
INIBIDORES DA ANGIOGÊNESE E SEUS EFEITOS CARDIOVASCULARES NO PACIENTE COM CÂNCER: IMPORTÂNCIA DO MANEJO MULTIDISCIPLINAR

FERNANDO VISSOCI REICHE¹, FERNANDO BACAL¹, MAX SENNA MANO²

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2009;19(4):572-83
RSCESP (72594)-1822

A angiogênese tem papel fundamental no crescimento tumoral. Células neoplásicas secretam fator de crescimento do endotélio vascular (*vascular endothelial growth factor* – VEGF-A), estímulo para formação de nova vascularização, que promove suprimento sanguíneo às células tumorais e permite seu crescimento, invasão e metastatização. Os inibidores da angiogênese agem por meio da ligação inibitória ao VEGF (bevacizumabe) ou bloqueando o receptor do VEGF-A (sunitinibe e sorafenibe). Seus efeitos antiangiogênicos incluem regressão e inibição da formação de neovasos. Essas medicações atualmente têm ampla utilização em terapias oncológicas. São agentes comercializados pela primeira vez em câncer colorretal metastático (bevacizumabe) em 2004, mas que vêm desde então expandindo suas indicações: câncer de pulmão metastático (2006), carcinoma de células renais (2006), câncer de mama metastático (2008), glioblastoma multiforme recidivado (2008) e hepatocarcinoma avançado (2008). Estudos atuais investigam o impacto da introdução desses agentes de maneira cada vez mais precoce na evolução da doença. Com isso, aumentam o tempo de exposição dos pacientes ao medicamento e o risco de seus efeitos colaterais. Viabiliza-se, portanto, o surgimento dos efeitos adversos tardios, até então pouco conhecidos, exigindo vigilância constante tanto clínica como epidemiológica. Os efeitos adversos cardiovasculares associados aos inibidores de angiogênese incluem hipertensão arterial, proteinúria, eventos tromboembólicos predominantemente arteriais e sangramento. Mais raramente, observa-se isquemia miocárdica e insuficiência cardíaca. A hipertensão arterial é de longe o efeito adverso mais comum, atingindo até 45% dos pacientes. Em geral é de fácil manuseio, porém eventualmente provoca a descontinuação temporária ou até mesmo a suspensão definitiva do tratamento.

Descritores: Inibidores da angiogênese. Toxicidade. Hipertensão.

ANGIOGENESIS INHIBITORS AND CARDIOVASCULAR ADVERSE EFFECTS IN CANCER PATIENTS: THE IMPORTANCE OF MULTIDISCIPLINARY MANAGEMENT

Angiogenesis plays a major role in tumor growth. Cancer cells secrete VEGF-A (vascular endothelial growth factor), which promotes blood supply to malignant cells, allowing tumor growth, invasion and metastases. Angiogenesis inhibitors act through an inhibitory binding with VEGF-A (bevacizumab) or blocking its receptor (sunitinib and sorafenib). This leads to antiangiogenic effects, including the regression and inhibition of new blood vessel formation. These agents are currently very useful in cancer treatment. They were first used in colorectal cancer (bevacizumab) in 2004, but their indications have expanded ever since: metastatic lung cancer (2006), renal cell carcinoma (2006), metastatic breast cancer (2008), recurrent glioblastoma multiforme (2008) and advanced liver carcinoma (2008). Currently, trials investigate the impact of the earlier introduction of these agents in the outcome of the disease. As a result, exposure time to the agent and the risk of adverse effects increase. This leads to the development of late adverse effects, so far unknown, requiring continuous clinical and epidemiologic vigilance. The cardiovascular adverse events associated with angiogenesis inhibitors include hypertension, proteinuria, thromboembolism events, especially arterial, and bleeding. Myocardial ischemia and heart failure are rarely observed. Hypertension is by far the most common adverse event, reaching 45% of the users. It is often easy to treat, however it eventually leads to discontinuation or definitive withdrawal of the treatment.

Key words: Angiogenesis inhibitors. Toxicity. Hypertension.

¹ Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor/HCFMUSP) – São Paulo, SP.

² Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) – Universidade de São Paulo – São Paulo, SP.

Endereço para correspondência:

Fernando Vissoci Reiche – InCor/HCFMUSP – Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 – 2ª andar – sala 12 – Cerqueira César – São Paulo, SP – CEP 05403-900

INTRODUÇÃO

A toxicidade cardiovascular associada ao tratamento antineoplásico é um fenômeno bem conhecido dos oncologistas. Ao longo das três últimas décadas, esse fenômeno foi principalmente representado pela cardiomiopatia induzida por antraciclina, além de raros relatos de cardiomiopatia associada a outros agentes citotóxicos, vasoespasmos coronários, principalmente com o 5-fluorouracil, e, ocasionalmente, arritmias, com agentes como os taxanos.

Mais recentemente, medicamentos de mecanismos de ação inovadores, mais conhecidos por “terapias-alvo”, foram introduzidos no mercado e vêm ganhando popularidade. No entanto, apesar do impacto em geral favorável no prognóstico dos pacientes, essas drogas também trouxeram nova gama de efeitos adversos. Alguns pouco conhecidos dos oncologistas, outros mais, mas exigindo, de maneira geral, “reciclagem” e reaproximação dos colegas cardiologistas e especialistas em hemostase, para auxílio no manejo dessas complicações. Tais efeitos adversos colocam também em questão o conceito de “terapia-alvo”, já que várias dessas drogas têm, na verdade, múltiplos alvos terapêuticos e não parecem estar cumprindo a promessa de um tratamento bem fundamentado e bem tolerado.

