

**PAOLO RUGGERO ERRANTE**

*Universidade de São Paulo, USP, São Paulo,  
SP, Brasil; Universidade Federal de São  
Paulo, UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.*

*Recebido em fevereiro de 2020.  
Aprovado em agosto de 2020.*

## IMPLICAÇÕES CARDÍACAS NA TERAPIA ANTITUMORAL

### RESUMO

**Introdução:** As doenças cardiovasculares são uma complicação importante em pacientes em tratamento antineoplásico. Inúmeros agentes quimioterapêuticos podem causar lesões reversíveis ou irreversíveis nas células cardíacas, deixando a disfunção cardiomiócita ou a morte. A disfunção das células cardíacas e do coração pode ser irreversível para antraciclinas ou reversível com suspensão de anticorpos monoclonais, como o trastuzumabe. **Método:** A revisão foi realizada por base de dados bibliográficos obtidos através da pesquisa em LILACS, MEDLINE e PubMed. **Resultados:** Inúmeros agentes quimioterapêuticos estão envolvidos com implicações cardiovasculares, como disfunção sistólica cardíaca, diastólica ou ventricular, alterações na repolarização ventricular, alterações no intervalo Q-T, arritmias supraventriculares e ventriculares, síndromes coronárias agudas, pericardite e miocardite. Estes processos são observados desde o início do tratamento ou após o término do tratamento, levando à descontinuação do tratamento quimioterapêutico e prejuízo da cura ou controle do câncer. **Conclusão:** O conhecimento desse mecanismo é importante para a melhor qualidade de vida e aumento do tempo de sobrevida, sem comprometer o tratamento antineoplásico.

**Palavras-Chave:** carditoxicidade; lesão cardíaca; disfunção cardíaca; fatores de risco cardiovascular; terapia do câncer.

## CARDIOVASCULAR IMPLICATIONS IN ANTI CANCER THERAPY

### ABSTRACT

**Introduction:** Cardiovascular diseases are an important complication in patients under anticancer treatment. Numerous chemotherapeutics agents can be cause reversible or irreversible lesion in cardiac cells, leaving to cardiomyocyte dysfunction or death. The dysfunction of cardiac cells and the heart can be irreversible for anthracyclines, or reversible with suspension of monoclonal antibodies, such trastuzumab. **Method:** The review was performed by bibliographic database obtained through the research in LILACS, MEDLINE and PubMed. **Results:** Innumerous chemotherapeutics agents, are involved with cardiovascular implications, such as cardiac systolic, diastolic or ventricular dysfunction, changes in ventricular repolarization, changes in the Q-T interval, supraventricular and ventricular arrhythmias, acute coronary syndromes, pericarditis and myocarditis. Theses processes are observed since the beginning of treatment, or after the end of treatment, leading to discontinuation of chemotherapeutic treatment and impairment of cure or cancer control. **Conclusion:** The knowledge of theses mechanism is important to best quality of life and increase of survival time, without compromise the anticancer treatment.

**Keywords:** carditoxicity; cardiac injury; cardiac dysfunction; cardiovascular risk factors; cancer therapy.

## INTRODUÇÃO

O tratamento quimioterapêutico do paciente com câncer pode levar a agressão do miocárdio, desenvolvimento de disfunção sistólica, diastólica ou ventricular e disfunção cardíaca que incapacita o coração de ejetar um volume sanguíneo adequado para a demanda celular metabólica (EWER, EWER, 2010). A cardiotoxicidade causada pela quimioterapia pode ocorrer no início, durante ou após o tratamento, causando alterações cardíacas significativas, cujas manifestações clínicas precoces podem indicar uma futura complicação como insuficiência cardíaca, levando a interrupção do tratamento quimioterapêutico e prejuízo da cura ou controle do câncer (YEH, BICKFORD, 2009).

A cardiotoxicidade associada a terapia antitumoral pode ser aguda, subaguda ou crônica. A cardiotoxicidade aguda ou subaguda é caracterizada por alterações repentinas na repolarização ventricular, alterações no intervalo Q-T, arritmias supraventriculares e ventriculares, síndromes coronárias agudas, pericardite e miocardite observadas desde o início do tratamento ou após o término do tratamento. As condições agudas ocorrem durante o tratamento de indivíduos que apresentam fatores de risco para insuficiência cardíaca ou que receberam altas doses de quimioterápicos, anticorpos monoclonais, imunobiológicos ou a combinação destes (ALBINI et al., 2000).

A cardiotoxicidade crônica pode ser subclassificada de acordo com o início dos sintomas clínicos. O primeiro subtipo ocorre dentro de um ano após o término da quimioterapia, e o segundo geralmente ocorre um ano após o término da quimioterapia. A manifestação típica da cardiotoxicidade crônica é a disfunção ventricular sistólica ou diastólica, que pode levar a insuficiência cardíaca e até morte (EWER, EWER, 2010).

A insuficiência cardíaca pode ser classificada nos estágios A, B, C e D. No estágio A os pacientes correm risco de desenvolver insuficiência cardíaca, mas não apresentam doença estrutural perceptível e/ou sintomas associados. No estágio B, os pacientes apresentam lesão estrutural, mas não apresentam sintomas atribuíveis a insuficiência cardíaca. No estágio C, os pacientes com dano estrutural cardíaco apresentam sintomas de insuficiência cardíaca, e no estágio D os pacientes apresentam sintomas refratários ao tratamento convencional e necessitam de cuidados especializados (BOCCHI et al., 2009).

Os principais sintomas associados a cardiotoxicidade causada pela terapia antitumoral são dispnéia, ortopnéia, fadiga, fadiga, anorexia e diarreia. É importante, durante a investigação da cardiotoxicidade, a pesquisa de sinais que indiquem aumento da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo, congestão pulmonar e sistêmica e sinais de baixo débito cardíaco (EWER, EWER, 2010). Os sinais com maior especificidade para insuficiência cardíaca são a presença de terceira bulha e turgência jugular, mas sua ausência não exclui a presença de insuficiência cardíaca. Os sinais típicos da diminuição do débito cardíaco incluem hipotensão, nível alterado de consciência, oligúria, pulso filiforme e extremidades frias, sendo comum o derrame pleural em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada (ADÃO et al., 2013).

A disfunção ventricular sistólica/diastólica é mais comum em pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardíacas, como idade precoce ou avançada, disfunção ventricular, hipertensão arterial, diabetes, radioterapia mediastinal e suscetibilidade genética. Os quimioterápicos que determinam lesões cardíacas irreversíveis são classificados como medicamentos do tipo I (antraciclinas, ciclofosfamida, ifosfamida) e aqueles que não causam danos irreversíveis, em biofármacos do tipo II (anticorpos monoclonais) (GEIGER et al., 2010).

