

## QUIMIOTERAPIA E CARDIOTOXICIDADE

### CHEMOTHERAPY AND CARDIOTOXICITY

#### RESUMO

A evolução do tratamento oncológico resultou no desenvolvimento de fármacos altamente eficazes. No entanto, os efeitos colaterais da terapia antitumoral ainda são frequentes e, muitas vezes, limitantes. Entre os efeitos adversos possíveis, a cardiotoxicidade representa um grupo importante de manifestações, com impacto negativo a curto e longo prazo na evolução desses pacientes. Esses eventos podem ocorrer na ausência de fatores de risco de doença cardiovascular e sua evolução ainda não está totalmente esclarecida. Curiosamente, podem ser desencadeadas tanto por terapias sistêmicas convencionais quanto por novas terapias relacionadas com alvos moleculares específicos. As definições de cardiotoxicidade ainda são diversas e não há um consenso universal. Em linhas gerais, pode ser entendida como qualquer alteração da homeostase do sistema cardiovascular induzida pelo tratamento do câncer. O dano cardíaco pode apresentar-se por vasta gama de condições clínicas, como por exemplo, alterações metabólicas, hipertensão arterial sistêmica, síndromes coronarianas agudas, tromboembolismo arterial e venoso, arritmias, entre outros. Muitos destes eventos têm prognóstico pior que muitas neoplasias. Assim, o conhecimento dos efeitos adversos cardíacos do tratamento antineoplásico é de suma importância, e a avaliação cardiovascular do paciente com câncer é fundamental. O intuito desta revisão é apresentar de forma prática as drogas oncológicas com maior potencial cardiotoxíco e discutir de forma resumida seus principais efeitos cardiovasculares. Serão discutidas brevemente as definições, os mecanismos de agressão cardíaca e as manifestações clínicas principais, além da evolução e manejo inicial.

**Descritores:** Cardiotoxicidade; Quimioterapia; Toxicidade de drogas; Disfunção ventricular; Doenças cardiovasculares.

#### ABSTRACT

*The evolution of oncological treatment has resulted in the development of highly effective drugs. However, the side effects of antineoplastic therapy are still frequent, and often limiting. Among the possible adverse effects, cardiotoxicity represents an important group of manifestations, with negative impact on the clinical development of these patients in the short and long terms. These events can occur in the absence of risk factors for cardiovascular disease, and their clinical course is still not fully clarified. Interestingly, they can be triggered by both conventional systemic therapies and by new therapies with specific molecular targets. There are several definitions of cardiotoxicity, and there is no universal consensus. In general terms, it can be understood as any modification of cardiovascular system homeostasis induced by cancer treatment. Cardiac damage can present as a wide range of clinical conditions, such as metabolic changes, systemic arterial hypertension, acute coronary syndromes, arterial and venous thromboembolism, and arrhythmias, among others. Many of these events have a worse prognosis than many neoplasms. Thus, the knowledge of the adverse cardiac effects of antineoplastic treatment is of paramount importance, and the cardiovascular evaluation of the cancer patient is essential. The purpose of this review is to offer a practical presentation of oncological drugs with greater cardiotoxic potential, and to summarize its main cardiovascular effects. The definitions, mechanisms of cardiac aggression, and main clinical manifestations will be briefly discussed, as well as the clinical course and initial management.*

**Descriptors:** Cardiotoxicity; Chemotherapy; Drug toxicity; Ventricular dysfunction; Cardiovascular disease.

Carolina Maria Pinto  
Domingues Carvalho Silva<sup>1</sup>  
Giovanni Henrique Pinto<sup>1,2</sup>  
Marília Harumi Higuchi  
dos Santos<sup>1,3</sup>

1. Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESP, São Paulo, SP, Brasil.
2. Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.
3. Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:  
Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESP - Av. Dr. Arnaldo, 251, 10º andar - Cerqueira César, São Paulo - SP, 01246-000, Brasil.  
giovannihpinto@gmail.com

Recebido em 08/08/2017,  
Aceito em 26/09/2017

## INTRODUÇÃO

A cardiotoxicidade relacionada ao tratamento oncológico deve ser entendida como qualquer alteração da homeostase do sistema cardiovascular induzida pelo tratamento anti-neoplásico. Embora a cardiomiopatia induzida por quimioterápicos seja a entidade mais reconhecida e discutida neste contexto, uma vasta gama de condições cardiológicas também pode ocorrer como efeito adverso destas drogas, como por exemplo, alterações metabólicas, hipertensão arterial sistêmica, síndromes coronarianas agudas, tromboembolismo arterial e venoso, arritmias, entre outros.<sup>1</sup>

As definições e pontos de corte para a maior parte destas condições seguem as diretrizes vigentes. No entanto, a cardiomiopatia por quimioterápicos apresenta definições diversas e ainda não é consensual. Atualmente, a definição mais aceita foi proposta pela sociedade europeia de cardiologia e considera disfunção ventricular após quimioterapia a associação de dois fatores: 1. Queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) acima de 10 pontos percentuais em relação ao basal; e 2. Valor absoluto da FEVE < 50%.<sup>2</sup>

O intuito desta revisão é apresentar de forma prática as drogas oncológicas com maior potencial cardiotoxicógeno e discutir de forma resumida seus principais efeitos cardiovasculares.

## ANTRACICLINAS

As antraciclina (por exemplo, doxorubicina, daunorubicina, epirubicina e idarubicina) são uma classe de quimioterápicos altamente eficazes e amplamente utilizados no tratamento de diversas neoplasias, sólidas e hematológicas.

