


ruep

Revista UNILUS Ensino e Pesquisa
v. 14, n. 37, out./dez. 2017
ISSN 2318-2083 (eletrônico)

PAOLO RUGGERO ERRANTE

*Escola Paulista de Medicina - Universidade
Federal de São Paulo, EPM-UNIFESP, São
Paulo, SP.*

*Recebido em dezembro de 2017.
Aprovado em março de 2018.*

CARDIOTOXICIDADE ASSOCIADA A TERAPIA ANTI TUMORAL: REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

Introdução: As doenças cardiovasculares são uma importante complicação em pacientes sob tratamento anti tumoral. Vários agentes quimioterápicos podem causar lesão reversível ou irreversível de células cardíacas, causando disfunção cardíaca e/ou morte dos cardiomiócitos. **Método:** A revisão foi realizada por base de dados bibliográficos obtidos através da pesquisa em LILACS, MEDLINE e PubMed. **Resultados:** A revisão da literatura mostra a relevância dos agentes quimioterápicos anti tumorais com potencial capacidade de lesão cardiovascular. **Conclusão:** O conhecimento desses mecanismos é importante para a melhor qualidade de vida e promover o aumento do tempo de sobrevivência, sem comprometer o tratamento anti tumoral.

Palavras-Chave: cardiotoxicidade; lesão cardíaca; disfunção cardíaca; cardiomiócitos; terapia anti-tumoral.

CARDIOTOXICITY ASSOCIATED WITH ANTI-TUMOR THERAPY. REVIEW OF LITERATURE

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular diseases are an important complication in patients under anti-tumor treatment. Several chemotherapeutic agents can cause reversible or irreversible damage to cardiac cells, causing cardiac dysfunction and/or cardiomyocyte death. **Method:** The review was performed by bibliographic database obtained through the research in LILACS, MEDLINE and PubMed. **Results:** The review of literature show the relevance of anti-tumor chemotherapeutic agents with cardiovascular potential capacity of lesion. **Conclusion:** Knowledge of these mechanisms is important for better quality of life and promote increased survival time without compromising antitumor treatment.

Keywords: carditoxicity; cardiac injury; cardiac dysfunction; cardiomyocytes; cancer therapy.

Revista UNILUS Ensino e Pesquisa
Rua Dr. Armando de Salles Oliveira, 150
Boqueirão - Santos - São Paulo
11050-071
<http://revista.lusiada.br/index.php/ruep>
revista.unilus@lusiada.br
Fone: +55 (13) 3202-4100

INTRODUÇÃO

A cardiotoxicidade decorrente da quimioterapia nos pacientes com câncer pode ocorrer no início, durante ou depois do tratamento, causando alterações cardíacas significativas que podem levar a interrupção do tratamento, comprometendo a cura ou o controle do câncer (YEH, BICKFORD, 2009).

Esta cardiotoxicidade pode ser aguda, subaguda ou crônica. A cardiotoxicidade aguda ou subaguda caracteriza-se por alterações súbitas da repolarização ventricular, alterações no intervalo Q-T, arritmias supraventriculares e ventriculares, síndromes coronarianas agudas, pericardite e miocardite, observadas desde o início ou após o término do tratamento (ALBINI et al. 2010). Os quadros agudos ocorrem durante o tratamento em indivíduos que apresentam fatores de risco para insuficiência cardíaca ou que receberam doses elevadas de quimioterápicos, anticorpos monoclonais, imunobiológicos ou a combinação destes (PAI, NAHATA, 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 ocorre geralmente após um ano do término da quimioterapia. A manifestação típica da cardiotoxicidade crônica é a disfunção ventricular sistólica ou diastólica, que pode levar a insuficiência cardíaca e morte. Os efeitos cardiotoxícos são cumulativos e têm relação com a dose, velocidade de infusão, associação de quimioterápicos, insuficiências hepática e renal (CHEN, KERKELA, FORCE, 2008).

Os principais sintomas associados a cardiotoxicidade são dispnéia, ortopnéia, cansaço, fadiga, anorexia, distensão abdominal e diarreia. Os sinais com maior especificidade para insuficiência cardíaca são a presença de terceira bulha e a turgência jugular. Sinais típicos da diminuição do débito cardíaco incluem hipotensão arterial, alterações do nível de consciência, oligúria, pulso filiforme e extremidades frias, edema de membros inferiores, hepatomegalia, ascite e taquicardia (ADÃO et al. 2013).

O Instituto Nacional de Saúde (NIH) define cardiotoxicidade como sendo uma alteração na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), avaliada por ecocardiografia transtorácica, com classificação em grau I (redução assintomática da FEVE entre 10% e 20%), grau II (redução da FEVE abaixo de 20% ou abaixo do normal) e grau III (insuficiência cardíaca sintomática) (ALBINI et al. 2010).

A cardiotoxicidade associada a quimioterápicos pode se manifestar como: miocardiopatia com redução da FEVE, quer seja global, quer segmentar, acometendo principalmente o septo interventricular; sintomas associados à insuficiência cardíaca; sinais associados à insuficiência cardíaca como taquicardia; redução na FEVE em comparação ao valor basal, de pelo menos 5% até menos de 55%, com sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca concomitantes, ou redução na FEVE pelo menos 10% até menos de 55%, sem sinais ou sintomas concomitantes (SEIDMAN et al. 2002).

Os principais quimioterápicos utilizados na terapia anti tumoral com potencial capacidade de causar cardiotoxicidade são as antraciclinas, agentes alquilantes, antimetabólicos, taxanos, inibidores da topoisomerase e epidoflotoxinas, alcalóides da vinca, inibidores da aromatase e moduladores do receptor de estrogênio, e outros quimioterápicos que não se incluem nos grupos descritos anteriormente como talidomida, lenalidomida, bleomicina, mitomicina, pentostatina, trióxido de arsênico e bortezomibe (GEIGER et al. 2010).

