doença valvular, hipertensão não controlada e arritmias, dose cumulativa

de antraciclina superior a 550 mg/m<sup>2</sup>, extremos de idade, radioterapia concomitante do mediastino, diabetes, obesidade e combinação com outras drogas, como o trastuzumabe<sup>7</sup>.

O reconhecimento de indivíduos em risco e a prevenção da disfunção ventricular esquerda assintomática e insuficiência cardíaca clínica são, portanto, importantes objetivos no manejo desses pacientes.

As recomendações para embasar condutas nesse contexto clínico têm sido baseadas em estudos pequenos, uma vez que recomendações de diretrizes internacionais são ainda escassas. No entanto, alguns estudos merecem destaque pelos seus achados. Cardinale et al.<sup>61</sup> selecionaram pacientes com elevação de Troponina I logo após quimioterapia em altas doses e evidenciaram que o uso de enalapril, com dose alvo de 20 mg/dia, usado por pelo menos um ano, preveniu o surgimento de disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca. Enquanto houve 43% de incidência de disfunção ventricular (definida como queda superior a 10% na fração de ejeção) nos controles, não houve relato de disfunção ventricular no grupo com enalapril. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) são eficazes nesse contexto por atuar no remodelamento ventricular e no antagonismo neuro-humoral da insuficiência cardíaca (Tabela 9).

Alguns estudos experimentais demonstraram que o uso profilático de carvedilol previne a cardiomiopatia induzida pelas antraciclinas<sup>62</sup>. Estudos clínicos testando a eficácia de carvedilol na prevenção de miocardiopatia induzida por antraciclinas ainda são escassos. Um estudo alocou 25 pacientes com quimioterapia planejada para receberem carvedilol 12,5 mg/dia ou placebo por seis meses<sup>63</sup>, evidenciando relevante proteção da miocardiopatia no grupo tratado. O uso de betabloqueadores também foi avaliado em uma coorte de pacientes de 201 pacientes com

**Tabela 8 – Monitoramento por meio de biomarcadores**

Classe	Indicação	Nível de evidência
Ila	Dosagem precoce de troponinas (0h, 24h, 72h após cada ciclo) e BNP (ou NT-ProBNP) para pacientes de alto risco para cardiotoxicidade	B
Ila	Dosagem tardia de troponinas e BNP (ou NT-ProBNP) – 1 mês após o ciclo	C
IIb	Dosagem de peptídeos natriuréticos para seguimento ambulatorial de cardiotoxicidade	C

**Tabela 9 – Recomendações para o uso de agentes cardioprotetores para a prevenção da miocardiopatia associada a antraciclinas**

Classe	Indicação	Nível de evidência
I	Uso de IECA em pacientes com evidências de lesão miocárdica (elevação de troponina I, ou BNP ou alteração ecocardiográfica) logo após quimioterapia	B
Ila	Uso do carvedilol em pacientes com evidências de lesão miocárdica (elevação de troponina I, ou BNP ou alteração de ecocardiografia) logo após quimioterapia	C
Ila	Uso de dexrazoxane pré-quimioterapia para prevenção de insuficiência cardíaca em pacientes de alto risco de cardiotoxicidade	A
III	Uso de agentes cardioprotetores como N-acetilcisteína, coenzima Q10, combinações de vitaminas E e C e N-acetilcisteína ou L-carnitina	C

Abreviaturas: IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BNP: brain natriuretic peptide.

miocardiopatia por antraciclina estabelecida e evidenciou-se de maneira clara que a precocidade do início da terapêutica (IECA e betabloqueadores) foi fator determinante no sucesso da recuperação da função ventricular, o que contribui para o racional do uso de betabloqueadores na prevenção de miocardiopatia (Tabela 9)<sup>38</sup>.

O uso do dexrazoxane, uma droga com efeitos antioxidantes, tem sido avaliado como potencial indutor de cardioproteção em ensaios clínicos. Uma metanálise de nove estudos clínicos, incluindo um total de 1.403 pacientes, descreve papel protetor do dexrazoxane na insuficiência cardíaca (Risco Relativo (RR) 0,29, IC95% 0,20 to 0,41)<sup>64</sup>.

Supostos agentes cardioprotetores como a N-acetilcisteína, coenzima Q10, combinações de vitaminas E e C e L-arnitina não foram avaliados em estudos clínicos comparativos e algumas séries de casos ou pequenos estudos não indicam cardioproteção<sup>64</sup>.

### 3.10 - Tratamento da cardiotoxicidade

A disfunção ventricular após quimioterapia (QT) tem sido alvo de recentes estudos e de novas pesquisas<sup>65,66</sup>. Esse fato reflete melhora no tratamento do câncer, proporcionando aos pacientes uma longevidade maior, e consequentemente aumentando as potenciais complicações da exposição aos quimioterápicos.

Durante muito tempo, considerou-se que a disfunção ventricular pós-QT fosse uma situação clínica irreversível. Esse conceito se baseava em estudos antigos, nos quais o diagnóstico somente era feito em fases bastante avançadas da afecção. Atualmente, com os fármacos utilizados para insuficiência cardíaca, e com avanços diagnósticos, tornou-se possível identificar a doença em fases mais precoces e até mesmo proporcionar melhora da função ventricular, mesmo quando ela já está instalada.

As drogas que efetivamente mudaram o prognóstico de pacientes com IC são aquelas que podem atuar no processo de remodelamento, proporcionando melhora de função e redução dos diâmetros ventriculares. Nesse contexto, os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores de receptores AT2, betabloqueadores e bloqueadores da aldosterona são drogas de primeira

linha para o tratamento da IC, independentemente da etiologia<sup>67,68</sup>. Uma vez que a discussão em questão é o tratamento da disfunção pós-QT, é racional que esses conceitos sejam extrapolados para essa população em especial (Tabela 10).

Os IECA constituem uma classe de medicamentos com comprovados benefícios na evolução clínica de pacientes com IC, em relação a morbidade, qualidade de vida e mortalidade. Essa afirmação baseia-se em numerosos ensaios randomizados, placebo-controlados, que demonstraram os benefícios dos IECA nos diferentes estágios evolutivos da IC, desde os mais avançados aos moderados, e mesmo na disfunção ventricular sistólica assintomática; portanto, agindo também no processo de prevenção da disfunção ventricular<sup>69,70,71</sup>.

O uso do IECA é indicado nas diferentes etiologias de IC, a partir do diagnóstico da disfunção ventricular, mesmo que os sintomas não estejam instalados ainda. Esse conceito é exatamente o que recomendamos em pacientes submetidos a tratamento quimioterápico. Durante a monitorização periódica desses pacientes, ao detectar sinais de disfunção sistólica e ou diastólica, deve-se introduzir essa classe de medicamentos, na maior dose tolerada. Para pacientes que não podem receber IECA em razão de intolerância, indica-se o uso de bloqueadores do receptor AT2 da angiotensina (BRA), para obtenção do efeito vasodilatador e de bloqueio neuro-hormonal (Tabela 10).

A introdução dos betabloqueadores no tratamento farmacológico da IC constitui um dos maiores avanços dos últimos anos no manejo clínico dessa doença. Seu uso tem sido fundamentado na atenuação da hiperatividade simpática aumentada na IC, que contribui para a progressão da disfunção miocárdica. Seus efeitos benéficos incluem inibição da cardiotoxicidade das catecolaminas, redução do consumo energético pelo miocárdio e melhora do relaxamento diastólico. Além disso, inibe a vasoconstrição periférica, reduz a frequência cardíaca, atua no remodelamento ventricular, e exerce efeitos anti-hipertensivos, antianginosos, antiarrítmicos e antiproliferativos.

Existem três betabloqueadores disponíveis para o tratamento da IC com efetividade comprovada: metoprolol, bisoprolol e carvedilol. Esses seriam os medicamentos a serem

**Tabela 10 – Recomendações para o tratamento da IC pós-QT**

Classe	Indicação	Nível de evidência
I	Uso de IECA em pacientes com IC e disfunção sistólica assintomática ou sintomática, na maior dose tolerada	C
IIa	Uso de IECA em pacientes com aparecimento de disfunção diastólica durante ou após tratamento quimioterápico	C
I	Os BRA devem ser recomendados a pacientes portadores de IC intolerantes aos inibidores da ECA	C
I	Uso de betabloqueadores (carvedilol, metoprolol, bisoprolol) em pacientes com IC e disfunção sistólica assintomática ou sintomática, na maior dose tolerada	C
I	Uso de espironolactona (25 a 50 mg/dia) em pacientes sintomáticos (IC CF II-IV), com disfunção sistólica	C
IIa	Indicação de transplante cardíaco para pacientes com IC refratária, apesar da máxima medicação para IC, com mais de 5 anos de não recidiva da neoplasia após tratamento	C
III	Uso de IECA em pacientes com insuficiência renal, hipercalemia ou hipotensão sintomática	C

Abreviaturas: QT: quimioterapia; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor AT2 da angiotensina; IC: insuficiência cardíaca.

utilizados no tratamento clínico de pacientes com disfunção ventricular sistólica e/ou diastólica após QT<sup>72,73</sup>.

Os betabloqueadores apresentam benefícios clínicos comprovados de melhora da classe funcional, redução da progressão dos sintomas de IC e redução de internação hospitalar, em pacientes com insuficiência cardíaca com disfunção sistólica, classe funcional I a IV da NYHA<sup>74,75,76,77-81</sup>. Quando associados com IECA ou com BRA, os betabloqueadores apresentam atuação terapêutica no aumento da sobrevida em longo prazo por redução na mortalidade por insuficiência cardíaca e morte súbita por arritmia ventricular.

Os antagonistas do receptor da aldosterona (espironolactona e eplerenone) também são drogas que se demonstram eficazes na redução da morbidade e mortalidade dos pacientes com disfunção ventricular em classes funcionais II a IV, com efeitos favoráveis também no processo de remodelação ventricular e, portanto, estão indicadas em todos os pacientes com disfunção ventricular sintomática<sup>82-84</sup>. A Tabela 10 traz as evidências do tratamento da IC após QT.

Também é importante discutir que hoje, cada vez mais, se fala da indicação de transplante cardíaco para pacientes com IC avançada, não responsiva ao tratamento clínico otimizado. É sabido que a terapêutica imunossupressora pode predispor ao aumento da incidência de câncer, ou até mesmo induzir recorrência da doença prévia. Assim, é fundamental a discussão conjunta com a oncologia para definição de critério de cura e rastreamento completo para posterior indicação e inclusão do paciente na fila de transplante. A *International Society for Heart and Lung Transplantation* já publicou casos de pacientes com câncer submetidos a transplante, com excelentes resultados<sup>85</sup>.

#### 4. Isquemia miocárdica

Pacientes com câncer atualmente apresentam maior sobrevida em razão dos avanços no diagnóstico e na terapêutica oncológica. Isso resulta em sua exposição a mais fatores de risco de doença aterosclerótica, o que, associado à cardiotoxicidade dos agentes quimioterápicos, resulta em aumento da prevalência e da gravidade da isquemia miocárdica nessa população<sup>86,87</sup>.

Durante o tratamento oncológico, o paciente pode apresentar qualquer forma de doença coronariana, estável ou instável<sup>86-88</sup>. A síndrome coronariana aguda (SCA) resulta da interação entre a lesão aterosclerótica e o sistema hematopoiético, gerando ruptura de uma placa vulnerável ou erosão da placa com formação de um trombo, que pode ocluir a luz vascular parcialmente (angina/infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST) ou totalmente (infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST)<sup>89,90</sup>. A apresentação clínica da doença coronária nos pacientes com câncer é semelhante à observada na população geral. A doença coronariana envolve uma interação entre metabolismo lipídico, inflamação e trombose. O câncer induz um estado pró-trombótico por vários mecanismos, incluindo ativação e agregação plaquetária, como também aumento dos fatores pró-coagulantes. Na população de pacientes com câncer, há uma série de fatores adicionais

que aumentam a gravidade e a incidência de coronariopatia, dentre eles quimioterápicos cardiotoxícos e radioterapia. Dentre os quimioterápicos mais associados à isquemia miocárdica, destacam-se<sup>4,7</sup>:

- antimetabólitos (capecitabina e fluorouracil)
- antimicrotúbulos (paclitaxel e docetaxel)
- anticorpos monoclonais (bevacizumabe)
- inibidores de tirosina-quinase (sorafenibe, sunitinibe)
- alcaloides da vinca (vincristina, vinorelbina)

A maior incidência de trombogênese, coagulopatia e plaquetopenia resulta em peculiaridades no manejo dos pacientes oncológicos<sup>90-92</sup>.

O manejo da doença coronária em pacientes com câncer deve levar em consideração os seguintes aspectos: a) a incidência elevada de cirurgias não cardíacas no paciente com câncer, b) o potencial aumentado da ocorrência de plaquetopenia durante a evolução, c) predisposição a trombose, e d) potencial da interação medicamentosa entre fármacos utilizados no manejo da doença coronária e de quimioterápicos<sup>91,92</sup>.

A seguir são sugeridas as recomendações do manejo da isquemia miocárdica nesses pacientes. O manejo da angina estável e da síndrome coronariana aguda, em geral, segue as recomendações da ACC/AHA e da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)<sup>93,94</sup>. Pontuamos adiante aspectos específicos que devem ser considerados na população oncológica.

**Stents:** o desenvolvimento de *stents* revolucionou o manejo da doença coronariana. Mas deve-se considerar seu potencial trombogênico, especialmente até sua endotelização completa. A terapia antiplaquetária é fundamental para minimizar a probabilidade de trombose aguda do *stent*. Um regime de dupla terapia antiplaquetária com uma tienopiridina (ticlopidina ou clopidogrel) e aspirina é essencial até que o *stent* esteja incorporado ao endotélio, o que no caso dos *stents* convencionais ou de metal dura quatro semanas em pacientes sem uso de quimioterapia<sup>95,96</sup>. Após o término da endotelização, recomendação inibição antiplaquetária com aspirina para evitar trombose tardia. Os *stents* farmacológicos são revestidos com fármacos antiproliferativos (sirolimus, paclitaxel, everolimus, zotarolimus), para minimizar a reestenose intrastent. Esses são atualmente utilizados em múltiplas intervenções e têm endotelização tardia, em torno de um ano ou mais. Recomenda-se manter dupla terapia antiplaquetária por pelo menos um ano após o implante de *stent* revestido<sup>95,96</sup>.

Dados os riscos de trombose relacionada ao *stent*, o benefício dos *stents* farmacológicos no paciente com câncer é bastante discutível. Há poucos dados em relação a esse tópico, a maioria advindos de relatos de casos e opiniões de grandes centros<sup>41,97</sup>. Os *stents* revestidos impõem preocupação adicional no paciente com câncer tanto pelo risco prolongado de trombose quanto pela necessidade imperativa de manutenção da terapia antiplaquetária dupla com aspirina e clopidogrel. O impacto da terapia antineoplásica na re-endotelização do *stent* não foi estudado, e teoricamente poderia expor o paciente a um período ainda mais prolongado de risco trombótico, tanto com *stent* convencional ou farmacológico quanto requerendo terapia antiplaquetária

dupla prolongada. Não há estudos comparando a evolução de pacientes com câncer tratados com *stent* convencional ou farmacológico. Nesses pacientes, além da necessidade da administração prolongada do clopidogrel, há risco aumentado de trombogenicidade de alguns quimioterápicos, como talidomida, cisplatina e lenalidomida<sup>7</sup>. Assim, não há vantagem nesses pacientes de se utilizar *stents* farmacológicos, e alguns autores recomendam que esses devam ser evitados em pacientes com câncer ativo<sup>41,97</sup>. Desse modo, recomendamos como primeira escolha no paciente com câncer a angioplastia com *stent* convencional pelo menor risco de trombose (Tabela 11).

**Plaquetopenia:** as plaquetas são parte fundamental na patogênese da síndrome coronariana aguda. Embora a ocorrência de SCA em pacientes com plaquetopenia seja evento raro na população geral, ela ocorre em 30% dos pacientes com câncer e plaquetopenia<sup>90</sup>. A terapia padrão no tratamento da síndrome coronariana aguda envolve a utilização de ácido acetilsalicílico, clopidogrel, heparina, trombolíticos e intervenção percutânea, como sugerido na Tabela 11. Essa terapia está associada a risco aumentado de sangramento em pacientes com plaquetopenia, e na população em geral, habitualmente a plaquetopenia resulta em contraindicação a essas intervenções<sup>90</sup>. A causa de trombose coronariana em pacientes com plaquetopenia é controversa e multifatorial. Mas o desenvolvimento e as consequências do trombo oclusivo são semelhantes à doença aterosclerótica. Independentemente da trombocitopenia, os pacientes com câncer estão predispostos a trombose coronária porque as plaquetas são maiores, mais aderentes à superfície vascular e produzem micropartículas trombogênicas, promovendo a formação do *plug* hemostático<sup>90</sup>.

Há relatos isolados do uso de agentes antiplaquetários sem efeitos adversos nos pacientes oncológicos com síndrome coronariana aguda e plaquetopenia. As recomendações de se suspender a aspirina com plaquetas abaixo de 50.000/mm<sup>3</sup> não devem ser seguidas em pacientes com câncer e síndrome

coronariana aguda<sup>90,98</sup>. Em um estudo recente retrospectivo, a aspirina demonstrou segurança e reduziu a mortalidade em sete dias em pacientes com câncer e plaquetopenia<sup>90</sup>.

Não há estudos clínicos randomizados e controlados que sejam à base da recomendação para o tratamento da síndrome coronariana aguda nos pacientes com câncer e plaquetopenia. Entretanto, alguns investigadores sugerem o uso da terapia antiplaquetária e anticoagulante nesses pacientes e, se necessário, suporte transfusional de plaquetas, uma vez que não há evidência de aumento de sangramento clinicamente importante<sup>90,98</sup>. O tratamento deve ser individualizado e deve ser pesado o benefício do tratamento em relação ao risco de sangramento, especialmente considerando-se outros fatores predisponentes<sup>99</sup>.

Nos pacientes com plaquetopenia, o acesso radial é preferido na realização do cateterismo, por permitir melhor hemostasia local.

#### 4.1 - Interações dos fármacos cardiovasculares e o câncer

Há muitas interações entre os fármacos utilizados no tratamento da doença coronariana e o câncer. As estatinas são recomendadas no tratamento da doença coronariana<sup>100</sup>. O paclitaxel interfere com a via CYP2C8, envolvida no metabolismo da sinvastatina. Recentemente, tem-se discutido o papel da estatina na angiogênese, como anti-inflamatório, como antitrombogênico e um possível efeito sinérgico com a quimioterapia<sup>101</sup>. Entretanto, essas informações são advindas de relatos e observações sem estudos prospectivos definitivos<sup>101-103</sup>. O prasugrel, uma nova tienopiridina, em um estudo clínico demonstrou aumento da ocorrência de metástases na população com câncer<sup>104</sup>.

#### 4.2 - Cirurgia de revascularização do miocárdio

A cirurgia de revascularização do miocárdio (RM) é opção extremamente importante no tratamento da doença coronária. No paciente oncológico, suas indicações seguem

Tabela 11 – Recomendações para o uso de *stents* e terapia antiplaquetária nos pacientes oncológicos

Classe	Indicação	Nível de evidência
I	Uso do ácido acetilsalicílico em pacientes com doença coronária	A
I	Uso de clopidogrel e ácido acetilsalicílico em associação em pacientes com síndrome coronariana aguda de alto risco ou após angioplastia coronária	A
I	Uso de clopidogrel na dose de ataque de 300 mg/dia e depois mantido na dose de 75 mg/dia, em pacientes com idade até 75 anos de idade	A
I	Uso de clopidogrel sem dose de ataque, na dose de manutenção de 75 mg/dia, em pacientes com idade superior a 75 anos de idade	A
I	Uso de clopidogrel, nos casos de intolerância ou hipersensibilidade a aspirina	C
I	Uso de clopidogrel por pelo menos 4 semanas nos pacientes submetidos a angioplastia com <i>stent</i> convencional e por pelo menos 12 meses com <i>stent</i> farmacológico	B
Ila	Uso de terapia antiplaquetária e/ou anticoagulante em pacientes com síndrome coronariana aguda, mesmo com plaquetopenia	C
Ila	Manutenção da terapia antiplaquetária dupla (ácido acetilsalicílico e clopidogrel) continuamente desde que não haja intolerância ou eventos adversos sérios	C
Ilb	O uso de <i>stents</i> farmacológicos no paciente com câncer	C



as recomendações internacionais gerais<sup>105</sup>. Entretanto, é válido ressaltar que irradiação torácica prévia pode comprometer os resultados cirúrgicos, impondo dificuldade técnica ao cirurgião e comprometimento da cicatrização. Gansera et al.<sup>106</sup> descreveram que a RM nos pacientes com câncer tem resultados semelhantes aos pacientes sem câncer. Nos pacientes com câncer submetidos a cirurgia de RM, deve ser ressaltado o risco de trombose venosa profunda perioperatória, o que impõe a necessidade da implementação de medidas profiláticas nesse grupo em especial<sup>107</sup>. A cirurgia de RM sem circulação extracorpórea pode resultar em menor risco de imunodepressão e de outras complicações nesses pacientes, como coagulopatia e insuficiência renal; entretanto, não há estudos comparativos nessa população.

#### 4.3 - Cirurgia não cardíaca em pacientes com doença coronariana

As recomendações nos pacientes com câncer são semelhantes às utilizadas na população geral<sup>105</sup>. É fundamental ressaltar que os pacientes com câncer com programação de cirurgia oncológica podem apresentar uma síndrome coronariana aguda, como também pacientes portadores de *stent* podem vir a ter a indicação de um procedimento cirúrgico eletivo. Assim, as decisões em relação ao tratamento cardiovascular devem considerar esse fato. Na Tabela 12, citamos as recomendações:

### 5. Hipertensão arterial sistêmica

#### 5.1 - Incidência e fisiopatologia

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA). Associa-se frequentemente a alterações funcionais e/ou estruturais de órgão-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas, com consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais<sup>108</sup>.

A prevalência de HAS nos pacientes com câncer antes da introdução dos inibidores de angiogênese era semelhante à da população adulta em geral, entre 32% e 48%<sup>109</sup>. Assim como nos pacientes sem o diagnóstico de câncer, está associada a eventos agudos, como insuficiência cardíaca (IC), acidente vascular encefálico, crises hipertensivas, síndromes coronarianas agudas e insuficiência renal. Entretanto, com a maior sobrevivência dos pacientes oncológicos, e com o aumento da utilização de quimioterápicos relacionados à hipertensão arterial sistêmica, esta última vem sendo um diagnóstico mais frequente nesses pacientes. Os quimioterápicos mais relacionados à HAS são os inibidores da angiogênese (Tabela 13)<sup>109,110</sup>.

Alguns quimioterápicos que inibem a angiogênese, como bevacizumabe, sunitinibe e sorafenibe, vatalanibe, pazopanibe, mosetamibe, axitinibe e aflibercept agravam ou induzem elevação da pressão arterial. Dessa forma, os pacientes em uso desses quimioterápicos necessitam de estreita observação dos níveis tensionais da pressão arterial sistêmica antes e durante o tratamento.

A cisplatina e a ciclosporina apresentam efeitos nefrotóxicos e hipertensivos. Outras medicações comumente utilizadas durante o tratamento dos pacientes oncológicos, como eritropoetina, corticosteroides e inibidores da ciclooxigenase, também podem elevar a pressão arterial.

Os inibidores da angiogênese estão associados à hipertensão arterial por atuarem em fatores neuro-hormonais, como renina, aldosterona e catecolaminas. A literatura sugere

**Tabela 13 – Incidência de hipertensão arterial sistêmica associada aos inibidores de angiogênese**

Quimioterápico	Incidência
Bevacizumabe	15% – 20%
Sunitinibe	15%
Sorafenibe	17%
Vatalanibe	21%

**Tabela 12 – Recomendações do manejo de pacientes oncológicos com *stents* no perioperatório de cirurgia não cardíaca**

Classe	Indicação	Nível de evidência
I	Adiar o procedimento cirúrgico eletivo por pelo menos 6 semanas e idealmente por 12 semanas após angioplastia com <i>stent</i> convencional por causa do risco aumentado de infarto, morte cardiovascular, trombose do <i>stent</i> e revascularização de emergência	A
I	Adiar o procedimento cirúrgico eletivo por pelo menos 1 ano após angioplastia com <i>stent</i> farmacológico	B
I	Indicar cirurgia eletiva após 14 dias da realização de angioplastia com balão	B
I	Manutenção da terapia antiplaquetária em pacientes com <i>stent</i> coronariano no perioperatório	A
I	Suspensão pré-operatória do ácido acetilsalicílico em pacientes que deverão ser submetidos à cirurgia espinal, ocular, intracraniana, ressecção transuretral da próstata ou a grandes cirurgias reconstrutivas	A
I	Em pacientes de alto risco para trombose de <i>stent</i> cuja terapia antiplaquetária tenha sido suspensa, a realização da operação em hospitais equipados com laboratório de hemodinâmica e a recuperação pós-operatória em unidade de monitorização avançada	B
Ila	Em pacientes portadores de <i>stent</i> , com alto risco para eventos cardiovasculares, heparina/tirofiban estão indicados como ponte antiplaquetária, devendo ser suspensos 12 horas antes da cirurgia	C
III	Anticoagulação com heparina não fracionada ou de baixo peso molecular em substituição à terapia antiplaquetária no perioperatório	B

que esses quimioterápicos inibem a atividade da tirosina-quinase do receptor de crescimento do endotélio vascular, responsável pelo aumento da permeabilidade capilar, produção de óxido nítrico, migração e proliferação das células endoteliais<sup>109-111</sup>. Portanto, resultam em vasoconstrição e retenção de sódio. Recentemente, tem sido descrita rarefação vascular na microcirculação induzida por esses agentes, podendo colaborar com a fisiopatologia da HAS<sup>109-111</sup>.

## 5.2 - Manifestações clínicas/diagnóstico

A hipertensão arterial sistêmica, na maioria dos casos, não resulta em sintomas. É uma doença de curso assintomático; no entanto, quando ocorrem manifestações clínicas, ocasiona complicações, elevando morbimortalidade e piorando a qualidade de vida. Manifesta-se por encefalopatia hipertensiva, acidente vascular encefálico, edema agudo de pulmão, síndromes coronarianas agudas, hipertensão de curso maligno e insuficiência renal. Dessa forma, é mandatório que todo paciente oncológico sempre que entre em contato com qualquer profissional de saúde tenha sua pressão arterial avaliada e documentada em prontuário médico, assim como se deve buscar a manutenção dos níveis pressóricos dentro da faixa de normalidade<sup>108,109</sup>.

O nível da PA considerado adequado no paciente oncológico é semelhante ao utilizado na população adulta. O Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos – *National Cancer Institute* – publicou uma recomendação referente à avaliação de potenciais efeitos adversos durante o tratamento com inibidores da angiogênese, definindo critérios para o diagnóstico de HAS e estratificação de risco. Além disso, utiliza um sistema para classificação dos eventos adversos que leva em conta a gravidade do evento e a intervenção necessária para seu controle, o *Common Toxicity Criteria* (NCI CTC). O objetivo do documento é unificar as informações relacionadas aos inibidores de angiogênese, para identificar terapêutica, doses e grupos de pacientes associados a risco para eventos adversos graves<sup>111</sup>.

Na Tabela 14, abordamos a classificação diagnóstica de HAS baseada nas VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão e na Diretriz do Instituto Nacional do Câncer.

A medição inicial da PA é importante e deve ser realizada com um dispositivo devidamente calibrado de acordo com as recomendações publicadas, incluindo um manguito adequado e com o paciente 5 minutos na posição sentada, antes da medição inicial. A média de um mínimo de duas medições coletadas deve ser usada. O conjunto dessas medidas em duas visitas à clínica é usado para o diagnóstico de hipertensão<sup>111</sup>.

No paciente oncológico em tratamento quimioterápico, além dessas medidas habituais, devem ser realizadas medidas da pressão arterial antes da infusão do medicamento, na metade da infusão, imediatamente após e após uma hora do final da infusão<sup>110</sup>.

Protocolos do NCI recomendam monitorização da PA semanalmente durante o primeiro ciclo de tratamento com inibidores da angiogênese e, em seguida, pelo menos, a cada duas a três semanas durante a duração do tratamento. Após o primeiro ciclo, se a PA estável for alcançada e dependendo das complicações, o cronograma de aferição

da PA pode ser alinhado com as avaliações clínicas de rotina ou monitoramento residencial de PA<sup>109-111</sup>.

É importante solicitar exame de urina para detecção de proteinúria, pois pode ser consequência do uso de inibidores de angiogênese, demonstrando acometimento do endotélio renal<sup>109</sup>.

A prevenção de HAS começa antes do início da terapia antineoplásica, com o oncologista e o cardiologista trabalhando em equipe, identificando o perfil cardiovascular do paciente, para que posteriormente seja decidido sobre abordagem terapêutica (modificações higienodietéticas, seleção de medicamentos, dose administrada durante cada sessão, dose cumulativa, via de administração, combinação de fármacos e sequência de drogas)<sup>33</sup>.

## 5.3 - Tratamento

A literatura médica recomenda que pacientes oncológicos com HAS ou pré-hipertensão ou desenvolvimento dessas durante o tratamento devam ser tratados de acordo com

**Tabela 14 – Diferenças da classificação dos níveis de PA (mmHg) entre as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão e a Diretriz do Instituto Nacional do Câncer – Critérios Comuns de Toxicidade**

Categoria	Classificação das VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão	NCI – CTC v4.0
Ótima	PAS < 120 PAD < 80	-
Normal	PAS 120-129 e/ou PAD 80-84	-
Limitrofe	PAS 130-139 e/ou PAD 85-89	-
Hipertensão	PAS ≥ 140 e/ou PAD ≥ 90	-
Grau 1	PAS 140-159 e/ou PAD 90-99	Pré-hipertensão (PAS 120-139 e/ou PAD 80-89)
Grau 2	PAS 160-179 e/ou PAD 100-109	(PAS 140-159 mmHg ou PAD 90-99 mmHg); intervenção médica indicada; recorrente ou persistente (≥ 24h), aumento sintomático por > 20 mmHg (diastólica) ou > 140/90 mmHg, se anteriormente DLN; monoterapia indicada
Grau 3	PAS ≥ 180 e/ou PAD ≥ 110	(PAS ≥ 160 mmHg ou PAD ≥ 100 mmHg); Necessidade de mais de uma droga ou terapia mais intensa que a anterior
Grau 4	-	Risco de vida (exemplo, crise hipertensiva); intervenção urgente indicada
Grau 5	-	Morte

Abreviaturas: PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; NCI-CTC, National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria; DLN: dentro dos limites normais.

as orientações do JNC7 e VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão<sup>108,109</sup>.