À medida que os estudos investigam o papel desses agentes cada vez mais cedo na evolução da doença, o tempo de exposição dos pacientes ao medicamento e seus efeitos au-

mentam. Com isso, aumenta também o risco de efeitos adversos tardios até então pouco conhecidos, exigindo vigilâncias clínica e epidemiológica constantes, em especial no pós-marketing (particularmente importante em adjuvância).

Curiosamente, com alguns desses compostos (sendo o exemplo mais clássico o anticorpo monoclonal anti-HER-2 trastuzumabe, em câncer de mama), o potencial de cardiotoxicidade apareceu somente nos estudos de fase III¹, tendo passado despercebido durante a maior parte do programa de desenvolvimento clínico. As complicações ligadas a esse anticorpo não são abordadas neste artigo.

O presente capítulo foca o perfil de segurança cardiovascular dos inibidores da angiogênese, uma classe de drogas comercializada pela primeira vez em câncer colorretal metastático (bevacizumabe) em 2004, mas que vem, desde então, expandindo suas indicações: câncer de pulmão metastático (2006), carcinoma de células renais (2006), câncer de mama metastático (2008), glioblastoma multiforme recidivado (2008) e hepatocarcinoma avançado (2008). As principais indicações clínicas dos inibidores da angiogênese estão apresentadas, de forma resumida, na Tabela 1.

ANGIOGÊNESE E CÂNCER

O processo de angiogênese tem se mostrado tão importante na fisiopatologia do câncer quanto na da doença cardiovascular (Figura 1). O processo fisiológico consiste na for-

Tabela 1 - Principais indicações clínicas dos inibidores da angiogênese

Composto	Alvo terapêutico	Indicação
Bevacizumabe	VEGF	Câncer de pulmão (adenocarcinoma), em primeira linha com quimioterapia Câncer de mama metastático, em primeira linha com quimioterapia Câncer colorretal metastático, em primeira linha com quimioterapia
Sunitinibe	VEGFR-2, PDGFR- β , FLT3, c-Kit	Câncer renal, em primeira linha com interferon Câncer renal, em primeira linha Tumores estromais gastrintestinais, em segunda linha após falha de imatinibe
Sorafenibe	VEGFR-2, PDGFR- β , FLT3, c-Kit, Raf	Câncer renal, em primeira ou segunda linhas Hepatocarcinoma, em primeira linha

PDGFR = receptores de fator de crescimento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor receptors*); VEGF = fator de crescimento do endotélio vascular (*vascular endothelial growth factor*); VEGFR = receptor de VEGF.

mação de novos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes. No câncer, a angiogênese parece ser um evento precoce, induzida por fatores de crescimento vascular, em geral secretados pelas células tumorais, que produzem efeitos pró-angiogênicos nas células endoteliais, como proliferação descontrolada, aumento da capacidade de migração, invasão e permeabilidade². Além disso, fatores de crescimento, mais particularmente o fator de crescimento do endotélio vascular (*vascular endothelial growth factor* – VEGF), produzem efeitos independentes dos processos vasculares (como promoção da sobrevivência, migração e invasão das células tumorais) e imunológicos (mascarando as células tumorais do sistema imune) e atraem células precursoras da medula óssea, no intuito de preparar o território metastático². O VEGF está superexpresso em muitos tumores sólidos malignos, e tem sido associado a pior prognóstico³. Assim, a inibição da angiogênese é uma estratégia lógica e atrativa no tratamento do câncer.

Os agentes antiangiogênicos atualmente em uso clínico têm mecanismos de ação diferentes. Possuem certas semelhanças e diferenças no perfil de efeitos adversos, em função de seu alvo terapêutico, das características químicas das moléculas e da especificidade da ligação ao alvo (Tabela 2). Por essa razão, no

presente artigo, os inibidores da angiogênese, em uso clínico, serão descritos individualmente e de acordo com o efeito colateral provocado. De maneira geral, o efeito cardiovascular comum a todos os inibidores da angiogênese é a hipertensão arterial (de longe o mais frequente). Ocorrem também eventos trombóticos e/ou hemorrágicos e, mais raramente, insuficiência cardíaca. O risco de alguns efeitos adversos parece aumentar quando os inibidores da angiogênese são combinados à quimioterapia, sendo esta última essencial para o efeito antitumoral de alguns deles, como o bevacizumabe⁴.

Um fato curioso, mas não surpreendente, e que não passa despercebido dos oncologistas envolvidos com estudos clínicos é a alta taxa de recusa pelos pacientes durante abordagens para participação de ensaios clínicos envolvendo os inibidores da angiogênese. Isso se deve provavelmente aos tipos de efeitos adversos descritos, que, naturalmente, deixam os pacientes bastante preocupados (apesar de os efeitos adversos cardiovasculares graves serem sabidamente raros).