O mecanismo de ação dessas drogas está relacionado a basicamente três vias: 1. Alternância intra-DNA prejudicando a síntese proteica; 2. Produção de radicais livres de oxigênio com dano ao DNA; 3. Dano aos mecanismos de reparo por meio da inibição da topoisomerase II, enzima envolvida na transcrição e replicação do DNA. Essa enzima possui duas isoformas: Top2- $\alpha$ , presente em células que se multiplicam rapidamente; e Top 2- $\beta$ , expressa em células quiescentes, tais como os cardiomiócitos. Uma das teorias sobre o mecanismo da cardiotoxicidade por antracíclicos é a ligação destas drogas de forma irreversível a top 2- $\beta$  das células cardíacas, levando a apoptose celular.<sup>3-5</sup>

A cardiotoxicidade por antracíclicos é a mais comumente encontrada na prática clínica, pois estes agentes são amplamente utilizados para uma série de neoplasias e possuem alto potencial de dano cardíaco.<sup>2</sup> Os fatores associados a sua ocorrência são: presença de fatores de risco para doença cardiovascular, dose cumulativa de antraciclina, regime de infusão, uso concomitante de outras drogas (especialmente ciclofosfamida, paclitaxel, trastuzumabe), irradiação mediastinal e extremos de idade (crianças e idosos).<sup>6</sup> Apesar dos estudos mais recentes sugerirem que qualquer dose de doxorubicina pode ocasionar injúria miocárdica, ainda consideramos como dose de risco para disfunção sistólica dose cumulativa > 400mg/m<sup>2</sup> para pacientes sem cardiopatia basal e > 240mg/m<sup>2</sup> para pacientes com cardiopatia de base.<sup>2,7</sup> Os outros antracíclicos possuem doses de risco específicas, por exemplo epirubicina 900mg/m<sup>2</sup> e daunorubicina 800mg/m<sup>2</sup>.<sup>2</sup>

Embora a classificação da cardiotoxicidade por antraciclina seja controversa (pois alguns estudos sugerem tratar-se

do mesmo fenômeno em momentos clínicos diferentes),<sup>7-9</sup> podemos classificá-la como:<sup>2</sup>

**Aguda:** rara (inferior a 1% dos casos) e geralmente reversível. Manifesta-se principalmente por arritmias supraventriculares logo após a infusão da droga.

**Sub-aguda:** com incidência de 1,6% – 2,1% dos casos, é caracterizada pela disfunção ventricular que desenvolve-se durante o tratamento e geralmente é irreversível.

**Tardia:** forma mais frequente, com incidência de 1,6% – 5% e comumente irreversível. As primeiras manifestações ocorrem no primeiro ano de tratamento e os sintomas mais pronunciados ocorrem no 7º ano após o tratamento, o que justificaria a hipótese de um fenômeno único.<sup>8</sup>

Não existem estratégias comprovadas para diferenciação da disfunção cardíaca ainda reversível daquela já em fase progressiva. No entanto, elevação de biomarcadores (troponina de alta sensibilidade T ou I e pró-BNP) e seguimento ecocardiográfico seriado podem identificar pacientes com maior risco a longo prazo.<sup>10</sup> O ecocardiograma strain pelo speckle tracking é ferramenta promissora neste contexto.

O manejo destes pacientes, principalmente os que possuem doença cardíaca basal, necessitam atenção especial. Para pacientes de baixo risco, estudos sugerem o monitoramento com biomarcadores ao final de cada ciclo e avaliação ecocardiográfica a cada três meses durante o tratamento. Para aqueles com alto risco, recomenda-se biomarcadores e avaliação ecocardiográfica após cada ciclo. Uma vez identificada disfunção ventricular sistólica significativa ou surgimento de doença valvar, o caso deve ser discutido com a equipe de oncologia e considerado tanto opções terapêuticas com esquemas sem antracíclicos, quanto o início de medidas de cardioproteção.

A detecção precoce e tratamento com medicamentos para a IC (beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina - IECA e quando indicado, espironolactona) frequentemente resulta em boa recuperação funcional.<sup>10</sup> Por outro lado, aqueles pacientes diagnosticados após o início da disfunção cardíaca e insuficiência cardíaca manifesta, frequentemente tem manejo mais difícil sem melhora relevante na qualidade de vida.

## TERAPIAS ANTI-HER

Os agentes anti-HER compõem uma classe de drogas-alvo que inibem de forma específica os receptores HER2, relacionados a progressão do câncer de mama. Os receptores HER são proteínas transmembranas que se ligam a fatores de crescimento, tornando-se capazes de transduzir sinais intracelulares que regulam o crescimento e sobrevivência da célula tumoral.<sup>11</sup> Assim, possuem efeito decisivo na progressão neoplásica. O advento dos agentes anti-HER mudou drasticamente o prognóstico do câncer de mama HER2 positivo, revolucionando o tratamento da doença metastática. Posteriormente, estes agentes tiveram indicação expandida para cenários mais iniciais da doença.

A observação da ocorrência de disfunção ventricular com o uso destas drogas levou a descoberta e entendimento do papel da sinalização HER para manutenção da homeostase cardíaca. Nos cardiomiócitos, a dimerização do receptor HER mediada pela neuregulina ativa vias de sinalização

relacionadas ao crescimento e sobrevivência dos miócitos.<sup>12</sup> Assim, o bloqueio desta via gera quebra na homeostase cardíaca por comprometimento dos mecanismos de reparo. Esta via de sinalização também parece influenciar o tônus vascular, sendo observada hipertensão e taquicardia nos pacientes tratados com estes agentes.<sup>13</sup> A longo prazo, este mecanismo pode contribuir para a disfunção ventricular relacionada a estas drogas.