Seguindo as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, as metas de PA nas diferentes categorias de risco a serem alcançadas estão descritas na Tabela 15<sup>108</sup>.

Conforme as considerações de estratificação de risco, as metas devem ser sempre buscadas, pois o controle da hipertensão arterial deve permitir que os pacientes tolerem a dose máxima efetiva de tratamento com quimioterápicos e se beneficiem do controle do crescimento tumoral por um longo período, melhorando a qualidade e a duração da vida.

As modificações higienodietéticas devem ser sempre incentivadas, enfatizando-se a recomendação da dieta hipossódica e de atividade física regular. Entretanto, estratégias não farmacológicas nem sempre são suficientes e adequadas, em razão do comprometimento do *status performace* de muitos pacientes com neoplasia avançada. Assim, nesse grupo, deve-se considerar a intervenção farmacológica precoce<sup>112</sup>.

Todo paciente com HAS estágio 1 ( $\geq 140/90$  mmHg) ou aumento da pressão arterial diastólica em 20 mmHg ou mais deve iniciar terapia anti-hipertensiva. A escolha do anti-hipertensivo deve ser realizada de maneira semelhante à população em geral, respeitando as comorbidades de cada paciente<sup>109,111</sup>.

Em relação à hipertensão relacionada ao uso de inibidores da angiogênese, existem algumas particularidades relacionadas à sua fisiopatologia. Os bloqueadores de canais de cálcio não diidropiridínicos inibem o CYP3A4, via de metabolização desses quimioterápicos, e assim são contraindicados em pacientes em uso de inibidores de

angiogênese<sup>113</sup>. Deve-se optar como primeiro medicamento anti-hipertensivo pelos inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou pelos betabloqueadores, especialmente se houver outro fator de risco cardiovascular. A Tabela 16 resume as recomendações em relação ao tratamento desses pacientes.

## 6. Arritmias

### 6.1 - Incidência e fisiopatologia

A incidência de arritmias no paciente oncológico ainda não está bem determinada e varia de acordo com o quimioterápico utilizado. As arritmias podem ocorrer em diversas circunstâncias situações clínicas, como infecções, distúrbios hidroeletrólíticos, no ambiente pós-operatório e durante o tratamento quimioterápico<sup>114</sup>. O câncer por si só gera um ambiente pró-arritmogênico, independentemente de outros fatores de risco do paciente. Em um estudo de câncer colorretal, a fibrilação atrial ocorreu duas vezes mais nos pacientes com câncer do que no grupo controle<sup>114,115</sup>. Dentre as arritmias do paciente oncológico, a fibrilação atrial é a mais frequente, responsável por significativa morbidade após cirurgia oncológica, havendo relatos de incidência de até 12,6%<sup>116</sup>.

Existe grande dificuldade de estabelecer a relação causal dos eventos arritmicos com cada quimioterápico. Primeiramente, em razão do pequeno número de estudos publicados e administração simultânea de muitas drogas, tornando difícil relacionar droga-efeito. Os quimioterápicos mais conhecidos por causar arritmias são as antraciclina (doxorubicina, epirubicina), os agentes antimicrotúbulos (paclitaxel e docetaxel), os antimetabólitos (5-fluoracil, capecitabina e gemcitabina), os agentes alquilantes (cisplatina e ciclofosfamida), os inibidores da tirosina-quinase (trastuzumabe e cetuximabe), o trióxido de arsênico, a talidomida e a interleucina-2<sup>114</sup>.

Alterações eletrocardiográficas foram registradas em até 38,6% dos pacientes em uso de antraciclina, como alterações no segmento ST, extrasístoles supraventriculares e ventriculares e prolongamento do intervalo QT. Dentre as arritmias relacionadas às antraciclina, a fibrilação atrial é a mais comum, presente em até 2% a 10% dos pacientes<sup>114</sup>. Taquicardia ventricular e fibrilação ventricular são raras. Entretanto, casos de *torsades de pointes* foram descritos em pacientes com hipocalcemia ou hipomagnesemia<sup>117</sup>.

**Tabela 15 – Metas a serem atingidas em conformidade com as características individuais**

Categoria	Considerar
Hipertensos estágios 1 e 2 com risco cardiovascular baixo e médio	< 140/90 mmHg
Hipertensos e comportamento limítrofe com risco cardiovascular alto, muito alto, ou com três ou mais fatores de risco, DM, SM, ou LOA	130/80 mmHg
Hipertensos com insuficiência renal com proteinúria >1,0 g/L	

Abreviaturas: DM: Diabetes melito; SM: síndrome metabólica; LOA: lesões em órgão-alvo, adaptado das DBH VI<sup>108</sup>.

**Tabela 16 – Recomendações do tratamento da hipertensão arterial sistêmica em pacientes oncológicos**

Classe	Indicação	Nível de evidência
I	Início precoce da terapia medicamentosa anti-hipertensiva em pacientes em uso dos inibidores de angiogênese	C
I	Tratamento da HAS no paciente oncológico com IECA e/ou betabloqueador	B
III	Utilização de bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos (diltiazem e verapamil) para HAS associada aos inibidores de angiogênese metabolizados pelo CYP3A4 (Sorafenib/Sunitinib)	B
IIb	Utilização de nifedipina no manejo de HAS associada aos inibidores da angiogênese metabolizados pelo CYP3A4	B

Abreviaturas: HAS: hipertensão arterial sistêmica; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; CYP3A4: isoenzima do citocromo P450.

Com o uso de agentes antimicrotúbulos como o paclitaxel, foram observados bradicardia sinusal em 29% e bloqueio atrioventricular de primeiro grau em 25% dos pacientes. Antimetabólitos como 5-fluoracil podem causar prolongamento do intervalo QT e extrassístoles supraventriculares e ventriculares, porém o mais relatado efeito cardiovascular é o espasmo coronariano causando isquemia miocárdica, propiciando o aparecimento de diversos tipos de arritmias<sup>114</sup>.

A cisplatina está associada à fibrilação atrial e a ocorrência de taquicardias supraventriculares, com incidência de 12% a 32%. A ciclofosfamida pode causar taquicardia supraventricular paroxística, fibrilação atrial, flutter atrial e bradicardia sinusal, sendo a maior parte das arritmias associada à cardiomiopatia pela droga<sup>114</sup>.

Os inibidores da tirosina-quinase também podem causar taquicardia sinusal, fibrilação atrial, porém em uma incidência menor. A interleucina-2 está relacionada a bradicardia, fibrilação atrial, taquicardia supraventricular e taquicardia ventricular. A talidomida pode causar bradicardia em até 27% dos pacientes. O trióxido de arsênico está relacionado a prolongamento do intervalo QT e arritmias ventriculares em até 50% dos pacientes<sup>114,118,119</sup>.

A fisiopatologia relacionada aos distúrbios de ritmo cardíaco difere de acordo com a classe dos quimioterápicos e entre os fármacos da mesma classe. A arritmogênese no paciente com câncer está relacionada a fibrose, inflamação crônica, e a efeitos diretos das drogas no sistema de condução<sup>7</sup>.

## 6.2 - Manifestações clínicas/diagnóstico

O diagnóstico de bradicardia é tipicamente definido como frequência cardíaca (FC) < 60 bpm. Entretanto, vários pacientes são assintomáticos com FC < 50 bpm. Alguns pacientes, no entanto, podem apresentar sintomas associados, tais como fadiga, limitação às atividades físicas, síncope, tontura. Os testes diagnósticos para determinar o tipo de bradicardia incluem eletrocardiograma, *Holter* de 24h e a investigação de distúrbios subjacentes, tais como alterações dos hormônios tireoidianos e dos eletrólitos<sup>7</sup>.

O intervalo QT é medido do início do complexo QRS ao final da onda T correspondendo a despolarização e repolarização ventriculares. Sofre influências anatômicas, neuro-humorais, iônicas e genéticas. O mau funcionamento dos canais iônicos dos miócitos resulta em excesso de íons positivos no intracelular, estendendo a repolarização ventricular, aumentando o intervalo QT<sup>120</sup>.

O diagnóstico do prolongamento do intervalo QT é eletrocardiográfico e a definição do intervalo QT corrigido (QTc) varia na literatura. A fórmula mais usada é  $QTc = QT / (R-R)^{1/2}$ , sendo considerado normal  $QTc \leq 440$  ms nos homens e  $QTc 450$  a  $460$  ms nas mulheres. Aumentos de  $\geq 60$  ms do basal ou  $> 500$  ms após administração de medicação chama a atenção para riscos potenciais de arritmias. Tanto fatores congênitos como adquiridos podem ser responsáveis por prolongamento do QT. Dentre as condições mais citadas estão: sexo feminino, bradicardia, anormalidades eletrolíticas, efeitos de drogas, isquemia miocárdica, insuficiência cardíaca, miocardites, hipotermia e canalopatias<sup>121,122</sup>.

O prolongamento do intervalo QT aumenta a incidência de arritmias ventriculares e *torsades de pointes*. Os pacientes com câncer são particularmente propensos a prolongamento do QT, uma vez que 16% a 36% dos pacientes com câncer mostram anormalidades no ECG basal<sup>7,119</sup>. Além disso, os pacientes oncológicos têm alta prevalência de comorbidades, incluindo doença cardíaca estrutural, disfunção hepática e renal, bem como o uso de medicações que prolongam o intervalo QT usadas nas complicações da quimioterapia e da progressão da neoplasia (exemplos, antieméticos, antifúngicos, quinolonas). Soma-se a isso o fato de pacientes com câncer apresentarem frequentemente náuseas, vômitos, diarreia, diminuição da ingestão oral, o que pode levar a distúrbios hidroeletrólitos. Os principais agentes associados ao prolongamento intervalo QT são os inibidores da histona desacetilase (vorinostat); o trióxido de arsênico; e os inibidores de tirosina-quinase<sup>7,120</sup>.

Taquicardia é definida por uma frequência cardíaca acima de 100 bpm, e o diagnóstico é eletrocardiográfico. Nos pacientes com câncer, podem ocorrer desde taquicardia sinusal, em geral, secundária a outras comorbidades até taquicardias supraventriculares (TSV) e ventriculares<sup>122</sup>.

Dentre as taquicardias supraventriculares, a mais comum é a fibrilação atrial (FA), caracterizada por completa desorganização da atividade elétrica atrial. Assim os átrios perdem a capacidade de contração. No ECG a onda P sinusal é substituída por tremor de alta frequência, podendo ocorrer alta resposta ventricular e o segmento RR é irregular<sup>123</sup>.

A FA é dessa forma classificada: inicial (primeiro episódio diagnosticado), paroxística (termina espontaneamente sem utilização de fármacos ou cardioversão elétrica, geralmente sua duração é menor que sete dias), persistente (aquela que se instala e não interrompe) e permanente (superior a um ano). É importante, também, definir o início da FA, menor que 48h com risco de tromboembolismo menor após reversão química ou elétrica e maior que 48h (quando não é determinado o início da FA) com risco de tromboembolismo maior após reversão química e/ou elétrica<sup>123</sup>.

O sintoma mais comum é palpitação, com consequências hemodinâmicas diversas, e embolia sistêmica pode ser a primeira manifestação clínica. O diagnóstico é confirmado pelo eletrocardiograma<sup>123</sup>.

O flutter atrial típico apresenta serrilhado constante, chamado de ondas F que são negativas em DII, DIII, AVF e positivas em V1. A taquicardia atrial mostra linha isoelétrica entre as ativações atriais e a despolarização dos átrios é determinada por ondas P de morfologia diferente da P sinusal<sup>123</sup>.

A taquicardia de QRS largo é conceituada por FC > 100 bpm e QRS > 120 milissegundos. Na maioria das vezes é de origem ventricular; entretanto, pode ocorrer aberrância na TSV em pacientes com bloqueio de ramo, com arritmias antidrômicas, e com pré-excitação ventricular<sup>122</sup>.

As taquicardias ventriculares, em geral, estão associadas à miocardiopatias estruturais (doença arterial coronária, miocardiopatias dilatada, cardiopatias do ventrículo direito, anormalidades congênitas, espasmo coronário, miocardiopatia hipertrófica). Essas são divididas em arritmias hemodinamicamente estáveis (assintomáticas ou sintomas mínimos como palpitações) e arritmias hemodinamicamente

instáveis (pré-síncope, síncope, choque, colapso cardíaco, e morte súbita). São classificadas pelo eletrocardiograma como TV não sustentada (TVNS), e TV sustentada (TVS), monomórficas e polimórficas<sup>124</sup>.

### 6.3 - Tratamento

Uma vez feito o diagnóstico das arritmias, deve-se considerar a possibilidade de tratamento específico de acordo com as orientações da Sociedade Brasileira de Cardiologia e, dependendo da gravidade do caso, redução ou interrupção do tratamento quimioterápico, decisão essa tomada em conjunto com o oncologista<sup>117</sup>.

É fundamental excluir ou tratar quando presentes hipovolemia, infecção, distúrbios hidroeletrólíticos e tireoidopatias. Faz-se necessária a busca pelas interações medicamentosas responsáveis por arritmogênese.

Na maioria dos casos de bradicardia ou bloqueios atrioventriculares, o paciente é assintomático. Porém, quando há sintomas associado, como fadiga, dispneia durante atividades habituais e/ou esforço físico, pré-síncope e síncope, deve-se avaliar a necessidade de marca-passo por meio de exames como o *Holter* de 24h e o teste ergométrico para avaliação cronotrópica. Durante o uso do paclitaxel e da talidomida, foram relatados alguns casos de pacientes que necessitaram de implante de marca-passo definitivo e descontinuação da quimioterapia<sup>7</sup>. Um dos mecanismos fisiopatológicos das bradicardias durante o uso do paclitaxel é a ação do cremofor (óleo de rícino polioxiethylado, veículo desse quimioterápico) capaz de promover reação de hipersensibilidade, que são evitadas com pré-medicação com corticosteroides, anti-histamínicos e bloqueadores H2 para evitar e/ou diminuir a liberação de histamina.

No prolongamento do intervalo QT, é importante a monitorização eletrocardiográfica, avaliação eletrolítica, reajuste da dose da quimioterapia ou descontinuidade do tratamento quimioterápico em razão do risco de *torsades de pointes* e arritmias fatais, sempre com a concordância do oncologista<sup>124</sup>.

Extrassístoles supraventriculares, fibrilação atrial, *flutter* atrial, taquicardia supraventriculares e ventriculares, extrassístoles ventriculares e quaisquer outras arritmias devem ser estudadas caso a caso, considerando o risco-benefício do paciente. No tratamento específico das arritmias, deve-se sempre avaliar a concomitância com cardiomiopatia e outras comorbidades. As medicações utilizadas não são específicas para os pacientes oncológicos; seguem, portanto, as mesmas recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia<sup>125</sup>.

No tratamento da fibrilação atrial, devem-se avaliar os fatores de riscos para acidente vascular encefálico isquêmico (AVEI), utilizando o escore CHADS2 (Tabela 17). Se o paciente apresentar *escore* menor que 2, pode receber apenas antiagregação plaquetária com AAS (dose de 81 mg a 325 mg). É importante salientar que, quanto maior o número de fatores de risco para AVEI, menor a segurança do uso do AAS<sup>123</sup>.

A associação de AAS com anticoagulação em pacientes com doença arterial coronariana não mostrou incremento na proteção de eventos isquêmicos agudos e aumenta episódios de sangramentos maiores<sup>123</sup>. Pacientes com CHADS2 maior

que 2 devem receber anticoagulação plena. Nos doentes com câncer, em razão do risco aumentado de sangramento, é recomendado o uso de heparina de baixo peso molecular (enoxaparina) 1 mg/Kg de 12/12 horas.

Na presença de FA aguda (< 48 horas de duração), pode-se optar por cardioversão (CV) elétrica ou química. Porém, se a duração de FA for > 48 horas ou se o tempo for indeterminado, deve-se discutir o início de anticoagulação de acordo com riscos e benefícios. Idealmente, a anticoagulação deve ser mantida por três a quatro semanas, assim possibilitando a cardioversão sem risco aumentado de tromboembolismo, desde que seja mantida a anticoagulação por mais quatro semanas. Se houver disponibilidade, pode ser solicitado ecocardiograma transesofágico; na ausência de trombos intracavitários está autorizada CV no momento do diagnóstico<sup>123</sup>.

Se não houver instabilidade hemodinâmica, pode ser utilizada propafenona via oral ou intravenosa, na ausência de cardiopatia estrutural ou amiodarona intravenosa na presença de disfunção ventricular. Para manutenção do ritmo sinusal, não se indica utilização de droga antiarrítmica na FA sem fatores de riscos para recorrências e cujo fator desencadeante tenha sido corrigido. Caso o ritmo sinusal não se mantenha, são indicadas as mesmas drogas citadas anteriormente, respeitando, contudo, suas contraindicações. Caso seja aguda com instabilidade hemodinâmica, indica-se cardioversão elétrica<sup>123</sup>.

O *flutter* atrial segue as mesmas recomendações da FA. Nas TSV sem instabilidade hemodinâmica, em pacientes com câncer, devem-se sempre descartar causas secundárias antes de se iniciar medidas específicas. No paciente estável hemodinamicamente, deve-se tentar manobra vagal em pacientes sem doenças da carótida. Se não houver reversão do ritmo, pode-se utilizar adenosina 6 mg a 12 mg IV *in bolus* (sempre com monitorização eletrocardiográfica) para o diagnóstico e tratamento da TSV, em pacientes estáveis. Em pacientes hemodinamicamente instáveis indica-se CVE<sup>124</sup>.

O objetivo do tratamento das arritmias ventriculares é diminuir a morbidade e eventos de morte súbita, sendo fundamental avaliar os fatores desencadeantes. Indica-se terapêutica farmacológica para casos refratários e/ou sintomáticos. Dessa forma, batimentos ectópicos ventriculares e TVNS monomórficas sem sintomas em pacientes sem cardiopatia estrutural não devem receber

**Tabela 17 – Risco de acidente vascular encefálico isquêmico em pacientes com fibrilação atrial não valvar sem anticoagulação – CHADS2 score**

Critérios	Pontuação
AVEI/AIT prévio	2
Idade > 75 anos	1
Hipertensão arterial	1
Diabete melito	1
Insuficiência cardíaca	1

Abreviaturas: AVE: acidente vascular encefálico; AIT: acidente isquêmico transitório.

antiarrítmicos e devem ser apenas acompanhados pelo cardiologista. Por outro lado, as TVNS monomórficas, polimórficas e TVS assintomáticas ou não em pacientes com cardiopatia estrutural devem receber tratamento<sup>125</sup>. Em pacientes sem cardiopatia estrutural, podem ser utilizados betabloqueadores não cardiosseletivos. Em pacientes com disfunção ventricular, a droga de escolha é a amiodarona. Em casos selecionados, discute-se a indicação do implante de cardiodesfibrilador<sup>31</sup>. Nas Tabelas 18 e 19 estão as recomendações para o uso da terapia antitrombótica e para a prevenção de eventos tromboembólicos nos pacientes oncológicos com fibrilação atrial.

Na Tabela 20 estão as recomendações de cardioversão elétrica em pacientes com fibrilação atrial.

Nas Tabelas 21 e 22 estão as recomendações de medicações para cardioversão farmacológica e controle da frequência cardíaca em pacientes com fibrilação atrial.

## 7. Tromboembolismo

### 7.1 - Incidência

O tromboembolismo venoso (TEV) inclui trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP). É uma grave complicação em pacientes com câncer, sendo uma das principais causas de óbito nesses pacientes. As neoplasias são associadas a aumento do risco de trombose em quatro vezes, e o tratamento com quimioterapia aumenta o risco em aproximadamente seis vezes<sup>126</sup>.

**Tabela 18 – Recomendações para o uso de terapia antitrombótica nos pacientes oncológicos com fibrilação atrial**

Classe	Indicação	Nível de evidência
I	AAS 81 a 325 mg como substituto da anticoagulação quando esta está contraindicada	A
I	Heparina de baixo peso molecular, preferencialmente utilizada na anticoagulação de pacientes oncológicos	B
IIa	Prevenção primária, em pacientes oncológicos, com heparina de baixo peso molecular ou AAS 81 a 325 mg em pacientes sem valvopatia e com apenas um dos seguintes fatores de risco: idade ≥ 75 anos, HAS, IC, disfunção de VE (FE ≤ 35%) ou DM Prevenção primária, em pacientes oncológicos, com heparina de baixo peso molecular ou AAS 81 a 325 mg, em pacientes sem valvopatia e com um ou mais dos seguintes fatores de risco: idade entre 60 e 74 anos, sexo feminino ou DAC	C
IIb	Prevenção primária com AAS 81 a 325 mg para pacientes < 60 anos, sem doença cardíaca e sem fator de risco para tromboembolismo	C
III	Prevenção primária com anticoagulação prolongada para pacientes < 60 anos, sem doença cardíaca e sem fator de risco para tromboembolismo	C

Abreviaturas: AAS: ácido acetilsalicílico; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IC: insuficiência cardíaca; VE: ventrículo esquerdo; DM: diabetes melito; DAC: doença arterial coronariana.

**Tabela 19 – Prevenção do tromboembolismo em pacientes oncológicos com FA submetidos a cardioversão elétrica**

Classe	Indicação	Nível de evidência
I	Anticoagulação com heparina de baixo peso molecular por 3-4 semanas antes e 4 semanas após a CV (elétrica ou farmacológica) em todos os pacientes com FA com duração ≥ 48h, ou quando a duração é desconhecida	C
IIa	Nas primeiras 48h após o início da FA, a necessidade de anticoagulação antes e após a CV deverá ser baseada no risco de tromboembolismo do paciente	C
IIa	Indicação do ecocardiograma transesofágico (ETE) para a identificação de trombos no átrio e apêndice atrial como alternativa à anticoagulação antes da CV da FA	B

Abreviaturas: FA: fibrilação atrial; CV: cardioversão; ETE: ecocardiograma transesofágico.

**Tabela 20 – Recomendações para a indicação de cardioversão elétrica da fibrilação atrial**

Classe	Indicação	Nível de evidência
I	FA com frequência ventricular rápida sem resposta imediata a medidas farmacológicas ou acompanhada de isquemia miocárdica, hipotensão, angina ou insuficiência cardíaca	C
I	FA associada à pré-excitação ventricular com taquicardia muito rápida ou instabilidade hemodinâmica	B
I	FA muito sintomática, mesmo não havendo instabilidade hemodinâmica. No caso de recorrência precoce da FA, essa deverá ser repetida após a administração de fármacos antiarrítmicos	C
IIa	Pré-tratamento com amiodarona, propafenona ou sotalol para aumentar o sucesso da CV elétrica visando a prevenir a recorrência da FA Administração profilática de medicação antiarrítmica, antes da repetição da CV elétrica, em pacientes com recorrência da FA.	C

Abreviaturas: FA: fibrilação atrial; CV: cardioversão.

Tabela 21 – Recomendações para o uso de antiarrítmicos para cardioversão farmacológica da fibrilação atrial

Classe	Indicação	Nível de evidência
I	Propafenona via oral ou intravenosa para reversão farmacológica da FA, na ausência de cardiopatia estrutural Amiodarona intravenosa para reversão farmacológica da FA, na presença de disfunção ventricular moderada ou grave	A
Ila	Amiodarona intravenosa para reversão farmacológica da FA, na ausência de cardiopatia estrutural	A
Ila	Dose única oral de 600 mg de propafenona para reversão farmacológica da FA paroxística ou persistente fora do hospital, em pacientes sem disfunção do nó sinusal ou atrioventricular, bloqueio de ramo, prolongamento do intervalo QT, síndrome de Brugada ou doença cardíaca estrutural. Antes do início da medicação antiarrítmica, deve-se administrar betabloqueador ou antagonista dos canais de cálcio não dihidropiridínico para prevenir a condução atrioventricular rápida, na eventual ocorrência de <i>flutter</i> atrial	C
III	Digoxina e sotalol para reversão farmacológica da FA	A
III	Quinidina, procainamida e disopiramida, iniciadas fora do hospital, para reversão farmacológica da FA	B

Abreviaturas: FA: fibrilação atrial.

Tabela 22 – Recomendações para controle da frequência cardíaca na fibrilação atrial

Classe	Indicação	Nível de evidência
I	Em pacientes sem cardiopatia estrutural significativa com FA persistente ou permanente, o uso de betabloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos (verapamil e diltiazem) em doses individualizadas Na ausência de pré-excitação, administração intravenosa de betabloqueador (esmolol, metoprolol ou propranolol) ou bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos (verapamil e diltiazem) para diminuir a resposta ventricular na FA aguda, com especial cautela nos pacientes com hipotensão ou IC Administração intravenosa de digital ou amiodarona para controle da FC em pacientes com FA e IC, na ausência de pré-excitação	B
I	Em pacientes que apresentam sintomas de FA relacionados a esforço, a eficácia do tratamento deve ser testada durante exercício, ajustando as drogas o suficiente para manter a FC em níveis fisiológicos Digoxina para controlar a FC em repouso em pacientes com FA e disfunção ventricular e em indivíduos sedentários	C
Ila	Amiodarona intravenosa para controle da FC em pacientes com FA, quando outras drogas falham ou são contraindicadas	C
IIb	Procainamida, disopiramida ou amiodarona intravenosas para pacientes hemodinamicamente estáveis com FA e pré-excitação ventricular	B
IIb	Amiodarona oral quando a FC não pode ser controlada adequadamente em pacientes com FA usando betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos ou digoxina, isoladamente ou em associações	C
III	Digitálicos utilizados como agentes isolados para controlar a resposta ventricular em pacientes com FA paroxística	B
III	Ablação por cateter do nó atrioventricular sem tratamento prévio com medicamentos para controle da FC em pacientes em FA Administração de bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos em pacientes com IC descompensada e FA A administração de digitálicos ou bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos em pacientes com FA e síndrome de pré-excitação	C

Abreviaturas: FA: fibrilação atrial; IC: insuficiência cardíaca; FC: frequência cardíaca.

A incidência de TEV em doentes com câncer vem aumentando por várias razões. Em um estudo com 66 mil pacientes oncológicos em centros americanos, 5,4% dos pacientes apresentaram TEV durante a internação, um aumento de 36% de 1995 a 2002. Algumas causas têm sido levantadas: drogas antiangiogênicas, talidomida, lenalinomida, bevacizumabe e o uso de terapias hormonais (tamoxifeno)<sup>127</sup>.

## 7.2 - Diagnóstico

O diagnóstico de TEV tem importante implicação clínica. Pacientes oncológicos hospitalizados com TEV apresentam uma maior taxa de mortalidade (aumento de duas a oito vezes). Além disso, esses requerem anticoagulação em longo prazo, o que está associado a risco de complicações hemorrágicas duas vezes maior do que em pacientes sem neoplasia, elevando os custos da assistência médica<sup>126</sup>.

O ultrassom *Doppler* venoso é o exame recomendado como método de imagem para avaliação inicial de uma suspeita de TVP, permitindo uma análise da compressibilidade venosa e a imagem do fluxo venoso ao *Doppler*<sup>128</sup>. Sua sensibilidade é de 90% para TVP proximal com uma especificidade de 95%<sup>129</sup>. As vantagens do ultrassom *Doppler* incluem: boa acurácia no diagnóstico de TVP de veias poplíteas e femorais, método não invasivo, sem uso de contraste, possibilidade de ser realizado à beira leito e baixo custo. Estudos mostram que dois exames normais de ultrassom *Doppler* venoso realizados no intervalo de uma semana excluem o diagnóstico de TEV de extremidades inferiores, com a ressalva de que esses estudos não foram realizados em pacientes oncológicos<sup>128</sup>.

As desvantagens incluem dificuldade de avaliação de veias mais centrais (veias pélvicas, veia subclávia proximal, veia cava inferior), baixa sensibilidade para diagnóstico de TVP

em extremidade distal de membros inferiores e limitações associadas a curativos, dor local ou limitações do operador.

Em caso de exame negativo, e forte suspeita clínica de TEV, outros exames podem ser realizados: angiogramografia com contraste (protocolo TEV), ecocardiograma transtorácico, venografia por ressonância magnética e venografia invasiva.

A avaliação da probabilidade de embolia pulmonar, com base na apresentação clínica, é de suma importância na interpretação dos resultados dos testes diagnósticos e na seleção da estratégia diagnóstica mais apropriada.

Em vários estudos, a presença de dispneia, taquipneia ou dor torácica esteve presente em mais de 90% dos pacientes com TEP<sup>129</sup>. Porém, a apresentação clínica varia desde pacientes assintomáticos até o quadro de instabilidade hemodinâmica com hipotensão e choque. A taxa de mortalidade varia conforme o quadro clínico de apresentação, sendo em algumas séries de até 60%<sup>130</sup>.

O conhecimento dos fatores de risco é essencial na avaliação da probabilidade de embolia pulmonar, considerando que a presença de neoplasias aumenta o risco de TEV em quatro a sete vezes<sup>128</sup>. Muitos dos fatores de risco para o desenvolvimento de TEV são comuns nos pacientes com câncer (cirurgias, imobilidade, idade avançada), e além disso, somam-se riscos exclusivos a neoplasia<sup>128</sup>. Embora esteja clara a associação de câncer e TEV, o risco não é o mesmo para todos os pacientes, podendo variar com o sítio de localização, tratamento e estágio<sup>131</sup>. São estes:

- sexo feminino;
- etnia negra;
- sítios do câncer e tipos mais associados: cérebro, pâncreas, rins, ovário, estômago, pulmão, mieloma e linfoma;
- estágio mais avançado: TEV é mais comum em pacientes com doença metastática, quando comparado a doentes sem metástase;
- período inicial após o diagnóstico: o risco de TEV é maior nos primeiros três meses após o diagnóstico do câncer;
- quimioterapia: está fortemente associada ao aumento do risco de TEV. Pacientes em terapia hormonal para câncer de mama, uso de tamoxifeno e de agentes antiangiogênicos (talidomida, lenalinomida, bevacizumabe).