BEVACIZUMABE

O bevacizumabe, primeiro inibidor da angiogênese a ser

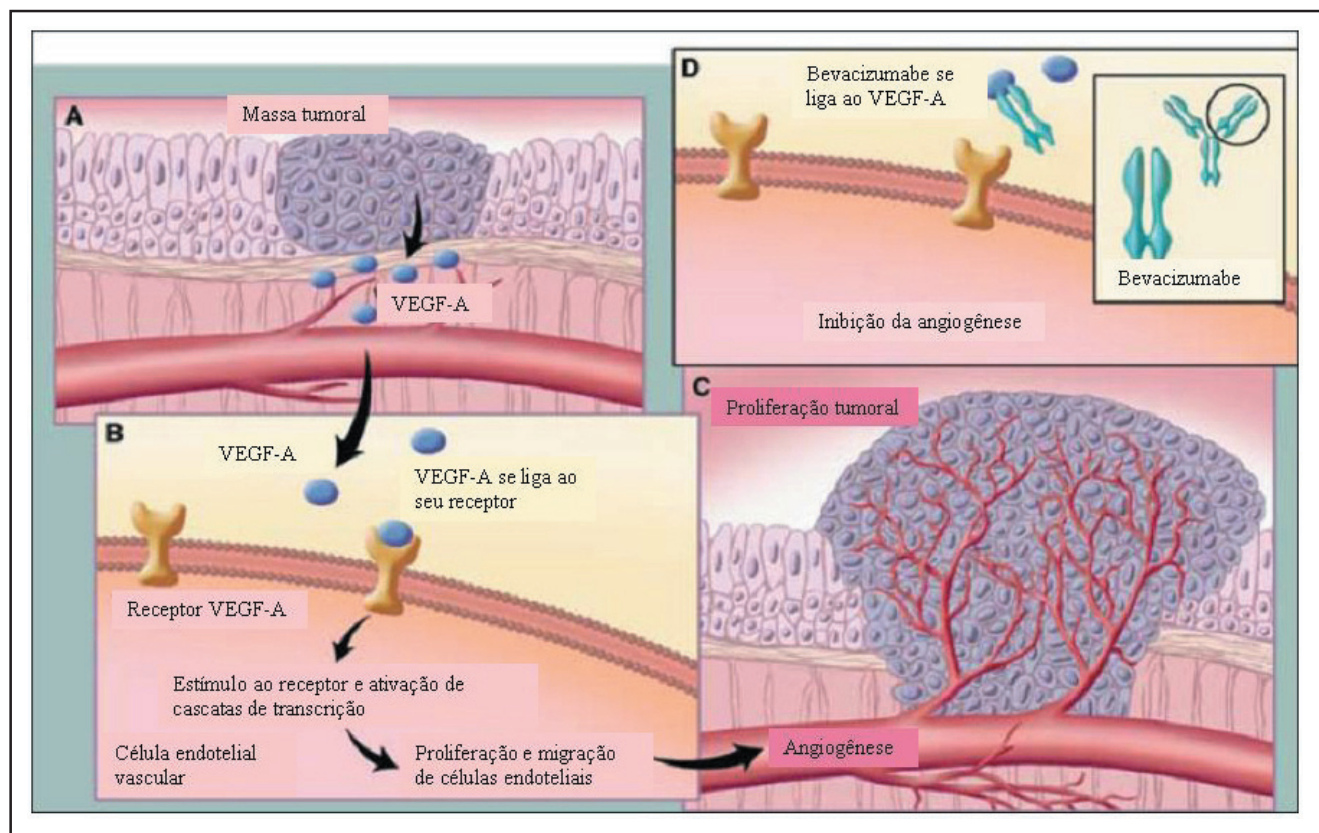


Figura 1. Processo de angiogênese.

Tabela 2 - Características dos inibidores de angiogênese

	Exemplos	Local de ação	Especificidade	Meia-vida	Sinergismo com quimioterapia
Anti-VEGF	Bevacizumabe	Extracelular	Alta	20 dias	Sim
Anti-VEGFR	Inibidores da tirosinoquinase (sunitinibe, sorafenibe, vatalanib)	Intracelular	Relativamente baixa (inibe também outros receptores: c-Kit, PDGFR, FLT3, Raf etc.)	Horas	Pouco claro

PDGFR = receptores de fator de crescimento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor receptors*); VEGF = fator de crescimento do endotélio vascular (*vascular endothelial growth factor*); VEGFR = receptor de VEGF.

comercializado, consiste em um anticorpo monoclonal cujo alvo é o ligante VEGF-A, uma proteína essencial no processo de angiogênese. Contrariamente a outros inibidores da angiogênese (com diferentes mecanismos de ação), o bevacizumabe caracteriza-se por grande sinergismo com a quimioterapia⁵, sendo em geral pouco eficaz quando utilizado em monoterapia.

Em estudos randomizados, o bevacizumabe aumentou a eficácia da quimioterapia como tratamento de primeira linha para câncer metastático colorretal^{5,6}, de mama⁷⁻⁹, de pulmão¹⁰ e de rim (com interferon)¹¹. Curiosamente, tem se mostrado pouco eficaz quando utilizado em fase muito avançada da evolução da doença¹², assim como no contexto adjuvante¹³.

SUNITINIBE

O sunitinibe é uma pequena molécula do grupo dos inibidores da tirosinoquinase, tendo como alvos terapêuticos os receptores de fator de crescimento derivado de plaquetas alfa (*platelet-derived growth factor receptors* – PDGFR α), PDGFR β , VEGF 1, 2 e 3, c-Kit, Flt3, CSF-1R, e RET. Utilizado, em geral, em monoterapia, como tratamento de primeira ou segunda linhas para carcinoma de células renais avançado ou recidivado, com o mérito de ser, na verdade, um dos primeiros tratamentos realmente eficazes nessa afecção¹⁴. Outra indicação é no tratamento de tumores estromais gastrintestinais, após falha de imatinibe¹⁵ e no contexto adjuvante¹⁶.

SORAFENIBE

O sorafenibe é um inibidor do cRAF, bRAF, VEGFR 1, 2

e 3, PDGFR α , Flt3 e c-Kit, utilizado como monoterapia em pacientes com carcinoma de células renais, mais frequentemente como terapia de segunda linha, embora possa também ser utilizado em primeira linha¹⁷. Outra indicação é no hepatocarcinoma irresssecável (foi o primeiro tratamento eficaz nessa afecção)¹⁸. O sorafenibe também produz ampla gama de efeitos adversos, além dos cardiovasculares, sendo particularmente problemáticos a diarreia e a disestesia palmo-plantar.