A principal forma da cardiotoxicidade relacionada aos agentes anti-HER é a disfunção ventricular. Esta pode ocorrer como queda assintomática da fração de ejeção (mais frequente) ou de forma sintomática, com apresentação clínica de insuficiência cardíaca congestiva (menos frequente).<sup>14</sup>

O primeiro e mais conhecido agente anti-HER utilizado é o trastuzumabe, que é um anticorpo monoclonal que bloqueia o receptor HER2. Novas terapias anti-HER incluem o lapatinibe, pertuzumabe, ado-trastuzumabe emtansina (T-DM1), neratinibe e afatinibe. O trastuzumabe ainda é o agente anti-HER com maior potencial cardiotoxicidade, pois até o momento, dados dos estudos com novas terapias mostram menores taxas de eventos cardiovasculares.<sup>15</sup> A associação trastuzumabe + pertuzumabe não parece aumentar o risco de eventos quando comparada ao trastuzumabe isolado.<sup>16</sup>

A Tabela 1 resume os agentes anti-HER:<sup>2</sup>

O dano cardíaco pela terapia anti-HER é considerado funcional, sem lesão estrutural miocitária associada. Em geral observa-se queda assintomática da fração de ejeção (FE) detectada por exames de monitoramento periódico, e frequentemente há recuperação após suspensão da droga.<sup>17</sup> Por tratar-se de dano funcional e potencialmente reversível, neste cenário específico, pode ser tolerada queda da FE para valores absolutos de até 40% para suspensão do tratamento.<sup>18</sup> Tal situação é especialmente importante em pacientes com benefício oncológico inequívoco com a droga, sem outras opções terapêuticas razoáveis, portadoras de bom status performance e assintomáticas do ponto de vista cardiovascular.

O monitoramento periódico da FE é controverso, mas em geral recomenda-se avaliação da FE trimestral principalmente nos primeiros seis meses, sendo possível considerar espaçamento após este período caso não seja detectado dano inicial.

### Manejo da cardiotoxicidade por terapias anti-HER

O manejo da cardiotoxicidade anti-HER ainda é controverso. Diretrizes recentes vem tentando padronizar o seguimento destes pacientes, e embora apresentem algumas diferenças, no geral são concordantes com os as recomendações sumarizadas a seguir.

Na presença de sintomas de IC, independentemente da magnitude da queda da FE, recomenda-se suspensão

temporária da droga, início de tratamento medicamentoso para insuficiência cardíaca (IC) (com IECA e beta bloqueadores (BBloq) se tolerados) e reavaliação em três semanas a um mês.<sup>1,2,19,20</sup> Se houver recuperação da FE, é indicado retornar o tratamento anti-HER com manutenção das medicações cardioprotetoras.<sup>1,2,19,20</sup> Caso não haja recuperação da FE, a re-introdução da terapêutica anti-HER é questionável e deve ser decidida caso a caso pesando o risco x benefício diante do prognóstico oncológico e outras opções terapêuticas.

Nos casos de queda FE assintomática com valores absolutos > 40%, considera-se manter terapia anti-HER com tratamento com IECA e BBloq, especialmente se queda FE < 10 pontos percentuais em relação ao basal (alguns autores sugerem até 15 pontos).<sup>9-12</sup> Nas situações com valor absoluto da FE < 40% ou queda de mais de 10-15 pontos percentuais em relação ao basal, deve-se considerar suspensão temporária com reavaliação em três semanas a um mês.<sup>9-12</sup>

Em algumas situações não será observada recuperação da FE, especialmente em pacientes previamente submetidos à antracíclicos. Nestes casos, parece haver dano prévio subclínico relacionado ao antracíclico, que foi descompensado após perda de mecanismos de reparo com o tratamento anti-HER sequencial. Neste cenário, o tratamento com IECA e BBloq deve ser mantido de forma contínua, e não há previsibilidade sobre a recuperação da FE.

### FLUOROPYRIMIDINAS

Essa classe é representada por duas drogas: 5-fluorouracil (5-FU) e a capecitabina, sua pró-droga administrada por via oral. São agentes quimioterápicos antimetabólitos amplamente utilizados no tratamento de neoplasias gastrointestinais, pancreáticas, mama, bexiga e próstata. Atuam interrompendo o ciclo celular de células neoplásicas por meio da interferência na síntese de DNA (através da enzima timidilato sintase) e induzindo a apoptose.<sup>21</sup>

A incidência da cardiotoxicidade por essas drogas é muito variável, variando de 1,2% até 18%. Esta variação se deve aos diferentes critérios de cardiotoxicidade adotados e aos diferentes esquemas e doses de administração considerados.<sup>22</sup>

As principais manifestações encontradas são angina, síndromes coronarianas agudas, arritmias e insuficiência cardíaca.<sup>22,23</sup>

Embora não seja a manifestação mais frequente relacionada às fluoropirimidinas, a síndrome coronária aguda é o evento mais temido. Está relacionada principalmente ao 5-FU, com fisiopatologia ainda não bem elucidada. A hipótese mais aceita é a indução de vasoespasmo coronário decorrente de um possível dano direto do 5-FU ao endotélio coronariano. Adicionalmente, haveria promoção de um estado de hipercoagulabilidade, resultando em estado pro-trombótico.<sup>21,22</sup> Assim, a associação destes fatores induzira a isquemia miocárdica.

Tabela 1. Principais drogas anti-HER e respectivas incidências de cardiotoxicidade.

Droga	Característica principal	Incidência de CTX
Trastuzumabe	Anticorpo monoclonal anti receptor HER2	2,1% - 26%
Pertuzumabe	Combate a resistência ao trastuzumabe pela formação de heterodímeros HER	4,5 - 14,5%
T-DM1 (Ado-trastuzumabe emtansina)	Conjugado de anticorpo monoclonal e emtansina; promove entrega da droga preferencialmente em células tumorais	0,2 - 1,7%
Lapatinibe	ITK anti-HER <sup>2</sup> e anti EGF	0,2% - 1,4%

Legenda: CTX: cardiotoxicidade; ITK: inibidor de tirosina kinase; EGF: fator de crescimento epidérmico.

Sabe-se que o vasoespasmó induzido por 5-FU é dose dependente e a incidência de cardiotoxicidade difere significativamente entre a infusão contínua *versus* bolus. A infusão contínua em quatro-cinco dias tem sido preferida devido sua eficácia. Porém, estudos recentes sugerem um aumento na incidência de cardiotoxicidade com esta estratégia.<sup>22,23</sup> O uso associado de platinas (cisplatina, carboplatina) também é descrito como fator de risco para cardiotoxicidade.<sup>23</sup>

Alguns estudos sugerem aumento do risco de dano cardíaco em pacientes com cardiopatia conhecida, enquanto outros sugerem baixa incidência a despeito de história previa.<sup>23</sup> Por outro lado, fatores de risco conhecidos para doença isquêmica cardíaca (hipertensão, dislipidemia, diabetes mellitus, obesidade, tabagismo e antecedente familiar de doença cardiovascular), não foram associados com cardiotoxicidade por 5-FU.