Os preditores clínicos mais utilizados no diagnóstico de TEP são os critérios de Wells e os critérios de Geneva modificados (Quadros 2 e 3).

A sequência diagnóstica deve variar conforme a gravidade da apresentação clínica.

As Tabelas 23, 24 e 25 resumem a avaliação propedêutica do TEV de acordo com a probabilidade clínica.

O diagnóstico pode obedecer a uma sequência de avaliação da probabilidade clínica de TEV, dosagem de dímero D e, se necessário, angiogramografia ou estudo ventilação/perfusão pulmonar. O uso de dímero D não é recomendado para diagnóstico de TEP em pacientes com câncer, em razão de sua especificidade ser muito reduzida<sup>128</sup>.

Pacientes com alta probabilidade clínica devem ser submetidos a angiogramografia, que permite avaliação indireta dos vasos pulmonares. Vantagens desse método incluem

**Quadro 2 – Escore de Wells<sup>4</sup>**

Variável	Pontos
<b>Fatores predisponentes</b>	
- TVP ou TEP prévios	+1,5
- Cirurgia recente ou imobilização	+1,5
- Câncer	+1,0
<b>Sintomas</b>	
- Hemoptise	+1,0
<b>Sinais clínicos</b>	
- Frequência cardíaca >100 bpm	+1,5
<b>Sinais clínicos de TVP</b>	
+3,0	
<b>Avaliação clínica</b>	
- Diagnóstico alternativo menos provável que TEP	+3,0
<b>Probabilidade clínica (3 níveis)</b>	
Baixa	0-1
Intermediária	2-6
Alta	≥ 7,0

Abreviaturas: TVP: trombose venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar.

**Quadro 3 – Escore de Geneva Modificado<sup>129</sup>**

Variável	Pontos
<b>Fatores predisponentes</b>	
Idade > 65 anos	+1
TVP ou TEP prévios	+3
Cirurgia ou fratura no último mês	+2
Câncer ativo	+2
<b>Sintomas</b>	
Dor unilateral em membro inferior	+3
Hemoptise	+2
<b>Sinais clínicos</b>	
Frequência cardíaca (FC)	
FC 75-94 bpm	+3
FC maior ou igual a 95 bpm	+5
Dor em veias de membro inferior a palpação ou edema unilateral	+4
<b>Probabilidade clínica</b>	
Baixa	0-3
Intermediária	4-10
Alta	≥ 11

Abreviaturas: TVP: trombose venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto.

imagem acurada do mediastino e parênquima pulmonar, visualização de êmbolos em muitas regiões da vasculatura pulmonar, capacidade de identificar trombose venosa profunda e detecção de sinais de aumento do ventrículo direito. Suas



Tabela 23 – Avaliação diagnóstica de TEV em pacientes com baixa probabilidade clínica

Classe	Indicação	Nível de evidência
I	Em pacientes de risco baixo e intermediário, é recomendado basear a estratégia diagnóstica na probabilidade clínica	A
I	Ultrassom <i>Doppler</i> venoso é recomendado como método de imagem para avaliação inicial de suspeita de TEV	A
I	D-dímero normal exclui TEV	A
I	Cintilografia de perfusão pulmonar normal exclui TEP	A
I	Angiotomografia de tórax normal exclui TEP	A
I	Cintilografia de perfusão pulmonar ou angiotomografia de tórax positiva confirmam o diagnóstico de TEP	A

Abreviaturas: TEV: tromboembolismo venoso; TEP: tromboembolismo pulmonar.

Tabela 24 – Avaliação diagnóstica de TEV em pacientes com probabilidade intermediária

Classe	Indicação	Nível de evidência
I	Em pacientes de risco baixo e intermediário é recomendado basear a estratégia diagnóstica na probabilidade clínica	A
I	Utilização de cintilografia ventilação/perfusão pulmonar para pacientes com insuficiência renal ou alergia a contraste	A
I	Cintilografia de perfusão pulmonar ou angiotomografia de tórax normais exclui TEP	A
I	Cintilografia de perfusão pulmonar ou angiotomografia de tórax positiva confirmam o diagnóstico de TEP	A
I	Pacientes estáveis hemodinamicamente e com contra-indicação a angiotomografia podem ser submetidos a ultrassonografia de membros inferiores. Se confirmada a trombose, a anticoagulação pode ser iniciada, sem necessidade de testes adicionais	B
III	O uso de dímero D para diagnóstico de TEP em pacientes com câncer	C

Abreviaturas: TEV: tromboembolismo venoso; TEP: tromboembolismo pulmonar.

Tabela 25 – Avaliação diagnóstica de TEV em pacientes com alta probabilidade

Classe	Indicação	Nível de evidência
I	Pacientes com alta probabilidade clínica devem ser submetidos a angiotomografia de tórax	A
I	Utilização de cintilografia ventilação/perfusão pulmonar para pacientes com insuficiência renal ou alergia a contraste	A
I	Em pacientes com alta probabilidade de TEP, indicado por choque ou hipotensão, recomenda-se angiotomografia de tórax de emergência ou ecocardiografia beira-leito para diagnóstico	C
I	Utilização de angiografia pulmonar invasiva é recomendada apenas se houver necessidade de embolectomia	C
III	Utilização de BNP e troponina para diagnóstico de TEP	C
IIb	Utilização de BNP e troponina como marcadores prognóstico	B
III	O uso de dímero D para diagnóstico de TEP em pacientes com câncer	C

Abreviaturas: TEV: tromboembolismo venoso; TEP: tromboembolismo pulmonar; BNP: brain natriuretic peptide.

desvantagens referem-se à exposição a radiação e uso de grande quantidade de contraste, especialmente quando é realizada também a venografia de pelve e membros inferiores.

Em casos nos quais a angiotomografia não é disponível, em pacientes com insuficiência renal ou alergia a contraste, pode ser utilizado o estudo de ventilação/perfusão pulmonar. Um estudo normal exclui TEP, com um valor preditivo negativo de 97%<sup>130</sup>. Porém, estudos com probabilidade baixa ou intermediária devem ser considerados como resultados indeterminados e a investigação deve ser prosseguida<sup>128</sup>.

Pacientes estáveis hemodinamicamente e com contra-indicação a angiotomografia também podem ser submetidos a ultrassonografia de membros inferiores. Se

confirmada a trombose, a anticoagulação pode ser iniciada, sem necessidade de testes adicionais.

A angiografia pulmonar invasiva, considerada padrão de referência no diagnóstico de TEP, é pouco utilizada atualmente, sendo reservada para casos de terapia por embolectomia.

Os marcadores de disfunção miocárdica também são úteis na estratificação de risco de pacientes estáveis. Um ecocardiograma com hipocinesia de ventrículo direito ou dilatação mostrou ser um preditor independente de mortalidade em 30 dias<sup>130</sup>. A angiotomografia com uma relação menor que 1,0 (um) entre o diâmetro do ventrículo direito (VD), do ventrículo esquerdo (VE), tem um valor preditivo negativo de 100% para evolução adversa em 30 dias.

Níveis séricos elevados de BNP, pró-BNP e de troponina também mostraram associação com aumento do risco de mortalidade em pacientes com TEP<sup>130</sup>.

A estratificação de risco para evolução adversa tem implicações na decisão da terapêutica. Pacientes estáveis, na ausência de disfunção de VD e com troponina normal podem ser avaliados para alta mais precoce e tratamento ambulatorial. Já pacientes com alterações nesses exames devem ser internados, em razão do alto risco de evolução adversa, que pode variar de 10% a 20%<sup>130</sup>.

Em pacientes instáveis a angiotomografia deve ser o exame de escolha, por sua elevada sensibilidade (97%) em detectar êmbolos nos grandes vasos pulmonares. Se o exame não estiver prontamente disponível, deve ser realizado um ecocardiograma, para avaliação de disfunção de ventrículo direito. Se a instabilidade hemodinâmica impedir o transporte do paciente e o ecocardiograma mostrar sinais inequívocos de sobrecarga de ventrículo direito, a terapia trombolítica pode ser iniciada<sup>130</sup>.

### 7.3 - Profilaxia

Pacientes hospitalizados com câncer estão sob um risco particularmente alto de TEV, embora o risco possa variar significativamente entre os subgrupos de pacientes.

Profilaxia mecânica: compressão pneumática intermitente (CPI) e meias de compressão elástica graduada devem sempre ser consideradas em pacientes internados com diagnóstico de câncer, na ausência de contraindicações (feridas abertas, insuficiência arterial), em associação com a profilaxia farmacológica, quando essa for possível<sup>128</sup>. Porém, o seu uso isolado somente deve ser feito em pacientes com contraindicação a profilaxia farmacológica.

Profilaxia farmacológica: grandes estudos randomizados demonstraram que pacientes agudamente doentes se beneficiam de profilaxia com heparina de baixo peso molecular e fondaparinux, porém esses estudos incluíram poucos pacientes oncológicos (5%-15%). Dado o conhecido risco elevado de TEV em pacientes hospitalizados com câncer, a profilaxia farmacológica está sempre recomendada na ausência de contraindicações. Não há preferência para

uso de um agente em particular, podendo ser utilizados heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular ou fondaparinux<sup>132</sup>.

O risco de TEV no período pós-operatório imediato é reconhecidamente elevado, com múltiplos estudos randomizados mostrando o benefício da profilaxia farmacológica<sup>132</sup>. Pacientes submetidos a laparotomia, laparoscopia ou toracotomia com duração maior que 30 min devem receber trombotoprofilaxia com heparina não fracionada ou de baixo peso molecular, a menos que contraindicado por alto risco de sangramento ou sangramento ativo. Métodos mecânicos devem ser associados aos farmacológicos, porém não devem ser usados como monoterapia, a menos que haja contraindicações a terapia farmacológica.

A profilaxia deve ser mantida por pelo menos sete a dez dias de pós-operatório<sup>126</sup>. A profilaxia estendida até quatro semanas de pós-operatório deve ser considerada em pacientes submetidos a cirurgias oncológicas abdominais ou pélvicas com características de alto risco, como doença maligna residual pós-ressecção, obesidade ou história prévia de TEV<sup>126</sup>.

Vários estudos clínicos de trombotoprofilaxia foram realizados em pacientes ambulatoriais com resultados conflitantes. Até o momento não é recomendada a profilaxia de rotina nessa situação. Pacientes em uso de talidomida ou lenalidomida devem ser avaliados para anticoagulação com heparina de baixo peso molecular ou varfarina pelo risco mais elevado de TEV<sup>126</sup>. O uso de cateteres centrais aumenta o risco de TEV em pacientes com câncer, porém estudos randomizados, duplo-cegos, placebo controlados não mostraram diferença nas taxas de TVE associadas a cateteres com o uso de enoxaparina por seis semanas ou dalteparina por 16 semanas, sendo assim a profilaxia não é recomendada nesses pacientes<sup>128</sup>. Nas Tabelas 26 e 27, estão as recomendações de profilaxia.

### 7.4 - Tratamento

#### 7.4.1 - Trombose venosa profunda

Em pacientes com diagnóstico confirmado de TVP ou pacientes de alto risco que aguardam os exames, o tratamento deve ser realizado com o início imediato de anticoagulação com

**Tabela 26 – Profilaxia de TEV em pacientes com câncer**

Classe	Indicação	Nível de evidência
I	Profilaxia mecânica é recomendada em pacientes internados com diagnóstico de câncer, na ausência de contraindicações	A
I	Uso isolado de profilaxia mecânica somente deve ser feito em pacientes com contraindicação a profilaxia farmacológica	B
I	Profilaxia farmacológica é recomendada em pacientes internados com diagnóstico de câncer, na ausência de contraindicações	A
IIa	Profilaxia mecânica é recomendada em pacientes com diagnóstico de câncer em caso de viagens longas (duração > 4h), na ausência de contraindicações	C
IIb	Profilaxia farmacológica em viagens acima de 4 horas	C
III	Profilaxia farmacológica em pacientes com câncer em seguimento ambulatorial	B
IIb	Profilaxia farmacológica e anticoagulação em pacientes em uso de talidomida ou lenalidomida devido ao risco mais elevado de TEV	C
III	Profilaxia farmacológica em pacientes em uso de cateter venoso central	C

Abreviaturas: TEV: tromboembolismo venoso.

Tabela 27 – Profilaxia de TEV em pacientes com câncer submetidos a cirurgia

Classe	Indicações	Nível de evidência
I	Pacientes submetidos a laparotomia, laparoscopia ou toracotomia com duração maior que 30 min devem receber tromboprofilaxia com heparina não fracionada ou de baixo peso molecular a menos que contraindicado por alto risco de sangramento ou sangramento ativo	A
I	A profilaxia deve ser mantida por pelo menos 7 a 10 dias de pós-operatório	A
Ila	A profilaxia estendida até 4 semanas de pós-operatório deve ser considerada em pacientes submetidos a cirurgias oncológicas abdominais ou pélvicas com características de alto risco como doença maligna residual pós-ressecção, obesidade ou história prévia de TEV	B

Abreviaturas: TEV: tromboembolismo venoso.

heparina de baixo peso molecular, heparina não fracionada ou fondaparinux, por cinco a sete dias, em pacientes sem contraindicação a anticoagulação<sup>133</sup>. O tratamento inicial recomendado é a heparina de baixo peso molecular (HBPM), por via subcutânea (SC), uma ou duas vezes ao dia<sup>133</sup>.

Em pacientes com insuficiência renal (*clearance* de creatinina < 30 ml/kg) a heparina não fracionada é preferida em relação a HBPM<sup>133</sup>. A terapia crônica com HBPM apresenta resultados superiores em pacientes com TEV e câncer, por isso seu uso deve ser preferido também na fase aguda.

#### Manejo agudo: diagnóstico confirmado ou forte suspeita

- 1) Heparina de baixo peso molecular (HBPM)
  - Enoxaparina (1 mg/Kg, SC, 12/12h)
  - Dalteparina (200 U/K, SC, 1 x/dia)
  - Tinzaparina (175 U/Kg, SC, 1x/dia)
- 2) Fondaparinux (5 mg/Kg, se < 50 Kg; 7,5 mg/Kg se 50-100 Kg; 10 mg/Kg se > 100 Kg, SC, 1 x/dia)
- 3) Heparina não fracionada (HNF)
  - dose de ataque de 80 U/kg, IV, seguida de manutenção de 18 U/Kg/h, TTPA alvo de 2,5 o de controle.

#### Manejo crônico

HBPM: deve ser preferencialmente usada nos primeiros seis meses de anticoagulação como monoterapia, sem varfarina, em pacientes com TVP proximal e prevenção de recorrência de TVP em pacientes com câncer avançado ou metastático<sup>125</sup>.

#### Duração da anticoagulação

- Mínimo de três a seis meses para TVP<sup>133</sup>;
- Anticoagulação por tempo indefinido se câncer ativo ou persistência dos fatores de risco<sup>133</sup>.

#### Situações especiais

- TVP aguda proximal (exemplo: ileofemoral, sintomas < 14 dias, boa capacidade funcional, expectativa de vida > 1 ano), com baixo risco de sangramento, a trombolise guiada por cateter pode ser usada para redução de sintomas

agudos e morbidade pós-trombótica, se houver profissionais com experiência e recursos disponíveis<sup>133</sup>.

- Contraindicação a anticoagulação: em pacientes com contraindicação a anticoagulação por risco de sangramento é recomendado o uso de filtro de veia cava inferior<sup>133</sup>.

#### 7.4.2 - Tromboembolismo pulmonar

Todo paciente com embolia pulmonar aguda deve ser rapidamente estratificado em relação ao risco de evolução adversa<sup>133</sup>. Pacientes com sinais de instabilidade hemodinâmica devem ser avaliados para trombólise sem demora, sob o risco de instalação de choque cardiogênico irreversível.

Pacientes classificados como alto risco, com sinais de aumento moderado ou grave de VD, porém sem hipotensão, e baixo risco de sangramento, também devem ser avaliados para trombólise<sup>133</sup>.

Quando um agente trombolítico está indicado, sua infusão deve ser feita em uma veia periférica, em um tempo de 2h ou menos. O regime mais utilizado atualmente é o rt – PA (ativador do plasminogênio tecidual), na dose de 100 mg intravenosa (IV) em até 2h. Em pacientes em parada cardíaca iminente pode ser realizada a infusão em *bolus*<sup>133</sup>.

Em conjunto com a terapia trombolítica, o anticoagulante recomendado é a HNF, IV. Durante a infusão do trombolítico, é aceitável tanto manter como suspender a infusão da HNF IV (não há estudos comparativos). A embolectomia é reservada a pacientes graves, com contraindicação a trombólise em razão do alto risco de sangramento<sup>133</sup>.

Pacientes estáveis hemodinamicamente com TEP confirmado ou alta suspeita devem receber anticoagulação, enquanto aguardam os exames.

#### 7.4.3 - Contraindicações a trombólise

##### Absolutas:

- Acidente vascular hemorrágico ou de etiologia indeterminada em qualquer tempo.
- Acidente vascular encefálico isquêmico nos últimos seis meses.
- Lesão ou neoplasia em sistema nervoso central.
- Trauma ou cirurgia recente de grande porte.
- Sangramento gastrointestinal no último mês.
- Sangramento ativo.

**Relativas:**

- Ataque isquêmico transitório nos últimos seis meses.
- Uso de anticoagulação oral.
- Gestação ou até um mês pós-parto.
- Punção não compressível.
- Reanimação traumática.
- Hipertensão refratária (PAS > 180 mmHg).
- Doença hepática avançada.
- Endocardite infecciosa.
- Úlcera péptica ativa.

**7.5 - Tratamento em longo prazo**

Em pacientes com câncer e TEP, é recomendado o uso de HBPM indefinidamente ou até a resolução do câncer<sup>133</sup>.

Todos os estudos mostram um bom perfil de segurança para a administração de HBPM em pacientes com câncer, resultando na sugestão de que essas medicações são mais seguras que os antagonistas da vitamina K nessa população. A varfarina apresenta uma janela terapêutica estreita e sua interação com outros medicamentos já é bem reconhecida (sulfametoxazol-trimetoprim, ciprofloxacina, metronidazol). Além desses, certos agentes quimioterápicos como as fluoropirimidinas (5-fluoracil) podem aumentar o efeito da varfarina. Interação com moduladores dos receptores estrogênicos e analgésicos como acetaminofeno também é descrita<sup>128</sup>.

Em pacientes com história de sangramento ativo, história de sangramento em sistema nervoso central ou lesão espinal, portadores de plaquetopenia (< 50.000/mm<sup>3</sup>) ou distúrbios da coagulação, deve-se evitar a anticoagulação. Assim, nestas situações, está recomendado o implante do filtro de veia cava inferior (Classe IIa, Nível de Evidência C). As outras indicações do filtro de veia cava inferior são: pacientes que apresentam intolerância à anticoagulação, por exemplo, sangramentos graves ou dificuldade de obtenção de níveis terapêuticos e pacientes com história de tromboembolismo venoso recorrente apesar da anticoagulação adequada (Classe IIa, Nível de Evidência C).

**8. Quimioterápicos e cardiotoxicidade**

**8.1 - Antraciclina**

**8.1.2 - Epidemiologia**

As antraciclina estão entre os quimioterápicos de uso mais frequente em oncologia, com eficácia comprovada em vários tumores sólidos e hematológicos. Muito embora as antraciclina sejam as drogas quimioterápicas mais comumente associadas à toxicidade cardíaca, estudos epidemiológicos conclusivos não têm sido possíveis por diversos fatores, como diferenças em dose e esquemas terapêuticos que incluem antraciclina, diferentes metodologias de estudo, diferenças na intensidade, duração e modo de monitoramento da função cardíaca após o tratamento com antraciclina, bem como grande variação quanto às definições de disfunção cardíaca e insuficiência cardíaca congestiva nos diferentes estudos sobre o tema<sup>134</sup>. A despeito dessas limitações, há consenso a respeito da associação entre risco de cardiotoxicidade e dose cumulativa e tipo de antraciclina utilizada, doença cardíaca preexistente, radioterapia para o mediastino e uso de antraciclina em combinação com outras drogas<sup>135</sup>.

**8.1.2 - Fisiopatologia**

Vários mecanismos fisiopatológicos da toxicidade cardíaca das antraciclina têm sido sugeridos. Os principais mecanismos propostos envolvem estresse oxidativo e peroxidação lipídica nos cardiomiócitos, muito embora ainda sejam desconhecidas as razões pelas quais esses mecanismos afetariam preferencialmente as células cardíacas<sup>51</sup>. Em decorrência do próprio mecanismo de ação das antraciclina, a síntese de DNA, RNA, proteínas e fatores transcricionais são comprometidos, o que, acoplado a um aumento na degradação de miofilamentos, leva a um balanço negativo das proteínas sarcoméricas das células cardíacas (sarcopenia cardíaca). Esse balanço negativo pode ser potencializado quando da combinação de antraciclina com o anticorpo monoclonal trastuzumabe, que interrompe a via de sinalização envolvendo o ligante neuropregulina-1, substância que transmite sinais de crescimento e sobrevivência da célula

**Tabela 28 – Tratamento de TEV em pacientes com câncer**

Classe	Indicação	Nível de evidência
I	Pacientes de alto risco ou com diagnóstico de TVP ou TEP: recomenda-se anticoagulação imediata com heparina de baixo peso molecular, heparina não fracionada ou fondaparinux, por 5 a 7 dias, salvo contraindicação	A
I	Recomenda-se a utilização de HBPM, SC, 1 ou 2 vezes ao dia, como tratamento ambulatorial em preferência a HNF IV	C
I	Recomenda-se a utilização de HBPM, SC, 1 ou 2 vezes ao dia, para o paciente internado, em preferência a HNF IV	A
IIa	Recomenda-se a utilização de HNF em pacientes com insuficiência renal (Clearance creatinina < 30 ml/kg) em substituição a HBPM	C
I	Recomenda-se anticoagulação plena por no mínimo de 3 a 6 meses para TVP ou TEP	A
I	Recomenda-se anticoagulação plena por tempo indeterminado em casos de câncer ativo ou persistência dos fatores de risco	C

Abreviaturas: TEV: tromboembolismo venoso; TVP: trombose venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; HBPM: heparina de baixo peso molecular; IV: intravenosa; SC: subcutânea; HNF: heparina não fracionada.

Tabela 29 – Tratamento de TEV em pacientes com câncer

Classe	Indicação	Nível de evidência
I	Recomenda-se o uso de agentes trombolíticos para pacientes com diagnóstico de TEP e sinais de instabilidade hemodinâmica	B
Ila	Recomenda-se embolectomia para pacientes altamente comprometidos pelo TEP, com contraindicação a trombólise	C

Abreviaturas: TEV: tromboembolismo venoso; TEP: tromboembolismo pulmonar.

cardíaca em condições de estresse. Além disso, as antraciclina causam desarranjo em funções críticas na regulação dinâmica da função cardíaca, como alterações na função adrenérgica, na adenilato ciclase, e na homeostase do cálcio. Dados de estudos clínicos e com animais de experimentação sugerem que um mecanismo alternativo de cardiotoxicidade seja a indução de morte nas células cardíacas após cada exposição às antraciclina, por apoptose ou por necrose. Diante da capacidade limitada de regeneração do músculo cardíaco, a redução cumulativa do número de células cardíacas deflagra o processo de remodelação ventricular<sup>51</sup>.

### 8.1.3 - Diagnóstico/monitoramento durante terapia

O diagnóstico de lesão miocárdica após uso de antraciclina pode ser feito em bases clínicas, de maneira que todo paciente previamente tratado, em tratamento ou em preparação para receber tratamento com antraciclina deve ter exame clínico minucioso dedicado ao aparelho cardiovascular. Além disso, é necessário avaliar a presença de principais fatores de risco associados à cardiotoxicidade das antraciclina para identificar os pacientes de alto risco.

Vários exames complementares podem ser utilizados para identificar lesão miocárdica relacionada ao tratamento com antraciclina, incluindo exames de imagem, medicina nuclear, dosagem de marcadores de lesão tecidual e biópsia endomiocárdica.

### 8.1.4 - Exames de imagem

**Ecocardiograma** – É considerado um dos exames de escolha na avaliação inicial, no monitoramento durante o tratamento e na fase de seguimento pós-tratamento com antraciclina. A redução absoluta da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) para um valor abaixo de 50% ou uma queda de 10 pontos percentuais da FEVE em relação ao valor inicial é indicativa de cardiotoxicidade<sup>136</sup>, e sua identificação demanda redução de dose ou mesmo suspensão do tratamento com antraciclina. A avaliação inicial da FEVE deve ser feita antes do início do tratamento quimioterápico para se excluir cardiopatia preexistente e, durante o seguimento, deve-se reavaliar a FEVE com três, seis e 12 meses. Após a conclusão do tratamento quimioterápico o exame deve ser repetido a cada dois anos<sup>136</sup>. Alterações na função diastólica do ventrículo esquerdo podem preceder o aparecimento de disfunção sistólica e a detecção precoce dessa disfunção pode ser útil para o diagnóstico de cardiotoxicidade<sup>3</sup>. Apesar da sua popularidade e ampla aceitação, o ecocardiograma transtorácico bidimensional tem suas limitações. Estudo recente com 50 mulheres portadoras de câncer de mama em tratamento adjuvante com trastuzumabe após quimioterapia com antraciclina

revelou baixa correlação entre ecocardiograma transtorácico bidimensional e RNM cardíaca<sup>137</sup>. Diferentemente, o ecocardiograma transtorácico tridimensional mostrou elevada correlação com RNM, podendo ser considerado uma alternativa para o monitoramento durante o tratamento com antraciclina.

**Ventriculografia radioisotópica (VR)** – Método de elevada acurácia na avaliação da FEVE, a ventriculografia radioisotópica também é considerada um dos métodos de eleição para a avaliação inicial e/ou seguimento de pacientes em tratamento com antraciclina. Os dados do mesmo estudo de Walker et al.<sup>137</sup> mencionado anteriormente revelaram elevada correlação entre VR e RNM cardíaca.

**Ressonância nuclear magnética (RNM)** – Por ser considerado o método padrão de referência na avaliação de função ventricular<sup>138</sup>, a ressonância nuclear magnética cardíaca pode ser utilizada como método alternativo na avaliação inicial e no monitoramento durante o tratamento com antraciclina. Alto custo e disponibilidade relativamente limitada não favorecem a escolha desse método diagnóstico.

### 8.1.5 - Anatomia patológica

A biópsia endomiocárdica é considerada o método mais sensível e específico para demonstração de toxicidade cardíaca das antraciclina<sup>139</sup>. Entretanto, o grau de invasividade do exame e a possibilidade de erro de amostragem limitam significativamente seu uso na prática clínica, devendo ser utilizado em casos muito selecionados. Na Tabela 30 estão as recomendações em relação ao diagnóstico da cardiopatia relacionada às antraciclina. No módulo de IC, no Quadro 1, sugerimos um esquema de monitoramento cardiológico para pacientes recebendo antraciclina, baseado na rotina do MD Anderson.

### 8.1.6 - Prevenção e tratamento

Há várias formas de prevenir cardiotoxicidade associada às antraciclina<sup>140</sup>.

a) limite de dose – provavelmente é a estratégia mais eficaz para prevenir toxicidade cardíaca relacionada ao uso de antraciclina. Cada antraciclina tem o limite conhecido de dose cumulativa acima do qual há um ponto de inflexão na curva de incidência. Recomenda-se não exceder o limite de dose da antraciclina que estiver sendo utilizada.

b) administração de antraciclina modificadas estruturalmente (epirubicina, idarubicina, por exemplo.)

c) uso de formulações lipossomais de antraciclina.

d) uso de medicações cardioprotetoras.

e) aumento no tempo de infusão das antraciclina – Estudo observacional antigo envolvendo 51 pacientes (30 tratados

Tabela 30 – Diagnóstico da cardiopatia associada a antraciclina

Classe	Indicação	Nível de evidência
Classe I	Avaliação da FEVE pelo ecocardiograma ou ventriculografia radioisotópica para detecção de cardiotoxicidade	B
Classe IIa	Periodicidade para a avaliação da FEVE: pré-tratamento; 3, 6 e 12 meses após início da quimioterapia e, posteriormente, anualmente por 5 anos.	C
Classe III	O ecocardiograma é recomendável particularmente em crianças tratadas com antraciclina para evitar exposição à radiação ionizante	A
Classe IIa	O ecocardiograma transtorácico tridimensional mostrou elevada correlação com RNM, podendo ser considerado uma alternativa para o monitoramento durante o tratamento com antraciclina	B
Classe III	RNM para avaliação inicial e monitoramento de cardiotoxicidade durante o tratamento com antraciclina	B
Classe III	Biópsia endomiocárdica para diagnóstico de cardiotoxicidade por antraciclina	B
Classe IIb	Avaliação da função diastólica do VE para detecção de cardiotoxicidade	C

Abreviaturas: FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; RNM: ressonância nuclear magnética; VE: ventrículo esquerdo.

com doxorubicina em *bolus*, 21 tratados com infusão contínua entre 48 e 96 horas) sugeriu menor incidência de cardiotoxicidade documentada por biópsia endomiocárdica nesse segundo grupo (14/30 vs 2/21), a despeito da maior dose cumulativa alcançada pelo segundo grupo (465 mg/m<sup>2</sup> vs 600 mg/m<sup>2</sup>)<sup>141</sup>. Contudo, estudo subsequente prospectivo e randomizado envolvendo 121 crianças com leucemia linfóide aguda não confirmou a redução na incidência de toxicidade cardíaca quando comparou grupos tratados com infusão contínua por 48 horas *versus* tratamento em *bolus*<sup>142</sup>. Dois outros pequenos estudos randomizados, um envolvendo 82 pacientes com sarcoma de partes moles e outro envolvendo 62 pacientes com câncer de mama ou ovário metastático, mostraram menor incidência de toxicidade cardíaca com doxorubicina administrada por infusão de seis horas comparado com infusão em *bolus*<sup>143,144</sup>. Todavia, no estudo com pacientes de sarcoma observou-se maior taxa de metástase e progressão para a morte no grupo de infusão contínua<sup>143</sup>. Juntando-se ao inconveniente e à provável relação custo-efetividade desfavorável, não se recomenda a administração de antraciclina em *bolus* com a finalidade de reduzir toxicidade cardíaca.