ANTRACICLINAS

As antraciclinas (doxorrubicina, epirrubicina, daunorrubicina, pirarrubicina e aclarrubicina) são os principais quimioterápicos associados com cardiotoxicidade irreversível (OKWUOSA, ANZEVINO, RAO, 2017). Esta cardiotoxicidade tem sido atribuída a alterações do metabolismo do ferro; alteração estrutural e funcional das miofibrilas; perda da matriz extracelular intercalada com placas de colágeno no interstício;

desregulação no metabolismo do Ca^{2+} e lesão do retículo sarcoplasmático e mitocôndrias; alteração no mecanismo de acoplamento excitação-contracção e do fluxo do Ca^{2+} ; apoptose de cardiomiócitos; e perda da capacidade de regeneração das células endoteliais coronarianas (McGOWAN et al. 2017).

A cardiotoxicidade pelo uso de antraciclinas pode ocorrer de forma aguda ou crônica, podendo levar a disfunção ventricular sistólica e/ou diastólica, cardiomiopatia grave e morte (ALBINI et al. 2010). Administrações repetidas de antraciclinas causam lesão dose-dependente dos cardiomiócitos e interstício, associadas com disfunção diastólica precoce e disfunção sistólica tardia (GEIGER et al. 2010). As disfunções diastólicas são observadas com dose cumulativa de 200 mg/m², e a disfunção sistólica com doses acima de 400 mg/m² (NAGY et al. 2008).

A epirrubicina é um epímero semissintético da doxorrubicina com espectro oncológico idêntico, com cardiotoxicidade significativamente menor quando administrada em doses que resultam em níveis reduzidos de mielossupressão (VAN DALEN et al. 2010). A idarrubicina é um análogo estrutural da daunorrubicina que se intercala ao DNA interagindo com a topoisomerase II, possuindo efeito inibidor sobre a síntese do ácido nucleico, levando a uma diminuição relativa da cardiotoxicidade (MORDENTE et al. 2009).

AGENTES ALQUILANTES

Os agentes alquilantes (ciclofosfamida, ifosfamida, cisplatina, carboplatina, mitomicina e bussulfano) são quimioterápicos que formam ligações covalentes com bases nitrogenadas do DNA, interferindo no processo de divisão celular, causando apoptose. São utilizados no tratamento do câncer de bexiga, endométrio, mama, ovário, pulmão e neoplasias hematológicas (MADEDDU et al. 2016).

O uso da ciclofosfamida está associado a ocorrência de insuficiência cardíaca de forma aguda ou subaguda (20% dos casos), e risco relacionado a dose (> 150 mg/Kg e 1,5 g/m²/dia), mas pode causar cardiotoxicidade aguda não relacionada à dose alguns dias após a sua administração. A toxicidade subaguda tornar-se evidente meses a anos após a sua aplicação (YEH, BICKFORD, 2009). A ciclofosfamida causa lesão endotelial por inativação do ciclo redox da glutatona e extravasamento dos metabólitos tóxicos, causando hemorragia intersticial, formação de microtrombos e isquemia local. As manifestações clínicas incluem derrame pericárdico assintomático, miopericardite, arritmias, insuficiência cardíaca e morte súbita (SCHIMMEL et al. 2004).

A ifosfamida está associada à ocorrência de insuficiência cardíaca em até 17% dos pacientes, com início agudo dos sintomas dentro de 6 a 23 dias após aplicação da primeira dose, e apresenta relação direta com doses crescentes ($\geq 12,5$ g/m²), podendo causar disfunção ventricular esquerda e arritmias (MADEDDU et al. 2016).

A cisplatina e a carboplatina são derivados da platina utilizados no tratamento de tumores de pulmão, testículo e bexiga, estando associados com o aumento da incidência de hipertensão arterial sistêmica, ocorrência de eventos coronarianos e disfunção ventricular esquerda (YEH et al. 2004).

O bussulfan é um agente alquilante que pode causar fibrose endomiocárdica e pericárdica, anos depois de sua utilização com dose cumulativa acima de 600 mg. A mitomicina, outro agente alquilante, quando administrada juntamente ou após a antraciclina, pode levar a futuro desenvolvimento de cardiomiopatia (CZAYKOWSKI, MOORE, TANNOCK, 1998).

ANTIMETABÓLITOS

Os antimetabólitos (5-fluorouracile capecitabina ou 5-fluorouracil) são utilizados no tratamento de tumores do pulmão, cólon e mama (URIEN, REZAÍ, LOKIEC, 2005). O 5-fluorouracil, principalmente em altas doses (> 800 mg/m²) pode causar isquemia miocárdica, angina, arritmia, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca e

choque cardiogênico 2 a 5 dias após o início da terapia (MAEDDU et al. 2016). Alterações eletrocardiográficas isquêmicas ocorrem em 68% dos casos, e 43% dos pacientes apresentam elevação dos marcadores de necrose miocárdica (WU, 2008). Síndrome coronariana aguda ocorre em 5% a 10% dos pacientes, e a taxa de mortalidade por miocardite fulminante varia de 2,2% a 13% (AMRAOTKAR et al. 2016).

Os mecanismos que levam a cardiotoxicidade incluem trombose coronariana por ativação endotelial e da cascata de coagulação; depleção de fosfatos de alta energia; apoptose dos cardiomiócitos e células endoteliais. A isquemia é reversível após a suspensão do 5-fluorouracil e a introdução de terapia anti-isquêmica. Na reintrodução do 5-fluorouracil, existe recorrência dos sintomas (SENKUS, JASSEM, 2011).

A capecitabina é a pró-droga fluoropirimidina do 5-fluorouracil, e também promove isquemia miocárdica e arritmias. O mecanismo de lesão é semelhante a 5-fluorouracil (SAIF, SMITH, MALONEY, 2016). Nos casos de cardiotoxicidade pela capecitabina a dose varia de 1.500 a 2.500 mg/m², e os sinais e sintomas surgem 3 a 4 dias após o início do tratamento, acompanhados de alterações eletrocardiográficas (infra ou supradesnívelamento do segmento ST). O uso concomitante de oxaliplatina aumenta o risco de cardiotoxicidade (LAYOUN et al. 2016).