O sintoma mais comum do dano cardíaco relacionado ao 5-FU é a dor torácica, que pode ocorrer de 3h até dois a cinco dias após a administração da droga. Em geral é associada a alterações eletrocardiográficas, comportando-se como uma síndrome coronariana aguda. Nestes casos, a infusão do 5-FU deve ser interrompida imediatamente. Na presença de alterações dinâmicas do segmento ST (elevações/depressões), instabilidade clínica ou marcadores positivos, deve ser considerada a indicação de investigação invasiva com cineangiogramia e considerar antiagregação plaquetária.

A reexposição ao 5-FU em pacientes que já apresentaram sinais de cardiotoxicidade é controversa.<sup>22,23</sup> Em algumas situações, a substituição para infusão em bolus já é suficiente para uma boa tolerância ao tratamento. Outra alternativa é a redução de dose. Pode ser utilizado um pré- tratamento com nitratos (preferencialmente via oral) e bloqueadores de canal de cálcio não diidropiridínicos (verapamil e diltiazem por exemplo), mantendo-se o uso durante a infusão. A monitorização cardíaca com o paciente internado durante a reexposição é mandatória nesses casos. Nos eventos graves, como infarto agudo do miocárdio, a reexposição não é recomendada.

## TAXANOS

Os taxanos são drogas anti-neoplásicas que atuam como agentes antimicrotúbulos ao promoverem a polimerização da tubulina. Deste modo, levam ao desenvolvimento de microtúbulos disfuncionais, interferindo na mitose e causando falha da divisão celular. As drogas mais utilizadas dessa classe de agentes são o Paclitaxel e o Docetaxel, e são utilizadas em tumores sólidos como câncer de mama, ovário e de pulmão não pequenas células.<sup>1</sup>

A cardiotoxicidade destas drogas se manifesta principalmente como arritmias (extra-sístoles ventriculares e taquicardia ventricular, além de menos frequentemente bloqueios de condução - que variam de primeiro grau até bloqueio atrioventricular total). Aproximadamente 30% dos pacientes que recebem paclitaxel apresentam bradicardia sinusal assintomática e sem importância clínica.<sup>7</sup> Isquemia cardíaca é relatada, porém rara, sendo evidenciada como eventos isolados em alguns estudos.<sup>24</sup> Os sintomas na maioria das vezes são resolvidos com a descontinuação da terapia.

É importante lembrar que os taxanos combinados com antraciclina aumentam a incidência de cardiotoxicidade, que ocorre em doses cumulativas mais baixas do que

quando comparadas com antraciclina utilizadas isoladamente.<sup>2,7</sup> Isto ocorre porque os taxanos aumentam os níveis plasmáticos de doxorubicina e promovem a formação de um metabólito alcoólico tóxico no cardiomiócito, o dexarubicinol.<sup>24</sup> A infusão mais lenta ou intervalos crescentes entre o paclitaxel e a doxorubicina podem atenuar a cardiotoxicidade neste situação.

Nos casos de insuficiência cardíaca prévia, a recomendação é tratar os pacientes em regime otimizado para IC antes de iniciar a quimioterapia, não havendo contra-indicação aos taxanos neste contexto.<sup>2,25</sup>

## INIBIDORES DE TIROSINA KINASE

As tirosina kinases (TK) são proteínas envolvidas na transdução de sinais intracelulares, e estão relacionadas a processos centrais do ciclo celular: expressão gênica, diferenciação, divisão, sobrevivência, apoptose, entre outros.<sup>26</sup> Deste modo, são proteínas fisiológicas envolvidas em vias de sinalização das células normais. Entretanto, as TK também podem estar relacionadas à carcinogênese na presença de mutação ou superexpressão de certos componentes das seqüências de reações enzimáticas envolvidas.

Os inibidores de tirosina kinase (ITK) são drogas anti-neoplásicas que agem em alvos moleculares específicos (as TK) relacionados a sobrevivência de células tumorais.<sup>27</sup> Podem apresentar maior ou menor especificidade de alvos terapêuticos e podem também agir em alvos não relacionados a eficácia anti-tumoral. Por este motivo, possuem potencial para desencadear efeitos adversos em inúmeros alvos, incluindo o sistema cardiovascular.

A etiologia do dano cardíaco relacionado aos ITK não está totalmente esclarecida, e parece contar com mecanismo de lesão miocitária mista: estrutural (por meio de destruição da arquitetura das mitocôndrias e das miofibrilas) e funcional (por meio da redução da capacidade energética e inibição do acoplamento excitação-contração).<sup>28</sup> Por este motivo, possui potencial de reversibilidade incerto.

A fisiopatologia da cardiotoxicidade relacionada aos ITK possui dois modelos clássicos descritos:

Toxicidade alvo-relacionada ("*on-target*"): resulta da ação do ITK em seu alvo molecular primário. Nesta situação, o alvo molecular inibido exerce papel chave na proliferação tumoral, mas também participa de vias de sobrevivência de cardiomiócitos. O Imatinibe é o principal exemplo deste protótipo, e age na via de sinalização da mutação BCR-ABL (inibindo os clones mutados). No entanto, o bloqueio da sinalização ABL no coração induz danos ao retículo endoplasmático por mecanismos ainda não totalmente esclarecidos.<sup>28-30</sup>

Toxicidade extra-alvo ("*off-target*"): resulta da ação do ITK em outros alvos que não estão relacionados à sua atividade anti tumoral (mas que estão envolvidos em mecanismos de preservação dos cardiomiócitos). Ocorre com frequência nos inibidores multi alvo ou multi kinases, cujo exemplo principal é o Sunitinibe. Além de sua ação anti tumoral obtida com os alvos principais c-KIT, PDGFR, VEGFR, o Sunitinibe pode levar a dano cardíaco por sua ação de inibição da kinase S6 ribossomal (RSK), aumento da atividade do EEF2 (fator de alongação eucariótico 2), inibição da via da proteína kinase ativadora de AMP, etc, resultando em hipertrofia, disfunção ventricular e morte de cardiomiócitos.<sup>28-30</sup>

A incidência da cardiotoxicidade por ITK é pouco previsível e possui formas de apresentação diversas, constituindo entidade bastante heterogênea.