As recomendações estão descritas na Tabela 31.

**Dexrazoxane** – o efeito cardioprotetor do dexrazoxane se deve a seu efeito quelante de radicais livres gerados em reações mediadas pelo ferro, muito embora não se conheça

o mecanismo de ação preciso. Metanálise de seis trabalhos envolvendo 1.013 pacientes revelou efeito protetor para desenvolvimento de insuficiência cardíaca (HR 0,28, IC95% 0,18-0,42). Não houve diferença em taxa de resposta e em sobrevida global entre os dois grupos<sup>64</sup>. Seu uso é recomendado essencialmente para mulheres portadoras de câncer de mama metastático em tratamento com antraciclina, que tenham doença controlada com o tratamento e que tenham atingido a dose cumulativa de 300 mg/m<sup>2</sup>. Não se recomenda o uso de dexrazoxane em crianças, exceto se parte de um protocolo de pesquisa.

**Carvedilol** – O carvedilol é um alfa e betabloqueador que possui propriedades antioxidantes. Vários estudos mostram que o carvedilol e seus metabólitos previnem a peroxidação lipídica, inibem a formação e inativam radicais livres, além de prevenir a depleção de antioxidantes endógenos. Além da sua propriedade antioxidante, o efeito cardioprotetor de carvedilol pode estar relacionado ao seu efeito betabloqueador e antiapoptótico. Estudo placebo-controlado aberto, que incluiu 50 pacientes submetidos a quimioterapia com adriamicina ou epirubicina, mostrou redução significativa da fração de ejeção após seis meses de tratamento no grupo controle (68,9 vs 52,3%) em relação ao grupo medicado com carvedilol<sup>63</sup>.

No caso de pacientes que desenvolveram cardiotoxicidade por antraciclina, o uso de betabloqueadores e dos inibidores

Tabela 31 – Recomendações para a prevenção e tratamento da cardiotoxicidade por antraciclina

Classe	Indicação	Nível de evidência
IIa	Uso de carvedilol e enalapril para o tratamento da disfunção ventricular assintomática relacionada ao uso de antraciclina	C
III	Exceder o limite de dose da antraciclina que estiver sendo utilizada	B
IIa	Uso do dexrazoxane para a prevenção de cardiotoxicidade por antraciclina	A
III	Uso de dexrazoxane em crianças para prevenção de cardiotoxicidade por antraciclina	B
I	Uso de dexrazoxane para prevenção de cardiotoxicidade em mulheres portadoras de câncer de mama metastático em tratamento com antraciclina que tenham doença controlada com o tratamento e que tenham atingido a dose cumulativa de 300 mg/m <sup>2</sup>	A
IIa	Administração de antraciclina em infusão prolongada com a finalidade de reduzir toxicidade cardíaca	C

da enzima de conversão da angiotensina foram testados em alguns estudos com pequeno número de pacientes.

Estudo recente incluiu 201 pacientes que desenvolveram disfunção ventricular após quimioterapia com antraciclina. Enalapril foi prontamente iniciado após o diagnóstico da cardiomiopatia (dose progressiva de 2,5 mg a 20 mg ao dia), e quando possível foi associado carvedilol (3,125 a 25 mg 2x ao dia). Em seguimento de 36 meses, observou-se recuperação completa (42%) ou parcial (13%) da FEVE em mais da metade dos pacientes. Essa recuperação foi predominante nos pacientes em que a terapia foi introduzida precocemente<sup>38</sup>.

### 8.1.7 - Prognóstico

O prognóstico de pacientes depende do grau de disfunção miocárdica na ocasião da sua descoberta. Pacientes com disfunção leve, detectada com exames de monitoramento e ainda em fase subclínica, têm melhor prognóstico quando comparado aos pacientes com disfunção cardíaca clinicamente manifesta.

## 8.2 - Alquilantes

Os agentes alquilantes são fármacos comumente utilizados no tratamento das neoplasias. Dentre elas, citam-se câncer de bexiga, endométrio, mama, ovário, pulmão e as neoplasias hematológicas. A cardiotoxicidade relacionada a esses agentes não é evento raro, devendo ser considerada na avaliação e no seguimento dos pacientes. Cardiotoxicidade é descrita com ciclofosfamida, ifosfamida, cisplatina, mitomicina e bussulfano<sup>4</sup>.

**Ciclofosfamida:** a ciclofosfamida está associada à ocorrência de insuficiência cardíaca em 7% a 20% dos pacientes<sup>4</sup>. A cardiotoxicidade da ciclofosfamida pode apresentar-se de forma aguda ou subaguda<sup>4</sup>. O risco é relacionado à dose ( $> 150$  mg/Kg e  $1,5$  g/m<sup>2</sup>/dia) e ocorre um a 10 dias após a administração da primeira dose da ciclofosfamida. Entretanto, pode ocorrer cardiotoxicidade aguda não relacionada à dose, habitualmente dentro de sete dias após a administração do fármaco<sup>4,7</sup>. A toxicidade subaguda pode tornar-se evidente meses a anos após a terapia com ciclofosfamida. Fatores de risco para cardiotoxicidade relacionada à ciclofosfamida incluem altas doses do fármaco, uso prévio de antraciclina, terapia com mitoxantrone, irradiação mediastinal e disfunção ventricular esquerda (fração de ejeção menor que 50%)<sup>4,7</sup>. O mecanismo preciso da cardiotoxicidade da ciclofosfamida é desconhecido. Sugere-se a hipótese de injúria endotelial, seguida do extravasamento dos metabólitos tóxicos, resultando em dano aos cardiomiócitos, hemorragia intersticial e edema<sup>7</sup>. Isso pode causar inicialmente redução na complacência ventricular e alteração na função diastólica, evoluindo para disfunção sistólica posteriormente. Postula-se que a cardiotoxicidade da ciclofosfamida se dê pela inativação do ciclo redox da glutatona. O achado de miocardite hemorrágica é o mais característico da toxicidade por ciclofosfamida<sup>7</sup>. Outros achados são os microêmbolos intracapilares, trombos microvasculares e isquemia<sup>7</sup>. Vasoespasmo coronariano é outro mecanismo proposto para a cardiotoxicidade da ciclofosfamida. As manifestações clínicas variam desde derrame pericárdico assintomático a quadros graves de insuficiência cardíaca, miopericardite e

arritmias, podendo causar morte súbita<sup>7,20</sup>. Habitualmente, a insuficiência cardíaca é reversível dentro de oito a dez dias.

**Ifosfamida:** A ifosfamida está associada à ocorrência de insuficiência cardíaca em até 17% dos pacientes<sup>7</sup>. O início agudo ocorre dentro de seis a 23 dias após a primeira dose de ifosfamida, e há relação direta com doses crescentes ( $\geq 12,5$  g/m<sup>2</sup>)<sup>7</sup>. Podem ocorrer disfunção ventricular esquerda grave e arritmias. Em razão da semelhança estrutural entre a ciclofosfamida e a ifosfamida, postula-se que a toxicidade desta última ocorra pelo mesmo mecanismo. Entretanto, não há evidência histopatológica de miocardite hemorrágica relacionada à ifosfamida como é observado nos pacientes tratados com ciclofosfamida. Outros mecanismos de cardiotoxicidade associada à ifosfamida são redução da excreção de metabólitos cardiotoxícos por disfunção renal, distúrbios hidroeletrólíticos e ácido-básicos<sup>7</sup>.

**Cisplatina e carboplatina:** são derivados da platina, usados no tratamento de diversos tumores, dentre eles os tumores de pulmão, testículo e bexiga. Esses fármacos podem estar relacionados a aumento da incidência de hipertensão arterial sistêmica, obesidade, maior ocorrência de eventos coronarianos e disfunção ventricular esquerda<sup>4,7</sup>. Estudos experimentais demonstram que a cardiotoxicidade da cisplatina se deve à disfunção mitocondrial e à apoptose<sup>4</sup>.

**Bussulfan e mitomicina:** são alquilantes cujos mecanismos de cardiotoxicidade são desconhecidos. Após o tratamento com o bussulfan, casos de fibrose endomiocárdica e pericárdica são relatados até nove anos depois, mas habitualmente nesses casos a dose cumulativa ultrapassa 600 mg<sup>145</sup>. A mitomicina, especialmente quando administrada com ou após uso da antraciclina, está associada com o desenvolvimento de cardiomiopatia, que ocorre tardiamente após o tratamento. Sugere-se que em condições aeróbicas a mitomicina seja reduzida a um radical semiquinona cardiotoxíco<sup>7</sup>.

A Tabela 32 descreve as recomendações para monitorização e tratamento dos pacientes em uso de agentes alquilantes.

## 8.3 - Antimetabólitos

Os antimetabólitos são utilizados no tratamento dos tumores sólidos, como pulmão, cólon e mama. O efeito cardiotoxíco mais frequente é a isquemia miocárdica<sup>4</sup>.

**5-fluorouracil (5-FU):** a cardiotoxicidade está entre um dos efeitos adversos mais frequentes do fármaco. A incidência de cardiotoxicidade associada ao fluorouracil varia de 1% a 68%<sup>4</sup>. A manifestação mais comum associada ao 5-fluorouracil é isquemia miocárdica. O sintoma mais frequente é a dor anginosa, mas há relatos de arritmias, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca e choque cardiogênico. Os eventos cardiovasculares tendem a ocorrer dentro de dois a cinco dias do início da terapia, com duração de aproximadamente 48 horas em média. Alterações eletrocardiográficas isquêmicas ocorrem em até 68% dos casos, e 43% dos pacientes apresentam elevação dos marcadores de necrose miocárdica<sup>2</sup>. Síndrome coronariana aguda (SCA) ocorre em aproximadamente 5% a 10% dos pacientes. Estima-se que a mortalidade relacionada à cardiotoxicidade desse fármaco seja em torno de 2,2% a 13%<sup>4,7</sup>. Fatores de risco descritos são: altas doses ( $> 800$  mg/m<sup>2</sup>), infusão

Tabela 32 – Recomendações para a monitorização e tratamento da cardiotoxicidade por alquilantes

Classe	Indicação	Nível de evidência
IIa	Avaliação do cardiologista e monitorização da função cardiovascular do paciente candidato a tratamento com ciclofosfamida ou ifosfamida com história de insuficiência cardíaca, disfunção ventricular esquerda, irradiação do tórax ou exposição prévia a antraciclina	C
IIa	Avaliação do cardiologista e monitorização da função cardiovascular do paciente candidato a tratamento com cisplatina ou carboplatina com história de hipertensão arterial sistêmica, disfunção ventricular, doença coronariana ou com portadores de outros fatores de risco para aterosclerose	C
IIa	Uso do IECA e de betabloqueadores em pacientes com disfunção ventricular esquerda (fração de ejeção ao ecocardiograma menor que 50%) que deverão ser submetidos a tratamento com agentes alquilantes	C

Abreviaturas: IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina.

contínua do fármaco, irradiação mediastinal prévia, doença arterial coronariana (DAC) prévia e o uso concomitante de quimioterapia cardiotoxicidade. Sem DAC prévia, 1,1% dos pacientes desenvolve isquemia miocárdica, e com DAC, a incidência alcança 4,5%. A patogênese da cardiotoxicidade associada ao 5-FU é desconhecida. Trombose coronariana, arterite, vasoespasmos, toxicidade direta por ativação endotelial, ativação da coagulação, depleção dos fosfatos de alta energia e apoptose dos miócitos e das células endoteliais são os mecanismos propostos<sup>146</sup>. A isquemia geralmente é reversível após a suspensão do fármaco e a introdução de terapia anti-isquêmica. Em situações de reintrodução do 5-FU, geralmente há recorrência dos sintomas<sup>1,4</sup>. Estudo recente demonstrou que a infusão de 5-FU está relacionada a aumento do nível plasmático de BNP e de ácido láctico, sem comprometer a função ventricular<sup>147</sup>.

**Capecitabina:** a capecitabina é a pró-droga fluoropirimidina do 5-fluorouracil, que também pode promover isquemia miocárdica e arritmias. A incidência e os fatores de risco de cardiotoxicidade associada à capecitabina ainda não estão definidos<sup>4</sup>. A maior parte da evidência atual resulta de relatos de caso ou revisões de casuísticas retrospectivas sugerindo a associação da capecitabina com isquemia miocárdica. Estudos apontam que a incidência de cardiotoxicidade da capecitabina é de 3% a 9%. Nos casos relatados, a dosagem do fármaco variou de 1.500 a 2.500 mg/m<sup>2</sup>, e os sintomas anginosos surgiram três a quatro dias após o tratamento<sup>4</sup>. Na maior parte dos casos, observam-se alterações eletrocardiográficas como infra ou supradesnivelamento do segmento ST e marcadores de necrose dentro dos valores da normalidade. Habitualmente, o ecocardiograma não revela déficit segmentar e a coronariografia não demonstra lesões

coronarianas. História de cardiotoxicidade por 5-FU, uso concomitante com oxaliplatina e DAC diagnosticada podem ser considerados fatores de risco para isquemia relacionada à capecitabina<sup>7</sup>. A patogênese proposta é semelhante à do 5-FU, sendo envolvidos trombose coronariana, arterite, vasoespasmos, toxicidade direta por ativação endotelial, ativação da coagulação, depleção dos fosfatos de alta energia e apoptose dos miócitos e das células endoteliais<sup>4</sup>.

A Tabela 33 descreve as recomendações para o tratamento da toxicidade cardiovascular dos antimetabólitos.

#### 8.4 - Anticorpos monoclonais

**Trastuzumabe:** os anticorpos monoclonais são o paradigma da terapia-alvo oncológica e são amplamente utilizados no tratamento das neoplasias. No câncer de mama, aproximadamente 15% a 25% dos pacientes apresentam amplificação do gene HER2, resultando em superexpressão do receptor HER2. Tradicionalmente, essas neoplasias são definidas clinicamente pelo comportamento agressivo e pior prognóstico. Assim, a presença do HER2 é o substrato da terapia biológica. O trastuzumabe se liga especificamente ao domínio extracelular do HER2, resultando em inibição da transdução do sinal para o crescimento celular<sup>1</sup>.

Embora os estudos pré-clínicos não tenham revelado toxicidade cardiovascular relacionada ao trastuzumabe, disfunção cardíaca relacionada ao trastuzumabe é evento frequente, e tem sido relatada na maioria dos estudos clínicos. As taxas de toxicidade cardíaca descritas nos estudos de adjuvância variam de 2,2% a 34%, refletindo diferenças no desenho dos estudos, no modo de administração, na administração de quimioterapia concomitante e na definição

Tabela 33 – Recomendações para o tratamento da toxicidade cardiovascular do 5-fluoracil e da capecitabina

Classe	Indicação	Nível de evidência
IIa	Terapia com nitroglicerina nos pacientes com angina secundária ao uso dos antimetabólitos	C
I	Suspensão de 5-FU ou capecitabina nos pacientes que apresentam dor precordial	C
IIa	Monitorização cardiovascular em pacientes com fatores de risco para cardiotoxicidade durante o tratamento com 5-FU ou capecitabina	C
III	Uso de vasodilatadores coronários como na profilaxia de eventos cardiovasculares relacionados ao 5-FU e a capecitabina	C
III	Reintrodução do 5-FU ou capecitabina nos pacientes com SCA prévia	C

Abreviaturas: 5-FU: 5-fluoracil; SCA: síndrome coronariana aguda.



dos desfechos cardiovasculares<sup>148</sup>. Regimes de quimioterapia sem antraciclina ou com antraciclina apresentam taxas menores de disfunção cardiovascular quando comparados a regimes de uso simultâneo de trastuzumabe e antraciclina. Nos estudos clínicos, a incidência de disfunção cardíaca varia de 3% a 7% com o uso isolado do trastuzumabe, a 27% nos casos de associação com antraciclina e ciclofosfamida (AC) e 13% nos casos de associação com paclitaxel<sup>149</sup>. As maiores taxas de insuficiência cardíaca classe funcional III e IV ocorrem com a combinação de antraciclina e trastuzumabe (16%), seguida de trastuzumabe e paclitaxel (2%) e paclitaxel (1%)<sup>12</sup>. A associação de trastuzumabe com vinorelbina, gemcitabina ou doxorubicina lipossomal não demonstrou risco significativo de cardiotoxicidade<sup>149</sup>.

A cardiotoxicidade associada ao trastuzumabe é definida na maioria dos estudos e recomendações como complicação consistindo na redução assintomática da fração de ejeção ou na presença de sintomas decorrentes de insuficiência cardíaca congestiva (IC) classe funcional III ou IV da *New York Heart Association* (NYHA)<sup>12</sup>.

Quatro estudos de adjuvância em câncer de mama (HERA, NSABP B-31, NCCTG N9831 e BCIRG 006 trials) alocaram em torno de 13 mil pacientes portadoras de neoplasia de mama HER2 positivo<sup>150-153</sup>. Os resultados indicaram que a adjuvância com o trastuzumabe reduz o risco de recorrência de três anos em 50%. O benefício foi semelhante em estudos com esquemas quimioterápicos diferentes, em populações distintas. No estudo *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B31* (NSABP B-31) que avaliou doxorubicina adjuvante seguida de paclitaxel com ou sem trastuzumabe, a monitorização seriada da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi realizada<sup>151</sup>. Em situações de redução da FEVE maiores que 15%, ou queda para abaixo do limite da inferioridade ou do surgimento de sinais de insuficiência cardíaca, o tratamento era interrompido. Apesar da monitorização cardiovascular estrita, IC CF III ou CF IV ocorreu em 4,1% dos pacientes que haviam recebido trastuzumabe e em 0,8% nos pacientes não expostos a esse fármaco<sup>151</sup>. Não houve morte cardiovascular. Em 18% dos pacientes, o trastuzumabe teve que ser descontinuado. No estudo *Herceptin Adjuvant Trial* (HERA), 7,1% dos pacientes expostos a trastuzumabe apresentaram redução da FEVE, comparados com 2,2% no grupo controle<sup>150</sup>. Insuficiência cardíaca sintomática ocorreu em 2% dos casos. No estudo BCIRG 006 (*Breast Cancer International Research Group 006*), três tratamentos foram comparados: a) doxorubicina e ciclofosfamida (A-C) seguido por docetaxel (AC-T); b) AC seguido de docetaxel e trastuzumabe por um ano; e c) docetaxel e carboplatina e trastuzumabe por um ano (TCH)<sup>153</sup>. Cardiotoxicidade grave foi observada em 1% dos pacientes do esquema AC-T, em 2,3% dos pacientes do grupo AC seguido de docetaxel e trastuzumabe, e 1,3% dos pacientes do grupo TCH. Redução significativa da FEVE foi maior no grupo AC seguido de docetaxel e trastuzumabe (17% vs 9% no grupo AC-T e 8% no grupo TCH)<sup>153</sup>.

Em uma revisão recente incluindo 11.187 pacientes desses estudos, observou-se que o risco relativo de cardiotoxicidade do trastuzumabe adjuvante é de 5.59 [IC95% (1,99-15,7),  $p = 0,011$ ] comparado ao grupo sem trastuzumabe<sup>154</sup>. O risco

relativo para redução maior ou igual a 10% na fração de ejeção é de 2,12 [IC95% (1,52-2,97),  $p < .0001$ ]<sup>154</sup>.

Fatores de risco identificados para toxicidade cardíaca associada ao trastuzumabe são: idade avançada (> 50 anos), dose cumulativa elevada de antraciclina (> 300 mg/m<sup>2</sup>), hipertensão arterial sistêmica, diabetes, valvopatia, doença arterial coronariana, obesidade (IMC > 30), irradiação torácica, disfunção ventricular prévia, queda da FEVE após uso de antraciclina<sup>155</sup>. Os mecanismos da cardiotoxicidade do trastuzumabe podem estar relacionados à expressão do HER2 na superfície dos miócitos cardíacos e à interação entre o trastuzumabe e a sinalização cardíaca do HER2<sup>155</sup>. O trastuzumabe após ligar-se ao HER2 regula a integridade mitocondrial por meio das proteínas BCL-X, gerando depleção de ATP e disfunção contrátil. Outro mecanismo proposto é destruição celular imunologicamente mediada. Em contraste à toxicidade das antraciclina, que tende a ser dose-dependente e irreversível, a cardiotoxicidade relacionada ao trastuzumabe geralmente não é dose-dependente, não apresenta alterações estruturais à biópsia, e tendem a ser reversíveis<sup>156</sup>. O seguimento de pacientes que apresentaram disfunção cardiovascular assintomática ou sintomática relacionado ao trastuzumabe demonstra recuperação na maioria dos casos após a administração de tratamento para insuficiência cardíaca<sup>156</sup>. Na medida em que cresce progressivamente o número de pacientes expostos ao trastuzumabe, o seguimento em longo prazo desses fornecerá maiores informações sobre eventuais riscos tardios em longo prazo dessa terapia.

A combinação de um esquema quimioterápico com trastuzumabe e antraciclina deve ser indicada apenas após avaliação criteriosa de risco e benefício da terapêutica. O mecanismo de toxicidade mais frequente e mais grave do tratamento combinado não é completamente esclarecido, mas a super-regulação dos receptores HER2 pelas antraciclina parece estar envolvida.

Na maioria dos casos, os pacientes são assintomáticos ou podem apresentar sinais inespecíficos como taquicardias, palpitações e dispneia. Em uma proporção menor, os pacientes podem apresentar insuficiência cardíaca<sup>156</sup>.

Ewer et al.<sup>156</sup> em uma casuística de 38 pacientes com câncer de mama HER2 positivo, relatou redução progressiva da fração de ejeção após trastuzumabe. Após a interrupção do fármaco, a fração de ejeção normalizou após 1,5 meses. A maioria dos pacientes foi submetida a novo esquema terapêutico com trastuzumabe e nenhum caso apresentou insuficiência cardíaca<sup>156</sup>.

Com o objetivo de diminuir a incidência de cardiotoxicidade dos esquemas de adjuvância com trastuzumabe, sem reduzir sua eficácia, recomenda-se na medida do possível: a) utilização de esquemas quimioterápicos de adjuvância sem antraciclina; b) redução da duração da administração do trastuzumabe; c) se for indicada combinação de trastuzumabe e antraciclina, a dose cumulativa desse esquema deve ser menor que a dose recomendada na terapia isolada<sup>157,158</sup>.

Antes do início do tratamento com trastuzumabe, os pacientes devem ser submetidos a uma história clínica completa, exame físico com o objetivo de descartar doença cardiovascular e a realização de eletrocardiograma e ecocardiograma. A partir

do início do tratamento, está recomendada a monitorização da função cardiovascular<sup>12</sup>. O acompanhamento clínico deve contemplar a busca por sinais e sintomas de insuficiência cardíaca. A eletrocardiografia deve ser rotineiramente solicitada, para a pesquisa de distúrbios de ritmo ou de condução intraventricular, presentes apenas em formas avançadas de insuficiência cardíaca. O uso de métodos de imagem durante o tratamento com o trastuzumabe para a detecção dos casos assintomáticos é fundamental, uma vez que a maioria dos pacientes que apresentam redução da função ventricular é assintomática. Dentre os métodos disponíveis, a ecocardiografia é considerada o método geralmente aceito para a monitorização dos pacientes recebendo trastuzumabe. Esse método é disponível, facilmente aplicado e não invasivo, além de apresentar baixo custo e boa acurácia para a detecção da disfunção ventricular esquerda, hipertensão pulmonar, valvopatia e anormalidades hemodinâmicas. É válido ressaltar que o exame é operador dependente, há altas taxas de variabilidade na observação e alterações da fração de ejeção > 10% são diagnosticadas na ausência de uma real redução. A ecocardiografia tridimensional (3D) e a ressonância magnética têm maior reprodutibilidade e sensibilidade na avaliação da função ventricular, produzindo informações sobre anatomia, morfologia e avaliação funcional e de viabilidade. Entretanto, dado seu custo e alta complexidade, essas técnicas têm sua indicação restrita a pesquisa ou a avaliação de pacientes com limitação diagnóstica dos métodos convencionais por fatores como janela inadequada por cirurgia prévia ou por irradiação torácica. Recomenda-se a realização do ecocardiograma transtorácico antes do início do tratamento com trastuzumabe e a cada três meses ou em qualquer momento se houver suspeita clínica de insuficiência cardíaca ou modificação no quadro prévio<sup>12</sup>.

A maioria dos pacientes que desenvolve disfunção cardiovascular induzida pelo trastuzumabe apresenta redução assintomática da fração de ejeção do VE que pode ser revertida após a suspensão do fármaco e início do tratamento convencional da disfunção ventricular esquerda; apenas uma pequena porcentagem de pacientes evolui com IC progressiva<sup>159</sup>. Após o início do tratamento específico da IC, recomenda-se avaliação seriada da função ventricular com o ecocardiograma transtorácico até estabilização e recuperação da função ventricular. Em muitos casos, com essa abordagem, o trastuzumabe pode ser reiniciado após a recuperação da função ventricular, sem resultar em dano cardiovascular posterior<sup>159</sup>. Mas alguns pacientes não recuperam sua função ventricular apesar da suspensão do fármaco e do início da terapia para IC, possivelmente em razão da exposição prévia a antraciclina. Se após a reintrodução do trastuzumabe, o paciente apresentar novo episódio de descompensação cardiovascular, o fármaco deve ser suspenso definitivamente. Assim, a decisão de manter o tratamento com trastuzumabe em pacientes com disfunção sistólica ou diastólica ou com fatores de risco cardiovasculares deve ser realizada baseada na análise individual de risco-benefício.

O tratamento da disfunção ventricular associada ao trastuzumabe deve seguir as recomendações do ACC/AHA e SBC, conforme anteriormente citado. Recomenda-se a utilização de IECA ou bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) e betabloqueadores em pacientes com

declínio assintomático da função ventricular, e esses fármacos associados a diuréticos no controle da IC sintomática<sup>38</sup>.

As Tabelas 6 e 7, no módulo de IC sugerem esquema de monitorização para pacientes em uso de trastuzumabe.

**Bevacizumabe:** em tecidos normais e em neoplásicos, o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) desempenha um papel crítico na angiogênese, quimiotaxia e na regulação do tônus vascular. O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal dirigido contra VEGF, demonstra atividade antitumoral significativa quando combinado à quimioterapia, sendo aprovado para o tratamento de tumores sólidos como os de cólon/reto, mama e pulmão<sup>148</sup>.

Com o aumento da sua utilização, cardiotoxicidade relacionada a esse fármaco vem sendo descrita. O efeito cardiovascular mais frequentemente encontrado nos pacientes em uso de bevacizumabe é a hipertensão arterial sistêmica (HAS), presente em 4% a 35% dos pacientes<sup>148</sup>. Hipertensão arterial sistêmica grau 3 está presente em até 18% dos casos<sup>148</sup>. A maior parte dos pacientes que desenvolveu HAS durante o tratamento foi tratada com anti-hipertensivos e a terapia com trastuzumabe foi mantida. Complicações como crise hipertensiva, encefalopatia hipertensiva e hemorragia cerebral com necessidade de descontinuação do fármaco são descritas em 2% dos pacientes<sup>148</sup>.

Insuficiência cardíaca por disfunção ventricular esquerda é descrita em aproximadamente 2% dos pacientes<sup>160</sup>. Na maior parte dos casos, há recuperação da função ventricular após a suspensão do fármaco. Em pacientes previamente tratados com antraciclina ou expostos a irradiação torácica, o risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca é de 4% e esse aumenta para 14% durante a aplicação simultânea de antraciclina e de bevacizumabe<sup>148</sup>.

Fatores de risco propostos para IC relacionada ao bevacizumabe incluem idade acima de 65 anos e história prévia de evento trombótico arterial<sup>161</sup>. Essa toxicidade não parece ser dose-relacionada. Uma redução no processo de regeneração das células endoteliais durante o tratamento anti-VEGF tem sido proposto como mecanismo de cardiotoxicidade. Isso permitiria a exposição de colágeno subendotelial, que ativaria o fator tecidual, aumentando o risco de eventos trombóticos<sup>161</sup>.

O bevacizumabe está associado com a ocorrência de tromboembolismo arterial em 8,5% dos casos, e tromboembolismo venoso em 5% a 15,1%<sup>161</sup>.

**Alentuzumabe:** o alentuzumabe, um anticorpo humanizado IgG1 anti-CD52, é utilizado no tratamento de algumas neoplasias hematológicas. Está associado a hipotensão, broncoespasmo e rash geralmente na primeira semana<sup>162</sup>. Disfunção ventricular esquerda é evento descrito em relatos de caso de pacientes com linfomas T cutâneo<sup>162</sup>.

**Cetuximabe:** o cetuximabe é um anticorpo monoclonal quimérico (humano/murino) que se liga ao receptor do fator de crescimento epidérmico humano, aprovado para o tratamento do carcinoma metastático de cólon<sup>15</sup>. Em aproximadamente 3% dos casos, reações de infusão potencialmente fatais como hipotensão, urticária e broncoespasmo podem acontecer. Casos raros de pneumonite intersticial com edema pulmonar não cardiogênico têm sido relatados<sup>15</sup>.

**Rituximabe:** o rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico (humano/murino) anti-CD20, utilizado no tratamento do linfoma não Hodgkin. A maior parte dos efeitos do rituximabe está relacionada à infusão e ocorre nas primeiras horas, especialmente após a primeira infusão. Reações como hipotensão, angioedema, broncoespasmo ou hipóxia podem ocorrer em até 10% dos casos<sup>163</sup>.