MECANISMO DE AÇÃO DOS INIBIDORES DA ANGIOGÊNESE

O bevacizumabe liga-se ao VEGF-A secretado pelas células tumorais e inibe sua interação com o receptor (VEGFR). Através da limitação da ativação do receptor (VEGFR), a medicação provoca regressão da microvasculatura, inibe a formação de novos vasos e normaliza a vasculatura tumoral. Já medicações como o sunitinibe e o sorafenibe também inibem a angiogênese, porém o fazem através da ligação ao receptor (VEGFR), inibindo sua ativação (Figura 1).

COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES DOS INIBIDORES DA ANGIOGÊNESE

Dentre os principais efeitos adversos provocados por medicações quimioterápicas, podemos citar a insuficiência cardíaca, a isquemia miocárdica (por trombose arterial ou progressão de doença aterosclerótica), a hipertensão arterial, os eventos tromboembólicos venosos, o comprometimento do sistema de condução cardíaco e os efeitos pró-arrítmicos (ge-

almente relacionados a distúrbios eletrolíticos e alterações da fase de repolarização ventricular – intervalo QT).

Trataremos, neste capítulo, das principais complicações cardiovasculares induzidas por essas três medicações utilizadas nos diversos tipos de câncer.

Hipertensão arterial

Hipertensão arterial e câncer geralmente coexistem no mesmo paciente, visto ser esta é uma comorbidade comum em pacientes oncológicos.

Os novos quimioterápicos que alteram a angiogênese com frequência culminam em piora do controle pressórico. Na maioria dos casos, essa alteração não gera nenhum tipo de malefício ao paciente; porém, nesses pacientes, devemos manter uma vigilância mais intensiva e intervir quando necessário. Até os dias atuais, não há conduta específica para a hipertensão arterial desencadeada por esses novos quimioterápicos. A conduta baseia-se na prática cardiológica habitual, guiada fundamentalmente pelo *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (VII JNC)*¹⁹ e pelas V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial²⁰. Porém, algumas medicações parecem ter efeitos além do anti-hipertensivo nesse grupo de pacientes e devem ser privilegiadas. *Bevacizumabe*

Hipertensão arterial sistêmica é um efeito adverso comum em pacientes tratados com essa medicação. A incidência é variável (de 4% a 35%), conforme relatos em ensaios clínicos. Pode piorar hipertensão previamente controlada. Em adjuvância, em que a preocupação com os efeitos adversos cardiovasculares é muito grande, a incidência de hipertensão arterial sistêmica que necessita de tratamento anti-hipertensivo combinado foi de 12%¹³.

Por se tratar de medicação com uso difundido e crescente (encontra-se no grupo de medicações de uso intermediário em número de doses dispensadas por ano dentre os quimioterápicos), esse efeito torna-se de grande prevalência²¹.

A hipertensão arterial sistêmica como efeito adverso pode ser graduada de acordo com a classificação do *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*: 1, efeitos adversos leves, como aumentos transitórios da pressão arterial; 2, efeitos adversos moderados, como aumentos persistentes/recorrentes da pressão, com indicação de tratamento, geralmente com monoterapia; 3, efeitos adversos graves, com necessidade de início de terapia combinada; e 4, complicação com risco de vida, como crises hipertensivas (Tabela 3). A maioria dos estudos na área considera aparecimento de hipertensão graduação 3 e 4 como efeitos colaterais clinicamente significantes.

Hipertensão arterial grau 3 ocorre em 11% a 18% dos pacientes. Hipertensão grave, com níveis tensionais acima de 200 x 110 mmHg, é vista em até 7% dos pacientes. Hipertensão arterial grave que culmina em hospitalização ou necessidade de interrupção da droga atinge apenas 1,7% dos pacientes. Há relatos de encefalopatia hipertensiva ou até mesmo acidente vascular encefálico hemorrágico²¹.

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de hipertensão associado à medicação são idade avançada (principalmente se maiores de 75 anos de idade), raça negra, sexo masculino e história familiar de hipertensão. Dose recebida da medicação como fator de risco ainda gera controvérsia, porém meta-análise recente mostra risco dose-dependente²². A dose cumulativa não parece ser fator determinante. A maioria dos pacientes que desenvolve hipertensão é acometida já no primeiro ano de tratamento²³. Pouco se sabe com relação à piora de níveis tensionais preexistentes, visto que os estudos geralmente excluem pacientes com pressão arterial acima de 150 x 100 mmHg.

Além da maior incidência de hipertensão, o bevacizumabe promove maior número de casos de proteinúria, raramente com relevância clínica. Porém, estudo em pacientes com câncer de mama metastático demonstrou que a presença de proteinúria está fortemente associada ao aparecimento de hipertensão (47,1% de hipertensos no grupo com proteinúria e 16,9% no grupo sem proteinúria)⁹.

Sunitinibe

Nos ensaios clínicos, a incidência de hipertensão arterial nos usuários de sunitinibe foi de 5% a 47%, e hipertensão clinicamente significativa (graduação 3-4) ocorreu em cerca de 8% dos pacientes²¹. Esse efeito ganha ainda mais importância em decorrência do amplo uso atual dessa medicação.

Nos pacientes tratados com sunitinibe, a hipertensão arterial parece ocorrer nas primeiras quatro semanas de tratamento, com posterior melhora do controle pressórico²⁴.

Sorafenibe

Hipertensão arterial também é o principal efeito adverso cardiovascular dessa medicação, ocorrendo em 17% a 43% dos pacientes. Meta-análise recente mostrou incidência em 23,4% dos pacientes tratados com sorafenibe. Hipertensão graduação 3-4 ocorreu em 1,4% a 38%, de acordo com o estudo referido^{21,25,26}.