TAXANOS

Os taxanos (paclitaxel, docetaxel) são utilizados no tratamento de neoplasias sólidas, podendo causar durante a infusão bradicardia sinusal, bloqueios atrioventriculares, taquicardia ventricular e extrassístoles ventriculares (KAMINENI et al. 2003).

A incidência de arritmias relacionada à administração do paclitaxel é de 0,1% a 3%, estando relacionada ao paclitaxel e seu veículo (óleo de rícino polioxiethylado) que induzem a liberação de histamina (ROWINSKY et al. 1991) e redução da função dos canais de Na⁺ dos cardiomiócitos (CASINI et al. 2009). Durante e após a infusão do paclitaxel pode ocorrer isquemia miocárdica em pacientes sem cardiopatias ou em portadores de doença arterial coronária, na forma de síndrome coronariana aguda secundária a vasoespasmos (SCHRADER et al. 2005; GEMICI et al. 2007).

O uso de paclitaxel e antraciclinas pode causar redução da FEVE e insuficiência cardíaca congestiva (SHEE et al. 2016), assim como a associação paclitaxel e trastuzumab (YOON et al. 2016). A associação paclitaxel e doxorubicina pode ser segura do ponto de vista cardiovascular se mantida a dose cumulativa da doxorubicina entre 340-380 mg/m² (BATTELLI et al. 2006), enquanto a associação paclitaxel epirrubicina leva a uma menor taxa de insuficiência cardíaca, quando respeitada a dose cumulativa de 1.000 mg/m² de epirrubicina (SARID et al. 2006).

O docetaxel, um taxano semissintético, pode causar disfunção ventricular em 2,3% a 8% dos casos (BATTELLI et al. 2006). Sua associação com doxorubicina é bem tolerada (GOLDSTEIN et al. 2008), assim como com a ciclofosfamida (MAVROUDIS et al. 2016), ou na terapia adjuvante com epirrubicina, trastuzumab ou doxacetil (PIZZUTI et al. 2016).

INIBIDORES DE TOPOISOMERASE E EPIDOFLOTIXINAS

O irinotecano e o topotecanos são inibidores da topoisomerase utilizados para o tratamento do câncer metastático de cólon/reto, pulmão, ovário, colo uterino, mama, estômago e linfoma, e normalmente não causa cardiotoxicidade quando utilizado como monoterapia (MIYA et al. 1998). Cardiotoxicidade foi descrita em pacientes que receberam combinações de cisplatina, radioterapia torácica e irinotecano (KUSHNER et al. 2011).

O etoposídeo é uma podofilotoxina sintética utilizada no tratamento do câncer de pulmão de pequenas células, de testículo e linfomas. As complicações cardiovasculares são raras, e o mecanismo de cardiotoxicidade envolve dano miocárdico direto e espasmo

arterial coronariano (ESCOTO, RINGEWALD, KALPATTHI, 2010). Dor torácica, angina e infarto do miocárdio foram descritos em adultos que receberam etoposídeo em associação com bleomicina, cisplatina, ifosfamida e mitoxantrona. Caso sintomas de insuficiência cardíaca surjam, o tratamento deve ser interrompido até que haja melhora da função cardíaca (HASINOFF et al. 2016).

ALCALÓIDES DA VINCA

Os alcalóides da vinca (vincristina/vinblastina/ vinorelbina), são utilizados em monoterapia ou em combinação para o tratamento de leucemias e linfomas. Os alcaloides da vinca podem causar isquemia miocárdica por vasoespasm arterial coronariano (GROS et al. 2017), que pode ocorrer algumas horas após a infusão de vincristina. Entretanto, seu uso não está contraindicado em pacientes portadores de coronariopatia desde que o paciente seja monitorado adequadamente (MARALDO et al. 2015).

INIBIDORES DE AROMATASE E MODULADORES DO RECEPTOR DE ESTROGÊNIO

Os inibidores da aromatase bloqueiam a conversão de andrógenos para estrógenos e reduzem os níveis de estrógenos nos tecidos e plasma. O inibidor não esteroide de primeira geração inclui a aminoglutetimida; o de segunda geração não-esteroide o fadrozol, e de segunda geração esteroide o formestano; e de terceira geração não-esteroide o anastrozol, letrozol e vorozol e de terceira geração esteroide o exemestano (SAAD et al. 2002). Os moduladores do receptor de estrogênio incluem o anastrozol, letrozol e tamoxifeno (BECKWÉE et al. 2017).

O tamoxifeno é utilizado no tratamento de tumores que expressam receptores de hormônios esteroides, inibindo a atividade do estrógeno ao se ligar competitivamente aos receptores de estrógeno. Os principais eventos cardiovasculares incluem trombose venosa profunda, embolia pulmonar e acidente vascular cerebral isquêmico (COLLEONI, GIOBBIE-HURDER, 2010) sem aumento da incidência de infarto agudo do miocárdio (KHOSROW-KHAVAR et al. 2017). Os eventos adversos do tamoxifeno e dos inibidores da aromatase não possuem o mesmo perfil (RYDÉN et al. 2016). O tamoxifeno determina maior incidência de fenômenos tromboembólicos e menor incidência de hipercolesterolemia (COLLEONI, GIOBBIE-HURDER, 2010). 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 QUIMIOTERÁPICOS CARDIOTÓXICOS

Outros quimioterápicos descritos como cardiotoxícos, mas que não se incluem 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 (RODEGHIERO, ELICE, 2003), cuja incidência é maior em pacientes que fazem uso de talidomida e dexametasona ou doxorrubicina sem profilaxia para o tromboembolismo (CAVO et al. 2002).

A lenalidomida é um análogo da talidomida com alto risco de eventos tromboembólicos (LEONARD et al. 2015). O mecanismo trombogênico para a lenalidomida e a talidomida consiste em lesão endotelial, aumento da agregação plaquetária e da concentração do fator de von Willebrand (BLUMEL, BROADWAY-DUREN, 2014).