### 8.5 - Agentes biológicos

**Interleucinas:** A interleucina-2 (IL-2) é um fator de crescimento das células T, aprovado para o tratamento do melanoma e do carcinoma metastático de células renais<sup>164</sup>. Tratamento com altas doses de IL-2 resulta em efeitos cardiovasculares e hemodinâmicos semelhantes ao do choque séptico, podendo resultar em hipotensão, síndrome da resposta inflamatória sistêmica, aumento da permeabilidade capilar pulmonar e insuficiência respiratória com necessidade de vasopressores e de ventilação mecânica em alguns casos. Casos graves são relatados com arritmias cardíacas, isquemia miocárdica, cardiomiopatia e miocardite<sup>164</sup>.

A difitox denileucina é uma proteína de fusão da IL-2/toxina da difteria, usada no tratamento do linfoma de células T. Pode causar aumento da permeabilidade capilar, dispneia e hipotensão<sup>165</sup>. Tromboembolismo venoso e trombose arterial ocorrem em até 11% dos pacientes<sup>165</sup>.

**Interferon:** o interferon é produzido por macrófagos e linfócitos e é aprovado para o tratamento do melanoma, carcinoma de células renais, mieloma múltiplo e tumor carcinóide<sup>166</sup>. Geralmente causa sintomas agudos durante as primeiras 2 a 8 horas de tratamento, incluindo sintomas gripais, hipotensão, hipertensão e taquicardia. Há raros relatos de angina e infarto do miocárdio<sup>146,166</sup>.

**Ácido all-trans retinoico:** o ácido all-trans retinoico é um derivado da vitamina A, utilizado no tratamento da leucemia promielocítica aguda<sup>167</sup>. A síndrome do ácido retinoico aparece em aproximadamente 26% dos casos, tipicamente nos primeiros 21 dias de tratamento. Essa síndrome constitui-se de febre, dispneia, hipotensão e derrames pericárdico e pleural<sup>167</sup>. Outras manifestações incluem síndrome do desconforto respiratório, infiltrado pulmonar, edema pulmonar e insuficiência renal. Aproximadamente 17% dos pacientes evoluem com declínio da fração de ejeção. Há relatos de infarto agudo do miocárdio fatal e trombose após o uso desse fármaco<sup>168</sup>.

**Inibidores de tirosina-quinase:** os inibidores de tirosina-quinase (ITQs) são pequenas moléculas que interferem com a atividade da quinase<sup>162</sup>. Os ITQs têm alta afinidade ao sítio ligante de adenosina tri-fosfato (ATP) das TQs e agem inibindo a transferência de um grupo fosfato do ATP para um resíduo tirosina. Os ITQs inibem as tirosina-quinases nas células tumorais e células normais<sup>162</sup>. Os efeitos mais comuns são diarreia e *rash*. Embora a toxicidade cardíaca aguda seja mais rara, esse efeito é mais sério e de difícil diagnóstico precoce<sup>169</sup>. Os efeitos cardiotoxicos dos ITQs variam desde o prolongamento do intervalo QT até à redução na FEVE, IC sintomática e infarto agudo do miocárdio (IAM). Hipertensão arterial sistêmica e morte súbita são relatadas em alguns casos<sup>163</sup>. Nem todos os ITQs exercem a mesma

toxicidade no músculo cardíaco, indicando que esse não é um efeito de classe. O nível de expressão de certas TQs nos cardiomiócitos não se correlaciona com a toxicidade induzida por seus inibidores; a função de cada TQ inibida constitui o fator determinante. As taxas de cardiotoxicidade não são conhecidas uma vez que esse desfecho não faz parte da maioria dos estudos clínicos. Atualmente, a indústria farmacêutica busca reduzir os riscos cardiovasculares por meio da reengenharia estrutural dos inibidores de tirosina-quinase. Dentre eles, citam-se: imatinibe, dasatinibe, nilotinibe, sunitinibe, sorafenibe, lapatinibe, erlotinibe e gefitinibe.

**Imatinibe:** o mesilato de imatinibe tem como alvos a proteína de fusão BCR-ABL, o c-Kit (receptor do fator da célula tronco) e os receptores alfa e beta do PDGF (fator de crescimento derivado das plaquetas)<sup>163</sup>. É fármaco importante no tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC), também utilizado no tratamento da leucemia linfoblástica. É indicado como primeira escolha no tratamento dos tumores estromais gastrointestinais (GIST) por meio da inibição do receptor do c-kit. A inibição dos receptores de PDGF torna o imatinibe ativo na leucemia mielomonocítica crônica, leucemia eosinofílica crônica e no dermatofibrosarcoma protuberans<sup>170</sup>.

Os efeitos colaterais conhecidos do imatinibe são dispneia, edema periférico e fadiga, podendo indicar disfunção ventricular esquerda em alguns casos. Há relatos de insuficiência cardíaca relacionada ao uso do imatinibe por disfunção contrátil dos miócitos<sup>170</sup>. Há descrições de redução de até 33% da FEVE dos pacientes após a terapia com imatinibe. Biópsias endomiocárdicas de pacientes com insuficiência cardíaca relacionada ao imatinibe demonstram dano mitocondrial, redução do ATP e alterações nas membranas dos miócitos, compatíveis com miocardiopatia tóxica. O mecanismo proposto de cardiotoxicidade dos inibidores de ABL (imatinibe, dasatinibe e nilotinibe) é relacionado à ativação da resposta de estresse do retículo endoplasmático e à ativação da apoptose<sup>169</sup>.

Embora os estudos sejam conflitantes em relação à cardiotoxicidade do imatinibe, sabe-se que as alterações patológicas não necessariamente se traduzem em manifestações clínicas de cardiotoxicidade. Não se sabe até o momento quem são os grupos de risco para cardiotoxicidade relacionada ao imatinibe, como não são identificadas potenciais medidas de prevenção. São necessários mais estudos com seguimento em longo prazo<sup>171</sup>.

**Dasatinibe:** o dasatinibe tem como alvos a proteína de fusão BCR-ABL, o c-Kit, os receptores alfa e beta do PDGF e a família Src das quinases. É cem vezes mais potente que o imatinibe. Atualmente é indicado para o tratamento da leucemia mieloide crônica e do linfoma linfoblástico agudo após falência do imatinibe. Os estudos clínicos relatam altas taxas de edema periférico, mas apenas 2% de ocorrência de insuficiência cardíaca e de arritmias<sup>172</sup>. São relatados casos isolados de prolongamento do QT e de derrame pericárdico.

**Nilotinibe:** o nilotinibe tem como alvos a proteína de fusão BCR-ABL, o c-Kit (receptor do fator da célula tronco) e os receptores alfa e beta do PDGF. É 30 vezes mais potente que o imatinibe e tem perfil de toxicidade favorável, sendo considerado na quimioterapia de segunda linha na LMC. O efeito adverso

cardiovascular mais frequente relatado com esse fármaco é o prolongamento do QT<sup>173</sup>. Nos estudos de fase I/II foram relatadas cinco casos (0,6%) de morte súbita, possivelmente relacionadas ao fármaco. Em voluntários sadios o prolongamento médio do QT é de 18 ms e, em estudos de fase II, a incidência de prolongamento do intervalo QT é de 1% a 4%<sup>174</sup>.

**Sunitinibe:** o sunitinibe é um iTQ que tem como alvos VEGFR 1-3, c-Kit, PDGFR  $\alpha$  e  $\beta$ , RET, FLT-3 e CSF1R. É indicado no tratamento do câncer de células renais e em pacientes com GIST com falha terapêutica por imatinibe. Existe uma preocupação atual em relação a seus efeitos cardiovasculares desde que uma proporção considerável dos pacientes tratados com sunitinibe desenvolve hipertensão, disfunção ventricular esquerda e isquemia miocárdica<sup>175</sup>. Em um estudo fase III que comparou sunitinibe ao interferon em pacientes com carcinoma de células renais, 10% dos pacientes no grupo sunitinibe apresentaram redução da fração de ejeção<sup>176</sup>. Em um estudo de pacientes com GIST, 47% dos pacientes desenvolveram hipertensão, 20% apresentaram redução da fração de ejeção para menos de 50%, 8% desenvolveram IC e dois pacientes tiveram infarto agudo do miocárdio<sup>177</sup>. O tempo para o surgimento dos sintomas é bastante variável, em média 30,5 meses, o que denota que os pacientes expostos ao sunitinibe necessitam de acompanhamento cardiovascular em longo prazo<sup>14</sup>. Descontinuação ou redução na dose resulta em melhora da FEVE. A maior parte dos pacientes, quando re-exposta ao fármaco, não apresenta recorrência dos sintomas. Fatores associados com aumento do risco são história de IC, doença coronária e índice de massa corpórea reduzido. Biópsia endomiocárdica obtida de pacientes mostra hipertrofia dos cardiomiócitos, edema da mitocôndria e lesão na membrana, sem inflamação ou fibrose<sup>169</sup>. O sunitinibe exerce sua cardiotoxicidade possivelmente pela inibição dos receptores PDGF e da sinalização VEGFR. Esses receptores são expressos nos cardiomiócitos e sua superexpressão pode sinalizar a sobrevida dos cardiomiócitos. A inibição desses receptores pode promover apoptose.

A toxicidade cardíaca do sunitinibe é atualmente bastante reconhecida e resulta em morbidade considerável. Resultados conflitantes em muitos estudos refletem as diferenças na seleção dos pacientes. É necessário que o paciente submetido a tratamento com sunitinibe seja avaliado seriadamente do ponto de vista cardiovascular, especialmente se há outros fatores de risco, como hipertensão, doença cardíaca ou tratamento prévio com outros cardiotoxícos.

**Sorafenibe:** o sorafenibe é um iTQ que tem como alvos VEGFR 2-3, c-Kit, PDGFR  $\beta$ , FLT-3, RAF1 e BRAF. Está indicado na segunda linha de tratamento do carcinoma de células renais e no carcinoma hepatocelular<sup>161</sup>. O sorafenibe induz síndrome coronariana aguda em 2,9% dos pacientes, incluindo infarto agudo do miocárdio. Hipertensão arterial sistêmica ocorre em 5% a 17% dos pacientes tratados. Estudos demonstram em pacientes com carcinoma metastático de células renais tratados com sorafenibe ou sunitinibe até 34% de eventos cardíacos definidos como elevação de marcadores de necrose, arritmia sintomática, disfunção ventricular ou síndrome coronariana aguda<sup>178</sup>. Todos os pacientes tiveram boa evolução após tratamento específico, sendo considerados aptos a reiniciar o tratamento com iTQs.

A inibição da RAF1 possivelmente explica sua toxicidade cardiovascular. A RAF1 é um membro da família RAF das quinases transdutoras de sinais intracelulares. Ela inibe duas quinases pró-apoptóticas, ASK1 e MST2 que são importantes na injúria por estresse oxidativo, gerando apoptose do miócito. A ocorrência de hipertensão pode ser atribuída à inibição dos receptores de VEGF<sup>179</sup>. Apesar de não ser tão comum, a cardiotoxicidade do sorafenibe pode ser grave e levar à morte. É muito importante identificar precocemente os pacientes com sinais de cardiotoxicidade e instituir terapêutica específica.

**Lapatinibe:** o lapatinibe é uma quinazolina oral que tem como o alvo EGFR e ERBB2<sup>180</sup>. É utilizado no tratamento do câncer metastático de mama. Entretanto, diferentemente do trastuzumabe, a cardiotoxicidade desse fármaco é evento raro, sendo descrita redução assintomática da FEVE em apenas 2,5% dos pacientes<sup>180</sup>.

**Erlotinibe e gefitinibe:** esses fármacos são iTQs anti-EGFR ativos por via oral. São utilizados no tratamento de pacientes com câncer de pulmão e de pâncreas. Há relatos esporádicos de prolongamento do QT<sup>181</sup>.

Os pacientes com câncer têm predisposição a prolongamento do QT, pois têm predisposição a distúrbios hidroeletrólíticos e ácido-básicos, além de boa parte dos pacientes utilizar concomitantemente medicações que alargam o QT como os antieméticos, antifúngicos, antibióticos e quimioterápicos. Além disso, 32% já apresentam alterações eletrocardiográficas de base.

Nos Quadros 4 e 5 estão fármacos com potencial de prolongamento do QT e os fatores de risco para prolongamento do QT<sup>182</sup>.

### 8.6 - Taxanos (paclitaxel/docetaxel)

São usados no tratamento de várias neoplasias sólidas. Podem causar bradicardia sinusal, bloqueios atrioventriculares, taquicardia ventricular e extrasístoles ventriculares durante a infusão da medicação<sup>4,183</sup>.

**Quadro 4 – Fármacos que produzem prolongamento do intervalo QT, cuja associação deve ser evitada com os inibidores de tirosina-quinase<sup>175</sup>**

Categoria	Fármaco
Antidepressivos	Amitriptilina, clomipramina, desipramina, imipramina
Antibióticos	Claritromicina, eritromicina, pentamidina, esparfloxacina
Antifúngicos	Cetoconazol, miconazol, itraconazol
Agonistas/antagonistas da serotonina	Cisaprida, cetaserina, zildina
Antipsicóticos	Fenotiazina, droperidol, haloperidol
Antiarrítmicos	IA: procainamida, quinidina, amalina, disopiramida IB: flecainamida, propafenona III: amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida
Vasodilatadores	Bepidil
Outros	Metadona

**Quadro 5 – Fatores de risco para prolongamento do QT e torsade de pointes**

Sexo	Feminino
Cardiopatia prévia	IC, isquemia miocárdica, síndrome do QT longo, miocardite, bradicardia, hipertrofia miocárdica
Distúrbios hidroeletrólíticos	Hipocalcemia, hipomagnesemia, hipocalcemia
Doenças endócrinas	Hipotireoidismo, hiperparatireoidismo, hiperaldosteronismo
Doenças neurológicas	Isquemia, hemorragia cerebral, trauma
Outras doenças	Cirrose, diabetes
Outras	Infusão rápida de fármaco com potencial de prolongamento do QT

Abreviaturas: IC: insuficiência cardíaca.

A incidência de arritmias relacionada à administração do paclitaxel é de 0,1% a 3%. Esse quimioterápico e o cremofor, seu veículo (óleo de rícino polioxetilado), liberam histamina, responsável pelo efeito arritmogênico<sup>184</sup>. Recentemente, o estudo experimental de Casini S. et al.<sup>185</sup> sugere que os taxanos reduzem a função dos canais de sódio do miócito, propiciando o aparecimento de arritmias.

Durante e posterior à infusão do paclitaxel, pode ocorrer isquemia miocárdica em pacientes sem cardiopatias ou em portadores de doença arterial coronária (DAC). Na maioria dos casos, os pacientes apresentam síndrome coronariana aguda, secundária a vasoespasmos<sup>183,186-188</sup>.

O paclitaxel é utilizado para o tratamento de diversos tumores e em associação com outros quimioterápicos. Há relatos de redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e, consequentemente, insuficiência cardíaca congestiva (IC) em pacientes em uso concomitante com antraciclina<sup>189</sup>.

Estudos mostram que a cardiotoxicidade dos antimicrotúbulos é observada quando os esquemas associam paclitaxel com doxorubicina, sendo sua ocorrência maior quanto menor o intervalo de tempo de administração entre as drogas. Isso acontece porque o paclitaxel interage com a doxorubicina, diminuindo o *clearance* desse quimioterápico e de seu metabólito (doxorubicinol), aumentando sua concentração plasmática e tecidual<sup>189,190</sup>. Estudos recentes sugerem que a associação do paclitaxel com doxorubicina pode ser segura do ponto de vista cardiovascular se mantida a dose cumulativa de doxorubicina no máximo até 340-380 mg/m<sup>2</sup><sup>183,184,191-193</sup>.

A associação do paclitaxel com epirrubina está relacionada com menor taxa de insuficiência cardíaca, se respeitada a dose cumulativa de 1.000 mg/m<sup>2</sup> de epirrubina<sup>194-196</sup>.

O docetaxel, um taxano semissintético, é responsável por uma incidência de disfunção ventricular entre 2,3% e 8%<sup>191,192</sup>. Assim como o paclitaxel, sua associação com doxorubicina é bem tolerada<sup>197-199</sup>.

Apesar dos relatos de casos de arritmia durante a infusão de docetaxel, Ekholm et al.<sup>199,200</sup>, em um estudo observacional com 24 mulheres tratadas com docetaxel, não observaram alterações do ritmo cardíaco.

A Tabela 34 descreve as recomendações do uso dos taxanos em pacientes cardiopatas.

### 8.7 - Inibidores de topoisomerase e epidoflotoxinas

O irinotecano é um inibidor de topoisomerase aprovado para o tratamento do câncer metastático de cólon ou reto, pulmão, ovário, colo uterino, mama, estômago e linfoma<sup>201</sup>.

Não há relatos de toxicidade cardiovascular induzida por irinotecano em monoterapia. Casos de cardiotoxicidade, como *flutter* atrial e insuficiência cardíaca, foram descritos em pacientes que receberam combinações de cisplatina, radioterapia torácica e irinotecano. Contudo, a causalidade associada ao irinotecano é indeterminada. Em razão de possíveis sintomas colinérgicos pode ocorrer vasodilatação com ou sem hipotensão arterial e bradicardia. Apesar de não haver relatos, esses efeitos adversos são descritos como possíveis<sup>32</sup>.

O topotecano é um inibidor de topoisomerase utilizado no tratamento de carcinoma metastático do ovário e no câncer de pulmão de pequenas células. A mielotoxicidade é a principal complicação. Não são observados efeitos tóxicos no sistema cardiovascular<sup>202</sup>.

A Tabela 35 descreve as recomendações da utilização desses fármacos em cardiopatas.

O etoposídeo é uma podofilotoxina sintética aprovada para o tratamento de câncer de pulmão de pequenas

**Tabela 35 – Recomendações para uso dos inibidores de topoisomerase em pacientes com cardiopatias**

Classe	Indicação	Nível de evidência
Ila	Uso dos inibidores de topoisomerase I em pacientes com disfunção ventricular ou portadores de coronariopatia	D

**Tabela 34 – Recomendações para uso de taxanos em pacientes portadores de cardiopatias**

Classe	Indicação	Nível de evidência
Ila	Uso dos taxanos em pacientes com insuficiência cardíaca (FEVE < 50%) antes do início da quimioterapia	D
Ila	Uso dos taxanos em pacientes com doença coronariana prévia	D
Ilb	Uso dos taxanos em pacientes com arritmias supraventriculares e ventriculares	D

Abreviatura: FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

células, linfomas e câncer de testículo. A toxicidade limitante do etoposídeo é a mielossupressão<sup>203</sup>. As complicações cardiovasculares do uso de etoposídeo são raras. No entanto, dor torácica, angina e infarto do miocárdio têm sido relatados em adultos recebendo etoposídeo em associação com bleomicina, cisplatina e ifosfamida<sup>204,205</sup>.

Há outros relatos de cardiotoxicidade quando o etoposídeo é administrado em combinação a outras drogas, como cisplatinas e mitoxantrona<sup>206</sup>. Recomenda-se nesses casos a realização de ecocardiograma ou ventriculografia radioisotópica antes do tratamento e antes de cada dose adicional da terapia. Caso sintomas de insuficiência cardíaca surjam ou a fração de encurtamento reduza abaixo de 25%, o segundo ciclo deve ser interrompido até que haja melhora da função cardíaca<sup>206</sup>. Há relatos de isquemia miocárdica com ou sem elevação de enzimas e alteração eletrocardiográfica<sup>203,204</sup>. O mecanismo é desconhecido, mas provavelmente estão envolvidos dano miocárdico direto, espasmo coronariano e mecanismo autoimune<sup>203</sup>.

### 8.8 - Alcaloides da vinca (vincristina/vinblastina/vinorelbina)

São usados em monoterapia ou em diversas combinações no tratamento de leucemias e linfomas. Seu principal efeito adverso cardiovascular é a isquemia miocárdica secundária a vasoespasma das artérias coronárias, que pode ocorrer tardiamente (entre dois e 11 dias) como no caso do vinorelbina ou algumas horas após a infusão, no caso da vincristina<sup>207-212</sup>. Também podem causar neuropatia autonômica<sup>4</sup>. Entretanto, seu uso não está contraindicado em pacientes portadores de coronariopatia, desde que o paciente seja monitorado de maneira adequada (Tabela 36).

### 8.9 - Inibidores da aromatase e moduladores do receptor de estrogênio: anastrozol, letrozol e tamoxifeno

O tamoxifeno é um importante componente do tratamento de tumores que expressam receptores de hormônios esteroides, por inibir a atividade de estrogênio competitivamente a partir da ligação ao receptor de estrogênio. Os principais eventos cardiovasculares associados a esse são: trombose venosa profunda, embolia de pulmão e acidente vascular cerebral<sup>213</sup>. Apesar de seu efeito benéfico no perfil lipídico, não parece aumentar a incidência de infarto agudo do miocárdio<sup>214,215</sup>.

Os inibidores da aromatase bloqueiam a conversão de andrógenos para estrogênios e reduzem os níveis de estrogênios no tecido e plasma. Os inibidores de terceira geração incluem letrozol, anastrozol e exemestano.

Os eventos adversos do tamoxifeno e dos inibidores da aromatase não têm o mesmo perfil<sup>4</sup>. O tamoxifeno

determina maior incidência de fenômenos tromboembólicos e menor incidência de hipercolesterolemia<sup>213</sup>. Parece haver incidência semelhante de acidente vascular cerebral e episódios isquêmicos transitórios entre pacientes tratados com tamoxifeno e inibidores da aromatase, embora no estudo ATAC o anastrozol fosse associado a menor incidência de eventos cerebrovasculares quando comparado com o tamoxifeno<sup>216</sup>. No estudo BIG 1-98, a incidência de eventos cardíacos foi semelhante nos braços que incluíram letrozol e na monoterapia com tamoxifeno (6,1% - 7% vs 5,7%)<sup>6</sup>. Entretanto, no estudo BIG 1-98, houve tendência de maior ocorrência de doença isquêmica nos pacientes que receberam letrozol (2,8% vs 2,0%,  $p = 0,08$ )<sup>217</sup>. No estudo IES, houve maior incidência de infarto agudo do miocárdio no grupo que recebeu tamoxifeno quando comparado com exemestano (1% vs 0,4%)<sup>218</sup>. No estudo ATAC nenhuma diferença foi observada entre os pacientes tratados com anastrozol e aqueles tratados com tamoxifeno<sup>216</sup>.

Assim, recomenda-se a monitorização de eventos cardiovasculares em pacientes em uso desses medicamentos e com fatores de risco conhecidos para tromboembolismo e doença aterosclerótica (Classe IIa, Nível de evidência C).

### 8.10 - Miscelânea: talidomida, lenalidomida, bleomicina, mitomicina, pentostatina, trióxido de arsênico, bortezomibe

**Talidomida e lenalidomida:** os efeitos antiangiogênicos e imunomoduladores, como a inibição da sinalização do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) torna a talidomida droga eficaz no tratamento de algumas neoplasias, como o mieloma múltiplo e a mielodisplasia<sup>219</sup>. Dentre os agentes quimioterápicos, a talidomida é a mais comumente associada com complicações tromboembólicas<sup>7</sup>. A monoterapia com talidomida está relacionada à incidência de 5% de trombose<sup>220,221</sup>. Entretanto, a incidência de trombose em pacientes em uso de talidomida aumenta dramaticamente (3% a 58%) em pacientes com diagnóstico recente de neoplasia, e em pacientes em uso concomitante de dexametasona ou doxorubicina sem profilaxia de tromboembolismo<sup>222-224</sup>. A mediana de tempo para a ocorrência de eventos tromboembólicos relacionados à talidomida é de três meses<sup>220</sup>. A lenalidomida é um análogo da talidomida com um perfil de toxicidade geral favorável<sup>225</sup>. Entretanto, o risco de eventos tromboembólicos relacionados à sua utilização também é alto, variando de 3% a 75%<sup>225,226</sup>. Fatores de risco associados a aumento de tromboembolismo venoso em pacientes sob tratamento com lenalidomida são: uso concomitante de dexametasona, administração de eritropoietina e diagnóstico recente de neoplasia<sup>225</sup>. O mecanismo trombogênico dessas drogas envolve ação direta nas células endoteliais, aumento da agregação plaquetária e dos níveis de fator de von

Tabela 36 – Recomendações para uso dos alcaloides da vinca

Classe	Indicação	Nível de evidência
IIa	Uso dos alcaloides da vinca em pacientes com doença coronariana	D
IIa	Monitorização cardiovascular deve ser indicada no paciente com fatores de risco para doença coronariana em uso dos alcaloides da vinca	C

Willebrand. São descritos os seguintes fatores de risco para eventos tromboembólicos associados a esses quimioterápicos: idade avançada, obesidade, história prévia de evento tromboembólico, uso de cateter venoso central, imobilidade, trombofilia hereditária, perioperatório, diagnóstico recente, diagnóstico de mieloma múltiplo, hiperviscosidade, uso concomitante de dexametasona ou de doxorubicina<sup>7</sup>.

A Tabela 37 descreve as recomendações para a prevenção e o tratamento do tromboembolismo venoso relacionado à talidomida e à lenalidomida.

**Bleomicina:** a bleomicina faz parte de um grupo de antibióticos de clivagem do DNA por meio da formação de um complexo de metal intermediário que requer um cofator iônico metálico tais como cobre ou ferro. O fármaco utilizado clinicamente consiste em uma mistura de dois peptídeos quelantes de cobre, as bleomicinas A<sub>2</sub> e B<sub>2</sub>. Apresentam atividade antitumoral significativa contra o carcinoma do colo uterino, linfomas e tumores testiculares<sup>4</sup>. Os efeitos cardiovasculares dessa droga são raros, havendo relatos esporádicos de síndrome coronariana aguda, trombose arterial e fenômeno de Raynaud. Os efeitos adversos mais frequentes ocorrem no sistema respiratório, explicados pela baixa atividade, na pele e nos pulmões, da hidrolase específica que causa sua degradação, contribuindo para a toxicidade nesses locais<sup>227</sup>.

**Mitomicina:** a mitomicina C é um agente derivado do *Streptomyces caespitosus* e tem sido usado no tratamento de muitos tumores sólidos, incluindo doenças malignas da bexiga, estômago, pâncreas e cérvix uterino. Inibe o funcionamento do DNA das células tumorais, resultando em morte celular<sup>228</sup>. O principal efeito tóxico da mitomicina consiste na mielossupressão, caracterizada por acentuada leucopenia e trombocitopenia. Cardiotoxicidade por essa droga, mais frequentemente disfunção ventricular esquerda, ocorre pela formação de radicais superóxido quando a mitomicina é reduzida a radical semiquinona sob condições aeróbicas<sup>229</sup>. Os raros relatos de cardiotoxicidade por mitomicina são descritos em pacientes expostos previamente ou concomitantemente a antraciclina<sup>4,228</sup>.

**Pentostatina:** é um análogo da purina que atua como potente inibidor do estado de transição da enzima adenosina desaminase (ADA), cuja atividade máxima ocorre nas células do sistema linfóide. A pentostatina é um potente inibidor da ADA. A inibição da ADA pela pentostatina resulta em acúmulo intracelular de nucleotídeos de adenosina e desoxiadenosina, que podem bloquear a síntese de DNA ao inibir a ribonucleotídeo redutase<sup>32</sup>. É utilizada na indução da

remissão completa na leucemia de células pilosas. Toxicidade cardiovascular aguda é descrita em pacientes em uso concomitante de ciclofosfamida e pentostatina<sup>230</sup>.

**Trióxido de arsênio:** o trióxido de arsênio é usado no tratamento de recaídas ou recidivas de leucemia promielocítica aguda<sup>231</sup>. Em doses farmacológicas, ele é bem tolerado, resultando em alguns efeitos colaterais reversíveis como hiperglicemia, elevações de enzimas hepáticas, fadiga e tontura<sup>231</sup>. Há relatos esporádicos de retenção de fluidos e derrame pericárdico. O evento cardiovascular mais frequente relacionado a essa droga é o prolongamento do intervalo QT, que ocorre em 26% a 93% dos pacientes<sup>7,232,233</sup>. Essa alteração, que decorre do aumento de fluxo de cálcio e da inibição dos canais de potássio no tecido miocárdico, pode resultar em arritmias atriais ou ventriculares. Recomenda-se realizar eletrocardiograma diariamente para monitorizar os pacientes em uso do trióxido de arsênio. Também, deve-se evitar a ocorrência de distúrbios hidroeletrólíticos e o uso concomitante de medicações que também prolongam o intervalo QT<sup>7</sup>.

**Bortezomibe:** é um derivado dipeptídeo do ácido borômico que atua como inibidor reversível da atividade quimiotripsina símile do proteossomo, organela intracelular que age interrompendo múltiplas cascatas de sinalização intracelular, ocasionando a morte celular<sup>234</sup>. Foi aprovado para o tratamento de mieloma múltiplo progressivo em pacientes que já tenham recebido pelo menos um tratamento anterior, que tenham sido transplantados ou que não tenham condição para realizar esse procedimento<sup>235</sup>. Os efeitos colaterais mais frequentes do bortezomibe são trombocitopenia, fadiga, neuropatia periférica, neutropenia, anemia, vômitos, diarreia, dor nos membros, desidratação, náuseas e fraqueza. O efeito cardiovascular desse fármaco é hipotensão arterial durante sua infusão. Recomenda-se manter o paciente em normovolemia e utilizar com cautela anti-hipertensivos durante o tratamento com o bortezomibe. Estudo experimental recente demonstra que o bortezomibe pode resultar em disfunção ventricular esquerda, por reduzir a síntese do ATP e reduzir a contratilidade dos cardiomiócitos<sup>236</sup>. Esses dados apontam para a necessidade de monitorização adequada dos pacientes em uso de bortezomibe para a detecção de possível cardiotoxicidade<sup>236</sup>.