Em publicação recente avaliando pacientes com neoplasia renal avançada, hipertensão arterial que levou a descontinuação do tratamento foi menor que 1% e geralmente ocorreu durante o primeiro ciclo da medicação²⁶.

Assim como o sunitinibe, a importância desse efeito colateral aumenta pelo uso crescente da medicação.

A fisiopatologia da hipertensão arterial sistêmica induzi-

Tabela 3 - Escala de graduação de toxicidade para efeitos adversos usando a CTC

Efeito adverso	Graduação				
	1	2	3	4	5
Hipertensão	Elevação transitória da PA (< 24 horas), assintomática, com aumento > 20 mmHg na PAD ou PA > 150 x 100 mmHg se previamente normotenso Intervenção não é indicada	Elevação persistente (> 24 horas) ou recorrente ou sintomática da PA, com aumento > 20 mmHg na PAD ou PA > 150 x 100 mmHg se previamente normotenso Monoterapia é indicada	HAS que requer mais de uma medicação ou outra terapia mais intensiva	Crise hipertensiva, com risco de vida	Morte decorrente de complicação da HAS
Proteinúria	1+ ou 0,15-1 g/24 horas	2-3+ ou 1-2 g/24 horas	4+ ou 2-3,5 g/24 horas	Síndrome nefrótica	Morte

HAS = hipertensão arterial sistêmica; PA = pressão arterial; PAD = pressão arterial diastólica.

da pelos inibidores da angiogênese não é totalmente compreendida, mas acredita-se que o principal mecanismo seja a diminuição da produção de óxido nítrico pela parede de arteríolas e outros vasos de resistência, provocada pela inibição do VEGF. Além disso, principalmente o bevacizumabe parece diminuir a atividade da óxido nítrico sintetase e estimular não só a expressão do PAI-1 como também o receptor de angiotensina, aumentando, portanto, o risco de hipertensão²³.

Para estabelecer o diagnóstico de hipertensão, são utilizados os mesmos critérios já conhecidos e classificados no VII JNC¹⁹ e nas V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial²⁰. Considera-se pressão arterial normal < 140 x 90 mmHg na medida de consultório, ≤ 130 x 80 mmHg na medida de monitorização ambulatorial da pressão arterial ou ≤ 135 x 85 mmHg na medida de monitorização residencial da pressão arterial²⁰.

A monitorização dos pacientes em quimioterapia deve ser feita rotineiramente durante o uso da medicação (antes e depois das primeiras doses e, a seguir, a cada duas a três semanas) até seis meses após a descontinuação do tratamento.

A maioria dos pacientes que cursam com hipertensão ar-

terial durante tratamento quimioterápico é adequadamente conduzida com anti-hipertensivos tradicionais, como inibidores da enzima conversora/bloqueadores do receptor da angiotensina, antagonistas de canal de cálcio e diuréticos. Geralmente, há necessidade de associação de mais de uma medicação (principalmente no caso de hipertensão com níveis tensionais iniciais maiores que 160 x 100 mmHg) e o controle pressórico regular com meta pressórica bem definida é o mais importante. As metas de controle pressórico também seguem os princípios das V Diretrizes e variam de acordo com as comorbidades apresentadas pelo paciente: a) < 140 x 90 mmHg no caso de hipertensão arterial isolada; b) < 130 x 85 mmHg no caso de risco cardiovascular alto, como presença de diabetes, outros fatores de risco para doença cardiovascular ou presença de lesão em órgão-alvo; c) < 130 x 80 mmHg no caso de risco cardiovascular muito alto, como doença cardiovascular conhecida e/ou manifesta; e d) < 120 x 75 mmHg no caso de paciente com proteinúria > 1 g/l.

O uso de inibidores da enzima conversora pode ser considerado terapia de primeira linha por prevenir proteinúria e diminuir a expressão do PAI-1, fator contribuinte à hipertensão.

Estudo que avaliou o uso de bevacizumabe no tratamen-

to de câncer colorretal mostrou que todos os episódios de hipertensão arterial ocorridos nos pacientes (22,4% no total e 11% graduação ≥ 3) foram adequadamente manejados com medicações usuais (antagonistas de canal de cálcio, diuréticos e inibidores da enzima conversora de angiotensina)⁵. Nesse estudo, não há relato de indução de crise hipertensiva ou necessidade de descontinuação da medicação por conta de efeitos colaterais cardiovasculares. Outro estudo que avaliou bevacizumabe em casos de câncer de mama metastático e refratário ao tratamento de primeira linha mostrou que apenas 2% dos pacientes necessitaram interrupção da droga em decorrência de hipertensão. As alterações pressóricas médias encontradas foram de +5,5 mmHg na pressão sistólica e de +4,6 mmHg na diastólica⁹.

Vale lembrar que o sorafenibe tem metabolização hepática pelo citocromo P450 e isoforma CYP3A4 e, portanto, seu nível sérico pode ser sensivelmente aumentado durante uso de outras medicações que competem pelo mesmo sítio, como os antagonistas de canal de cálcio diidropiridínicos (diltiazem e verapamil)²¹. Nesses casos, preferir os não-diidropiridínicos como anlodipina e nifedipina.

Associações entre duas medicações anti-hipertensivas podem ser feitas de acordo com preferência do médico e tolerância do paciente, e envolvem inibidores da enzima conversora ou bloqueadores do receptor de angiotensina, diuréticos, bloqueadores do canal de cálcio ou betabloqueadores. Associações de três medicações devem envolver o uso de diuréticos (tiazídicos, se função renal normal).