Os principais ITK utilizados na prática clínica e seus respectivos efeitos adversos cardiológicos são resumidos na Tabela 2.

Segue breve descrição das principais manifestações cardiotoxícas dos ITK:

**Prolongamento do intervalo QT:** efeito adverso conhecido e comum a todos os ITK, embora ocorra com frequência e intensidade variáveis a depender do inibidor em questão. Também não possui etiologia completamente esclarecida, mas parece estar relacionado a inibição das vias de sinalização dos canais iônicos, levando a aumento e prolongamento do potencial de ação.<sup>31</sup> Mais comum com o Vandetanibe e Lapatinibe. Relacionado ao risco aumentado de Torsades de Pointes, especialmente quando intervalo QT excede 500mseg com aumento > 60-100 mseg em relação a seu valor basal.<sup>32</sup> Em geral apresenta boa resposta ao ajuste de dose do ITK.

**Disfunção ventricular:** é o efeito mais temido da terapêutica ITK, relacionado à ação anti-VEGF e anti-PDGF, gerando comprometimento do metabolismo energético dos cardiomiócitos e comprometimento dos mecanismos de proteção cardíacos.<sup>33</sup> Apresenta reversibilidade incerta e incidência na prática clínica mais baixa que aquela sugerida por estudos clínicos não desenhados para este desfecho.<sup>34</sup> O manejo medicamentoso da IC nestes casos segue as diretrizes vigentes.

**Hipertensão arterial:** é o efeito adverso cardiológico mais frequente dos ITK, relacionado à ação anti-VEGF destas drogas.<sup>35</sup> Ocorre em graus variados e apresenta caráter reversível com a suspensão do inibidor.<sup>35</sup> No geral apresenta boa resposta ao tratamento anti-hipertensivo, permitindo a manutenção da terapêutica ITK.

**Toxicidade vascular:** principal efeito adverso dos ITK com ação anti-BCR-ABL utilizados para leucemia mieloide

crônica, notadamente as drogas de segunda e terceira geração tais como o Nilotinibe e Ponatinibe.<sup>36</sup> A toxicidade vascular relacionada aos ITK pode se manifestar como doença arterial coronária, doença cerebrovascular, insuficiência arterial periférica, eventos trombóticos arteriais e venosos.<sup>37</sup> O mecanismo destes efeitos ainda não é bem elucidado. Acredita-se que resultem da piora do perfil metabólico em pacientes já com risco CV aumentado prévio ao tratamento com ITK, associado ao estado pró-trombótico e pró-inflamatório próprio da neoplasia.<sup>38</sup> Neste contexto, recomenda-se que todos os pacientes expostos a estes inibidores tenham controle agressivo dos fatores de risco para DCV e mudança de estilo de vida. Não há evidências suficientes que suportem o uso profilático de AAS e estatinas nesta população, assim recomenda-se o cálculo do risco CV pré-tratamento e intervenções guiadas pelo risco conforme diretrizes.

## TERAPIA ANTI-ANDROGÊNICA

A terapia anti-androgênica (TAA) é a terapia sistêmica primária para o câncer de próstata localmente avançado e metastático; cerca de 50% dos pacientes recebe essa terapia em algum ponto do tratamento.<sup>39</sup> Vários estudos observacionais sugerem relação entre a TAA e aumento de eventos CV.<sup>40</sup>

Em 2010, a *American Heart Association* publicou uma declaração atentando para a possível associação entre TAA e eventos cardiovasculares adversos.<sup>41</sup> Mais recentemente, as diretrizes acerca do cuidado de sobreviventes de câncer de próstata liberados pela ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) reforçam a avaliação e rastreamento de fatores de risco cardiovasculares em homens que recebem TAA.<sup>42</sup>

Grande parte dos efeitos da TAA sobre o sistema cardiovascular parecem ocorrer por modificações indiretas sobre os fatores de risco cardiovascular, levando a um estado metabólico similar a síndrome metabólica. Essas alterações

Tabela 2. ITK mais comumente associados cardiotoxicidade com respectivos alvos terapêuticos, indicações e efeitos mais comuns no sistema cardiovascular.

Droga	Alvo terapêutico principal	Indicação principal	Efeito cardiotoxíco mais comum	Frequência
Gefitinibe	HER1	CPNPC	Sem efeitos relevantes	NA
Lapatinibe	HER1/2	Câncer de mama HER2+	Prolongamento QT	Frequente
Vandetanibe	VEGFR, HER1	Câncer de tireóide	Prolongamento QT, HAS	Frequentes
Sunitinibe	c-KIT, PDGFR, VEGFR	GIST, CCR, PNET	Disfunção VE, HAS	Moderada
Sorafenibe	c-KIT, PDGFR, VEGFR,	HCC, CCR	Disfunção VE HAS	Raro Frequente
Pazopanibe	c-KIT, PDGFR, VEGFR	CCR	Disfunção VE HAS	Raro Frequente
Erlotinibe	HER1	CPNPC, cancer pâncreas	TEV	Moderada
Imatinibe	c-KIT, BCR-ABL, PDGFR	GIST, LMC	Disfunção VE	Raro
Dasatinibe	BCR-ABL	LMC	Derrame pleural	Frequente
Nilotinibe	BCR-ABL	LMC	Toxicidade vascular	Frequente
Ponatinibe	BCR-ABL	LMC	Toxicidade vascular, HAS	Frequente