## 9 - Cardiotoxicidade associado à radioterapia

A radioterapia é usada no tratamento de vários tipos de tumores. Assim, as complicações cardiovasculares da radioterapia são uma preocupação adicional no manejo do

**Tabela 37 – Recomendações para a prevenção e o tratamento do tromboembolismo venoso relacionado à talidomida e à lenalidomida**

Classe	Indicação	Nível de evidência
II	Profilaxia farmacológica em pacientes sem fatores adicionais de risco em uso isolado de talidomida ou lenalidomida	C
II	Terapia com AAS (100 a 325 mg/dia) em pacientes com até 1 fator de risco	C
II	Heparina de baixo peso molecular (enoxaparina 40 mg) ou dose plena de varfarina em pacientes com 2 ou mais fatores de risco ou uso concomitante de dexametasona em dose alta ou doxorubicina	C
I	O tratamento do TEV segue as recomendações da ACCP	B

Abreviatura: AAS: ácido acetilsalicílico; TEV: tromboembolismo venoso; ACCP: American College of Chest Physicians.

paciente oncológico, sendo necessário o diagnóstico precoce e intervenção imediata<sup>237</sup>.

A irradiação do tórax pode causar danos ao pericárdio, miocárdio, valvas e artérias coronárias, sendo o pericárdio a estrutura mais frequentemente acometida. A incidência de complicações cardiovasculares induzidas por radioterapia é maior com altas doses de irradiação e com a associação de quimioterapia com antraciclinas<sup>146,238</sup>.

Pacientes com doença arterial coronária (DAC) preexistente são mais vulneráveis ao comprometimento vascular, mas as complicações da radioterapia também são relatadas em pacientes que não têm os tradicionais fatores de risco para DAC<sup>146</sup>. O comprometimento das células endoteliais é um sinal precoce de dano vascular induzido pela irradiação. A injúria vascular causada pela radioterapia pode ser silenciosa e aproximadamente 50% dos pacientes assintomáticos desenvolvem novos defeitos de perfusão miocárdica. Clinicamente, os pacientes podem apresentar angina, dispneia, insuficiência cardíaca e até morte súbita. Esta última é consequência da hiperplasia difusa da camada íntima, com significativa estenose da artéria descendente anterior. O intervalo de tempo médio para o desenvolvimento de DAC após radioterapia é de 82 meses. O manejo dessas alterações é semelhante ao tratamento da doença aterosclerótica. A radioterapia também compromete as artérias carótidas, resultando em lesões extensas nas bifurcações e em áreas atípicas<sup>146,237</sup>.

No pericárdio, pode causar espessamento fibroso que compromete especialmente o ventrículo direito. As apresentações clínicas mais frequentes são derrame pericárdico e pericardite<sup>239,240</sup>. O intervalo entre a radioterapia e o desenvolvimento de sintomas da doença pericárdica é variável, de dois a 145 meses. No derrame pericárdico, os sintomas aparecem no início da doença, já na pericardite constrictiva, as manifestações clínicas são tardias, geralmente após 18 meses<sup>239</sup>.

A fibrose miocárdica é outro efeito colateral da radioterapia. Ocorre o espessamento fibroso da valvas, sendo mais comprometidas as do lado esquerdo. No entanto, a minoria dos pacientes apresenta disfunção valvar moderada a grave, e o tempo médio para início dos sintomas é de aproximadamente 98 meses<sup>239-241</sup>.

## 10 - Avaliação do risco perioperatório no paciente oncológico

### 10.1 - Avaliação geral

A avaliação pré-operatória do paciente oncológico é fundamental para a redução da morbimortalidade perioperatória. É essencial ressaltar que não há na literatura recomendação específica para avaliação de risco perioperatório no paciente com câncer. Habitualmente, utilizam-se as diretrizes já existentes para o paciente geral, enfatizando-se os aspectos peculiares do manejo do paciente oncológico<sup>242,243</sup>.

Na avaliação pré-operatória do paciente oncológico, é essencial que se faça uma análise do *status* clínico do paciente – *status performance* – por meio das escalas ECOG e Karnofsky,

pois existe uma correlação desses escores com resultados cirúrgicos e evolução pós-operatória<sup>244,245</sup>. Também devem ser considerados o tipo da neoplasia, o grau de acometimento local, a presença de metástases, a velocidade de progressão da doença, a capacidade funcional, o *status* hemodinâmico e o potencial benefício da operação na evolução do paciente.

A avaliação de risco perioperatório deve representar perspectiva única no que se refere à busca de bons resultados nos pacientes oncológicos e não uma barreira ao seguimento do tratamento, ou seja, deve orientar o manejo do paciente e não impedir ou retardar o tratamento específico do câncer.

Dentre os índices de risco global utilizados, o único que considera a presença do câncer como fator de risco associado é o POSSUM (*Physiological and Operative Severity Score for the Enumeration of Mortality and Morbidity*)<sup>246</sup>. O escore POSSUM é determinado por 12 variáveis fisiológicas agregadas à avaliação de seis parâmetros cirúrgicos, incluindo entre esses a presença de doença oncológica e o grau de disseminação. O escore POSSUM consegue avaliar de maneira conjunta os riscos fisiológicos e os relativos ao procedimento cirúrgico, caracterizando uma predição global que permite até auditorias e avaliação da qualidade de serviços e mesmo de equipes<sup>246</sup>. Simões et al.<sup>247</sup> avaliaram o escore POSSUM em 1.362 pacientes no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo e observaram que nessa população o POSSUM superestimou a mortalidade. Assim, há necessidade de validação do modelo nas diversas populações.

### 10.2 - Avaliação cardiovascular do paciente oncológico

Dentre as complicações cardiovasculares relacionadas ao câncer, a seu tratamento e aos fatores de risco do paciente, destacam-se a disfunção ventricular esquerda, a isquemia miocárdica, a hipertensão arterial sistêmica, as pericardites e as arritmias<sup>7</sup>. Em razão da ausência de uma diretriz específica que guie a avaliação do risco perioperatório no paciente oncológico, recomenda-se seguir os protocolos já validados no paciente geral, como descritos na I Diretriz de Manejo Perioperatório da Sociedade Brasileira de Cardiologia<sup>243</sup>. É fundamental na avaliação cardiovascular desses pacientes realizar uma anamnese completa, especificamente em busca de fatores de risco cardiovasculares, de cardiopatias prévias, do uso de quimioterápicos cardiotóxicos (exemplo: antraciclinas, anticorpos monoclonais, inibidores de tirosina-quinase), e de história de irradiação prévia. A detecção da exposição prévia a quimioterapia ou a radioterapia cardiotóxica auxilia na orientação da avaliação perioperatória.

As peculiaridades do paciente oncológico incluem *status performance* em muitos casos inadequado para se realizar provas de isquemia que necessitem de esforço físico, as contraindicações bastante frequentes à terapia antiagregante e anticoagulante e a urgência do procedimento cirúrgico. A avaliação pré-operatória da condição cardiovascular do paciente oncológico muitas vezes não permite que se implemente estratégia redutora de risco dadas as limitações acima. Na grande maioria das vezes, a avaliação permite o melhor manejo anestésico e pós-operatório do paciente, conhecendo suas reservas fisiológicas e a condição cardiovascular, buscando a otimização de sua reversa fisiológica<sup>248</sup>.



O uso pré-operatório de ácido acetilsalicílico e de betabloqueadores segue as diretrizes internacionais<sup>243</sup>. Em relação ao uso do ácido acetilsalicílico, deve-se avaliar os riscos de sangramento tumoral e o benefício de sua utilização.

O uso perioperatório de estatinas pode ter um papel importante na prevenção da progressão do câncer. Dados pré-clínicos sugerem redução da incidência de tumores, especialmente os tumores de cólon, próstata, mama e pele<sup>249</sup>. Os possíveis efeitos benéficos das estatinas no que se refere aos seus efeitos antimetabólicos devem-se provavelmente à sua ação anti-inflamatória e imunomoduladora em citocinas, linfócitos T e proteína C reativa<sup>249</sup>.

### 10.3 - Avaliação respiratória do paciente oncológico

Durante a avaliação pré-operatória desses pacientes, é recomendada a busca de sinais e sintomas de comprometimento pulmonar, pois complicações pulmonares pós-operatórias são bastante frequentes<sup>250</sup>. A exposição prévia a alguns quimioterápicos ou à radioterapia são fatores de risco para complicações pulmonares perioperatórias<sup>250</sup>. A avaliação clínica incluindo anamnese e exame físico é fundamental na identificação de distúrbios do sistema respiratório. A necessidade de investigação propedêutica do sistema respiratório deve ser avaliada individualmente, sendo indicada especialmente em cirurgias torácicas e do abdome superior<sup>251</sup>.

A bleomicina, utilizada no tratamento de tumores de células germinativas e tumores da linhagem hematológica, pode causar pneumonite intersticial seguida de fibrose pulmonar<sup>252</sup>. Além da bleomicina, outros agentes quimioterápicos, como bussulfano, ciclofosfamida, melfalan e metotrexate, causam pneumonia intersticial ou fibrose pulmonar em até 25% dos pacientes<sup>253</sup>. Vários desses agentes também estão associados a outros efeitos pulmonares tóxicos incluindo bronquiolite obliterante, infiltrados pulmonares com eosinofilia, edema pulmonar e derrame pleural<sup>254</sup>.

Considerando a importância da profilaxia de complicações relacionadas ao sistema respiratório no paciente oncológico, faz-se essencial a avaliação da via aérea. A incidência global da via aérea difícil gira em torno de 5%, podendo chegar a índices superiores a 10% em certas condições como acromegalia secundária a tumores hipofisários<sup>255</sup>. Portanto, atenção especial deve ser designada aos pacientes portadores de tumores das regiões cervical e de face, bem como de tumores de hipófise produtores de GH. A avaliação da via aérea compreende desde inspeção externa, classificação de Mallampati, avaliação das distâncias esterno e tireo-mento, avaliação da mobilidade cervical, avaliação da complacência mandibular, bem como diversas combinações desses preditores isolados. Exames radiológicos podem ser complementares e indicarem possíveis desvios ou compressões. A combinação de avaliações que guarda melhor correlação com a predição da dificuldade de acesso à via aérea é a avaliação do escore de Mallampati e a distância tireo-mento, estando relacionados à dificuldade distâncias inferiores a 6,5 cm e escores de Mallampati 3 ou 4<sup>256</sup>. Pacientes com tratamento radioterápico prévio devem ser avaliados criteriosamente quanto a via aérea. Uma série de alterações desde o

enrijecimento de estruturas com redução da mobilidade, mucosas friáveis e sangrantes, osteonecroses e desvios da anatomia podem estar presentes<sup>257</sup>. Todas as alterações devem ser sinalizadas na avaliação pré-operatória, visando adequada programação da abordagem da via aérea, sempre preconizando a patência da ventilação espontânea associada ao conforto para o paciente, permitindo assim um acesso seguro e estabelecimento da via aérea.

### 10.4 - Avaliação da função renal do paciente oncológico

A avaliação adequada da função renal no pré-operatório é essencial para o manejo do paciente oncológico. Com relativa frequência, esses pacientes apresentam redução prévia do *clearance* de creatinina por uropatia obstrutiva, por nefrotoxinas ou por insuficiência renal pré-renal. Vários agentes quimioterápicos têm potencial nefrotóxico<sup>258</sup>. Adicionalmente, a localização do tumor pode afetar a função renal, tanto por meio de invasão direta do tumor (exemplo, malignidade urológica primária) ou mecanicamente por meio de hidronefrose obstrutiva<sup>259</sup>. A cisplatina, utilizada em vários tumores malignos de cabeça e pescoço, trato gastrointestinal, trato geniturinário e do aparelho ginecológico pode produzir nefrotoxicidade dose-relacionada, que representa sua maior toxicidade dose-limitante. Ocorre em 28% a 36% dos pacientes<sup>260</sup>.

A ciclofosfamida, utilizada para tratamento de câncer de mama e neoplasias hematológicas, pode causar cistite hemorrágica, produzindo uropatia obstrutiva por acúmulo de coágulos sanguíneos na bexiga<sup>261</sup>. A hematúria pode influenciar estratégias perioperatórias de anticoagulação, especialmente em pacientes com *stent* cardíaco, nos quais a preocupação em relação ao sangramento deve ser balanceada com a proteção contra estenose e trombose do *stent*. Finalmente, a síndrome de lise tumoral e a rhabdomiólise podem causar insuficiência renal<sup>262</sup>.

A prevenção da insuficiência renal nesse grupo de pacientes é fundamental, uma vez que estudos prévios demonstraram que a disfunção renal nesse grupo de pacientes tem impacto muito ruim no prognóstico<sup>263</sup>. Aspectos fundamentais que devem ser considerados no manejo desses pacientes: a) ajuste adequado da volemia; b) evitar o uso de drogas nefrotóxicas no perioperatório; c) ajuste das doses de fármacos nefrotóxicos de acordo com o *clearance* de creatinina do paciente; d) alcalinização da urina em casos de lise tumoral ou de rhabdomiólise; e) monitorização diária da função renal e ritmo de diurese.

### 10.5 - Avaliação do sistema hematológico

Os pacientes oncológicos no ambiente perioperatório representam um desafio no que se refere ao balanço entre potencial para sangramento e complicações tromboembólicas. A interação entre fatores de risco do paciente, potencial de distúrbios hemostáticos da própria neoplasia e risco do procedimento aumenta a chance de complicações tromboembólicas de hemorragias<sup>264</sup>. Alguns aspectos merecem destaque no cuidado perioperatório do paciente com câncer.

### 10.5.1 - Recomendações para uso de antiagregantes plaquetários antes de operações não cardíacas

Um número crescente de pacientes com câncer em uso de antiagregantes plaquetários vem sendo admitido para tratamento cirúrgico paliativo ou curativo, e atualmente não existem evidências de estudos randomizados quanto ao manejo desse grupo de doentes. A importância da terapia antiagregante como prevenção primária ou secundária para pacientes com antecedentes de isquemia coronariana, acidente vascular cerebral ou endopróteses vasculares é bem reconhecida e sabe-se que até 10,2% dos eventos cardiovasculares agudos são precedidos pela suspensão recente de AAS. Entretanto, o receio do aumento das complicações hemorrágicas de operações realizadas em pacientes sob uso de antiagregantes coloca em dúvida o período ideal para sua suspensão. As evidências atuais sugerem que ocorre aumento de até 50% na taxa de sangramentos perioperatórios em pacientes em uso de AAS; entretanto, não ocorre aumento da taxa de sangramentos graves, exceto nas neurocirurgias e ressecção transuretral de próstata (procedimento sem hemostasia primária). Recentemente foi publicado o primeiro trabalho randomizado sobre manutenção ou suspensão de terapia antiagregante no perioperatório<sup>265</sup> reforçando o conceito de que para a grande maioria das situações, avaliação da relação risco versus benefício da terapia antiagregante no coronariopata que irá ser submetido a um procedimento cirúrgico não cardíaco é favorável à manutenção do AAS em dose reduzida (100 mg/dia).

Quando de avaliações entre os coronariopatas, especificamente aqueles pacientes que realizaram angioplastia com *stent*, a discussão é mais complexa. Sabe-se que após o implante de *stent* coronário ocorre aumento transitório do risco de trombose intra-*stent*, evento de elevada morbimortalidade: 64,4% de infarto ou óbito<sup>266</sup>. Esse período de maior risco dura 30 dias após *stent* convencional, e pelo menos um ano, após *stent* farmacológico; e durante esse período, o que se preconiza é a terapia antiagregante combinada: AAS 200 mg/dia e tienopiridínico, como o clopidogrel 75 mg/dia. Ocorre que os tienopiridínicos devem idealmente ser suspensos cinco dias antes de procedimentos cirúrgicos, pois esses sim representam aumento expressivo do risco perioperatório<sup>267</sup>.

Quando o paciente ainda está no período de maior risco de trombose intra-*stent* e necessita operação não cardíaca nesse intervalo, lida-se com um indivíduo de alto risco para complicações cardíacas, ainda que ele esteja assintomático e sem lesões coronarianas residuais. A estratégia que parece mais razoável nessa situação é a manutenção do AAS em todo perioperatório, com suspensão do tienopiridínico cinco dias antes da operação e reintrodução o mais precocemente possível, idealmente antes que o paciente complete 10 dias sem essa medicação<sup>267</sup>. Em casos em que a estimativa do risco de sangramento inerente ao procedimento cirúrgico é baixa, pode-se considerar proceder à operação na vigência da antiagregação dupla<sup>268</sup>. Entretanto, essa estratégia não traz a mesma proteção quando comparada à observação dos intervalos ideais e, portanto, a vigilância para eventos isquêmicos deve ser mantida. Em casos de elevado risco de eventos trombóticos, há relatos da utilização de tirofiban intravenoso em vez do clopidogrel.

Cabe ainda lembrar a situação de pacientes antiagregados apenas com tienopiridínicos por diversos motivos. As evidências que apontam maiores taxas de sangramento perioperatório atribuídas aos tienopiridínicos derivam especialmente de estudos nos quais esses agentes eram utilizados em associação ao AAS.

### 10.5.2 - Uso de anticoagulantes

#### 10.5.2.1 - Anticoagulação e perioperatório

A prevalência de tromboembolismo venoso (TEV) encontra-se aumentada em pacientes oncológicos, sendo comum o uso de terapia anticoagulante nessa população<sup>264,265</sup>. Nos últimos anos, o número de procedimentos cirúrgicos aumentou em pacientes com câncer<sup>265</sup>. Nos pacientes oncológicos em anticoagulação, a decisão em interromper ou não a terapia anticoagulante no período perioperatório pode acarretar em aumento de eventos tromboembólicos ou hemorrágicos, tornando-se um desafio para cirurgiões e anesthesiologistas<sup>265-267</sup>.

O princípio do manejo perioperatório da terapia antitrombótica nessa população é o mesmo aplicado na população sem câncer. Baseia-se na estratificação do risco para eventos tromboembólicos, levando-se em conta a indicação da anticoagulação e a presença de comorbidades, contrapondo-se ao risco de sangramento baseado no tipo de procedimento ao qual o paciente irá se submeter<sup>268,269</sup>.

McBane et al.<sup>268</sup>, em um estudo observacional com 775 pacientes que necessitaram de interrupção temporária da anticoagulação para realizar algum procedimento invasivo, mostraram uma baixa incidência de eventos tromboembólicos, sangramento ou morte relacionados a essa prática. Porém, neoplasia em atividade foi o único fator preditor independente para tais eventos, o que pode sugerir um manejo perioperatório específico na terapia antitrombótica em pacientes com câncer<sup>268</sup>. Lee et al.<sup>270</sup> demonstraram que em pacientes com câncer e tromboembolismo venoso tratados com heparina de baixo peso molecular (HBPM) tiveram menor recorrência de eventos tromboembólicos do que aqueles que foram tratados com antagonistas da vitamina K, sem aumentar o risco de sangramento. Desde então, a anticoagulação com HBPM tem sido preferida em vez do uso de cumarínicos na terapia anticoagulante nesse grupo de pacientes.

Além da anticoagulação para pacientes com trombose venosa profunda ou tromboembolismo pulmonar, as recomendações para o manejo perioperatório dos pacientes em anticoagulação contemplam também aqueles com fibrilação atrial crônica, valvas metálicas ou qualquer outra situação que necessite de anticoagulação profilática ou terapêutica, e que por ocasião de um procedimento cirúrgico tenham que ser avaliados sobre a necessidade da interrupção ou não de sua terapia anticoagulante<sup>271</sup>.

As recomendações de profilaxia e de terapêutica anticoagulante no paciente oncológico seguem as recomendações do *American College of Chest Physicians*<sup>272</sup>.

## 10.6 - Manejo anestésico no paciente oncológico

### 10.6.1 - Considerações anestésicas e o intraoperatório

O planejamento cirúrgico-anestésico deve contemplar medidas perioperatórias capazes de reduzir o risco do paciente, tanto em curto como em longo prazos. No caso dos pacientes oncológicos, algumas considerações específicas no manejo anestésico diferem esse subgrupo de pacientes da população sem câncer e serão tratadas adiante. O trauma cirúrgico leva a uma série de alterações endócrinas e imunológicas marcadas por uma redução na eficácia do sistema imune celular, especialmente das células natural killers ou células NK, uma das principais barreiras contra a disseminação de células neoplásicas. Alguns agentes anestésicos têm sido responsabilizados por facilitar o desenvolvimento de micrometástases ao interferir na reposta das células NK e linfócito T citotóxico às citocinas que orquestram a vigilância imunológica e a resposta imune celular do hospedeiro<sup>273</sup>.

As recomendações referentes à monitorização e cuidados perioperatórios são:

#### I) Monitorização hemodinâmica

Pacientes de alto risco cirúrgico que durante o perioperatório não recebem oferta adequada de oxigênio tecidual ( $DO_2$ ) desenvolvem complicações no pós-operatório, muitas vezes fatais. O desbalanço entre oferta e consumo de oxigênio tecidual ocorre particularmente no intraoperatório e nas primeiras horas após o término da cirurgia. A redução da oferta de oxigênio nesse contexto está associada à redução da oxigenação global, hipoperfusão tecidual e a maior ocorrência de complicações pós-operatórias<sup>274-280</sup>.

A terapia hemodinâmica guiada por metas refere-se a um protocolo de cuidados perioperatórios que utiliza o débito cardíaco ou medidas de perfusão tecidual como saturação venosa central ( $SVO_2$ ) como metas do tratamento com fluidos e inotrópicos. Estudos randomizados recentes têm demonstrado redução de morbimortalidade dos pacientes de alto risco submetidos a protocolo de cuidado perioperatório baseado em metas, como a otimização do débito cardíaco e/ou da  $SVO_2$ <sup>281,282</sup>.

A medida do débito cardíaco no perioperatório é ferramenta útil que permite tanto uma avaliação mais cuidadosa do estado volêmico do paciente quanto a mensuração da resposta orgânica a terapêutica como infusão de fluidos, fármacos vasoativos e transfusão de hemocomponentes. Entretanto, apesar de amplamente utilizado, o cateter de artéria pulmonar ou Swan-Ganz, que por meio da técnica de termodiluição mede o débito cardíaco, vêm tendo seu papel discutido como ferramenta de monitorização. Tal fato deve-se ao risco do procedimento e a escassez de estudos sem vieses de amostra ou análise que demonstrem redução de morbimortalidade cardiovascular. O cateter de artéria pulmonar é útil quando aliado ao bom senso clínico especialmente no manejo perioperatório dos pacientes de alto risco, permitindo avaliação hemodinâmica apurada e detecção precoce de efeitos adversos da terapêutica, como a elevação das pressões de enchimento e a queda do índice cardíaco. A medida minimamente invasiva do débito cardíaco pode ser realizada

utilizando-se o sistema FloTrac-Vigileo, o LiDCOplus ou o PICO. Essas tecnologias permitem a mensuração do débito cardíaco e de outros parâmetros hemodinâmicos sem a necessidade de um cateter de artéria pulmonar. Apesar de vantajosas por serem menos invasivas, essas técnicas carecem de padronização e de estudos randomizados e controlados no perioperatório que demonstrem custo-efetividade e redução de morbimortalidade. Em situações nas quais o risco da passagem do cateter de artéria pulmonar é acentuado, por exemplo em situações de coagulopatia, pode-se optar por uma dessas tecnologias<sup>283,284</sup>.

#### II) Escolha da técnica anestésica

A associação entre anestesia regional e menor recorrência de câncer foi sugerida em dois grandes estudos retrospectivos. Exadaktylos et al.<sup>285</sup> observaram que o uso de bloqueio paravertebral em pacientes submetidas a mastectomia para tratamento de câncer de mama se associou com maior tempo de sobrevida livre de doença nesses pacientes. Resultados semelhantes foram observados em outro estudo envolvendo anestesia peridural em pacientes submetidos a prostatectomia para câncer de próstata<sup>286</sup>. A anestesia peridural também se mostrou protetora para pacientes submetidos a prostatectomia e colectomia em pacientes acima dos 64 anos, em reduzir a recorrência de metástases<sup>287</sup>. A explicação para esse possível efeito benéfico da anestesia regional seria a atenuação da resposta endócrina e metabólica ao trauma cirúrgico, levando a uma menor imunossupressão no pós-operatório<sup>288</sup>.

A evolução tecnológica com o advento de melhores técnicas de monitorização anestésico e a utilização de novos fármacos permite uma anestesia mais segura e que resulta em melhor recuperação do paciente. O uso da anestesia regional pressupõe maior estabilidade hemodinâmica e está associado à excelente analgesia intra e pós-operatória, além de resultar em menor incidência de eventos tromboembólicos e complicações respiratórias.

Devem ser consideradas sempre as contraindicações ao bloqueio neuroaxial, como coagulopatia, plaquetopenia e instabilidade hemodinâmica. O uso da anestesia combinada pode resultar em utilização de menores doses de anestésicos venosos, menor tempo de anestesia e melhor analgesia.

#### III) Escolha do agente anestésico

Recomenda-se que a indução anestésica seja sempre realizada de forma lenta e segura, evitando-se instabilidade hemodinâmica com ocorrência de isquemia miocárdica e cerebral. Podem ser utilizadas estratégias farmacológicas (propofol, etomidato, remifentanil) para uma recuperação anestésica mais rápida e segura. Em pacientes com instabilidade hemodinâmica ou com reduzida reserva cardiovascular, a cetamina e o etomidato devem ser os agentes de escolha para indução anestésica por menor interferência hemodinâmica, apesar de o uso do etomidato poder estar associado à ocorrência de insuficiência adrenal. Deve ser ressaltado que o propofol está contraindicado nesses pacientes, por estar associado a hipotensão intraoperatória, choque e acidose metabólica.

O efeito dos diversos agentes anestésicos na imunidade celular e a relação de cada um com a disseminação de metástases têm sido objeto de estudo em modelos animais e

*in vitro*, alguns estudos mesmo em seres humanos. A seguir são listados os principais agentes anestésicos e suas possíveis implicações na recorrência de metástases<sup>289-293</sup>:

- Agentes anestésicos intravenosos: cetamina, tiopental e propofol reduzem o número de células natural killers (NK), mas somente o propofol não deprime significativamente a atividade das células NK.

- Propofol: produz aumento da atividade das células T citotóxicas por meio de seu veículo e inibe o fator de transcrição nuclear kappa (NFkB), envolvido no crescimento tumoral.

- Agentes inalatórios: achados em estudos *in vitro* sugerem que o isoflurano e o halotano inibem a estimulação da célula NK pelo interferon. O sevoflurano acelera a liberação de citocinas pelas células NK e NK-like também *in vitro*.

- Óxido nitroso: em modelos animais foi associado com aceleração no desenvolvimento de metástases pulmonares e hepáticas, em ratos. Foi o maior estimulador de metástases hepáticas entre os agentes anestésicos estudados.

- Anestésicos locais: a lidocaína e a ropivacaína em concentrações utilizadas na prática clínica apresentam *in vitro* efeito supressor de fatores de crescimento tumorais, inibindo a proliferação de células neoplásicas.

- Opioides: suprimem a imunidade celular e humoral, incluindo atividade de células NK, produção de citocinas imunoestimulantes, atividade fagocítica e produção de anticorpos. Em ratos, a morfina aumenta a angiogênese e promove crescimento de células tumorais. Tanto o fentanil como a morfina inibem a atividade de células NK em humanos. O tramadol estimula a ação das células NK em animais e humanos.

- Alfa-2-agonistas: podem estimular o crescimento tumoral mediante o estímulo da proliferação celular e inibição da apoptose no câncer de mama<sup>287</sup>.

#### IV) Manutenção da temperatura corporal

Temperatura corporal igual ou menor que 30°C em modelos animais suprime a atividade das células NK e a resistência a metástases. Em humanos, temperatura abaixo de 35,5°C exacerba os efeitos imunossupressores do trauma cirúrgico, embora não haja claramente uma relação entre hipotermia leve e aumento de disseminação de metástases<sup>294</sup>. A hipotermia intraoperatória está relacionada ao aumento da resposta ao estresse, hipertensão e a ocorrência de eventos isquêmicos miocárdicos, resultando em aumento da morbimortalidade cirúrgica.

#### V) Suporte ventilatório e analgesia no perioperatório

A troca gasosa pulmonar é sistematicamente comprometida durante a anestesia geral com ventilação mecânica (VM), resultando em reduzida oxigenação arterial. A principal causa é colapso do tecido pulmonar (atelectasia), presente em quase 90% dos pacientes anestesiados. Já foi demonstrada uma boa correlação entre a quantidade de atelectasia e o *shunt* pulmonar, sendo uma preocupação do anestesista o conhecimento e a utilização de procedimentos que visem a prevenção da formação de atelectasias e/ou a reabertura de áreas pulmonares colapsadas<sup>295</sup>.

Dor aguda tem sido relacionado à imunossupressão e desenvolvimento de doença metastática em modelos experimentais. O mecanismo fisiopatológico seria a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e ativação do sistema adrenérgico, que mediante uma cascata de eventos levaria a uma redução da atividade das células NK.

Recomenda-se analgesia eficaz no pós-operatório como método de redução das complicações pulmonares e da possibilidade de desenvolvimento de metástases. Tem sido discutida qual a melhor modalidade de analgesia pós-operatória para a prevenção dessas complicações. Há estudos que demonstram a superioridade da analgesia peridural na profilaxia dessas complicações, embora os dados sejam conflitantes<sup>296</sup>.

Dentre os métodos utilizados para aumento do volume pulmonar pós-operatório, destacam-se a ventilação com pressão positiva intermitente, exercícios de respiração profunda, espirometria de incentivo e fisioterapia respiratória.

As Tabelas 38 e 39 resumem as recomendações referentes ao período perioperatório.