A bleomicina é um antibiótico de clivagem do DNA pela formação de um complexo de metal intermediário que requer um cofator iônico metálico como cobre ou ferro; consiste em uma mistura de dois peptídeos quelantes de cobre, as bleomicinas A2 e B2, utilizado no tratamento do carcinoma do colo uterino, linfomas e tumores testiculares

(DECHAPHUNKUL et al. 2016). Os efeitos cardiotoxícos decorrentes do uso da bleomicina são raros, com relatos de casos de síndrome coronariana aguda e trombose arterial (BIYA et al. 2016).

A mitomicina C é um produto derivado do *Streptomyces caespitosus*, que inibe o funcionamento do DNA das células tumorais, sendo utilizado no tratamento de tumores da bexiga, estômago, pâncreas e cérvix uterina (BLASIAK, 2017). Disfunção ventricular esquerda ocorre pela formação de radicais superóxido quando a mitomicina é reduzida a radical semiquinona sob condições aeróbicas (SAINTIGNY, 2004). A cardiotoxicidade pela mitomicina é descrita principalmente em pacientes que fizeram tratamento prévio ou juntamente com antraciclinas (DOLL, WEISS, ISSELL, 1985).

A pentostatina é um análogo da purina que atua como inibidor do estado de transição da enzima adenosina desaminase (ADA). A inibição da ADA pela pentostatina leva ao acúmulo intracelular de nucleotídeos de adenosina e desoxiadenosina, bloqueando a síntese de DNA pela inibição da enzima ribonucleotídeo redutase. A pentostatina é utilizada no tratamento da leucemia de células pilosas, com cardiotoxicidade aguda descrita em pacientes que fizeram uso de pentostatina e ciclofosfamida (SOLIMANDO, WADDELL, 2016).

O trióxido de arsênio é utilizado no tratamento da recidiva da leucemia promielocítica aguda. O evento cardiovascular descrito pelo uso do trióxido de arsênio consiste no prolongamento do intervalo QT por aumento do fluxo de Ca^{2+} intracelular e inibição dos canais de K^{+} nos cardiomiócitos (BARBEY, PEZZULLO, SOIGNET, 2003).

O bortezomibe é um derivado dipeptídeo do ácido borômico que atua como inibidor reversível da atividade quimiotripsina símile do proteossomo, interrompendo múltiplas cascatas de sinalização intracelular, levando a morte celular (ORLOWSKI et al. 2002). O bortezomibe é utilizado no tratamento do mieloma múltiplo progressivo em pacientes que já tenham recebido pelo menos um tratamento anterior, ou que sofreram transplante de medula óssea. Os efeitos cardiovasculares pelo uso do bortezomibe são hipotensão arterial durante sua infusão, e disfunção ventricular esquerda por redução da síntese de ATP e redução da contratilidade dos cardiomiócitos (SCOTT et al. 2016).

ANTICORPOS MONOCLONAIS

Os anticorpos monoclonais são moléculas produzidas contra alvos tumorais específicos, e estão relacionados à ocorrência de diminuição da FEVE em um número significativo de pacientes. Esta ocorrência é normalmente transitória, sendo revertida após a suspensão do tratamento. Dentre os anticorpos monoclonais associados ao surgimento de cardiotoxicidade, estão o trastuzumabe, bevacizumab, bevacizumab, cetuximabe e rituximabe.

TRASTUZUMABE

O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao receptor HER2 presente na superfície das células do carcinoma mamário subtipo HER2, inibindo a transdução do sinal para o crescimento celular tumoral. O trastuzumabe é utilizado isolado (monoterapia) ou em associação com a doxorrubicina e ciclofosfamida seguido de trastuzumabe e paclitaxel como primeira linha de tratamento (LORUSSO et al. 2011). Como segunda linha, utiliza-se o 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 sinalização mediada pelo HER2, causando depleção de ATP e disfunção contrátil dos cardiomiócitos (WALKER, SINGAL, JASSAL, 2009). A cardiotoxicidade pelo trastuzumabe não é dose-dependente, e tende a ser reversível na maioria dos casos após interrupção do trastuzumabe e tratamento da insuficiência cardíaca (EWER et al. 2005). A cardiotoxicidade associada ao trastuzumabe

é definida como sendo uma redução assintomática da FEVE ou presença de sintomas decorrentes de insuficiência cardíaca congestiva (KÜMLER, TUXEN, NIELSEN, 2014).

As maiores taxas de insuficiência cardíaca ocorrem com a combinação de antraciclina e trastuzumabe, seguido de trastuzumabe e paclitaxel e paclitaxel (NISHIKAWA et al. 2017). A interrupção do tratamento normaliza as funções cardíacas, permitindo que a maioria dos pacientes seja submetida a novo esquema terapêutico com trastuzumabe. Apenas uma pequena porcentagem de pacientes evolui para insuficiência cardíaca progressiva. Se após a reintrodução do trastuzumabe o paciente apresentar novo episódio de descompensação cardiovascular, o fármaco deve ser suspenso definitivamente (GULATI et al. 2014).

BEVACIZUMABE

O fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) desempenha um papel crítico na angiogênese, quimiotaxia e na regulação do tônus vascular. A família VEGF inclui quatro proteínas (VEGF-A, -B, -C e -D) onde VEGF-A é a proteína mais relevante no processo de angiogênese tumoral (SIMONE et al. 2017), e existem três diferentes tipos de receptores de VEGF, VEGFR-1, -2 e -3, sendo o VEGFR-2 expresso na superfície celular endotelial e medeia os efeitos angiogênicos. A ativação do VEGFR-2 pelo VEGF induz a expressão de óxido nítrico (NO) sintase e produção de NO que promove vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, importantes para a homeostase do íon sódio nos rins (COSMAI et al. 2016). A inibição da cascata de VEGFR com a supressão da síntese de NO é um mecanismo crucial à hipertensão relacionada aos anticorpos monoclonais anti VEGF (MAŁKIEWICZ et al. 2016).