Legenda: c-KIT: receptor do fator de células tronco; BCR-ABL: translocação entre os cromossomos 9 e 22; PDGFR: fator de crescimento derivado de plaquetas; VEGFR: fator de crescimento do endotélio vascular; HER: fator de crescimento epidérmico; GIST: tumor do estroma gastrointestinal; LMC: leucemia mieloide crônica; CCR: carcinoma de células renais; PNET: tumor neuroendócrino de pâncreas; HCC: hepatocarcinoma; CPNPC: carcinoma de pulmão não pequenas células; Disfunção VE: disfunção ventricular esquerda; HAS: hipertensão arterial sistêmica; TEV: tromboembolismo venoso. Adaptado de: Manual de condutas em cardio-oncologia, editora Atheneu (*in press*).

podem acelerar a aterosclerose sistêmica e predispor a doença arterial coronária. A TAA também tem sido associada com aumento de eventos trombóticos tanto arteriais como venosos, incluindo trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, e acidente vascular cerebral.

Estes estudos baseiam-se essencialmente em drogas agonistas de GnRH como leuprolide e goserelina. É válido notar que parece haver diferenças entre os agonistas e antagonistas de GnRH e risco cardiovascular. Os antagonistas de GnRH suprimem ambos os hormônios LH e FSH, em oposição aos agonistas de GnRH que suprimem primariamente o LH. Essa influência pode influenciar o modo como essas moléculas afetam a função endotelial, o metabolismo lipídico, e o acúmulo de gordura.

Por exemplo, em homens com doença cardiovascular pré-existente o risco de eventos cardíacos é duas vezes maior nos tratados com agonistas de GnRH em comparação com os indivíduos tratados com antagonistas de GnRH.

## FISIOPATOLOGIA

Após a síntese nos testículos, os andrógenos (primariamente testosterona) circulam no soro e ativam o receptor androgênico nos tecidos alvo, incluindo tecido muscular, adiposo e células de câncer de próstata. Após a ativação pelo seu ligante, o receptor de andrógeno induz vários genes participantes da resposta androgênica, que dirigem, entre outras coisas, o crescimento do câncer de próstata. Assim, o objetivo principal da TAA no tratamento do câncer de próstata é reduzir a testosterona sérica para níveis abaixo de 50 ng/dl, reduzindo esta ativação androgênica nas células neoplásicas.

A TAA pode ser obtida através da castração cirúrgica ou farmacológica, orquiectomias bilaterais ou tratamento com agonistas ou antagonistas do GnRH.

Os anti-androgênicos (goserelina, leuprolide, bicalutamida, flutamida, estradiol, entre outros) trabalham no nível das células de câncer de próstata para bloquearem diretamente a ativação do receptor androgênico e podem ser utilizados para aumentar a efetividade da supressão de ativação do receptor androgênico pelo agonista ou antagonista de GnRH.

Os efeitos da TAA sobre o sistema CV são causados em grande parte por modificações indiretas nos fatores de risco CV. A maior parte dos dados, derivados predominantemente dos agonistas de GnRH (ex. leuprolide, goserelina) demonstram associação entre TAA e aumento dos níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicérides, aumento da porcentagem de gordura corporal e redução na massa magra, bem como aumento da resistência à insulina e menor tolerância a glicose, conferindo um estado semelhante a síndrome metabólica. Os efeitos da TAA sobre os parâmetros de risco CV são principalmente: redução da contratilidade cardíaca, ativação das células T e desestabilização da capa fibrosa / ruptura de placa, espessamento da parede arterial, dislipidemia, aumento da obesidade visceral, estado pró-trombótico, síndrome metabólica.

Interessantemente, parece haver diferenças entre os agonistas e antagonistas em termos de risco CV. Os antagonistas suprimem tanto o LH como o hormônio foliculo estimulante (FSH), em oposição aos agonistas de GnRH, que suprimem primariamente o LH. Isso pode influenciar como

essas moléculas afetam a função endotelial, o metabolismo lipídico, e o acúmulo de gordura.

Em homens com doença CV pré-existente, o risco de eventos cardíacos foi duas vezes maior nos homens tratados com agonistas do GnRH do que em homens tratados com antagonistas de GnRH.<sup>43</sup>

Apesar dos efeitos adversos conhecidos sobre os fatores de risco CV e possível associação entre a exposição a TAA e aumento da morbidade CV, nenhum estudo prospectivo estabeleceu definitivamente que a exposição a TAA aumenta o risco de DCV ou mortalidade CV.<sup>40</sup>

O cardiologista deve buscar ativamente o controle de fatores de risco cardiovasculares em pacientes em uso de TAA, visto que a doença cardiovascular é uma das principais causas de morbidade e mortalidade nessa população.

## IMUNOTERAPIA

Após mapear os mecanismos moleculares do reconhecimento de antígenos pela célula T, o imunologista James P. Allison hipotetizou que o bloqueio de reguladores imunes negativos (pontos de controle ou *checkpoints*) forneceria ao sistema imune humano o poder para combater o câncer.<sup>44</sup> O teste dessa hipótese levou ao desenvolvimento de uma nova geração de agentes ativos para o tratamento oncológico.

Apesar dos importantes benefícios clínicos, a inibição de pontos de controle está associada a um espectro único de efeitos colaterais denominados eventos adversos imuno-relacionados. Estes incluem eventos inflamatórios dermatológicos, gastrointestinais, hepáticos, endócrinos, e alguns outros menos comuns. Os eventos adversos imuno-relacionados parecem associar-se com a ampliação da resposta imunológica geral.<sup>45</sup>

A cardiotoxicidade pode ocorrer na ausência de fatores de risco cardíacos significativos e pode estar associada com miosite bem como outros eventos adversos imuno-mediados. O tempo de início é variável, mas miocardite fatal foi reportada após dose única de tratamento combinado de nivolumabe com ipilimumabe.<sup>46</sup> Em estudos de farmacovigilância, a incidência de miocardite foi maior em pacientes tratados com a combinação de nivolumabe com ipilimumabe em comparação com nivolumabe isolado. (0,27 versus 0,06 %)

A imunoterapia com inibição de mediadores de pontos de controle do sistema imune, tais como o antígeno associado aos linfócitos T citotóxicos 4 (*cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 / CTLA-4*) e a proteína de programação de morte celular 1 (*programmed cell death protein-1 / PD-1*), atingiu notáveis desfechos clínicos em várias malignidades tais como melanoma avançado e está sendo rapidamente explorada como terapêutica para outras neoplasias.