Inibidores da fosfodiesterase ou nitratos são medicações com princípio fisiopatológico bastante interessante para tratar esse tipo de hipertensão, porém sua segurança e eficácia ainda são alvo de estudos.

O bevacizumabe deve ser temporariamente interrompido até controle pressórico adequado, com níveis $< 160 \times 100$ mmHg em pacientes com hipertensão graduação 2-3. Se houver hipertensão graduação 3-4, sem manejo adequado por mais de 30 dias ou nível isolado $> 200 \times 110$ mmHg, a medicação deve ser interrompida. Raramente é necessária interrupção definitiva do quimioterápico. Inclusive, o fato de o paciente apresentar hipertensão arterial grau 3-4 durante o tratamento com essas medicações pode indicar melhor resposta ao tratamento quimioterápico (já evidenciado em estudo utilizando o sunitinibe)²³, embora não tenha sido o caso com outros inibidores da angiogênese.

Após a descontinuação da droga, a hipertensão pode ser mantida por até quatro a seis meses. No caso de retorno ao normal dos níveis tensionais, a medicação anti-hipertensiva pode ser suspensa²¹.

No caso de proteinúria, a monitorização nos usuários de

inibidores da angiogênese também é recomendada. A monitorização pode ser realizada por meio da análise de urina (*dipsticks*) a cada duas a oito semanas. Se $\geq 2+$, urina de 24 horas deve ser coletada. A medicação deve ser interrompida no caso de proteinúria ≥ 2 g/24 horas e descontinuada definitivamente se houver manutenção de proteinúria ≥ 2 g/24 horas por mais de três meses ou desenvolvimento de síndrome nefrótica (definida pela proteinúria $\geq 3,5$ g/24 horas associado a hipoalbuminemia, hipercolesterolemia e edema)²⁴. Inibidores da enzima conversora são considerados em pacientes com proteinúria. A intervenção precoce pode viabilizar a continuação do tratamento oncológico.

Insuficiência cardíaca

Várias terapias oncológicas se associam ao desenvolvimento de disfunção de ventrículo esquerdo e a síndrome da insuficiência cardíaca. Essa complicação associa-se a dose aplicada, dose cumulativa, plano terapêutico, via de administração e uso concomitante de outras terapias cardiotoxícas, como outros quimioterápicos ou radiação torácica.

Classicamente, quando pensamos em disfunção ventricular por quimioterápicos, lembramos dos antracíclicos, grupo de drogas amplamente utilizadas e com cardiotoxicidade já bastante conhecida. Já os anticorpos monoclonais, como o bavacizumabe, e os inibidores do receptor de VEGF (receptores de tirosinoquinase), como o sunitinibe, também podem cursar com insuficiência cardíaca.

Bevacizumabe

A incidência de insuficiência cardíaca em pacientes tratados com bevacizumabe oscila entre 1,7% e 3%. No caso de uso concomitante de antracíclicos, essa incidência pode chegar a 14%. Estudo que utilizou pacientes com câncer de mama metastático mostrou queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo em cerca de 3%, porém metade já apresentava algum tipo de disfunção prévia. Porém, vale lembrar que esse estudo utilizou pacientes com câncer refratário, que todos os pacientes haviam usado antracíclicos previamente e que metade deles se submeteu a radioterapia torácica prévia⁹.

A fisiopatologia da disfunção ventricular está associada a hipertensão arterial mal controlada e inibição do VEGF e da sinalização em seu receptor. Admite-se que a angiogênese participa de maneira fundamental da defesa do miocárdio em resposta a altas pressões de enchimento²¹.

Sunitinibe

Séries de pacientes com câncer do trato gastrointestinal mostram incidência de 4% a 11% de disfunção ventricular esquerda induzida pelo quimioterápico^{24,25}. Duas revisões recentes demonstraram incidência de 2,7% e 8% de insufici-

ência cardíaca classe funcional III-IV segundo a classificação da New York Heart Association (NYHA)²⁴⁻²⁹. O principal fator agravante para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca parece ser a presença prévia de doença arterial coronária.

Além disso, nos estudos de fase III, é observada incidência de queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 10% a 15%, sendo de grau 3-4 em < 5% dos casos. No entanto, estudos subsequentes em populações menos bem selecionadas têm relatado risco de insuficiência cardíaca graus 3-4 > 10%, sendo essa atualmente uma das maiores preocupações com esse composto.

A disfunção, quando presente, tende a ocorrer entre 22 dias e 27 semanas do início do tratamento.

A fisiopatologia dessa disfunção envolve dano mitocondrial nos cardiomiócitos, e possivelmente a hipertensão arterial e a tensão na parede miocárdica também tenham papel no aparecimento da insuficiência cardíaca.

Sorafenibe

Essa medicação parece ser relativamente segura com relação ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca.

O diagnóstico da insuficiência cardíaca é clínico. Classicamente, utilizam-se os critérios maiores e menores de Framingham, que envolvem parâmetros de exame físico e de história clínica para o diagnóstico da síndrome. Exames complementares, como eletrocardiograma, radiografia de tórax, exames laboratoriais e exames não-invasivos de função cardíaca (principalmente ecocardiografia bidimensional), são bastante importantes.

A monitorização de pacientes que serão submetidos a quimioterapia deve envolver avaliação basal de função cardíaca e avaliações seriadas utilizando o mesmo método no decorrer do tratamento e após seu término. Utiliza-se para isso a ventriculografia radioisotópica e, fundamentalmente, o ecocardiograma. Este último, além de medidas de cavidade e funções sistólica e valvar, pode proporcionar avaliação da função diastólica, provavelmente o primeiro parâmetro a se alterar (marcador subclínico).