O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal anti VEGF com atividade antitumoral significativa quando combinado à quimioterapia para o tratamento de tumores de cólon/reto, mama e pulmão (LU, JIANG, 2017). Uma redução no processo de regeneração das células endoteliais durante o tratamento anti-VEGF, além da exposição do colágeno subendotelial, ativação do fator tecidual e aumento do risco de trombose arterial e venosa tem sido proposto como mecanismos de cardiotoxicidade (ABDEL-QADIR et al. 2017).

Os efeitos cardiovasculares mais comuns incluem hipertensão arterial sistêmica, encefalopatia hipertensiva, hemorragia cerebral (GROARKE et al. 2014). 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 (CURIGLIANO et al. 2010).

ALENTUZUMABE

O alentuzumabe é um anticorpo IgG1 humanizado anti-CD52, utilizado no tratamento de neoplasias hematológicas. O CD52 é uma proteína expressa na superfície de linfócitos maduros, monócitos, células dendríticas, espermatozóides maduros e em células da leucemia mielóide crônica. Seu uso está associado a hipotensão, broncoespasmo e rash durante a primeira semana de tratamento. A disfunção ventricular esquerda é descrita em pacientes com linfomas T cutâneo (FORCE, KOLAJA, 2011).

CETUXIMABE

O cetuximabe é um anticorpo monoclonal quimérico (humano/murino) que se liga ao receptor do fator de crescimento epidérmico humano (EGFR), sendo utilizado no tratamento do carcinoma metastático de cólon. Em 3% dos casos ocorrem reações durante a infusão como hipotensão, urticária e broncoespasmo, e em menor proporção pneumonite intersticial com edema pulmonar não cardiogênico (DEEKEN et al. 2013).

RITUXIMABE

O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico (humano/murino) anti-CD20, uma fosfoproteína glicosilada expressa na superfície das células B, importante para a ativação dos linfócitos B antígeno independente. Encontra-se altamente expresso no linfoma de células B, leucemia de células pilosas, leucemia linfocítica crônica de células B. A maioria dos efeitos adversos está relacionada à infusão durante as primeiras horas como hipotensão, angioedema, broncoespasmo ou hipóxia (FRIDRIK et al. 2016).

AGENTES BIOLÓGICOS

INTERLEUCINA-2

A interleucina-2 (IL-2) é uma glicoproteína produzida pelos linfócitos TCD4 utilizada no tratamento do melanoma e carcinoma metastático de células renais. A utilização de altas doses de IL-2 leva ao surgimento de efeitos cardiovasculares e hemodinâmicos semelhantes ao choque séptico, como hipotensão, síndrome da resposta inflamatória sistêmica, aumento da permeabilidade capilar pulmonar e insuficiência respiratória. Em casos graves são relatadas arritmias cardíacas, isquemia miocárdica, cardiomiopatia e miocardite (ZENG et al. 2016). A difitox denileucina é uma proteína de fusão da IL-2/toxina da difteria utilizada no tratamento do linfoma de células T, podendo causar aumento da permeabilidade capilar, dispnéia, hipotensão, e trombose venosa e arterial (LUKE et al. 2016).

INTERFERON ALFA

O interferon alfa é uma citocina produzida por macrófagos e fibroblastos, utilizado no tratamento do melanoma, carcinoma de células renais, mieloma múltiplo e tumor carcinoide. O seu uso leva ao surgimento de sintomas agudos durante as primeiras horas de tratamento, como sintomas gripais, hipotensão, hipertensão, taquicardia e em casos raros angina e infarto do miocárdio (AGARWALA et al. 2017).

ÁCIDO ALL-TRANS RETINOICO

O ácido all-trans retinoico é um derivado da vitamina A utilizado no tratamento da leucemia proemielocítica aguda. A síndrome do ácido retinóico ocorre em 26% dos casos durante os primeiros 21 dias de tratamento, e causa febre, dispnéia, hipotensão, derrame pericárdico e pleural. Outros sintomas incluem síndrome do desconforto respiratório, edema pulmonar e insuficiência renal. Aproximadamente 17% dos pacientes desenvolvem diminuição da FEVE, e raramente ocorre infarto agudo do miocárdio e trombose (FALANGA, MARCHETTI, BARBUI, 2003).

INIBIDORES DA TIROSINA-QUINASE

Os inibidores de tirosina-quinase são moléculas que interferem com a atividade da casacata de sinalização intracelular mediada por tirosino-quinases, possuindo alta afinidade ao sítio ligante de ATP das tirosina-quinase, inibindo a transferência de um grupo fosfato do ATP para um resíduo tirosina nas células tumorais. Os inibidores de tirosina-quinase incluem o imatinibe, dasatinibe, nilotinibe, sunitinibe, sorafenibe, lapatinibe, erlotinibe e gefitinibe (HOSPITAL et al. 2017).

IMATINIBE

O mesilato de imatinibe é um inibidor de tirosina-quinase que possui 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) (SHIMOMURA, MARUOKA, ISHIKAWA, 2017).

O imatinibe é utilizado no tratamento da leucemia mieloide crônica e leucemia linfoblástica, sendo indicado como primeira escolha no tratamento dos tumores estromais gastrointestinais por causar inibição do receptor do c-kit. A inibição dos receptores de PDGF torna o imatinibe eficiente no tratamento da leucemia mielomonocítica crônica, leucemia eosinofílica crônica e no dermatofibrosarcoma protuberans (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 (VARGA et al. 2015). Pode ocorrer redução da FEVE em até 33% dos pacientes submetidos a terapia com imatinibe por dano mitocondrial e alteração na membrana dos cardiomiócitos (BARR et al. 2014).

DASATINIBE

O dasatinibe é um inibidor de tirosina-quinase que possui como alvos a proteína de fusão BCR-ABL, c-Kit, receptor alfa e beta do PDGF e a família Src das quinases. O dasatinibe é 100 vezes mais potente que o imatinibe, sendo indicado no tratamento da leucemia mieloide crônica e do linfoma linfoblástico agudo após falência do imatinibe. O dasatinibe causa alta taxa de edema periférico, e em apenas 2% dos casos ocorre arritmia e insuficiência cardíaca. Também foram relatados casos isolados de prolongamento do QT, derrame pericárdico e quilotorax (SESUMI et al. 2017).