## QUIMOTERAPIA E CARDIOTOXICIDADE

Uma das definições mais importantes de cardiotoxicidade foi formulada pelo Comitê de Revisão e Avaliação de Ensaios Clínicos do Trastuzumabe, onde a cardiotoxicidade associada a quimioterapia pode se manifestar como: miocardiopatia com

redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) afetando principalmente o septo interventricular; sintomas associados a insuficiência cardíaca; sinais associados a insuficiência cardíaca, como taquicardia; redução da FEVE em comparação com a linha de base, de pelo menos 5% para menos de 55%, com sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca concomitante, ou redução da FEVE em menos de 10% para menos de 55%, sem sinais ou sintomas concomitantes (SEIDMAN et al., 2002). A cardiotoxicidade também pode ser classificada de acordo com as diretrizes da New York Heart Association (NYHA); entretanto essa classificação não inclui danos cardiovasculares subclínicos precoces em resposta aos agentes quimioterápicos (SERRANO et al., 2012).

Os principais agentes utilizados na terapia antitumoral com potencial cardiotoxíco são as antraciclinas, agentes alquilantes, antimetabólitos, taxanos, inibidores da topoisomerase e epidoflotoxinas, alcaloides da vinca, inibidores da aromatase e moduladores do receptor de estrogênio e outros agentes quimioterapêuticos não incluídos nos grupos descritos acima, como a talidomida, lenalidomida, bleomicina, mitomicina, pentostatina, trióxido de arsênio e bortezomibe.

### ANTRACICLINAS

As antraciclinas são os principais agentes quimioterápicos causadores de cardiotoxicidade irreversível, sendo utilizados no tratamento de tumores sólidos e hematológicos. As antraciclinas são agentes citotóxicos cujos mecanismos incluem: inibição da replicação do DNA e transcrição do RNA; geração de radicais livres levando a danos no DNA e peroxidação lipídica; alquilação do DNA; ligação cruzada entre as fitas do DNA; interferência na separação da fita do DNA e atividade da helicase; danos na membrana plasmática por oxidação lipídica e inibição da topoisomerase II (MCGOWAN et al., 2017).

As antraciclinas têm uma meia-vida longa, acumulando-se no coração em concentrações nanomolar e micromolar. As antraciclinas têm sido associadas a alterações estruturais e funcionais de miofibrilas e componentes da membrana (SWIFT, MCHOWAT, SARVAZYAN, 2003) e apoptose de cardiomiócitos (KALIVENDI et al., 2001). Os danos são proporcionais a dose, e aumentam proporcionalmente após cada exposição os quais estão associados a disfunção diastólica precoce e sistólica tardia. Disfunções diastólicas são observadas em doses cumulativas de 200 mg/m<sup>2</sup>, e disfunção sistólica em doses maiores que 400 mg/m<sup>2</sup> (NAGY et al., 2008).

Outras antraciclinas, como a pirarubicina e aclarubicina apresentam menor grau de cardiotoxicidade. A epirrubicina é um epímero semi-sintético da doxorubicina com espectro oncológico idêntico, mas com cardiotoxicidade significativamente menor. A idarubicina é um análogo estrutural da daunorubicina que se intercala no DNA interagindo com a topoisomerase II, tendo um efeito inibitório sobre a síntese de ácidos nucleicos e menor cardiotoxicidade (VAN DALEN et al., 2010).

### AGENTES ALQUILANTES

Os agentes alquilantes promovem ligação cruzada das fitas de DNA, interferindo no processo de divisão celular. Eles são usados no tratamento do câncer de bexiga, endométrio, mama, ovário, pulmão e tumores hematológicos. Fazem parte deste grupo a mecloretamina, clorambucil, ciclofosfamida, dendamustina, melfalan, tiotepa, bussulfan, carmustine, lomustina, altretamina, temozolamida, procarbazina, dacarbazina, cisplatina, carboplastina e oxaliplatina.

A ciclofosfamida está associada a ocorrência de insuficiência cardíaca aguda ou subaguda (20% dos casos) e risco relacionado a dose (>150 mg/kg e 1,5 g/m<sup>2</sup>/dia), e pode causar cardiotoxicidade aguda não relacionada a dose alguns dias após a administração. A toxicidade subaguda torna-se aparente meses ou anos após a sua aplicação (YEH, BICKFORD, 2009). As manifestações clínicas incluem derrame pericárdico

assintomático, miocardite, arritmias, insuficiência cardíaca e morte súbita. Os fatores de risco para cardiotoxicidade da ciclofosfamida incluem o uso prévio de antraciclina, terapia com mitoxantrona, irradiação mediastinal e disfunção ventricular esquerda (FEVE<50%) (SCHIMMEL et al., 2004).

A ifosfamida está associada a ocorrência de insuficiência cardíaca (17% dos casos), com início dos sintomas entre 6 a 23 dias após a aplicação da primeira dose, diretamente relacionada ao aumento da dose ( $\geq 12,5$  g/m<sup>2</sup>), causando disfunção e arritmias ventriculares graves, elevação do segmento ST e insuficiência cardíaca. O mecanismo de lesão causado pela ifosfamida é semelhante a ciclofosfamida (MADEDDU et al., 2016).

A cisplatina e a carboplatina são derivados de platina, sendo utilizados no tratamento do carcinoma de pulmão, testículo e bexiga, e estão associados ao aumento da incidência de hipertensão arterial sistêmica, eventos coronarianos e disfunção ventricular esquerda (YEH et al., 2004).

O bussulfano é um agente alquilante que pode causar fibrose endomiocárdica e pericárdicas anos após seu uso. Esses efeitos estão associados a lesão endotelial e remodelação da parede arterial (Al-Hashmai et al., 2001). A mitomicina, outro agente alquilante, quando administrada em conjunto ou após a antraciclina, pode levar ao desenvolvimento de cardiomiopatia (CZAYKOWSKI, MOORE, TANNOCK, 1998).

## QUIMIOTERÁPICOS SINTÉTICOS ANTINEOPLÁSTICOS

### Antimetabólitos

Os antimetabólitos são utilizados no tratamento do câncer de pulmão, cólon e mama, fazendo parte desse grupo 5-fluorouracil capecitabina ou 5-fluorouracil. O 5-fluorouracil causa cardiotoxicidade na forma de isquemia miocárdica. Os pacientes tratados com 5-fluorouracil apresentam angina, arritmia, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca e choque cardiogênico 2 a 5 dias após o início da terapia (URIEN, REZAÍ, LOKIEC, 2005). Alterações eletrocardiográficas isquêmicas (68% dos casos), síndrome coronariana aguda ocorre (5% a 10% dos casos) e mortalidade por miocardite fulminante (2,2% a 13% dos casos) são eventos comumente descritos (HENRY et al., 2016).