O tratamento está associado com eventos adversos imuno-relacionados que são usualmente transitórios, mas ocasionalmente podem ser graves e fatais. Os mais importantes eventos adversos imuno-relacionados são dermatológicos, gastrointestinais com diarreia e colite, hepatotoxicidade, e endocrinopatias.

A cardiotoxicidade é rara, mas pode ocorrer de forma grave e fatal, sobretudo com a combinação de terapias. A rápida identificação de eventos adversos imuno mediados, bem como início de prontidão de imunossupressão local ou sistêmica pode melhorar os desfechos clínicos.

Em geral, o tratamento de eventos moderados a graves imuno-mediados requer a interrupção do uso do inibidor e o uso de imunossupressão com corticóides. O tratamento é baseado na gravidade da toxicidade. Em casos refratários a corticoterapia em altas doses, pode ser necessária a associação de outras classes de imunossupressores.

Em casos de cardiotoxicidade com miocardite fulminante, os sintomas podem progredir apesar de terapia imunossupressora agressiva. Assim, a transferência para uma unidade cardiológica crítica ou de insuficiência cardíaca avançada deve ser considerada para pacientes com elevação de troponina ou distúrbios de ritmo em uso de imunoterapia.<sup>47</sup>

Instituição precoce de doses de esteróide utilizadas para rejeição de transplante cardíaco (metilprednisolona 1 g/dia) e a adição de micofenolato, infliximabe, ou globulina anti-timocito pode ser considerada nos pacientes que não apresentarem resposta imediata a altas doses de esteróides.<sup>47</sup>

Comunicação frequente e consistente entre pacientes, cuidadores e equipe multidisciplinar é essencial para o reconhecimento e tratamento adequado dos efeitos imuno-mediados.

## OUTRAS DROGAS

Outras drogas também estão relacionadas a eventos adversos cardiovasculares com menor frequência. Segue Tabela 3 com indicação destas drogas e eventos CV relacionados.<sup>1</sup>

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

Tabela 3. Outras drogas relacionadas a cardiotoxicidade, efeitos possíveis e frequência.

Droga	Efeitos cardiotoxícos possíveis	Frequência
Ciclofosfamida	Insuficiência cardíaca, arritmias	Raro
Ifosfamida		
Cisplatina	Insuficiência cardíaca, HAS, isquemia miocárdica	Raro
Gemcitabina	Arritmia, isquemia miocárdica	Muito raro
Bevacizumabe	HAS, Insuficiência cardíaca, edema	Frequente
Cetuximabe		
Alentuzumabe		
Fludarabina	Hipotensão, dor precordial	Muito raro
Irinotecano	Flutter atrial, IC, hipotensão, bradicardia	Raro
Interferon-alfa	Isquemia miocárdica, arritmias, IC	Raro
Interleucina-2	Hipotensão, SIRS	Raro
Ácido transretinóico (ATRA)	Derrame pericárdico (tamponamento cardíaco), isquemia miocárdica	Raro
Vincristina	Isquemia miocárdica, vasoespasmo coronariano	Raro
Vinblastina		
Vinorelbina		
Tamoxifeno	Fenômenos tromboembólicos, hipercolesterolemia	Raro
Letrozol	Trombose venosa profunda, embolia de pulmão, acidente vascular cerebral	Raro
Anastrozol		
Exemestano		

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: Cada autor contribuiu individual e significativamente para o desenvolvimento do manuscrito. CMPDCS, GHP, MHHS realizaram a pesquisa bibliográfica, revisão do manuscrito e contribuíram para o conceito intelectual do estudo.

## REFERÊNCIAS

- Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz Mdel P, Galas FRBG, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(2 suppl.1):1-52.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodríguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>.
- Tewey KM, Rowe TC, Yang L, Halligan BD, Liu LF. Adriamycin-induced DNA damage mediated by mammalian DNA topoisomerase II. *Science*. 1984;226(4673):466-8.
- Vejpongsa P, Yeh ET. Topoisomerase 2β: a promising molecular target for primary prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(1):45-52. doi: 10.1038/clpt.2013.201.
- Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP, Azarova AM, Tsai YC, Ban Y, et al. Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res*. 2007;67(18):8839-46. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1649.
- Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M, et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(9):1287-306.
- Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, Ky B., Nohria A, Baer L, et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging. *Circ Heart Fail*. 2016; 9(1): e002661. <http://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002661>.
- Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981-8.
- Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, de Keulenaer GW, Suter TM, Anker SD, et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(1):1-10.
- Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(3):213-20.
- Baselga J, Arteaga CL. Critical update and emerging trends in epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(11):2445-59.
- Pentassuglia L, Sawyer DB. The role of Neuregulin-1beta/ErbB signaling in the heart. *Exp Cell Res*. 2009;315(4):627-37.
- Lenneman CG, Abdallah WM, Smith HM, Abramson V, Mayer IA, Silverstein C, et al. Sympathetic nervous system alterations with HER2+ antagonism: an early marker of cardiac dysfunction with breast cancer treatment? *Ecancermedscience*. 2014;8:446.