NILOTINIBE

O nilotinibe é um inibidor de tirosina-quinase que tem como alvos a proteína de fusão BCR-ABL, c-Kit, e receptores alfa e beta do PDGF. É 30 vezes mais potente que o imatinibe e apresenta baixo perfil de toxicidade, sendo indicado como quimioterapia de segunda linha na leucemia mieloide crônica (CRAMPE et al. 2017). O efeito mais frequentemente descrito sobre o sistema cardiovascular é o prolongamento QT, presente em 1% a 4% dos casos (SHOPP et al. 2014).

SUNITINIBE

O sunitinibe é um inibidor de tirosina-quinase que possui como alvos o VEGFR 1-3, c-Kit, PDGFR α e β , RET, FLT-3 e CSF1R. É indicado no tratamento do câncer de células renais e em pacientes com tumores estromais gastrointestinais com falha terapêutica por imatinibe (KITAKAZE et al. 2016). Uma proporção considerável dos pacientes tratados com sunitinibe desenvolvem hipertensão, disfunção ventricular esquerda e isquemia miocárdica em um período médio de 30,5 meses após o início do tratamento (FORCE, KRAUSE, VAN ETTEN, 2007). A descontinuação ou redução na dose do sunitinibe promove melhora da FEVE, e a maior parte dos pacientes quando tratados novamente com sunitinibe não apresenta recorrência dos sintomas (NARAYAN et al. 2017).

SORAFENIBE

O sorafenibe é um inibidor de tirosina-quinase que tem como alvos VEGFR 2-3, c-Kit, PDGFR β , FLT-3, RAF1 e BRAF. A toxicidade cardiovascular está associada a inibição da RAF1, um membro da família RAF das quinases transdutoras de sinais intracelulares. O sorafenibe inibe duas quinases pró-apoptóticas, ASK1 e MST2, importantes na injúria pelo estresse oxidativo e apoptose dos cardiomiócitos. A

ocorrência de hipertensão é atribuída a inibição dos receptores de VEGF (CHEN, 2009). O sorafenibe causa síndrome coronariana aguda e infarto agudo do miocárdio. Hipertensão arterial sistêmica ocorre em 5% a 17% dos pacientes (IMRAN et al. 2016). Pacientes com carcinoma metastático de células renais tratados com sorafenibe ou sunitinibe podem apresentar eventos cardíacos significativos como arritmia sintomática, disfunção ventricular ou síndrome coronariana aguda (HUTSON et al. 2008).

LAPATINIBE

O lapatinibe é uma quinazolina oral que tem com o alvo as moléculas EGFR e ERBB2. O lapatinibe é utilizado no tratamento do câncer metastático de mama. Diferentemente do trastuzumabe, a cardiotoxicidade desse fármaco é um evento raro, com redução assintomática da FEVE em apenas 2,5% dos pacientes (MOREIRA, KAKLAMANI, 2010). Os efeitos adversos cardíacos aumentam na associação com trastuzumab (PICCART-GEBHART et al. 2016).

ERLOTINIBE E GEFITINIBE

O erlotinibe e o gefitinibe são inibidores de tirosina-quinase anti-EGFR ativos. São utilizados no tratamento de pacientes com câncer de pulmão e de pâncreas. Os pacientes com câncer que fazem uso do erlotinibe e gefitinibe podem apresentar prolongamento QT, distúrbios hidroeletrolíticos e ácido-básicos (MAK et al. 2015; KORASHY et al. 2016).

CONCLUSÃO

A cardiotoxicidade causada pelos quimioterápicos pode ocorrer no início, durante e depois do tratamento, levando a alterações cardíacas significativas, cujas manifestações clínicas podem indicar uma futura complicação como insuficiência cardíaca. Dessa forma, são essenciais para o cuidado adequado do paciente com câncer a identificação precoce do risco cardiovascular, a implementação de estratégias farmacológicas para redução de risco, o diagnóstico da alteração cardiovascular e instituição de terapêutica cardíaca para reversão da alteração cardíaca. Estas medidas reduzem o risco de mortalidade, melhoram a qualidade de vida e a sobrevida global do paciente sem comprometer o tratamento antitumoral.

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 SS, et al. Phase III Randomized study of 4 weeks of high-dose interferon- α -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-oncology prevention. *J Natl Cancer Inst.* v.102, n.1, p.14-25, 2010.
- AMRAOTKAR AR, et al. Rapid Extracorporeal membrane oxygenation overcomes fulminant myocarditis induced by 5 fluorouracil. *Tex Heart Inst J.* v.43, n.2, p.178-182, 2016.