## 11 - Doenças do pericárdio e câncer

### 11.1 - Introdução

A incidência de doenças do pericárdio em pacientes com câncer é de cerca de 7%-12%. Essa taxa varia de acordo com o tipo da neoplasia, sendo maior em pacientes com neoplasia sólida, especialmente nos tumores de pulmão (19%-40%) e mama (10%-28%), seguidos pelos tumores hematológicos tais como linfoma e leucemias (9%-28%)<sup>297</sup>. A etiologia é variada, podendo ser decorrente do acometimento primário do pericárdio pela própria neoplasia, resultante de complicações da radioterapia ou efeito colateral de alguns

Tabela 38 – Recomendações para manejo perioperatório do paciente oncológico

Classe	Indicação	Nível de evidência
III	Anestesia locoregional em pacientes com coagulopatia, plaquetopenia ou instabilidade hemodinâmica	A
IIa	Indicação de monitorização anestésica para permitir avaliação contínua da profundidade da anestesia e utilização das menores doses possíveis de fármacos	A
IIa	A anestesia regional em pacientes com câncer, por reduzir a recorrência de neoplasia	C
IIa	Obtenção de analgesia pós-operatória adequada, por estar associada à redução das complicações pulmonares	B
IIa	Obtenção de analgesia eficaz no pós-operatório, por reduzir a recorrência de metástases em pacientes com câncer	C

Tabela 39 – Recomendações para manejo anestésico do paciente oncológico

Classe	Indicação	Nível de evidência
I	Indicação de medicamentos de rápido início de ação, duração e efeito residual curtos nos procedimentos anestésicos	B
III	Uso do propofol em pacientes com instabilidade hemodinâmica ou portadores de disfunção cardíaca	A
Ila	Uso da cetamina e o etomidato na anestesia de pacientes instáveis ou portadores de disfunção ventricular	B
III	Uso do óxido nítrico em pacientes com câncer, por estar associado à recorrência de metástases	C
Ila	Uso do propofol como hipnótico, desde que não haja contraindicação, por não deprimir a imunidade celular	C
I	Manutenção da normotermia perioperatória para a prevenção de eventos cardiovasculares	A

agentes quimioterápicos (Tabela 40)<sup>15,298</sup>. Felizmente, a prevalência de complicações relacionadas ao pericárdio vem diminuindo nos últimos anos, provavelmente em razão dos avanços no diagnóstico precoce do derrame pericárdico, assim como no tratamento do câncer.

### 11.2 - Diagnóstico

A presença de derrame pericárdico em pacientes com câncer nem sempre está relacionada à neoplasia de base, podendo decorrer, como dito anteriormente, de radioterapia ou outras situações clínicas comuns nessa população (hipoalbuminemia, drenagem linfática insuficiente). Os sintomas das doenças pericárdicas são frustros na maioria das vezes inespecíficos, como dor torácica, astenia, fraqueza, dispneia e febre. A ausculta pode evidenciar hipofonese de bulhas e o eletrocardiograma pode mostrar baixa voltagem ou alterações na repolarização ventricular. O diagnóstico do derrame pericárdico é confirmado pelo ecocardiograma transtorácico ou pela tomografia de tórax<sup>299,300</sup>. Em muitos casos, a abordagem do derrame pericárdico não só alivia sintomas, como também pode ser a chance para a realização do diagnóstico oncológico. A detecção de células neoplásicas no líquido pericárdico pode ser feita por meio do exame citológico e da anatomia patológica. Com o auxílio da imunohistoquímica e da dosagem de alguns marcadores tumorais como CEA, CA19-9, CA125, NES, CYFRA-21, entre outros, a sensibilidade e a especificidade desse exame diagnóstico aumentou significativamente<sup>297</sup>.

Outra opção diagnóstica é a pericardioscopia, uma ferramenta diagnóstica valiosa em alguns casos para elucidar a etiologia do derrame pericárdico. A principal vantagem desse exame é a possibilidade de obter fragmento do pericárdio para análise histopatológica. No caso de a análise do líquido pericárdico ser inconclusivo, a pericardioscopia deve ser indicada (Evidência Ila)<sup>301</sup>.

### 11.3 - Tratamento

O objetivo do tratamento pode ser o alívio dos sintomas, evitar a recidiva em longo prazo, ou até mesmo o tratamento do tumor com o intuito de aumentar a sobrevida do paciente. Quando o objetivo é somente o alívio dos sintomas, a drenagem percutânea ou cirúrgica é apropriada. Para a prevenção de recorrências, várias abordagens têm sido propostas: janela pericárdica, esclerose local, quimioterapia local ou sistêmica e radioterapia. Não há dado suficiente na literatura para apontar qual desses tratamentos é o mais eficaz, já que em muitos casos o diagnóstico etiológico não é bem definido<sup>297,302</sup>.

**a) Drenagem percutânea:** oferece alívio imediato dos sintomas. O uso do ecocardiograma para guiar o procedimento reduz o risco de punção acidental do ventrículo direito. A taxa de recidiva é alta (40%) se nenhum outro tratamento é realizado. Indicado para pacientes instáveis hemodinamicamente, sem condições de drenagem cirúrgica.

**b) Drenagem cirúrgica:** técnica de escolha para drenagem de derrame pericárdico maligno. Apresenta menor taxa

Tabela 40 – Agentes quimioterápicos utilizados como tratamento específico para alguns tipos de tumores e seus respectivos efeitos colaterais envolvendo o pericárdio

Quimioterápico	Neoplasia	Efeito colateral no pericárdio/ Frequência relativa de evento
Ciclofosfamida	Utilizado em várias neoplasias	Miopericardite hemorrágica/Raro
Citarabina	Leucemia	Pericardite, derrame pericárdico/Raro (< 0,1%)
Metotrexate	Utilizado em várias neoplasias	Pericardite, derrame pericárdico/Relato
Pentostatina	Leucemia de células pilosas	Derrame pericárdico/Relato
Trióxido arsênico	Leucemia	Edema, derrame pericárdico/40%
Ácido transretinóico	Leucemia promielocítica aguda	Derrame pericárdico/25%
Imatinibe	Leucemia mieloide crônica/Tumores estromais	Tamponamento cardíaco/Relato
Dasatinibe	Leucemia mieloide crônica	Derrame pericárdico/1%-4%

de recidiva que a drenagem percutânea por dois motivos: comunicação permanente através da janela pericárdica e reação inflamatória que promove adesão do pericárdio parietal e visceral.

**c) Terapia de esclerose:** previne a recorrência pós-drenagem. O agente instilado promove irritação, inflamação e fibrose do pericárdio. Efeitos colaterais são dor, febre e fibrilação atrial paroxística. Bleomicina e thiotepa têm sido usados com menor incidência de efeitos colaterais. Mais eficaz em câncer de mama.

**d) Quimioterapia local:** os agentes utilizados são especialmente a platina (para câncer de pulmão, ovário e mesotelioma) e o mitoxantrone (mama e outros carcinomas). O tratamento deve ser complementado com quimioterapia sistêmica.

**e) Radioterapia:** indicado em tumores radiosensíveis como leucemias agudas e crônicas e tumor de mama. Eficaz, porém envolve os riscos da radiação além de custo elevado.

O número de complicações graves envolvendo o pericárdio em pacientes com câncer vem reduzindo nos últimos anos. A evolução no tratamento oncológico e dos métodos diagnósticos são os principais responsáveis por essa redução. Os tumores de pulmão e de mama ainda são as principais neoplasias relacionadas ao derrame pericárdico, devendo-se ter uma atenção especial para essa complicação nesses pacientes. Alguns quimioterápicos utilizados no tratamento de determinadas neoplasias são conhecidamente associados com derrame pericárdio, devendo esse ser monitorado durante o tratamento.

O tratamento de pacientes em estado terminal deve objetivar apenas o alívio dos sintomas, enquanto os pacientes com uma expectativa de vida maior devem ter o controle eficaz do derrame pericárdico com medidas que reduzam a recidiva, objetivando maior e melhor qualidade de vida.

## 12 - Exercício e reabilitação no paciente oncológico

Os benefícios da atividade física ou exercício na população geral estão bem estabelecidos, propiciando melhora da qualidade de vida e redução significativa do risco de desenvolver doenças cardiovasculares e metabólicas<sup>303</sup>. Estilo de vida sedentário está associado a aumento significativo no risco de obesidade, síndrome metabólica e eventos coronarianos<sup>304</sup>. Mais recentemente tem-se documentado uma relação entre sedentarismo e maior risco de alguns tipos de câncer<sup>305</sup>.

Evidências atuais sugerem que o aumento da atividade física após o diagnóstico do câncer pode reduzir o risco de recorrência e de mortalidade<sup>305,306</sup>. O câncer e seu tratamento estão associados a uma série de alterações metabólicas sistêmicas que podem comprometer de forma significativa a qualidade de vida e a expectativa de vida do paciente mesmo após a cura<sup>307</sup>. A imobilidade, o aumento da atividade inflamatória, as alterações de coagulação e os efeitos adversos da quimioterapia e radioterapia estão associados a um maior risco de desenvolver complicações cardiovasculares como a hipertensão arterial, a insuficiência

cardíaca e a doença coronariana<sup>7,307</sup>. A capacidade cardiopulmonar pode apresentar decréscimo significativo pela imobilidade, perda muscular, ganho de peso, anemia, comprometimento cardiovascular e/ou pulmonar, intervenções cirúrgicas, radioterapia e quimioterapia<sup>7,306,307</sup>. Todas essas alterações estão associadas a uma pior qualidade de vida, menor tolerância ao tratamento oncológico e redução da expectativa de vida.

O racional para intervenções de reabilitação e atividade física em oncologia inclui a possibilidade de interferir com os processos biológicos relacionados ao crescimento ou recorrência do tumor, melhora do sistema imunológico, redução da atividade inflamatória, atenuação dos efeitos metabólicos adversos da imobilidade e da quimioterapia, redução do risco de complicações cardiovasculares, resultando em melhora da autoestima e da qualidade de vida<sup>308,309</sup>. Vários pequenos estudos e uma metanálise recente têm demonstrado benefícios da atividade física em portadores de câncer com significativo aumento de capacidade funcional, aumento do consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>), redução de fadiga, redução de peso e redução de gordura corporal, além de efeitos benéficos na esfera psicossocial, redução de depressão e melhora de qualidade de vida<sup>308-311</sup>. Efeitos metabólicos positivos também têm sido demonstrados por meio de redução de marcadores de atividade inflamatória e modulação imunológica<sup>308-310</sup>. Apesar desses resultados promissores, ainda existem muitas dúvidas sobre o momento ideal para iniciar a reabilitação, tipo de exercício, frequência e duração da intervenção. A Tabela 41 descreve as recomendações da reabilitação cardiovascular no paciente oncológico.

## 13 - Perspectivas

Em decorrência do aumento da incidência do câncer e da maior sobrevida dos pacientes, a prevenção e o tratamento das doenças cardiovasculares nessa população vêm ganhando destaque. A cardiotoxicidade é uma das complicações mais significativas do tratamento do câncer, responsável por considerável morbimortalidade.

Atualmente, são essenciais para o cuidado adequado do paciente com câncer a identificação precoce do risco cardiovascular, a implementação de estratégias para redução de risco, o diagnóstico correto da descompensação cardiovascular e a instituição da terapêutica eficaz. Esse conjunto de medidas visa reduzir o risco de mortalidade e melhorar a qualidade de vida do paciente, sem interferir, se possível, no tratamento específico do câncer.

A Sociedade Brasileira de Cardiologia e a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica têm como meta estimular

**Tabela 41 – Recomendações da reabilitação cardiovascular (treinamento físico) durante e após o tratamento do câncer**

Classe	Indicação	Nível de evidência
I	Reabilitação física tardia após a cura do câncer	B
Ila	Reabilitação física precoce após a estabilização	B

a integração das especialidades Cardiologia e Oncologia, e com pioneirismo estabelece esta parceria dinâmica no Brasil, visando um bem maior: a excelência no tratamento do paciente com câncer.

Esta Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia estabelece um caminho para essa nova área Cardio-Oncologia, trilhando meio para uma assistência de qualidade e abrindo perspectiva para o ensino e a pesquisa.

## Referências

1. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(10):564-75.
2. Wu AH. Cardiotoxic drugs: clinical monitoring and decision making. *Heart*. 2008;94(11):1503-9.
3. Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N, Artigou JY. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol*. 2010;144(1):3-15.
4. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*. 2004;109(25):3122-31.
5. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2009;102(1):14-25.
6. Dolci A, Dominici R, Cardinale D, Sandri MT, Panteghini M. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use. *Am J Clin Pathol*. 2008;130(5):688-95.
7. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(24):2231-47.
8. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001;3(3):315-22.
9. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1998;339(13):900-5.
10. Chen MH, Kerkela R, Force T. Mechanisms of cardiac dysfunction associated with tyrosine kinase inhibitor cancer therapeutics. *Circulation*. 2008;118(1):84-95.
11. Sengupta PP, Northfelt DW, Gentile F, Zamorano JL, Khandheria BK. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: heart failure at the crossroads. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(2):197-203.
12. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1215-21.
13. Wells QS, Lenihan DJ. Reversibility of left ventricular dysfunction resulting from chemotherapy: can this be expected? *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;53(2):140-8.
14. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet*. 2007;370(9604):2011-9.
15. Geiger S, Lange V, Suhl P, Heinemann V, Stemmler HJ. Anticancer therapy induced cardiotoxicity: review of the literature. *Anticancer Drugs*. 2010;21(6):578-90.
16. Meinardi MT, van der Graaf WT, van Veldhuisen DJ, Gietema JA, de Vries EG, Sleijfer DT. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cancer Treat Rev*. 1999;25(4):237-47.
17. Li T, Singal PK. Adriamycin-induced early changes in myocardial antioxidant enzymes and their modulation by probucol. *Circulation*. [2010;102(17):2105-10.]
18. Seifert CF, Nesser ME, Thompson DF. Dexrazoxane in the prevention of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Ann Pharmacother*. 1994;28(9):1063-72.
19. Nagy AC, Cserep Z, Tolnay E, Nagykalnai T, Forster T. Early diagnosis of chemotherapy-induced cardiomyopathy: a prospective tissue Doppler imaging study. *Pathol Oncol Res*. 2008;14(1):69-77.
20. Schimmel KJ, Richel DJ, van den Brink RB, Guchelaar HJ. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev*. 2004;30(2):181-91.
21. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2900-2.
22. Chen T, Xu T, Li Y, Liang C, Chen J, Lu Y, et al. Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2010 Oct 15. [Epub ahead of print].
23. Lee KF, Simon H, Chen H, Bates B, Hung MC, Hauser C. Requirement for neuregulin receptor erbB2 in neural and cardiac development. *Nature*. 1995;378(6555):394-8.
24. Crone SA, Zhao YY, Fan L, Gu Y, Minamisawa S, Liu Y, et al. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med*. 2002;8(5):459-65.
25. Chien KR. Herceptin and the heart - a molecular modifier of cardiac failure. *N Engl J Med*. 2006;354(8):789-90.
26. Perik PJ, de Vries EG, Gietema JA, van der Graaf WT, Smilde TD, Sleijfer DT, et al. Serum HER2 levels are increased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(2):173-7.
27. Zuppinger C, Timolati F, Suter TM. Pathophysiology and diagnosis of cancer drug induced cardiomyopathy. *Cardiovasc Toxicol*. 2007;7(2):61-6.
28. Medina PJ, Goodin S. Lapatinib: a dual inhibitor of human epidermal growth factor receptor tyrosine kinases. *Clin Ther*. 2008;30(8):1426-47.
29. Perez EA, Koehler M, Byrne J, Preston AJ, Rappold E, Ewer MS. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(6):679-86.
30. Bocchi E, Braga F, Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al/ Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(1 suppl.1):1-71.
31. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. 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.
32. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf*. 2000;22(4):263-302.
33. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(1):14-25.
34. Kirova YM. Recent advances in breast cancer radiotherapy: evolution or revolution, or how to decrease cardiac toxicity? *World J Radiol*. 2010;2(3):103-8.

35. Hardy D, Liu CC, Cormier JN, Xia R, Du XL. Cardiac toxicity in association with chemotherapy and radiation therapy in a large cohort of older patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2010;21(9):1825-33.
36. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S77-85.
37. Altena R, Perik PJ, van Veldhuisen DJ, de Vries EG, Gietema JA. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection. *Lancet Oncol*. 2009;10(4):391-9.
38. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(3):213-20.
39. Yusuf SW, Razeghi P, Yeh ET. The diagnosis and management of cardiovascular disease in cancer patients. *Curr Probl Cardiol*. 2008;33(4):163-96.
40. Kilickap S, Barista I, Akgul E, Aytemir K, Aksoy S, Tekuzman G. Early and late arrhythmogenic effects of doxorubicin. *South Med J*. 2007;100(3):262-5.
41. Khakoo AY, Yeh ET. Therapy insight: management of cardiovascular disease in patients with cancer and cardiac complications of cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008;5(11):655-67.
42. Cardinale D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;53(2):121-9.
43. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004;109(22):2749-54.
44. Lenihan D, Massey MR, Baysinger KB. Superior detection of cardiotoxicity during chemotherapy using biomarkers. *J Cardiac Fail*. 2007;13(2 Suppl):S151.
45. Eidem BW. Identification of anthracycline cardiotoxicity: left ventricular ejection fraction is not enough. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(12):1290-2.
46. Salvatici M, Cardinale D, Spaggiari L, Veglia F, Tedesco CC, Solli P, et al. Atrial fibrillation after thoracic surgery for lung cancer: use of a single cut-off value of N-terminal pro-B type natriuretic peptide to identify patients at risk. *Biomarkers*. 2009;15(3):259-65.
47. Karanth NV, Roy A, Joseph M, de Pasquale C, Karapetis C, Koczwara B. Utility of prechemotherapy echocardiographical assessment of cardiac abnormalities. *Support Care Cancer*. 2010 Dec 15. [Epub ahead of print].
48. Appel JM, Sogaard P, Mortensen CE, Skagen K, Nielsen DL. Tissue-Doppler Assessment of Cardiac Left Ventricular Function during Short-Term Adjuvant Epirubicin Therapy for Breast Cancer. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(2):200-6.
49. Jassal DS, Han SY, Hans C, Shharma A, Fang T, Ahmadi R. Utility of tissue Doppler and strain rate imaging in the early detection of trastuzumab and anthracycline mediated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(4):418-24.
50. Fallah-Rad N, Lytwyn M, Fang T, Kirkpatrick I, Jassal DS. Delayed contrast enhancement cardiac magnetic resonance imaging in trastuzumab induced cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;Jan 22.10:5.
51. Sawyer DB, Peng X, Chen B, Pentassuglia L, Lim CC. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection? *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;53(2):105-13.
52. Steinherz LJ, Graham T, Hurwitz R, Sondheimer HM, Schwartz RG, Shaffer EM, et al. Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the Cardiology Committee of the Childrens Cancer Study Group. *Pediatrics*. 1992;89(5 Pt 1):942-9.
53. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, Crawford MH, Gibbons RJ, Hall RJ/ American College of Cardiology/ American Heart Association/American Society of Nuclear Cardiology. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Radionuclide Imaging), developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(2):521-47.
54. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, Sager P, Manatunga A, Schwartz PE, et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. Seven-year experience using serial radionuclide angiocardiology. *Am J Med*. 1987;82(6):1109-18.
55. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Borghini E, Civelli M, Lamantia G, et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol*. 2002;13(5):710-5.
56. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(2):517-22.
57. Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, Canney PA, Gilmour IM, Robb SD, et al. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer*. 2009;100(5):684-92.
58. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatia M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol*. 2010;28(25):3910-6.
59. Auner HW, Tinchon C, Linkesch W, Tiran A, Quehenberger F, Link H, et al. Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies. *Ann Hematol*. 2003;82(4):218-22.
60. Germanakis I, Anagnostatou N, Kalmanti M. Troponins and natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline cardiotoxicity. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(3):327-33.
61. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 2006;114(23):2474-81.
62. Arozal W, Watanabe K, Veeraveedu PT, Ma M, Thandavarayan RA, Sukumaran V, et al. Protective effect of carvedilol on daunorubicin-induced cardiotoxicity and nephrotoxicity in rats. *Toxicology*. 2010;274(1-3):18-26.
63. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Cetinkaya Y, Dogan A, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2258-62.
64. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):CD003917.
65. Haq MM, Legha SS, Choksi J, Hortobaggy GN, Benjamin RS, Ewer M, et al. Doxorubicin-induced congestive heart failure in adults. *Cancer*. 1985;56(6):1361-5.
66. Tallaj JA, Franco V, Rayburn BK, Pinderski L, Benza RL, Paamboukian S, et al. Response of doxorubicin-induced cardiomyopathy to the current management strategy of heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(12):2196-201.
67. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Gaaniats TG, et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(15):e1-e90.
68. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cob F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):303-10.
69. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *The SOLVD Investigators*. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293-302.
70. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left



- ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327(10):685-91.
71. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327(10):669-77.
  72. Bristow MR. beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation.* 2000;101(5):558-69.
  73. Lechat P, Investigators TCI. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353(9146):9-13.
  74. Goldstein S, Hjalmarson A. The mortality effect of metoprolol CR/XL in patients with heart failure: results of the MERIT-HF Trial. *Clin Cardiol.* 1999;22( Suppl 5):V30-V35.
  75. McMurray J, Ostergren J, Pfeffer M, Swedberg K, Granger C, Yusuf S, et al. Clinical features and contemporary management of patients with low and preserved ejection fraction heart failure: baseline characteristics of patients in the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur J Heart Fail.* 2003;5(3):261-70.
  76. Eichhorn EJ, Bristow MR. The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2001;2(1):20-3.
  77. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334(21):1349-55.
  78. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344(22):1651-8.
  79. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet.* 2001;357(9266):1385-90.
  80. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, Gilbert EM, Cohn JN, Fowler MB, et al. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *Circulation.* 1996;94(11):2800-6.
  81. Group ANZHFR. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *Lancet.* 1997;349(9049):375-80.
  82. Bauersachs J, Fraccarollo D, Ertl G, Gretz N, Wehling M, Christ M. Striking increase of natriuresis by low-dose spironolactone in congestive heart failure only in combination with ACE inhibition: mechanistic evidence to support RALES. *Circulation.* 2000;102(19):2325-8.
  83. Pitt B, Williams G, Remme W, Martinez F, Lopez-Sendon J, Zannad F, et al. The EPHEUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2001;15(1):79-87.
  84. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2010;364(1):11-21.
  85. Taylor DO, Stehlik J, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Heart Transplant Report-2009. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(10):1007-22.
  86. Fraker TD Jr, Fihn SD, Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daaley J, et al. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(23):2264-74.
  87. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation.* 2007;116(7):e148-e304.
  88. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, King SB 3<sup>rd</sup>, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(23):2205-41.
  89. Yusuf SW, Iliescu C, Bathina JD, Daher IN, Durand JB. Antiplatelet therapy and percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome and thrombocytopenia. *Tex Heart Inst J.* 2010;37(3):336-40.
  90. Sarkis MG, Yusuf SW, Warneke CL, Botz G, Lakkis N, Hirsh-Ginsburg C, et al. Impact of aspirin therapy in cancer patients with thrombocytopenia and acute coronary syndromes. *Cancer.* 2007;109(3):621-7.
  91. Krone RJ. Managing coronary artery disease in the cancer patient. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53(2):149-56.
  92. Cardiac Society of Australia and New Zealand. Guidelines for the management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing non-cardiac surgery. *Heart Lung Circ.* 2010;19(1):2-10.
  93. Piegas L, Feitosa G, Mattos L, Nicolau JC, Rossi Neto JM, Timerman A, et al./ Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz brasileira sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(6 suppl 2):e179-e264.
  94. Nicolau J, Timerman A, Piegas L, Marin-Neto J, Rassi Jr A/Brazilian Society of Cardiology. Guidelines for unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction (II Edition, 2007). *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(4):e89-e131.
  95. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(1):193-202.
  96. Takano M, Ohba T, Inami S, Seimiya K, Sakai S, Mizuno K. Angioscopic differences in neointimal coverage and in persistence of thrombus between sirolimus-eluting stents and bare metal stents after a 6-month implantation. *Eur Heart J.* 2006;27(18):2189-95.
  97. Gross CM, Posch MG, Geier C, Olthof H, Kramer J, Dechend R, et al. Subacute coronary stent thrombosis in cancer patients. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(12):1232-3.
  98. Smith SC, Winters KJ, Lasala JM. Stent thrombosis in a patient receiving chemotherapy. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1997;40(4):383-6.
  99. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation.* 2007;115(6):813-8.
  100. Ito MK, Nanchen D, Rodondi N, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, et al. Statins for cardiovascular prevention according to different strategies: a cost analysis. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2011;11(1):33-44.
  101. Murtola TJ. Statin use is associated with improved prostate cancer survival: is it time for a clinical trial? *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010;10(10):1563-7.

102. Yang X, Ma RC, Yee So W, Yu LW, Kong AP, Ko GT, et al. Low triglyceride and nonuse of statins is associated with cancer in type 2 diabetes mellitus: the Hong Kong Diabetes Registry. *Cancer*. 2011;117(4):862-71.
103. Chiu H, Ho S, Chen C, Yang C. Statin Use and the Risk of Liver Cancer: A Population-Based Case-Control Study. *Am J Gastroenterol*. 2010 Dec 14. [Epub ahead of print].
104. Floyd JS, Serebruany VL. Prasugrel as a potential cancer promoter: review of the unpublished data. *Arch Intern Med*. 2010;170(12):1078-80.
105. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowker G, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2009;30(22):2769-812.
106. Gansera B, Haschemi A, Angelis I, Eichinger W, Brewwer M, Keidisch E, et al. Cardiac surgery in patients with previous carcinoma of the breast and mediastinal irradiation: is the internal thoracic artery graft obsolete? *Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;47(6):376-80.
107. Al Diab AI. Cancer-related venous thromboembolism: insight into underestimated risk factors. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2010;3(4):191-5.
108. Brandão AA, Rodrigues CI, Consolim-Colombo F, Plavnik FL, Malachias MV, Kohlmann O Jr., et al./Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes brasileiras de hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 Suppl):1-51.
109. Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, Soria JC, Milano G, Cohen A, et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol*. 2009;20(5):807-15.
110. Scartozzi M, Galizia E, Chiellini S, Giampieri R, Berardi R, Pierantoni C, et al. Arterial hypertension correlates with clinical outcome in colorectal cancer patients treated with first-line bevacizumab. *Ann Oncol*. 2009;20(2):227-30.
111. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, Chen HX, Durand JB, Elliott WJ, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(9):596-604.
112. Yeh ET. Cardiotoxicity induced by chemotherapy and antibody therapy. *Annu Rev Med*. 2006;57:485-8.
113. Langenberg M, Van Herpen C, De Bono JS, Unger C, Schellens JH, Hoekman K, et al. Optimal management of emergent hypertension during treatment with a VEGF signaling inhibitor: a randomized phase II study of cediranib. *J Clin Oncol*. 2008;26(Suppl):Abstr 3555.
114. Guglin M, Aljayeh M, Saiyad S, Ali R, Curtis AB. Introducing a new entity: chemotherapy-induced arrhythmia. *Europace*. 2009;11(12):1579-86.
115. Guzzetti S, Costantino G, Sada S, Fundaro C. Colorectal cancer and atrial fibrillation: a case-control study. *Am J Med*. 2002;112(7):587-8.
116. Onaitis M, D'Amico T, Zhao Y, O'Brien S, Harpole D. Risk factors for atrial fibrillation after lung cancer surgery: analysis of the Society of Thoracic Surgeons general thoracic surgery database. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(2):368-74.
117. Kishi S, Yoshida A, Yamauchi T, Tsutani H, Lee JD, Nakamura T, et al. Torsade de pointes associated with hypokalemia after anthracycline treatment in a patient with acute lymphocytic leukemia. *Int J Hematol*. 2000;71(2):172-9.
118. Singhal S, Mehta J. Thalidomide in cancer. *Biomed Pharmacother*. 2002;56(1):4-12.
119. Kaur A, Yu SS, Lee AJ, Chiao TB. Thalidomide-induced sinus bradycardia. *Ann Pharmacother*. 2003;37(7-8):1040-3.
120. Strelvel EL, Ing DJ, Siu LL. Molecularly targeted oncology therapeutics and prolongation of the QT interval. *J Clin Oncol*. 2007;25(22):3362-71.
121. Vorchheimer DA. What is QT interval prolongation? *J Fam Pract*. 2005;(Suppl):S4-S7.
122. Pastore C, Grupi C, Moffa P. Eletrocardiologia atual: Curso do Serviço de Eletrocardiologia do InCor. São Paulo: Atheneu; 2006.p.1-377.
123. Zimerman L, Felonel G, Martinelli Filho M, Grupi C, Atié J, Lorga Filho A, et al. Diretrizes brasileiras de fibrilação atrial. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(6 Suppl 1):1-39.
124. Delacretaz E. Clinical practice. Supraventricular tachycardia. *N Engl J Med*. 2006;354(10):1039-51.
125. Cruz F, Scanavacca M, Rassi S, Brofman P, Castilho LAT, Brito FS, et al./Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes para avaliação e tratamento de pacientes com arritmias cardíacas. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79(supl.5):1-50.
126. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al./ American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(34):5490-505.
127. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007;5(3):632-4.
128. Wagman LD, Baird MF, Bennett CL, Bockenstedt PL, Cataland SR, Fangkos J, et al. Venous thromboembolic disease. NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;6(8):716-53.
129. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008;29(18):2276-315.
130. Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2010;363(3):266-74.
131. Khorana AA, Rao MV. Approaches to risk-stratifying cancer patients for venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2007;120(Suppl 2):S41-S50.
132. Khorana AA, Streiff MB, Farge D, Mandala M, Debourdeau P, Cajfinger F, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in cancer: a consensus statement of major guidelines panels and call to action. *J Clin Oncol*. 2009;27(29):4919-26.
133. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):454S-455S.
134. Robson D, Verma S. Anthracyclines in early-stage breast cancer: is it the end of an era? *Oncologist*. 2009;14(10):950-8.
135. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7685-96.
136. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03 [Accessed in 2010 Nov 12]. Available from: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_8.5x11.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf)
137. Walker J, Bhullar N, Fallah-Rad N, Lytwyn M, Golian M, Fang T, et al. Role of three-dimensional echocardiography in breast cancer: comparison with two-dimensional echocardiography, multiple-gated acquisition scans, and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*. 2010;28(21):3429-36.
138. Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HO, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*. 2002;90(1):29-34.
139. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation*. 2007;116(19):2216-33.