Os mecanismos que levam a lesão cardiovascular incluem trombose coronariana por ativação endotelial e ativação da cascata de coagulação; e apoptose de cardiomiócitos e células endoteliais (HIGBY et al., 2017). A isquemia é reversível após a descontinuação do 5-fluorouracil e introdução de terapia anti-isquêmica. Na reintrodução do 5-fluorouracil, há recorrência dos sintomas. Os fatores de risco para a cardiotoxicidade incluem o uso de altas doses ( $> 800$  mg/m<sup>2</sup>), infusão contínua, irradiação mediastinal prévia, doença arterial coronariana prévia e uso de outros agentes cardiotoxícos (LAYOUN et al., 2016).

A capecitabina é um pró-fármaco com mecanismo de lesão semelhante ao 5-fluorouracil, levando a arterite, vasoespasmos, ativação endotelial e trombose coronária, morte de cardiomiócitos e células endoteliais (SAIF, SMITH, MALONEY, 2016). Nos casos de cardiotoxicidade pela capecitabina, a dose varia de 1.500 a 2.500 mg/m<sup>2</sup>, e os sinais e sintomas aparecem entre 3 e 4 dias após o início do tratamento, acompanhados de alterações eletrocardiográficas (aumento ou elevação do segmento ST). Os fatores de risco incluem histórico de cardiotoxicidade para o 5-fluorouracil e uso concomitante de oxaliplatina (LAYOUN et al., 2016).

### TAXANOS

Os taxanos (paclitaxel, docetaxel) são utilizados no tratamento de neoplasias sólidas, e podem causar durante sua infusão bradicardia sinusal, bloqueio atrioventricular, taquicardia ventricular e extra-sístoles ventriculares. A incidência de arritmias está relacionada ao paclitaxel e seu veículo (óleo de rícino polioxetilado)

(ROWINSKY et al., 1991). Durante e após a infusão de paclitaxel, pode ocorrer isquemia miocárdica em pacientes sem doença cardíaca ou em pacientes com doença arterial coronariana, na forma de síndrome coronariana secundária aguda e vasoespasmos (SCHRADER et al., 2005).

O uso de paclitaxel e antraciclinas ou trastuzumabe pode causar redução da FEVE e insuficiência cardíaca congestiva (SHEE et al., 2016). A cardiotoxicidade é observada em esquemas que associam paclitaxel e doxorubicina. O paclitaxel interage com a doxorubicina, diminuindo a depuração deste quimioterápico e seu metabólito (doxorubicinol), aumentando sua concentração plasmática e tecidual (PEREZ, 2001).

A combinação de paclitaxel e doxorubicina pode ser segura do ponto de vista cardiovascular se a dose cumulativa de doxorubicina for mantida entre 340 e 380 mg/m<sup>2</sup>, enquanto a combinação paclitaxel epirubicina leva a uma menor taxa de insuficiência cardíaca, quando a dose cumulativa de 1.000 mg/m<sup>2</sup> de epirubicina (SCHRADER et al., 2005).

O docetaxel, um taxano semissintético, pode causar disfunção ventricular (2,3% a 8% dos casos), mas sua associação com a doxorubicina é bem tolerada, bem como com ciclofosfamida ou terapia adjuvante com epirubicina, trastuzumabe ou doxacetil (AU et al., 2013; SARACCHINI et al., 2013).

### INIBIDORES DA TOPOISOMERASE E EPIPODOFILOTOXINAS

O irinotecano e o topotecano são inibidores da topoisomerase utilizados no tratamento do carcinoma de cólon/reto metastático, carcinoma de pulmão, ovário, colo do útero, mama, estômago e linfomas, e normalmente não causam cardiotoxicidade quando usados em monoterapia. A cardiotoxicidade foi descrita em pacientes que receberam combinações de cisplatina, radioterapia torácica e irinotecano (RIVERA et al., 2009; LORUSSO et al., 2010; KUSHNER et al., 2011; MCGONIGLE et al., 2011).

O ectosídeo é uma podofilotoxina sintética utilizada no tratamento do câncer de pulmão de pequenas células, linfoma e câncer testicular. As complicações cardiovasculares são raras e o mecanismo de cardiotoxicidade envolve dano direto do miocárdio e espasmo da artéria coronária (KRIDIS et al., 2013). Dor torácica, angina e infarto do miocárdio foram relatados em adultos que receberam etoposídeo em combinação com bleomicina, cisplatina, ifosfamida e mitoxantrona (HASINOFF et al., 2016).

### ALCALÓIDES DA VINCA

Os alcalóides da vinca bloqueiam a mitose pela interrupção da metáfase ao se ligar a tubulina, um componente dos microtúbulos do citoesqueleto, causando dissolução dos microtúbulos, inibição da formação do fuso mitótico e parada da mitose na metáfase (GIDDING et al., 1999).

Os alcalóides da vinca (vincristina/vinblastina/vinorelbina) são utilizados em monoterapia ou em combinação para o tratamento de leucemias e linfomas, e causam isquemia miocárdica por vasoespasmos das artérias coronárias, que pode ocorrer tardiamente com o uso de vinorelbina ou poucas horas após a infusão de vincristina (GROS et al., 2017).

### INIBIDORES DE AROMATASE E MODULADORES DE RECEPTORES DE ESTROGÊNIO

Os moduladores do receptor de estrogênio incluem o anastrozol, letrozol e tamoxifeno, que bloqueiam a conversão de andrógenos em estrógenos e reduzem os níveis de estrogênio nos tecidos e no plasma. Os inibidores de terceira geração incluem letrozol, anastrozol e exemestano (BECKWÉE et al., 2017).

O tamoxifeno é utilizado no tratamento de tumores que expressam receptores de hormônios esteróides, e inibe a atividade estrogênica ao se ligar competitivamente

aos receptores de estrogênio. Os principais eventos cardiovasculares associados ao tamoxifeno incluem trombose venosa profunda, embolia pulmonar e derrame isquêmico, sem aumento na incidência de infarto agudo do miocárdio (RYDÉN et al., 2016). O tamoxifeno causa uma maior incidência de fenômenos tromboembólicos e uma menor incidência de hipercolesterolemia. Já a incidência de acidente vascular cerebral e episódios isquêmicos em pacientes tratados com tamoxifeno e inibidores da aromatase é semelhante (FOGLIETTA et al., 2017).