- BARBEY JT, PEZZULLO JC, SOIGNET SL. Effect of arsenic trioxide on QT interval in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol.* v.21, n.19, p.3609-3615, 2003.
- BARR LA, et al. Imatinib activates pathological hypertrophy by altering myocyte calcium regulation. *Clin Transl Sci.* v.7, n.5, p.360-367, 2014.
- BATTELLI N, 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.* v.29, n.4, p.380-384, 2006.
- 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.
- BIYA J, et al. Consortium for detection and management of lung damage induced by bleomycin. *Bull Cancer.* v.103, n.7-8, p. 651-661, 2016.
- BLASIAK J. DNA-damaging anticancer drugs - a perspective for DNA repair-oriented therapy. *Curr Med Chem.* v.24, n.15, p.1488-1503, 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.
- CASINI S, et al. Tubulin polymerization modifies cardiac sodium channel expression and gating. *Cardiovasc Res.* v.85, n.4, p.691-700, 2009.
- CAVO M, et al. Deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy. *Blood.* v.100, n.6, p. 2272-273, 2002.
- CHEN MH, KERKELA R, FORCE T. Mechanisms of cardiac dysfunction associated with tyrosine kinase inhibitor cancer therapeutics. *Circulation.* v.118, n.1, p. 84-95, 2008.
- CHEN MH. Cardiac dysfunction induced by novel targeted anticancer therapy: an emerging issue. *Curr Cardiol Rep.* v.11, n.3, p.167-174, 2009.
- COLLEONI M, GIOBBIE-HURDER A. Benefits and adverse effects of endocrine therapy. *Ann Oncol.* v.21, Suppl.7, p. vii107-vii111, 2010.
- COSMAI L, et al. Renal toxicity of anticancer agents targeting vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors (VEGFRs). *J Nephrol,* v.30, n.2, p.171-180, 2016.
- CRAMPE M, et al. Chronic myeloid leukemia with a novel e8a1 BCR-ABL1 fusion: rapid molecular response with nilotinib. *Leuk Lymphoma.* v.58, n.9, p.1-6, 2017.
- 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 PM, MOORE MJ, TANNOCK IF. High risk of vascular events in patients with urothelial transitional cell carcinoma treated with cisplatin based chemotherapy. *J Urol.* v.160, n.6, p.2021-2024, 1998.
- DECHAPHUNKUL A, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with primary mediastinal germ cell tumors: 10-years' experience at a single institution with a bleomycin-containing regimen. *Oncol Res Treat.* v.39, n.11, p.688-694, 2016.
- DEEKEN JF, 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.
- DOLL DC, WEISS RB, ISSELL BF. Mitomycin: ten years after approval for marketing. *J Clin Oncol.* v.3, n.2, p.276-286, 1985.

- ESCOTO H, RINGEWALD J, KALPATTHI R. Etoposide-related cardiotoxicity in a child with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cardiol Young*. v.20, n.1, p.105-107, 2010.
- EWER MS, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol*. v.23, n.31, p.7820-726, 2005.
- 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.
- FORCE T, KOLAJA KL. Cardiotoxicity of kinase inhibitors: the prediction and translation of preclinical models to clinical outcomes. *Nat Rev Drug Discov*. v.10, n.2, p.111-126, 2011.
- FORCE T, KRAUSE DS, VAN ETEN RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer*. v.7, n.5, p. 332-344, 2007.
- FRIDRIK MA, et al. Cardiotoxicity with rituximab, cyclophosphamide, non-pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisolone compared to rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in frontline treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma: A randomised phase-III study from the Austrian Cancer Drug Therapy Working Group [Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie AGMT](NHL-14). *Eur J Cancer*. v.58, p.112-121, 2016.
- GEIGER S, et al. Anticancer therapy induced cardiotoxicity: review of the literature. *Anticancer Drugs*. v.21, n.6, p.578-590, 2010.
- GEMICI G, et al. Paclitaxel-induced ST-segment elevation. *Clin Cardiol*. v.32, n.6, p.E94-E96, 2007.
- GOLDSTEIN LJ, 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*. v.26, n.25, p.4092-4099, 2008.
- GROARKE JD, et al. Recognizing and managing left ventricular dysfunction associated with therapeutic inhibition of the vascular endothelial growth factor signaling pathway. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. v.16, n.9, p.335, 2014.
- GROS R, et al. Coronary spasm after an injection of vincristine. *Chemotherapy*. v.62, n.3, p.169-171, 2017.
- GULATI G, et al. Cancer and cardiovascular disease: the use of novel echocardiography measures to predict subsequent cardiotoxicity in breast cancer treated with anthracyclines and trastuzumab. *Curr Heart Fail Rep*. v.11, n.4, p.366-373, 2014.
- HASINOFF BB, et al. Mechanisms of action and reduced cardiotoxicity of pixantrone; a topoisomerase II targeting agent with cellular selectivity for the topoisomerase II α isoform. *J Pharmacol Exp Ther*. v.356. n.2, p.397-409, 2016.
- HOSPITAL MA, et al. FLT3 inhibitors: clinical potential in acute myeloid leukemia. *Oncotargets Ther*. v.10, p.607-615, 2017.
- HUTSON TE, 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 TF, et al. Heart failure associated with small molecule tyrosine kinase inhibitors. *Int J Cardiol*. v.206, p.110-111, 2016.