140. Cardinale D, Colombo A, Cipolla CM. Prevention and treatment of cardiomyopathy and heart failure in patients receiving cancer chemotherapy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2008;10(6):486-95.
141. Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, Ewer M, Wallace S, Valdivieso M, et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med.* 1982;96(2):133-9.
142. Lipshultz SE, Giantris AL, Lipsitz SR, Kimball Dalton V, Asselin BL, et al. Doxorubicin administration by continuous infusion is not cardioprotective: the Dana-Farber 91-01 Acute Lymphoblastic Leukemia protocol. *J Clin Oncol.* 2002;20(6):1677-82.
143. Casper ES, Gaynor JJ, Hajdu SI, Magill GB, Tan C, Friedrich C, et al. A prospective randomized trial of adjuvant chemotherapy with bolus versus continuous infusion of doxorubicin in patients with high-grade extremity soft tissue sarcoma and an analysis of prognostic factors. *Cancer.* 1991;68(6):1221-9.
144. Shapira J, Gotfried M, Lishner M, Ravid M. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin by a 6-hour infusion regimen. A prospective randomized evaluation. *Cancer.* 1990;65(4):870-3.
145. Czaykowski PM, Moore MJ, Tannock IF. High risk of vascular events in patients with urothelial transitional cell carcinoma treated with cisplatin based chemotherapy. *J Urol.* 1998;160(6 Pt 1):2021-4.
146. Senkus E, Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat Rev.* 2010 Nov 30. [Epub ahead of print].
147. Jensen SA, Hasbak P, Mortensen J, Sorensen JB. Fluorouracil induces myocardial ischemia with increases of plasma brain natriuretic peptide and lactic acid but without dysfunction of left ventricle. *J Clin Oncol.* 2010;28(36):5280-6.
148. Curigliano G, Mayer EL, Burstein HJ, Winer EP, Goldhirsch A. Cardiac toxicity from systemic cancer therapy: a comprehensive review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53(2):94-104.
149. Martin M, Esteve FJ, Alba E, Khandheria B, Perez-Isla L, Garcia-Saenz JA, et al. Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: review and expert recommendations. *Oncologist.* 2009;14(1):1-11.
150. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1659-72.
151. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE Jr, Ewer M, Keeje D, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 2005;23(31):7811-9.
152. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1673-84.
153. Slamon DJ, Press MF. Alterations in the TOP2A and HER2 genes: association with adjuvant anthracycline sensitivity in human breast cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(9):615-8.
154. Bria E, Cuppone F, Fournier M, Nistico C, Carlini P, Milella M, et al. Cardiotoxicity and incidence of brain metastases after adjuvant trastuzumab for early breast cancer: the dark side of the moon? A meta-analysis of the randomized trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;109(2):231-9.
155. Walker JR, Singal PK, Jassal DS. The art of healing broken hearts in breast cancer patients: Trastuzumab and heart failure. *Exp Clin Cardiol.* 2009;14(3):e62-67.
156. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol.* 2005;23(31):7820-6.
157. Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, Durand JB, Broglio K, Hess KR, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol.* 2006;24(25):4107-15.
158. Ewer MS, Lenihan DJ. Is trastuzumab associated with adverse cardiac effects in patients with breast cancer? *Nat Clin Pract Oncol.* 2008;5(4):192-3.
159. Ewer MS, Lenihan DJ. Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground? *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1201-3.
160. Miller K, O'Neill A, Perez E, Seidman AD, Sledge GW. Phase II feasibility trial incorporating bevacizumab into dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel in patients with lymph node-positive breast cancer: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (E2104). *J Clin Oncol.* 2008;26(Suppl 1);abstr 520.
161. Zambelli A, Della Porta MG, Eleuteri E, De Giulii L, Catalano O, Tondini C, et al. Predicting and preventing cardiotoxicity in the era of breast cancer targeted therapies. Novel molecular tools for clinical issues. *Breast.* 2010 Dec 9. [Epub ahead of print].
162. Force T, Kolaja KL. Cardiotoxicity of kinase inhibitors: the prediction and translation of preclinical models to clinical outcomes. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10(2):111-26.
163. Mellor HR, Bell AR, Valentin JP, Roberts RR. Cardiotoxicity associated with targeting kinase pathways in cancer. *Toxicol Sci.* Dec 22 2010 [Epub ahead of print].
164. Jones RL, Ewer MS. Cardiac and cardiovascular toxicity of nonanthracycline anticancer drugs. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2006;6(9):1249-69.
165. Lansigan F, Foss FM. Current and emerging treatment strategies for cutaneous T-cell lymphoma. *Drugs.* 2010;70(3):273-86.
166. Porta C, Szczylik C. Tolerability of first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev.* 2009;35(3):297-307.
167. Ponzinibbio C. Retinoic acid syndrome. *Medicina (BAires).* 1997;57(4):473-85.
168. Falanga A, Marchetti M, Barbui T. All-trans-retinoic acid and bleeding/thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003;33 (Suppl 1):19-21.
169. Cheng H, Force T. Why do kinase inhibitors cause cardiotoxicity and what can be done about it? *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53(2):114-20.
170. Tiribelli M, Medeot M. Cardiotoxicity of imatinib: at the heart of the problem. *Leuk Res.* 2011;35(1):36-7.
171. Breccia M. Is imatinib-related cardiotoxicity still an open issue? *Leuk Res.* 2011;35(1):34-5.
172. Orphanos GS, Ioannidis GN, Ardavanis AG. Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncol.* 2009;48(7):964-970.
173. Francis J, Ahluwalia MS, Wetzler M, Wang E, Papeham P, Smiley S, et al. Reversible cardiotoxicity with tyrosine kinase inhibitors. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2010;8(2):128-32.
174. Wolf A, Couttet P, Dong M, Grenet O, Heron M, Junker U, et al. Preclinical evaluation of potential nilotinib cardiotoxicity. *Leuk Res.* 2010 Dec 1. [Epub ahead of print].
175. Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(5):332-44.
176. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2):115-24.
177. Di Lorenzo G, Autorino R, Bruni G, Carteni G, Ricevuto E, Tudini M, et al. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis. *Ann Oncol.* 2009;20(9):1535-42.
178. Hutson TE, Figlin RA, Kuhn JG, Motzer RJ. Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: an overview of toxicity and dosing strategies. *Oncologist.* 2008;13(10):1084-96.

179. Chen MH. Cardiac dysfunction induced by novel targeted anticancer therapy: an emerging issue. *Curr Cardiol Rep.* 2009;11(3):167-74.
180. Moreira C, Kaklamani V. Lapatinib and breast cancer: current indications and outlook for the future. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010;10(8):1171-82.
181. Raschi E, Vasina V, Ursino MG, Boriani G, Martoni A, De Ponti F. Anticancer drugs and cardiotoxicity: Insights and perspectives in the era of targeted therapy. *Pharmacol Ther* 2010;125(2):196-218.
182. Brana I, Tabernero J. Cardiotoxicity. *Ann Oncol.* 2010;21(Suppl.7):vii173-vii179.
183. Kamineni P, Prakasa K, Hasan SP, Akula R, Dawkins F. Cardiotoxicities of paclitaxel in African Americans. *J Natl Med Assoc.* 2003;95(10):977-81.
184. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, Fisherman JS, Christian MC, Donehower RC. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol.* 1991;9(9):1704-12.
185. Casini S, Tan HL, Demirayak I, Remme CA, Amin AS, Scicluna BP, et al. Tubulin polymerization modifies cardiac sodium channel expression and gating. *Cardiovasc Res.* 2009;85(4):691-700.
186. Schrader C, Keussen C, Bewig B, von Freier A, Lins M. Symptoms and signs of an acute myocardial ischemia caused by chemotherapy with Paclitaxel (Taxol) in a patient with metastatic ovarian carcinoma. *Eur J Med Res.* 2005;10(11):498-501.
187. Nguyen-Ho P, Kleiman NS, Verani MS. Acute myocardial infarction and cardiac arrest in a patient receiving paclitaxel. *Can J Cardiol.* 2003;19(3):300-2.
188. Gemicı G, Cinçin A, Degertekin M, Oktay A. Paclitaxel-induced ST-segment elevation. *Clin Cardiol.* 2007;32(6):E94-E96.
189. Lluch A, Ojeda B, Colomer R, Barnadas A, Massuti B, Casado A, et al. Doxorubicin and paclitaxel in advanced breast carcinoma: importance of prior adjuvant anthracycline therapy. *Cancer.* 2000;89(11):2169-75.
190. Perez EA. Doxorubicin and paclitaxel in the treatment of advanced breast cancer: efficacy and cardiac considerations. *Cancer Invest.* 2001;19(2):155-64.
191. Gianni L, Dombernowsky P, Sledge G, Martin M, Amadori D, Arbuck SG, et al. Cardiac function following combination therapy with paclitaxel and doxorubicin: an analysis of 657 women with advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2001;12(8):1067-73.
192. Battelli N, Massacesi C, Braconi C, Pilone A, Manzione L, Dinota A, et al. Paclitaxel and epirubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil for patients with stage IIIC breast cancer with ten or more involved axillary lymph nodes. *Am J Clin Oncol.* 2006;29(4):380-4.
193. Giordano SH, Booser DJ, Murray JL, Ibrahim NK, Rahman ZV, Valero V, et al. A detailed evaluation of cardiac toxicity: a phase II study of doxorubicin and one- or three-hour-infusion paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2002;8(11):3360-8.
194. Baldini E, Prochilo T, Salvadori B, Bolognesi A, Aldrighetti D, Venturini M, et al. Multicenter randomized phase III trial of epirubicin plus paclitaxel vs epirubicin followed by paclitaxel in metastatic breast cancer patients: focus on cardiac safety. *Br J Cancer.* 2004;91(1):45-9.
195. Sarid D, Ron IG, Sperber F, Stadler Y, Jahan P, Kovner F, et al. Neoadjuvant treatment with paclitaxel and epirubicin in invasive breast cancer: a phase II study. *Clin Drug Investig.* 2006;26(12):691-701.
196. Federman DG, Henry G. Chemotherapy-induced myocardial necrosis in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Respir Med.* 1997;91(9):565-7.
197. Goldstein LJ, O'Neill A, Sparano JA, Perez EA, Shulman LN, Martino S, et al. Concurrent doxorubicin plus docetaxel is not more effective than concurrent doxorubicin plus cyclophosphamide in operable breast cancer with 0 to 3 positive axillary nodes: North American Breast Cancer Intergroup Trial E 2197. *J Clin Oncol.* 2008;26(25):4092-9.
198. Kouroussis C, Xydakis E, Potamianou A, Giannakakis T, Kakolyris S, Agelaki S, et al. Front-line treatment of metastatic breast cancer with docetaxel and epirubicin: a multicenter dose-escalation study. The Greek Breast Cancer Cooperative Group (GBCCG). *Ann Oncol.* 1999;10(5):547-52.
199. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(22):2302-13.
200. Ekholm E, Rantanen V, Syvanen K, Jalonen J, Antila K, Salminen E. Docetaxel does not impair cardiac autonomic function in breast cancer patients previously treated with anthracyclines. *Anticancer Drugs.* 2002;13(4):425-9.
201. Miya T, Fujikawa R, Fukushima J, Nogami H, Koshiishi Y, Goya T. Bradycardia induced by irinotecan: a case report. *Jpn J Clin Oncol.* 1998;28(11):709-11.
202. Lorusso D, Pietragalla A, Mainenti S, Masciullo V, Di Vagno G, Scambia G. Review role of topotecan in gynaecological cancers: current indications and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;74(3):163-74.
203. Escoto H, Ringewald J, Kalpatthi R. Etoposide-related cardiotoxicity in a child with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cardiol Young.* 2010;20(1):105-7.
204. Airey CL, Dodwell DJ, Joffe JK, Jones WG. Etoposide-related myocardial infarction. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1995;7(2):135.
205. Lee KH, Lee JS, Kim SH. Electrocardiographic changes simulating acute myocardial infarction or ischemia associated with combination chemotherapy with etoposide, cisplatin, and 5-fluorouracil. *Korean J Intern Med.* 1990;5(2):112-7.
206. Dahl GV, Lacayo NJ, Brophy N, Dunussi-Joannopoulos K, Weinstein HJ, Chang M, et al. Mitoxantrone, etoposide, and cyclosporine therapy in pediatric patients with recurrent or refractory acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2000;18(9):1867-75.
207. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Cunningham D, Hancock BW, Horwich A, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(3):206-14.
208. Kirschnner J, Kolb M, Muller J, Jacobi I. Adverse (cardio-)vascular effects of vinorelbine in non-small-cell bronchial carcinoma. *Pneumologie.* 2000;54(2):54-7.
209. Stefanelli T, Kuzmits R, Ulrich W, Glogar D. Acute vascular toxicity after combination chemotherapy with cisplatin, vinblastine, and bleomycin for testicular cancer. *Eur Heart J.* 1988;9(5):552-6.
210. Georgoulas V, Androulakis N, Bouros D, Kouroussis C, Chatzakis K, Papadakis M, et al. Combination chemotherapy with docetaxel, vinorelbine and cisplatin as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II study of the Greek Cooperative Group for Lung Cancer. *Lung Cancer.* 1998;21(3):213-20.
211. Calvo-Romero JM, Fernandez-Soria-Pantoja R, Arrebola-Garcia JD, Gil-Cubero M. Ischemic heart disease associated with vincristine and doxorubicin chemotherapy. *Ann Pharmacother.* 2001;35(11):1403-5.
212. Clark JI, Kancharla K, Qamar R, Fisher S, Hantel A, Panganiban J, et al. Pilot study of sequential vinorelbine and cisplatin followed by docetaxel for selected IIIB and stage IV non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2001;34(2):271-7.
213. Colleoni M, Giobbie-Hurder A. Benefits and adverse effects of endocrine therapy. *Ann Oncol.* 2010;21(Suppl 7):vii107-vii111.
214. Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med.* 1989;320(8):479-84.
215. Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J, George S, Hess R, Col NF. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med.* 2003;18(11):937-47.
216. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet.* 2005;365(9453):60-2.

217. Big 1-98 Collaborative Group, Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thurlimann B, Paridaens R, Smith I, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(8):766-76.
218. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassen I, Delozier T, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(11):1081-92.
219. Rajkumar SV. Thalidomide in newly diagnosed multiple myeloma and overview of experience in smoldering/indolent disease. *Semin Hematol*. 2003;40(Suppl. 4):17-22.
220. Rajkumar SV. Thalidomide therapy and deep venous thrombosis in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(12):1549-51.
221. Rodeghiero F, Elice F. Thalidomide and thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003;33 (Suppl 1):15-8.
222. Anagnostopoulos A, Weber D, Rankin K, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide and dexamethasone for resistant multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2003;121(5):768-71.
223. Cavo M, Zamagni E, Cellini C, Tosi P, Cangini D, Cini M, et al. Deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy. *Blood*. 2002;100(6):2272-3.
224. Zangari M, Elice F, Fink L, Tricot G. Thrombosis in multiple myeloma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2007;7(3):307-15.
225. Hirsh J. Risk of thrombosis with lenalidomide and its prevention with aspirin. *Chest*. 2007;131(1):275-7.
226. Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, Jagannath S, Zeldenz SR, Alsina M, et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2006;108(10):3458-64.
227. Prakash S, Suri H, Usha G, Gogia A. Bleomycin induced pulmonary toxicity: a case report. *The Internet Journal of Anesthesiology*. 2008;16:1.
228. Doll DC, Weiss RB, Issell BF. Mitomycin: ten years after approval for marketing. *J Clin Oncol*. 1985;3(2):276-86.
229. Saintigny P, Chouahnia K, Charniot JC, Breau JL. Cardiovascular toxicity of some cancer agents (others than anthracyclines, fluoropyrimidines and trastuzumab). *Bull Cancer*. 2004;91(Suppl 3):174-84.
230. Gryn J, Gordon R, Bapat A, Goldman N, Goldberg J. Pentostatin increases the acute toxicity of high dose cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant*. 1993;12(3):217-20.
231. Huang SY, Chang CS, Tang JL, Tien HF, Kuo TL, Huang SF, et al. Acute and chronic arsenic poisoning associated with treatment of acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 1998;103(4):1092-5.
232. Soignet SL, Frankel SR, Douer D, Tallman MS, Kantarjian H, Calleja E, et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2001;19(18):3852-60.
233. Barbey JT, Pezzullo JC, Soignet SL. Effect of arsenic trioxide on QT interval in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol*. 2003;21(19):3609-15.
234. Orłowski RZ, Stinchcombe TE, Mitchell BS, Shea TC, Baldwin AS, Stahl S, et al. Phase I trial of the proteasome inhibitor PS-341 in patients with refractory hematologic malignancies. *J Clin Oncol*. 2002;20(22):4420-7.
235. Morgan GJ, Davies FE, Cavenagh JD, Jackson GH. Position statement on the use of bortezomib in multiple myeloma. *Int J Lab Hematol*. 2008;30(1):1-10.
236. Nowis D, Maczewski M, Mackiewicz U, Kuyawa M, Ratajska A, Wiekowski MR, et al. Cardiotoxicity of the anticancer therapeutic agent bortezomib. *Am J Pathol*. 2010;176(6):2658-68.
237. Gallucci G, Coccaro M, Storto G, Lapadula L, Tartarone A, Nappi A, et al. The clinical impact of a cardiologic follow-up in breast cancer survivors: an observational study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;23(4):1221-7.
238. Ewertz M, Jensen AB. Late effects of breast cancer treatment and potentials for rehabilitation. *Acta Oncol*. 2011;50(2):187-93.
239. Ramyar A, Shafiei M, Moazzami K, Rezaei N. Severe valvular toxicity and pericarditis early after radiation therapy in a patient treated for Hodgkin's lymphoma. *Turk J Pediatr*. 2010;52(4):423-5.
240. Tabone MD, Leverger G. Outcome of children cured of acute lymphoblastic leukemia. *Bull Acad Natl Med*. 2009;193(7):1519-28.
241. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl 5):v277-v282.
242. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, Fleischmann KE, et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(22):e113-e118.
243. Feitosa A, Ayub B, Caramelli B, Polanczyk CA, Vieira CL, Pinho C, et al./Brazilian Society of Cardiology. I Guideline of the perioperative evaluation. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(6):e172-e209.
244. Koo DH, Ryoo BY, Kim HJ, Ryu MH, Lee SS, Moon JH, et al. A prognostic model in patients who receive chemotherapy for metastatic or recurrent gastric cancer: validation and comparison with previous models. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Feb 3. [Epub ahead of print].
245. Wang KY, Chang NW, Wu TH, Hsu CC, Lee YH, Lee SC. Post-discharge health care needs of patients after lung cancer resection. *J Clin Nurs*. 2010;19(17-18):2471-80.
246. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol*. 1984;2(3):187-93.
247. Simoes C, Hajjar L, Carmona M, Galas F, Auler Jr J. Perioperative scores to predict mortality in surgical oncologic patients: a review of 1,362 cases. *Crit Care*. 2010;14(Suppl 1):P250.
248. Pearse RM. Another inconvenient truth: meeting the challenge of preventing poor surgical outcomes. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16(4):337-8.
249. Graaf MR, Richel DJ, van Noorden CJ, Guchelaar HJ. Effects of statins and farnesyltransferase inhibitors on the development and progression of cancer. *Cancer Treat Rev*. 2004;30(7):609-41.
250. Suemitsu R, Takeo S, Hamatake M, Morokuma A, Suemori Y, Tanaka H. The results of surgery under general anesthesia in patients with lung cancer. *Surg Today*. 2010;41(1):60-6.
251. Mao YS, He J, Yan SP, Dong JS, Cheng GY, Sun KL, et al. Cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of high risk patients with lung cancer. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123(21):3089-94.
252. Odajima N, Betsuyaku T, Nagai K, Moriyama C, Wang DH, Takigawa T, et al. The role of catalase in pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2010;29;11:183.
253. Kalaycio M, Pohlman B, Kuczkowski E, Rybicki L, Andresen S, Sobucks R, et al. High-dose busulfan and the risk of pulmonary mortality after autologous stem cell transplant. *Clin Transplant*. 2006;20(6):783-7.
254. Garrido M, O'Brien A, Gonzalez S, Clavero JM, Orellana E. Cryptogenic organizing pneumonitis during oxaliplatin chemotherapy for colorectal cancer: case report. *Chest*. 2007;132(6):1997-9.
255. Schmitt H, Buchfelder M, Radespiel-Troger M, Fahlbusch R. Difficult intubation in acromegalic patients: incidence and predictability. *Anesthesiology*. 2000;93(1):110-4.
256. Shiga T, Wajima Z, Inoue T, Sakamoto A. Predicting difficult intubation in apparently normal patients: a meta-analysis of bedside screening test performance. *Anesthesiology*. 2005;103(2):429-37.
257. Giraud O, Bourgain JL, Marandas P, Billard V. Limits of laryngeal mask airway in patients after cervical or oral radiotherapy. *Can J Anaesth*. 1997;44(12):1237-41.

258. Perazella MA, Moeckel GW. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. *Semin Nephrol.* 2010;30(6):570-81.
259. Pasquali S, Manenti L, Gregorini M, Stefani A, Rustichelli R. Kidney damage caused by treatment for hematological malignancies: from tumor lysis syndrome to post-transplant kidney failure. *G Ital Nefrol.* 2010;27(Suppl 50):S40-S45.
260. Periyasamy-Thandavan S, Jiang M, Wei Q, Smith R, Yin XM, Dong Z. Autophagy is cytoprotective during cisplatin injury of renal proximal tubular cells. *Kidney Int.* 2008;74(5):631-40.
261. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):9-21.
262. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 2010;28(33):4976-84.
263. Maccariello E, Valente C, Nogueira L, Bonomo H Jr, Ismael M, Machado JE, et al. Outcomes of cancer and non-cancer patients with acute kidney injury and need of renal replacement therapy admitted to general intensive care units. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(2):537-43.
264. Rodrigues CA, Ferrarotto R, Kalil Filho R, Novis YA, Hoff PM. Venous thromboembolism and cancer: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis.* 2010;30(1):67-78.
265. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Tiberio G, Piccoli A, Di Micco P, Prandori P, et al. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2008;100(3):435-9.
266. Soares M, Caruso P, Silva E, Teles JM, Lobo SM, Friedman G, et al. Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: a prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2009;38(1):9-15.
267. Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2003;163(8):901-8.
268. McBane RD, Wysokinski WE, Daniels PR, Litin SC, Slusser J, Hodge DO, et al. Perioperative anticoagulation management of patients with venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(3):442-8.
269. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003;139(11):893-900.
270. Coleman R, MacCallum P. Treatment and secondary prevention of venous thromboembolism in cancer. *Br J Cancer.* 2010;102(Suppl 1):S17-S23.
271. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(2):146-53.
272. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):299S-339S.
273. Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth.* 2010;105(2):106-15.
274. Auler JO Jr, Galas FR, Sundin MR, Hajjar LA. Arterial pulse pressure variation predicting fluid responsiveness in critically ill patients. *Shock.* 2008;30(Suppl 1):18-22.
275. Donati A, Loggi S, Preiser JC, Orsetti G, Munch C, Gabanelli V, et al. Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients. *Chest.* 2007;132(6):1817-24.
276. Jhanji S, Lee C, Watson D, Hinds C, Pearse RM. Microvascular flow and tissue oxygenation after major abdominal surgery: association with post-operative complications. *Intensive Care Med.* 2009;35(4):671-7.
277. Lobo SM, Lobo FR, Polachini CA, Patini DS, Yamamoto AE, de Oliveira NE, et al. Prospective, randomized trial comparing fluids and dobutamine optimization of oxygen delivery in high-risk surgical patients [ISRCTN42445141]. *Crit Care.* 2006;10(3):R72.
278. Lopes MR, Oliveira MA, Pereira VO, Lemos IP, Auler JO Jr, Michard F. Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care.* 2007;11(5):R100.
279. Lugo G, Arizpe D, Dominguez G, Ramirez M, Tamariz O. Relationship between oxygen consumption and oxygen delivery during anesthesia in high-risk surgical patients. *Crit Care Med.* 1993;21(1):64-9.
280. Pearse RM, Belsey JD, Cole JN, Bennett ED. Effect of dexamine infusion on mortality following major surgery: individual patient data meta-regression analysis of published clinical trials. *Crit Care Med.* 2008;36(4):1323-9.
281. Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, Horgan AF. Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. *Br J Surg.* 2006;93(9):1069-76.
282. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445]. *Crit Care.* 2005;9(6):R687-R693.
283. Antonelli M, Levy M, Andrews PJ, Chastre J, Hudson LD, Manthous C, et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27-28 April 2006. *Intensive Care Med.* 2007;33(4):575-90.
284. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, Knox L, Pineo GF, Doig CJ, et al. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med.* 2003;348(1):5-14.
285. Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology.* 2006;105(4):660-4.
286. Tsui BC, Rashedi S, Schopflocher D, Murtha A, Broembs S, Pillay J, et al. Epidural anesthesia and cancer recurrence rates after radical prostatectomy. *Can J Anaesth.* 2010;57(2):107-12.
287. Gottschalk A, Sharma S, Ford J, Durieux ME, Tiourine M. Review article: the role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. *Anesth Analg.* 2010;110(6):1636-43.
288. Feringa HH, Karagiannis S, Vidakovic R, Nordziy PG, Brugs J, Schouten O, et al. Comparison of the incidences of cardiac arrhythmias, myocardial ischemia, and cardiac events in patients treated with endovascular versus open surgical repair of abdominal aortic aneurysms. *Am J Cardiol.* 2007;100(9):1479-84.
289. Abels J, Kroes AC, Ermens AA, van Kapel J, Schoester M, Spijkers LJ, et al. Anti-leukemic potential of methyl-cobalamin inactivation by nitrous oxide. *Am J Hematol.* 1990;34(2):128-31.
290. Weber NC, Kandler J, Schlack W, Grueber Y, Fradorf J, Preckel B. Intermittent pharmacologic pretreatment by xenon, isoflurane, nitrous oxide, and the opioid morphine prevents tumor necrosis factor alpha-induced adhesion molecule expression in human umbilical vein endothelial cells. *Anesthesiology.* 2008;108(2):199-207.
291. Martinsson T, Fowler CJ. Local anaesthetics do not affect protein kinase C function in intact neuroblastoma cells. *Life Sci.* 1993;53(20):1557-65.
292. Gaspani L, Bianchi M, Limiroli E, Panerai AE, Sacerdote P. The analgesic drug tramadol prevents the effect of surgery on natural killer cell activity and metastatic colonization in rats. *J Neuroimmunol.* 2002;129(1-2):18-24.
293. Tegeer I, Grosch S, Schmidt K, Haussler A, Schmidt H, Niederberger E, et al. G-protein-independent G1 cell cycle block and apoptosis with morphine in adenocarcinoma cells: involvement of p53 phosphorylation. *Cancer Res.* 2003;63(8):1846-52.
294. Yucel Y, Barlan M, Lenhardt R, Kurz A, Sessler DI. Perioperative hypothermia does not enhance the risk of cancer dissemination. *Am J Surg.* 2005;189(6):651-5.

295. Auler JO Jr, Galas FR, Hajjar LA, Franca S. Mechanical ventilation in the intraoperative period. *J Bras Pneumol.* 2007;33(Suppl 2):S137-S141.
296. Warner DO. Preventing postoperative pulmonary complications: the role of the anesthesiologist. *Anesthesiology.* 2000;92(5):1467-72.
297. Lestuzzi C. Neoplastic pericardial disease: Old and current strategies for diagnosis and management. *World J Cardiol.* 2010;2(9):270-9.
298. Raschi E, Vasina V, Ursino MG, Boriani G, Martoni A, De Ponti F. Anticancer drugs and cardiotoxicity: Insights and perspectives in the era of targeted therapy. *Pharmacol Ther.* 2009;125(2):196-218.
299. Salem K, Mulji A, Lonn E. Echocardiographically guided pericardiocentesis - the gold standard for the management of pericardial effusion and cardiac tamponade. *Can J Cardiol.* 1999;15(11):1251-5.
300. Leibowitz D, Perlman G, Planer D, Gilon D, Berman P, Bogot N. Quantification of pericardial effusions by echocardiography and computed tomography. *Am J Cardiol.* 2011;107(2):331-5.
301. Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, Erbel R, Rienmuller R, Adler Y, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25(7):587-610.
302. Vaitkus PT, Herrmann HC, LeWinter MM. Treatment of malignant pericardial effusion. *JAMA.* 1994;272(1):59-64.
303. Haskell W, Lee I, Pate R, Powell K, Blair, Franklin BA, Macera CA, et al. Physical activity and public health: update recommendations for adults from the American College of Sports Medicine and American Heart Association. *Circulation.* 2007;116(9):1081-93.
304. Ford ES, Kohl HW 3rd, Mokdad AH, Ajani UA. Sedentary behavior, physical activity, and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Obes Res.* 2005;13(3):608-14.
305. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, Chan AT, Chan JA, Colditz GA, et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 2006;24(22):3527-34.
306. Hayes SC, Spence RR, Galvao DA, Newton RU. Australian Association for Exercise and Sport Science position stand: optimising cancer outcomes through exercise. *J Sci Med Sport.* 2009;12(4):428-34.
307. Ganz PA, Desmond KA, Leedham B, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(1):39-49.
308. Courneya KS. Exercise interventions during cancer treatment: biopsychosocial outcomes. *Exerc Sport Sci Rev.* 2001;29(2):60-4.
309. Adamsen L, Quist M, Andersen C, Moller T, Herrstedt J, Kronborg D, et al. Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomised controlled trial. *BMJ.* 2009;339:b3410.
310. Nikander R, Sievanen H, Ojala K, Oivanen T, Kellokumpu-Lehtinen PL, Saarto T. Effect of a vigorous aerobic regimen on physical performance in breast cancer patients - a randomized controlled pilot trial. *Acta Oncol.* 2007;46(2):181-6.
311. Spence RR, Heesch KC, Brown WJ. Exercise and cancer rehabilitation: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2010;36(2):185-94.