## OUTROS AGENTES QUIMOTERÁPICOS CARDIOTÓXICOS

Outros quimioterapêuticos descritos como cardiotoxícos, mas não incluídos nos grupos descritos anteriormente incluem a talidomida, lenalidomida, bleomicina, mitomicina, pentostatina, trióxido de arsênio, bortezomibe. A talidomida possui efeitos antiangiogênicos e imunomoduladores, sendo utilizada no tratamento do mieloma múltiplo e mielodisplasia (RAJKUMAR, 2003). A monoterapia com talidomida está relacionada ao desenvolvimento de trombose, cuja incidência é maior em pacientes que usam talidomida e dexametasona ou doxorubicina sem profilaxia para tromboembolismo (CAVO et al., 2002).

A lenalidomida é um análogo da talidomida com alto risco de eventos tromboembólicos, e os fatores de risco associados a lenalidomida são o uso concomitante de dexametasona, administração de eritropoietina e diagnóstico recente de neoplasia (HIRSH, 2007). O mecanismo trombogênico da lenalidomida e da talidomida consiste em lesão endotelial, aumento da agregação plaquetária e aumento dos níveis séricos do fator de von Willebrand. Os fatores de risco para eventos tromboembólicos associados a lenalidomida são idade avançada, obesidade, história prévia de evento tromboembólico, uso de cateter venoso central, imobilidade, trombofilia hereditária, mieloma múltiplo, síndrome da hiperviscosidade, uso concomitante de dexametasona ou doxorubicina (BLUMEL, BROADWAY-DUREN, 2014).

A bleomicina é um antibiótico que causa clivagem do DNA pela formação de um complexo metálico intermediário que requer um cofator iônico como o cobre ou ferro. A bleomicina consiste em uma mistura de dois peptídeos quelantes do cobre, as bleomicinas A2 e B2, utilizados no tratamento do carcinoma cervical, linfomas e tumores testiculares. Os efeitos cardiotoxícos são raros, com relatos de casos de síndrome coronariana aguda, trombose arterial e fenômeno de Raynaud (FYFE, MCKAY, 2010).

A mitomicina é um produto derivado do *Streptomyces caespitosus*, que inibe o funcionamento do DNA da célula tumoral, sendo utilizado no tratamento do carcinoma de bexiga, estômago, pâncreas e colo uterino. A disfunção ventricular esquerda ocorre pela formação de radicais superóxido quando a mitomicina é reduzida ao radical semiquinona em condições aeróbicas (SAINTIGNY et al., 2004).

A pentostatina é um análogo da purina que atua como inibidor da enzima adenosina desaminase que causa o acúmulo intracelular de nucleotídeos de adenosina e desoxiadenosina, bloqueando a síntese de DNA por inibição da ribonucleotídeo redutase. A pentostatina é utilizada no tratamento da leucemia de células pilosas e a cardiotoxicidade aguda é descrita em pacientes em uso de pentostatina e ciclofosfamida (GRYN et al., 1993).

O trióxido de arsênio é utilizado no tratamento da recorrência aguda de leucemia promielocítica. O principal evento cardiovascular associado ao uso de trióxido de arsênio é o prolongamento do intervalo QT (HAI et al., 2015).

O bortezomibe é um derivado dipeptídico do ácido borônico, que atua como um inibidor reversível da atividade do proteassoma, sendo utilizado no tratamento do mieloma múltiplo progressivo em pacientes que receberam pelo menos um tratamento anterior ou que sofreram transplante de medula óssea. Os efeitos cardiovasculares incluem hipotensão durante sua infusão e disfunção ventricular esquerda (DANHOF et al., 2016).

## ANTICORPOS MONOCLONAIS

Os anticorpos monoclonais pertencem a classe terapêutica oncológica dos biofarmacêuticos, moléculas produzidas contra alvos tumorais específicos e estão relacionadas a diminuição da FEVE em um número significativo de pacientes. Esta ocorrência é geralmente transitória, sendo revertida após a descontinuação do tratamento. Entre os anticorpos monoclonais associados ao início da cardiotoxicidade estão o trastuzumabe, o bevacizumabe, o bevacizumabe, o cetuximabe e o rituximabe.

### Trastuzumabe

O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao domínio extracelular do receptor HER2, inibindo a transdução de sinal para o crescimento de células tumorais. O trastuzumab é usado em monoterapia ou em combinação com outros agentes quimioterapêuticos, como doxorrubicina e ciclofosfamida, seguidos por trastuzumab e paclitaxel como primeira linha de tratamento. Como a segunda linha, é usado docetaxel, cisplatina ou carboplatina, seguido de trastuzumabe (MARZIONA et al., 2009).

Os mecanismos de cardiotoxicidade do trastuzumabe estão relacionados a expressão do receptor HER2 na superfície dos cardiomiócitos e a sinalização mediada pelo HER2. A cardiotoxicidade não depende da dose e tende a ser reversível na maioria dos casos após a descontinuação do tratamento (KÜMLER, TUXEN, NIELSEN, 2014). Maiores taxas de insuficiência cardíaca ocorrem na combinação de antraciclina com trastuzumabe, seguidas de trastuzumabe e paclitaxel (NISHIKAWA et al., 2017), ao passo que a associação trastuzumabe, vinorelbina, gencitabina ou doxorrubicina lipossômica não apresenta risco de cardiotoxicidade. A descontinuação do tratamento normaliza as funções cardíacas, embora uma pequena porcentagem dos pacientes desenvolve insuficiência cardíaca congestiva (PITUSKIN et al., 2016).

Os fatores de risco para cardiotoxicidade associada ao trastuzumabe incluem idade acima de 50 anos, alta dose de antraciclina (> 300 mg/m<sup>2</sup>), hipertensão arterial sistêmica, diabetes, valvopatia, doença arterial coronariana, obesidade (IMC > 30) e disfunção ventricular (EWER, LENIHAN, 2008).

### Bevacizumabe

O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal que se liga ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), sendo utilizado no tratamento do câncer de cólon/reto, mama e pulmão. Uma redução no processo de regeneração das células endoteliais durante o tratamento anti-VEGF, além da exposição subendotelial ao colágeno, ativação do fator tecidual e aumento do risco de trombose arterial e venosa estão associados a cardiotoxicidade (LIANG et al., 2014).