- KAMINENI P, et al. Cardiotoxicities of paclitaxel in African Americans. *J Natl Med Assoc.* v.95, n.10, p.977-981, 2003.
- 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.
- KHOSROW-KHAVAR F, et al. Cardiotoxicity of aromatase inhibitors and tamoxifen in post-menopausal women with breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol.* v.28, n.3, p.487-497, 2017.
- KITAKAZE M, et al. A Case of GIST of the stomach with long-term survival after multidisciplinary treatment, including four surgical resections of liver metastases. *Gan To Kagaku Ryoho.* v.43, n.12, p. 2237-2239, 2016.
- KORASHY HM, et al. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of gefitinib in vivo and in vitro rat cardiomyocyte: Role of apoptosis and oxidative stress. *Toxicol Lett.* v.252, p.50-56, 2016.
- KÜMLER I, TUXEN MK, NIELSEN DL. A systematic review of dual targeting in HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev.* v.40, n.2, p.259-270, 2014.
- KUSHNER BH, 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 ME, et al. Fluoropyrimidine-induced cardiotoxicity: Manifestations, mechanisms, and management. *Curr Oncol Rep.* v.18, n.6, p.35, 2016.
- LEONARD JP, et al. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol.* v.33, n.31, p.3635-3540, 2015.
- LORUSSO PM, et al. Trastuzumab emtansine: a unique antibody-drug conjugate in development for human epidermal growth factor receptor 2-positive cancer. *Clin Cancer Res.* v.17, n.20, p.6437-6447, 2011.
- LU H, JIANG Z. Advances in antiangiogenic treatment of small-cell lung cancer. *Oncotargets Ther.* v. 10, p.353-359, 2017.
- LUKE JJ, et al. Single dose denileukin diftitox does not enhance vaccine-induced T cell responses or effectively deplete Tregs in advanced melanoma: immune monitoring and clinical results of a randomized phase II trial. *J Immunother Cancer.* v.4, p.35, 2016 doi: 10.1186/s40425-016-0140-2.
- MADEDDU C, et al. Pathophysiology of cardiotoxicity induced by nonanthracycline chemotherapy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* v.17, Suppl 1 Special issue on Cardiotoxicity from Antiplastic Drugs and Cardioprotection, p.e12-e18, 2016.
- MAK IT, 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.
- MAŁKIEWICZ A, et al. Vascular endothelial growth factor polymorphism (-460 T/C) is related to hypertension-associated chronic kidney disease. *Clin Exp Hypertens.* v.38, n.5, p.469-475, 2016.
- MARALDO MV, et al. Cardiovascular disease after treatment for Hodgkin's lymphoma: an analysis of nine collaborative EORTC-LYSA trials. *Lancet Haematol.* v.2, n.11, p.e492-502, 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.
- MAVROUDIS D, et al. Dose-dense FEC followed by docetaxel versus docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy in women with HER2-negative, axillary lymph node-positive early breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Ann Oncol*. v.27, n.10, p.1873-1878, 2016.
- MCGOWAN JV, et al. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther*. v.31, n.1, p.63-75, 2017.
- MIYA T, et al. Bradycardia induced by irinotecan: a case report. *Jpn J Clin Oncol*. v.28, n.11, p.709-711, 1998.
- MORDENTE A, et al. New developments in anthracycline-induced cardiotoxicity. *Curr Med Chem*. v.16, p.1656-1672, 2009.
- 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.
- NAGY AC, 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.
- NARAYAN V et al. Prospective evaluation of sunitinib-induced cardiotoxicity in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. v.23, n.14, p.3601-3609, 2017.
- 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.
- OKWUOSA TM, ANZEVINO S, RAO R. Cardiovascular disease in cancer survivors. *Postgrad Med J* v.93, n.1096, p.82-90, 2017.
- ORLOWSKI RZ, et al. Phase I trial of the proteasome inhibitor PS-341 in patients with refractory hematologic malignancies. *J Clin Oncol*. v.20, n.22, p.4420-4427, 2002.
- PAI VB, NAHATA MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf*. v.22, n.4, p.263-302, 2000.
- PICCART-GEBHART M, et al. Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: Results from the randomized phase III adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial. *J Clin Oncol*. v.34, n.10, p.1034-1042, 2016.
- PIZZUTI L, et al. Neoadjuvant sequential docetaxel followed by high-dose epirubicin in combination with cyclophosphamide administered concurrently with trastuzumab. The DECT Trial. *J Cell Physiol*. v.231, n.11, p.2541-2547, 2016.
- RAJKUMAR SV. Thalidomide in newly diagnosed multiple myeloma and overview of experience in smoldering/indolent disease. *Semin Hematol*. v.40, Suppl.4, p.17-22, 2003.
- RODEGHIERO F, ELICE F. Thalidomide and thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb*. v.33, Suppl.1, p.15-18, 2003.
- ROWINSKY EK, et al. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol*. v.9, n.9, p.1704-1712, 1991.

- 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.
- SAAD ED, et al. Aromatase inhibitors in breast cancer: from metastatic disease to adjuvant treatment. *Rev Bras Cancerol*. v.48, n.4, p.555-567, 2002.
- SAIF MW, 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.
- SARID D, et al. Neoadjuvant treatment with paclitaxel and epirubicin in invasive breast cancer: a phase II study. *Clin Drug Investig*. v.26, n.12, p.691-701, 2006.
- SCHIMMEL KJ, 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.
- SCOTT K, et al. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 20;4:CD010816. doi: 10.1002/14651858.CD010816.pub2.
- SEIDMAN A, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. v.20, n.5, p.1215-1221, 2002.
- SENKUS E, JASSEM J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat Rev*. v.37, n.4, p.300-311, 2011.
- SESUMI Y, et al. Effect of dasatinib on EMT-mediated-mechanism of resistance against EGFR inhibitors in lung cancer cells. *Lung Cancer*. v.104, p.85-90, 2017.
- 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.
- SHIMOMURA Y, MARUOKA H, ISHIKAWA T. Marked response to imatinib mesylate in a patient with platelet-derived growth factor receptor beta-associated acute myeloid leukemia. *Int J Hematol*. v.105, n.5, p.697-701, 2017.
- SHOPP GM, et al. Liposomes ameliorate Crizotinib and Nilotinib-induced inhibition of the cardiac IKr channel and QTc prolongation. *Anticancer Res*. v.34, n.9, p.4733-4740, 2014.
- SIMONE V, et al. Targeting angiogenesis in biliary tract cancers: An open option. *Int J Mol Sci*. v.18, n.2, p.pii: E418. doi: 10.3390/ijms18020418, 2017.
- SOLIMANDO DA JR, WADDELL JA. Pentostatin, cyclophosphamide and rituximab (PCR) Regimen. *Hosp Pharm*. v.51, n.11, p.888-893, 2016.
- 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 EC, et al. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. CD005006, doi: 10.1002/14651858.CD005006.pub4, 2010.
- VARGA ZV, et al. Drug-induced mitochondrial dysfunction and cardiotoxicity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. v.309, n.9, p.H1453-1467, 2015.
- WALKER JR, SINGAL PK, JASSAL DS. The art of healing broken hearts in breast cancer patients: Trastuzumab and heart failure. *Exp Clin Cardiol*. v.14, n.3, p.e62e-67, 2009.
- WU AH. Cardiotoxic drugs: clinical monitoring and decision making. *Heart*. v.94, n.11, p.1503-1509, 2008.
- YEH ET, BICKFORD CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. v.53, n.24, p.2231-2247, 2009.
- YEH ET, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*. v.109, n.25, p.3122-3131, 2004.
- YOON HJ, et al. Chemotherapy-induced left ventricular dysfunction in patients with breast cancer. *J Breast Cancer*. v.19, n.4, p.402-409, 2016.
- ZENG Z, et al. Interleukin-2/anti-interleukin-2 immune complex attenuates cardiac remodeling after myocardial infarction through expansion of regulatory T cells. *J Immunol Res*. 2016:8493767. doi: 10.1155/2016/8493767, 2016.