A biópsia endomiocárdica mantém-se como padrão de referência para diagnóstico de insuficiência cardíaca induzida por quimioterápicos; porém, por ser altamente invasiva, torna-se reservada para casos selecionados.

Marcadores bioquímicos também podem indicar injúria miocárdica antes do aparecimento de disfunção ventricular. A troponina I e a troponina T são marcadores promissores, porém há necessidade de se estipular outro valor de corte, diferente daquele utilizado para detectar infarto agudo do miocárdio, para se definir lesão induzida por medicação antineoplásica. Além disso, um estudo mostra que a elevação

precoce de troponina logo após a sessão de quimioterapia prevê quais são os pacientes predispostos a desenvolver disfunção ventricular com o tratamento³⁰. Altos níveis de BNP também podem prever indivíduos sob maior risco³¹.

O tratamento não difere dos demais casos de insuficiência cardíaca e segue as recomendações do American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA). No caso de estágio A, o tratamento deve focar o controle dos fatores de risco, com o objetivo de prevenir o remodelamento ventricular. Quando atingidos os estágios B/C e D, os objetivos são melhorar a sobrevida, diminuir a progressão da doença e controlar os sintomas. Nesses grupos, todos devem receber inibidores da enzima conversora ou bloqueadores do receptor de angiotensina e betabloqueadores, salvo contraindicações. Em casos avançados, indica-se antagonista da aldosterona, diuréticos e digital. Para casos refratários e com perspectiva de vida maior que um ano (sem evidência de recorrência do câncer), pode ser indicado ressincronizador cardíaco, implante de assistência mecânica por meio de *devices* ou transplante cardíaco.

Nas disfunções induzidas por bevacizumabe, estudos demonstram que o manejo habitual e eventualmente a suspensão da medicação são, na maioria dos casos, suficientes para melhora clínica. A minoria mantém certo grau de disfunção.

Estudos recentes demonstram que o uso de enalapril em pacientes que serão submetidos a altas doses de quimioterapia pode prevenir o aparecimento da disfunção ventricular³².

A insuficiência cardíaca decorrente do uso do sunitinibe tende a responder adequadamente à descontinuação do tratamento quimioterápico e às medicações como inibidor da enzima conversora e betabloqueadores já consagrados, porém a reversão da disfunção após término do tratamento pode ser apenas parcial.

Ainda assim, vale lembrar que a disfunção ventricular desenvolvida durante curso de quimioterapia pode ter outra causa que não a toxicidade pelas drogas, e todas as outras etiologias possíveis devem ser investigadas.

Eventos trombóticos arteriais/isquemia miocárdica

Bevacizumabe

O bevacizumabe parece aumentar a incidência de eventos trombóticos arteriais. Em análise envolvendo 1.745 pacientes com diversos tipos de câncer, a incidência total foi de 3,8%, e com relação à síndrome coronária aguda a incidência foi de 1,5% contra 1% no grupo controle³³. Um estudo demonstrou incidência de trombose arterial grave em 1,8% dos pacientes tratados com bevacizumabe, e um terço teve diagnóstico de infarto agudo do miocárdio³⁴. Outro estudo utilizando o bevacizumabe como parte de esquema de pri-

meira linha para tratamento de câncer colorretal (baseado em fluoracil e leucovorin) demonstrou incidência de 7,6% de eventos trombóticos arteriais contra 2,8% no grupo controle. Os eventos apresentados foram infarto agudo do miocárdio/angina (2,9% vs. 1,8%), acidente isquêmico transitório/acidente vascular encefálico (3,8% vs. 1%), e trombose arterial periférica/mesentérica (1,5% vs. 0%)³⁵.

Os eventos trombóticos podem ocorrer em qualquer momento do tratamento, porém geralmente acontecem cerca de três meses após o início. Não parece ter relação com dose da medicação utilizada ou tempo de uso da medicação. Os principais fatores predisponentes identificados são idade maior que 65 anos, presença de diabetes, dislipidemia, hipertensão e história prévia de trombose arterial.

A fisiopatologia dessa predisposição não é conhecida. Postula-se que a ação anti-VEGF dessa medicação dificulte a regeneração e a proliferação endotelial, que mantém a integridade vascular. Dessa forma, haveria maior disfunção endotelial e exposição de matriz subendotelial, com maior risco de evento trombótico. Além disso, a diminuição da carga de óxido nítrico e de prostaciclina mediada pelo quimioterápico pode favorecer maior viscosidade sanguínea pela hiperprodução de eritropoetina, culminando em maior risco de eventos tromboembólicos.

Sorafenibe

Aproximadamente 3% dos pacientes que utilizam sorafenibe desenvolvem isquemia miocárdica (cerca de duas a três vezes o número de pacientes do grupo controle)²¹.

Sunitinibe

Parece não influenciar a incidência de eventos tromboembólicos arteriais.

O tratamento para casos de síndrome coronária aguda é feito de acordo com as diretrizes do ACC/AHA e baseia-se em antiagregação plaquetária e anticoagulação plena. Porém, no grupo de pacientes oncológicos, a prevalência de plaquetopenia decorrente de quimioterapia prévia recente ou consequência propriamente da neoplasia pode ocasionalmente dificultar o uso das medicações consagradas. A estratégia invasiva com intervenção percutânea é preferida em casos de infarto sem supra e síndrome coronária aguda com critérios de alto risco, assim como na população geral.

Nos pacientes que desenvolvem trombose arterial grave na vigência do tratamento com bevacizumabe, o medicamento deve ser interrompido e ainda não se sabe se seu reinício é seguro. Atualmente, recomenda-se a suspensão definitiva da droga. Quando evento estável, a medicação pode ser reintroduzida apenas após cerca de seis meses.