A principal manifestação cardiovascular é a hipertensão arterial sistêmica, seguida de encefalopatia hipertensiva, hemorragia cerebral e insuficiência cardíaca por disfunção ventricular esquerda, com necessidade de descontinuação do medicamento (ZAMBELLI et al., 2011). Em pacientes previamente tratados com antraciclina ou expostos a irradiação torácica, o risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca é de 4%, e aumenta para 14% durante a aplicação simultânea de antraciclina e bevacizumabe (CURIGLIANO et al., 2010). Os fatores de risco relacionados ao bevacizumabe incluem idade acima de 65 anos e história prévia de evento trombótico arterial (MILAN et al., 2014).

### **Alemtuzumabe**

O alemtuzumabe é um anticorpo IgG1 humanizado anti-CD52 utilizado no tratamento de neoplasias hematológicas. Seu uso está associado a hipotensão, broncoespasmo e erupção cutânea durante a primeira semana de tratamento. A disfunção ventricular esquerda é descrita em pacientes com linfomas T cutâneos tratados com este anticorpo monoclonal (ZAMBELLI et al., 2011).

### **Cetuximabe**

O cetuximabe é um anticorpo monoclonal quimérico (humano/murino) que se liga ao domínio extracelular do receptor do fator de crescimento epidérmico (VEGFR), inibindo competitivamente a ligação do fator de crescimento epidérmico (EGF) ao receptor, sendo utilizado no tratamento do carcinoma do cólon metastático. Em 3% dos casos, ocorrem reações durante a infusão com hipotensão, urticária e broncoespasmo. Foram descritos casos raros de pneumonite intersticial com edema pulmonar não cardiogênico (DEEKEN et al., 2013) e de cardiotoxicidade em pacientes que utilizaram o cetuximabe em monoterapia (TANG et al., 2017).

### **Rituximabe**

O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico (humano/murino) anti-CD20 utilizado no tratamento do linfoma não-Hodgkin. A maioria dos efeitos adversos está relacionada a infusão durante as primeiras horas, como hipotensão, angioedema, broncoespasmo ou hipóxia (KE et al., 2015; ARENJA et al., 2016).

## **AGENTES BIOLÓGICOS**

Os agentes biológicos, também conhecidos como terapia alvo direcionada ou direcionamento molecular, são uma classe de medicamentos que ganham cada vez mais espaço no tratamento de vários tipos de câncer. Estes agentes biológicos incluem a interleucina-2, interferon-alfa, ácido all-trans retinóico e inibidores de tirosina-quinase (imatinibe, dasatinibe, nilotinibe, sunitinibe, sorafenibe, lapatinibe, erlotinibe e gefitinibe).

### **Interleucina-2**

A interleucina-2 (IL-2) é uma citocina utilizada no tratamento do melanoma e carcinoma de células renais metastáticos. O uso de altas doses de IL-2 leva ao surgimento de alterações cardiovasculares e hemodinâmicas semelhantes ao choque séptico. Em casos graves são relatados arritmias cardíacas, isquemia miocárdica e miocardite (CHOW et al., 2014). A denileucina diftitox é uma proteína de fusão da toxina difteria com a IL-2, sendo utilizada no tratamento do linfoma de células T, e pode causar dispnéia, hipotensão e trombose arterial e venosa (FUENTES et al., 2015).

### **Interferon alfa**

O interferon alfa é uma citocina utilizada no tratamento do melanoma, carcinoma de células renais, mieloma múltiplo e tumor carcinóide. Seu uso leva ao surgimento de sintomas agudos durante as primeiras horas de tratamento, como hipotensão e taquicardia. Em casos raros pode levar ao desenvolvimento de angina e infarto do miocárdio (AGARWALA et al., 2017).



## Ácido all-trans retinóico

O ácido all-trans retinóico é um derivado da vitamina A utilizado no tratamento da leucemia promielocítica aguda. Efeitos adversos (26% dos casos) ocorrem durante os primeiros 21 dias de tratamento, com o surgimento de febre, dispnéia, hipotensão, derrame pericárdico e pleural. Outros sintomas resultantes do uso de ácido all-trans retinóico incluem síndrome do desconforto respiratório, edema pulmonar e insuficiência renal. Aproximadamente 17% dos pacientes desenvolvem FEVE e infarto agudo do miocárdio (FALANGA et al., 2003).

## INIBIDORES DA TIROSINA QUINASE

Os inibidores de tirosina quinase interferem com a cascata de sinalização intracelular mediada pela tirosina quinase em células tumorais e sadias. São exemplos de inibidores da tirosina quinase o imatinibe, dasatinibe, nilotinibe, sunitinibe, sorafenibe, lapatinibe, erlotinibe e gefitinibe. Os efeitos cardiotoxícos causados pelos inibidores da tirosina quinase incluem hipertensão arterial sistêmica, prolongamento do intervalo QT, redução da FEVE, insuficiência cardíaca sintomática, infarto agudo do miocárdio e morte súbita. Nem todos os inibidores de tirosina quinase exercem a mesma cardiotoxicidade, indicando que esse não é um efeito específico destes agentes biológicos (BROWN, NHOLA, HERRMANN, 2017).

### Imatinibe

O imatinibe é um inibidor seletivo das proteínas-quinases do receptor do fator de célula-tronco (c-kit) e receptor alfa e beta do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$ ). O imatinibe é utilizado no tratamento de leucemia mielóide crônica e leucemia linfoblástica, sendo indicado como a primeira escolha no tratamento de tumores estromais gastrointestinais. (VAN OBBERGH et al., 2017; KAYGUSUZ ATAGUNDUZ et al., 2017). Os efeitos adversos pelo uso do imatinibe incluem dispnéia, edema periférico, fadiga e insuficiência cardíaca por disfunção contrátil dos cardiomiócitos. A redução da FEVE ocorre em até 33% dos pacientes que recebem imatinibe (TIRIBELLI, MEDEOT, 2011).

### Dasatinibe

O dasatinib é um inibidor da tirosina quinase que atua sobre a proteína de fusão BCR-ABL, c-kit, receptores PDGF- $\alpha$  e PDGF- $\beta$  e a família Src de cinases. O dasatinibe é indicado para o tratamento de leucemia mielóide crônica e linfoma linfoblástico agudo após falha no tratamento com imatinibe. O dasatinibe causa edema periférico, arritmia e insuficiência cardíaca (2% dos casos). Casos isolados de prolongamento do intervalo QT, derrame pericárdico e quilotórax também foram descritos (FRANCIS et al., 2010).

### Nilotinibe

O nilotinibe é um inibidor da tirosina quinase que tem como alvo a proteína de fusão BCR-ABL, c-kit e os receptores PDGF- $\alpha$  e PDGF- $\beta$ , sendo indicado na quimioterapia de segunda linha para o tratamento da leucemia mielóide crônica, podendo causar prolongamento do intervalo QT (1% a 4% dos casos) (WOLF et al., 2011).