14. Onitilo AA, Engel JM, Stankowski RV. Cardiovascular toxicity associated with adjuvant trastuzumab therapy: prevalence, patient characteristics, and risk factors. *Ther Adv Drug Saf.* 2014;5(4):154-66.
15. Kenigsberg B, Jain V, Barac A. Cardio-oncology Related to Heart Failure: Epidermal Growth Factor Receptor Target-Based Therapy. *Heart Fail Clin.* 2017;13(2):297-309.
16. Yu AF, Singh JC, Wang R, Liu JE, Eaton A, Oeffinger KC, et al. Cardiac Safety of Dual Anti-HER2 Therapy in the Neoadjuvant Setting for Treatment of HER2-Positive Breast Cancer. *Oncologist.* 2017;22(6):642-7.
17. Russel SD, Blackwell KL, Lawrence J, Phippen JE Jr, Roe MT, Wood F, et al. Independent adjudication of symptomatic heart failure with the use of doxorubicin and cyclophosphamide followed by trastuzumab adjuvant therapy: a combined review of cardiac data from the National Surgical Adjuvant breast and Bowel Project B-31 and the North Central Cancer Treatment Group N9831 clinical trials. *J Clin Oncol.* 2010;28(21):3416-21.
18. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012;23( suppl7):155-66. doi.org/10.1093/annonc/mds293
19. Hamo CE, Bloom MW, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L, et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 2: Prevention, Treatment, Guidelines, and Future Directions. *Circ Heart Fail.* 2016;9(2):e002843.
20. López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Monteiro Luis Á, García Sanz R, Mazón Ramos P. Cardio-Onco-Hematology in Clinical Practice. Position Paper and Recommendations. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2017;70(6):474-86.
21. Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M, Nielsen DL. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2014;15:47. doi:10.1186/2050-6511-15-47.
22. Layoun ME, Wickramasinghe CD, Peralta MV, Yang EH. Fluoropyrimidine-Induced Cardiotoxicity: Manifestations, Mechanisms, and Management. *Curr Oncol Rep.* 2016;18(6):35.
23. Sorrentino MF, Kim J, Foderaro AE, Truesdell AG. 5-Fluorouracil induced cardiotoxicity: review of the literature. *Cardiol J.* 2012;19(5):453-8.
24. Rosa GM, Gigli L, Tagliasacchi MI, Di Iorio C, Carbone F, Nencioni A, et al. Update on cardiotoxicity of anti-cancer treatments. *Eur J Clin Invest.* 2016; 46(3):264-84.
25. Gollerkeri A, Harrold L, Rose M, Jain D, Burtness BA. Use of paclitaxel in patients with pre-existing cardiomyopathy: a review of our experience. *Int J Cancer.* 2001;93(1):139-41.
26. Kim M, Baek M, Kim DJ. Protein Tyrosine signaling and its potential therapeutic implications in carcinogenesis. *Curr Pharm Des.* 2017. doi: 10.2174/1381612823666170616082125.
27. Leite CAVG, Costa JVG, Callado RB, Torres JNL, Lima Júnior RCP, Ribeiro RA. Receptores de Tirosina quinase: implicações terapêuticas no câncer. *Rev Bras Oncol Clin.* 2012;8(29):130-42.
28. Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(5):332-44.
29. Moslehi JJ. Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies. *N Engl J Med.* 2016;375(15):1457-67.
30. Dasanu CA, Padmanabhan P, Clark BA 3rd, Do C. Cardiovascular toxicity associated with small molecule tyrosine kinase inhibitors currently in clinical use. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(3):445-57.
31. Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Cardiovascular safety of tyrosine kinase inhibitors: with a special focus on cardiac repolarisation (QT interval). *Drug Saf.* 2013;36(5):295-316.
32. Lenihan DJ, Kowey PR. Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist.* 2013;18(8):900-8. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0466.
33. Das M. Tyrosine kinase-inhibitors and heart failure risk. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):e302. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30306-6.
34. Qi WX, Shen Z, Tang LN, Yao Y. Congestive heart failure risk in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis of 36 clinical trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(4):748-62.
35. Liu B, Ding F, Liu Y, Xiong G, Lin T, He D, et al. Incidence and risk of hypertension associated with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: a comprehensive network meta-analysis of 72 randomized controlled trials involving 30013 patients. *Oncotarget.* 2016;(41):67661-73. doi.org/10.18632/oncotarget.11813.
36. Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine Kinase Inhibitor-Associated Cardiovascular Toxicity in Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 2015; 33(35):4210-8.
37. Maurea N, Coppola C, Piscopo G, Galletta F, Riccio G, Esposito E, et al. Pathophysiology of cardiotoxicity from target therapy and angiogenesis inhibitors. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2016;17 (Suppl 1):e19-e26.
38. Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA, Cilingiroglu M, Charitakis K, Ha-keem A, et al. Vascular Toxicities of Cancer Therapies: The Old and the New--An Evolving Avenue. *Circulation.* 2016;133(13):1272-89.
39. Conteduca V, Di Lorenzo G, Tartarone A, Aieta M. The cardiovascular risk of gonadotropin releasing hormone agonists in men with prostate cancer: an unresolved controversy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;86(1):42-51.
40. Nguyen PL, Alibhai SM, Basaria S, D'Amico AV, Kantoff PW, Keating NL, et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *Eur Urol.* 2015;67(5):825-36.
41. Levine GN, D'Amico AV, Berger P, Clark PE, Eckel RH, Keating NL, et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(3):194-201.
42. Resnick MJ, Lacchetti C, Penson DF; American Society of Clinical Oncology. Prostate cancer survivorship care guidelines: American Society of Clinical Oncology practice guideline endorsement. *J Oncol Pract.* 2015;11(3):e445-9.
43. Albertsen PC, Klotz L, Tombal B, Grady J, Olesen TK, Nilsson J. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol.* 2014;65(3):565-73.
44. Ribas A. Releasing the brakes on cancer immunotherapy. *N Engl J Med.* 2015;373(16):1490-2.
45. Caspi RR. Immunotherapy of autoimmunity and cancer: The penalty for success. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(12):970-6.
46. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1749-55.
47. Postow M, Wolchok J. Toxicities associated with checkpoint inhibitor immunotherapy. 2016.