### Sunitinibe

O sunitinibe é um inibidor da tirosina quinase que atua nos receptores VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, c-kit, PDGFR- $\alpha$  e PDGFR- $\beta$ , receptor tirosina quinase-3 do tipo FMS (FLT-3) e receptor do fator 1 estimulante de colônia (CSF1R). É indicado no tratamento de câncer de células renais e em pacientes com tumores estromais gastrointestinais com falha terapêutica pelo uso do imatinibe (MULET-MARGALEF, GARCIA-DEL-MURO, 2016).

Pacientes tratados com sunitinibe podem desenvolver hipertensão, disfunção ventricular esquerda e isquemia miocárdica por um período médio de 30,5 meses após o início do tratamento. O sunitinibe pode causar redução da FEVE (10% dos casos), hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e infarto agudo do miocárdio. A descontinuação da dose ou redução do sunitinibe promove melhora da FEVE, e a maioria dos pacientes tratados com sunitinibe não apresenta recorrência dos sintomas (CHU et al., 2007).

### Sorafenibe

O sorafenibe é um inibidor da tirosina quinase que tem como alvo o VEGFR-2, VEGFR-3, c-kit, PDGFR- $\beta$  e FLT-3 (GENTILE et al., 2016). A cardiotoxicidade está associada a inibição da RAF1, um membro da família RAF quinases e inibição de duas quinases apoptóticas, ASK1 e MST2, levando a apoptose dos cardiomiócitos (CHEN, 2009). A hipertensão arterial sistêmica ocorre em 5% a 17% dos pacientes tratados (IMRAN et al., 2016). Pacientes com carcinoma de células renais metastático tratado com sorafenibe podem apresentar arritmia, disfunção ventricular ou síndrome coronariana aguda (HUTSON et al., 2008).

### Lapatinibe

O lapatinib é uma quinazolina oral que atua como um inibidor reversível da autofosforilação dos receptores tirosina-quinase HER1 e HER2 (RUSNAK et al., 2001) e uma forma de receptor HER2 conhecido como p95HER2 ou HER2 truncado, cujo domínio de ligação extracelular ao trastuzumabe está ausente, o que confere resistência para este agente biológico (SCALTRITI et al., 2007). O lapatinib é utilizado no tratamento do câncer de mama metastático. A cardiotoxicidade é um evento raro, com redução assintomática da FEVE em 2,5% dos casos (MOREIRA, KAKLAMANI, 2010).

### Gefitinibe e Erlotinibe

O genifitib inibe reversivelmente a autofosforilação da tirosina-quinase EGFR/HER1 e sua via de sinalização, sendo utilizados no tratamento de pacientes com câncer de pulmão e de pâncreas (THOMAS, GRANDIS, 2004), podendo causar prolongamento do intervalo QT, distúrbios hidroeletrólíticos e ácido-básico (MAK et al., 2015).

### CONSIDERAÇÕES

A cardiotoxicidade causada pela quimioterapia pode ocorrer no início, durante e após o tratamento, levando a alterações cardíacas significativas, cujas manifestações clínicas podem indicar uma complicação futura, como insuficiência cardíaca e até morte. Assim é essencial o cuidado adequado do paciente com câncer e identificação do risco cardiovascular precoce; a implementação de estratégias farmacológicas para redução do risco; o correto diagnóstico da alteração cardiovascular e a instituição de terapia apropriada para reversão da alteração cardíaca. Essas medidas visam reduzir o risco de mortalidade e melhora da qualidade de vida sem comprometer o tratamento de pacientes com câncer.

## REFERÊNCIAS

- ABDEL-QADIR, H.; et al., Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* v.53, p.120-127, 2017.
- ADÃO, R.; et al., Cardiotoxicity associated with cancer therapy: pathophysiology and prevention strategies. *Rev Port Cardiol.* v.32, n.5, p.395-409, 2013.
- AGARWALA, S.S.; et al., Phase III Randomized study of 4 weeks of high-dose interferon- $\alpha$ -2b in stage T2bN0, T3a-bN0, T4a-bN0, and T1-4N1a-2a (microscopic) melanoma: A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network Cancer Research Group (E1697). *J Clin Oncol.* v.35, n.8, p.885-892, 2017.
- ALBINI, A.; et al., Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst.* v.102, n.1, p.14-25, 2009.
- AL-HASHMAI, S.; et al., Busulphan-cyclophosphamide cause endothelial injury, remodeling of resistance arteries and enhanced expression of endothelial nitric oxide synthase. *PLoS One.* v.7, n.1, p.e308997, 2011.
- ARENJA, N.; et al., Acute anterior myocardial infarction after rituximab. *Dtsch Med Wochenschr.* v.141, n.7, p.500-503, 2016.
- AU, H.J.; et al., Health-related quality of life with adjuvant docetaxel- and trastuzumab-based regimens in patients with node-positive and high-risk node-negative, HER2-positive early breast cancer: results from the BCIRG 006 Study. *Oncologist.* v.18, n.7, p.812-818, 2013.
- BECKWÉE, D.; et al., Prevalence of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* v.25, n.5, p.1673-1686, 2017.
- BLUMEL, S.; BROADWAY-DUREN, J. approaches to managing safety with lenalidomide in hematologic malignancies. *J Adv Pract Oncol.* v.5, n.4, p.269-279, 2014.
- BOCCHI, E.; et al., Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. *Arq Bras Cardiol.* v.93, n.1, p.1-71, 2009.
- BROWN, S.A.; NHOLA, L.; HERRMANN, J. Cardiovascular Toxicities of small molecule tyrosine kinase inhibitors: An opportunity for systems-based approaches. *Clin Pharmacol Ther.* v.101, n.1, p.65-80, 2017.
- CAVO, M.; et al., Deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy. *Blood.* v.100, n.6, p.2272-2273, 2002.
- CHEN, M.H. Cardiac dysfunction induced by novel targeted anticancer therapy: an emerging issue. *Curr Cardiol Rep.* v.11, n.3, p.167-174, 2009.
- CHOW, S.; et al., High-dose interleukin 2-induced myocarditis: can myocardial damage reversibility be assessed by cardiac MRI? *J Immunother.* v.37, n.5, p.304-308, 2014.
- CHU, T.F.; et al., Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet.* v.370, n.9604, p.2011-2019, 2007.
- CURIGLIANO, G.; et al., Cardiac toxicity from systemic cancer therapy: a comprehensive review. *Prog Cardiovasc Dis.* v.53, n.2, p.94-104, 2010.
- CZAYKOWSKI, P.M.; MOORE, M.J.; TANNOCK, I.F. High risk of vascular events in patients with urothelial transitional cell carcinoma treated with cisplatin-based chemotherapy. *J Urol.* v.160, p.2021-2024, 1998.

- DANHOF, S.; et al., 'Real-life' experience of preapproval carfilzomib-based therapy in myeloma analysis of cardiac toxicity and predisposing factors. *Eur J Haematol.* v.97, n.1, p.25-32, 2016.
- DEEKEN, J.F.; et al., Evaluation of the relationship between cetuximab therapy and corrected QT interval changes in patients with advanced malignancies from solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* v.71, n.6, p.1473-1483, 2013.
- EWER, M.S.; EWER, S.M. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol.* v.7, n.10, p.564-575, 2010.
- EWER, M.S.; LENIHAN, D.J. Is trastuzumab associated with adverse cardiac effects in patients with breast cancer? *Nat Clin Pract Oncol.* v.5, n.4, p.192-193, 2008.
- FALANGA, A.; MARCHETTI, M.; BARBUI, T. All-trans-retinoic acid and bleeding/thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb.* v.33, Suppl 1, p.19-21, 2003.
- FOGLIETTA, J.; et al., Cardiotoxicity of aromatase inhibitors in breast cancer patients. *Clin Breast Cancer.* v.17, n.1, p.11-17, 2017.
- FRANCIS, J.; et al., Reversible cardiotoxicity with tyrosine kinase inhibitors. *Clin Adv Hematol Oncol.* v.8, n.2, p.128-132, 2010.
- FUENTES, A.C.; et al., Denileukin diftitox (Ontak) as maintenance therapy for peripheral T-cell lymphomas: Three cases with sustained remission. *Case Rep Oncol Med.* p.123756, 2015.
- FYFE, A.J.; MCKAY, P. Toxicities associated with bleomycin. *J R Coll Physicians Edinb.* v.40, n.3, p.213-215, 2010.
- GEIGER, S.; et al., Anticancer therapy induced cardiotoxicity: review of the literature. *Anticancer Drugs.* v.21, n.6, p.578-590, 2010.
- GENTILE, M.; et al., Sorafenib for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Investig Drugs.* v.25, n.6, p.743-749, 2016.
- GIDDING, C.E.; et al., Vincristine revisited. *Crit Rev Oncol Hematol.* v.29, n.3, p.267-287, 1999.
- GROS, R.; et al., Coronary spasm after an injection of vincristine. *Chemotherapy.* v.62, n.3, p.169-171, 2017.
- GRYN, J.; et al., Pentostatin increases the acute toxicity of high dose cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant.* v.12, n.3, p.217-220, 1993.
- HAI, J.J.; et al., Torsade de Pointes during oral arsenic trioxide therapy for acute promyelocytic leukemia in a patient with heart failure. *Ann Hematol.* v.94, n.3, p.501-503, 2015.
- HASINOFF, B.B.; et al., Mechanisms of action and reduced cardiotoxicity of pixantrone; a topoisomerase II targeting agent with cellular selectivity for the topoisomerase II  $\alpha$  isoform. *J Pharmacol Exp Ther.* v.356, n.2, p.397-409, 2016.
- HENRY, D.; et al., Capecitabine-induced coronary vasospasm. *Case Rep Oncol.* v.9, n.3, p.629-632, 2016.
- HIGBY, K.J.; et al., 5-Fluorouracil disrupts nuclear export and nuclear pore permeability in a calcium dependent manner. *Apoptosis.* v.22, n.3, p.393-405, 2017.
- HIRSH, J. Risk of thrombosis with lenalidomide and its prevention with aspirin. *Chest.* v.131, n.1, p.275-277, 2007.
- HUTSON, T.E.; et al., Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: an overview of toxicity and dosing strategies. *Oncologist.* v.13, n.10, p.1084-1096, 2008.

- IMRAN, T.F.; et al., Heart failure associated with small molecule tyrosine kinase inhibitors. *Int J Cardiol.* v.206, p.110-111, 2016.
- KALIVENDI, S.V.; et al., Doxorubicin-induced apoptosis Is associated with increased transcription of endothelial nitric-oxide synthase. *J Biol Chem.* v.276, n.50, p.47266-47276, 2001.
- KAYGUSUZ ATAGUNDUZ, I.; et al., Effects of deeper molecular responses on outcomes in chronic myeloid leukemia patients in chronic phase treated with imatinib mesylate. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* v.17, n.2, p.120-125, 2017.
- KE, C.; et al., A case of coronary vasospasm after repeat rituximab infusion. *Case Rep Cardiol.* v.2015, p.1-3, 2015.
- KRIDIS, W.B.; et al., An exceptional case of atrial fibrillation arrhythmia induced by etoposide. *Curr Drug Saf.* v.8, n.4, p.287-289, 2013.
- KÜMLER, I.; TUXEN, M.K.; NIELSEN, D.L. A systematic review of dual targeting in HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev.* v.40, n.2, p.259-270, 2014.
- KUSHNER, B.H.; et al., High-dose carboplatin-irinotecan-temozolomide: treatment option for neuroblastoma resistant to topotecan. *Pediatr Blood Cancer.* v.56, n.3, p.403-408, 2011.
- LAYOUN, M.E.; et al., Fluoropyrimidine-induced cardiotoxicity: Manifestations, mechanisms, and management. *Curr Oncol Rep.* v.18, n.6, p.35, 2016.
- LIANG, X.; et al., VEGF signal system: The application of antiangiogenesis. *Curr Med Chem.* v.21, n.7, p.894-910, 2014.
- LORUSSO, D.; et al., Review role of topotecan in gynaecological cancers: current indications and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol.* v.74, n.3, p.163-174, 2010.
- MADEDDU, C.; et al., Pathophysiology of cardiotoxicity induced by nonanthracycline chemotherapy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* v.17, Suppl 1, p.e12-e18, 2016.
- MAK, I.T.; et al., EGFR-TKI, erlotinib, causes hypomagnesemia, oxidative stress, and cardiac dysfunction: attenuation by NK-1 receptor blockade. *J Cardiovasc Pharmacol.* v.65, n.1, p.54-61, 2015.
- MARZIONA, F.; et al., Quimioterapia neoadjuvante com esquema de TAC em câncer de mama localmente avançado. Apresentação e discussão de nove casos. *Rev Bras Mastol.* v.19, n.2, p.63-68, 2009.
- MCGONIGLE, K.F.; et al., Combined weekly topotecan and biweekly bevacizumab in women with platinum-resistant ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer: results of a phase 2 study. *Cancer.* v.117, n.16, p.3731-3740, 2011.
- MCGOWAN, J.V.; et al., Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther.* v.31, n.1, p.63-75, 2017.
- MÉNARD, C.; et al., Modulation of L-type calcium channel expression during retinoic acid-induced differentiation of H9C2 cardiac cells. *J Biol Chem.* v.274, n.41, p.29063-29070, 1999.
- MILAN, A.; et al., Arterial hypertension and cancer. *Int J Cancer.* v.134, p.2269-2277, 2014.
- MOREIRA, C.; KAKLAMANI, V. Lapatinib and breast cancer: current indications and outlook for the future. *Expert Rev Anticancer Ther.* v.10, n.8, p.1171-1182, 2010.

- MULET-MARGALEF, N.; GARCIA-DEL-MURO, X. Sunitinib in the treatment of gastrointestinal stromal tumor: patient selection and perspectives. *Onco Targets Ther.* v.9, p.7573-7582, 2016.
- NAGY, A.C.; et al., Early diagnosis of chemotherapy-induced cardiomyopathy: a prospective tissue Doppler imaging study. *Pathol Oncol Res.* v.14, n.1, p.69-77, 2008.
- NISHIKAWA, K.; et al., Phase II study of the effectiveness and safety of trastuzumab and paclitaxel for taxane- and trastuzumab-naïve patients with HER2-positive, previously treated, advanced, or recurrent gastric cancer (JFMC45-1102). *Int J Cancer.* v.140, n.1, p.188-196, 2017.
- PEREZ, E.A. Doxorubicin and paclitaxel in the treatment of advanced breast cancer: efficacy and cardiac considerations. *Cancer Invest.* v.19, n.2, p.155-164, 2001.
- PITUSKIN, E.; et al., Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. *J Clin Oncol.* v.35, n.8, p.870-877 2016.
- RAJKUMAR, S.V. Thalidomide in newly diagnosed multiple myeloma and overview of experience in smoldering/indolent disease. *Semin Hematol.* v.40, Suppl.4, p.17-22, 2003.
- RIVERA, F.; et al., Phase II trial of preoperative irinotecan-cisplatin followed by concurrent irinotecan-cisplatin and radiotherapy for resectable locally advanced gastric and esophagogastric junction adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* v.75, n.5, p.1430-1436, 2009.
- ROWINSKY, E.K.; et al., Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol.* v.9, n.9, p.1704-1712, 1991.
- RUSNAK, D.W.; et al., The characterization of novel, dual ErbB2-2/EGFR tyrosine kinase inhibitors: Potential therapy for cancer. *Cancer Res.* v.61, p.7196-7203, 2001.
- RYDÉN, L.; et al., Aromatase inhibitors alone or sequentially combined with tamoxifen in postmenopausal early breast cancer compared with tamoxifen or placebo - Meta-analyses on efficacy and adverse events based on randomized clinical trials. *Breast.* v.26, p.106-140, 2016.
- SAIF, M.W.; SMITH, M.; MALONEY, A. The first case of severe Takotsubo cardiomyopathy associated with 5-fluorouracil in a patient with abnormalities of both dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) and thymidylate synthase (TYMS) genes. *Cureus.* v.8, n.9, p.e783, 2016.
- SAINTIGNY, P.; et al., Cardiovascular toxicity of some cancer agents (others than anthracyclines, fluoropyrimidines and trastuzumab). *Bull Cancer.* v.91, Suppl 3, p.174-184, 2004.
- SARACCHINI, S.; et al., Phase II study of liposome-encapsulated doxorubicin plus cyclophosphamide, followed by sequential trastuzumab plus docetaxel as primary systemic therapy for breast cancer patients with HER2 overexpression or amplification. *Breast.* v.22, n.6, p.1101-1107, 2013.
- SCALTRITI, M.; et al., Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* v.99, p.628-638, 2007.
- SCHIMMEL, K.J.; et al., Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev.* v.30, n.2, p.181-191, 2004.

- SCHRADER, C.; et al., 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.* v.10, n.11, p.498-501, 2005.
- SEIDMAN, A.; et al., Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol.* v.20, n.5, p.1215-1221, 2002.
- SERRANO, C.; et al., Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. *Ann Oncol.* v.23, n.4, p.897-902, 2012.
- SHEE, K.; et al., Maximizing the benefit-cost ratio of anthracyclines in metastatic breast cancer: Case report of a patient with a complete response to high-dose doxorubicin. *Case Rep Oncol.* v.9, n.3, p.840-846, 2016.
- SWIFT, L.; MCHOWAT, J.; SARVAZYAN, N. Inhibition of membrane-associated calcium-independent phospholipase A2 as a potential culprit of anthracycline cardiotoxicity. *Cancer Res.* v.63, p.5992-5998, 2003.
- TANG, X.M.; et al., The cardiotoxicity of cetuximab as single therapy in Chinese chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer patients. *Medicine.* v.96, n.3, p.e5946, 2017.
- THOMAS, S.M.; GRANDIS, J.R. Pharmacokinetics and pharmacodynamic properties of EGFR inhibitors under clinical investigation. *Cancer Treat Rev.* v.30, p.2550-2568, 2004.
- TIRIBELLI, M.; MEDEOT, M. Cardiotoxicity of imatinib: at the heart of the problem. *Leuk Res.* v.35, n.1, p.36-37, 2011.
- URIEN, S.; REZAÍ, K.; LOKIEC, F. Pharmacokinetic modelling of 5-FU production from capecitabine--a population study in 40 adult patients with metastatic cancer. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* v.32, n.5-6, p.817-833, 2005.
- VAN DALEN, E.C.; et al., Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* n.3, p.CD005006, 2010.
- VAN OBBERGH, F.; et al., The clinical relevance of imatinib plasma trough concentrations in chronic myeloid leukemia. A Belgian study. *Clin Biochem.* v.50, n.7-8, p.452-454, 2017.
- WOLF, A.; et al., Preclinical evaluation of potential nilotinib cardiotoxicity. *Leuk Res.* v.35, n.5, p.631-637, 2011.
- YEH, E.T.; BICKFORD, C.L. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol.* v.53, n.24, p.2231-2247, 2009.
- YEH, E.T.; et al., Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation.* v.109, n.25, p.3122-3131, 2004.
- ZAMBELLI, A.; et al., Predicting and preventing cardiotoxicity in the era of breast cancer targeted therapies. Novel molecular tools for clinical issues. *Breast.* v.20, n.2, p.176-183, 2011.