Nos pacientes com isquemia cardíaca e uso de sorafenibe, a terapêutica deve ser descontinuada definitivamente.

É recomendada anticoagulação com heparina de baixo peso molecular ou varfarina para os eventos tromboembólicos. Na vigência de anticoagulação oral, o INR deve ser monitorado de perto, principalmente em pacientes oncológicos, nos quais a flutuação desse índice é maior. O tempo de anticoagulação é variável, e segue as indicações de diretrizes para população geral.

Em pacientes com fatores de risco cardiovascular e que serão submetidos a quimioterapia com antiangiogênicos, é razoável a prescrição de ácido acetilsalicílico profilático²³. Pacientes com eventos prévios (não relacionados à quimioterapia, como infarto do miocárdio prévio) devem aguardar ao menos seis meses para início do quimioterápico (com paciente estável e assintomático).

Tromboembolismo venoso/tromboembolismo pulmonar/bradicardia e arritmias

O câncer é uma condição pró-trombótica. Pacientes com doença metastática e fatores de risco conhecidos (por exemplo, imobilidade, insuficiência cardíaca e presença de cateter venoso central) têm risco ainda maior.

As medicações citadas neste artigo não parecem conferir maior risco de tromboembolismo venoso ou tromboembolismo pulmonar. A chance de tromboembolismo venoso é alta, em decorrência dos demais fatores de risco apresentados pelos pacientes oncológicos, porém não difere quando se comparam, em ensaios clínicos, os grupos tratados com quimioterapia padrão ou associada a bevacizumabe. As medicações que sabidamente mais favorecem essa condição são a cisplatina e a talidomida.

Na ocorrência de evento tromboembólico venoso/tromboembólico pulmonar durante tratamento com bevacizumabe, este deve ser suspenso temporariamente por duas semanas e após, reintroduzido (assim que o paciente apresentar INR terapêutico). Se houver evento trombótico com risco de vida, a medicação deve ser definitivamente descontinuada.

Além disso, fato interessante que ocorre com o uso do bevacizumabe é o aumento de eventos trombóticos (predominantemente arteriais) e maior incidência de sangramento, principalmente sangramento menor e mucoso (tipo epistaxe). A possível explicação para tal achado se deve no fato de o VEGF ser ponto-chave para angiogênese, e regular a proliferação e a permeabilidade do endotélio vascular. Assim, o antagonismo do VEGF promove diminuição da capacidade de regeneração endotelial em resposta a traumas. A menor regeneração endotelial gera maior tendência a sangramentos, geralmente não graves, e a maior exposição de colágeno subendotelial promove maior incidência de eventos trombóticos.

Com relação a bradicardias e arritmias, bevacizumabe, sunitinibe e sorafenibe também parecem não ser fatores determinantes no aparecimento dessas complicações. Os principais quimioterápicos relacionados são paclitaxel (principalmente por reação de hipersensibilidade), talidomida e trióxido arsênico, respectivamente.

CONTRAINDICAÇÕES AO TRATAMENTO COM INIBIDORES DA ANGIOGÊNESE

Os estudos envolvendo medicamentos inibidores da angiogênese têm tradicionalmente proposto critérios de inclusão bastante rigorosos, em geral excluindo pacientes com comorbidades cardiovasculares importantes, em especial com antecedentes de eventos tromboembólicos de qualquer natureza (especialmente se recentes), insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão arterial sistêmica descontrolada e arritmias clinicamente significativas nos últimos doze meses. Além disso, alguns estudos também excluem pacientes em uso de aspirina na dose de 325 mg por dia ou pacientes em anticoagulação plena, de maneira que pouco se sabe sobre o real impacto dessas drogas nesses grupos de indivíduos (ou seja, no mundo real), exceto por estudos não-controlados e/ou de farmacovigilância, séries de casos institucionais e experiências pessoais. Comorbidades cardiovasculares graves são provavelmente uma contraindicação absoluta, mas antecedente de eventos tromboembólicos já seria bastante discus-

tível, em especial em pacientes adequadamente tratados. A anticoagulação, embora apareça como critério de exclusão em quase todos os estudos, não constitui contraindicação absoluta, dependendo também de outros fatores, como natureza e gravidade da doença de base.

Nos casos difíceis, deve-se, também, avaliar cuidadosamente a real magnitude do efeito dos inibidores da angiogênese sobre a evolução da doença, assim como a existência ou não de tratamentos alternativos (para o bevacizumabe, por exemplo, quase sempre há), além do prognóstico da doença oncológica em relação à cardiovascular.

CONCLUSÕES

Os novos inibidores da angiogênese, embora sejam drogas de crescente utilidade no tratamento dos tumores sólidos, estão associados a uma ampla gama de efeitos adversos, incluindo os cardiovasculares. Estes últimos são em geral gerenciáveis, mas podem ser ocasionalmente graves ou mesmo catastróficos. Pacientes de alto risco cardiovascular não são candidatos ideais ao tratamento com inibidores da angiogênese, a não ser talvez na ausência de outras alternativas e somente quando o prognóstico do câncer for considerado pior que o da comorbidade cardiovascular.

A opinião e o acompanhamento do cardiologista e do especialista em hemostase são de grande valia e devem ser, idealmente, instituídos precocemente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344(11):783-92.
- Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol.* 2005;23:1011-27.
- Konecny GE, Meng G, Untch M, Wang HJ, Bauerfeind I, Epstein M, et al. Association between HER-2/neu and vascular endothelial growth factor expression predicts clinical outcome in primary breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2004;10:1706-16.
- Giantonio BJ, Catalano P, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. Presented at the 41st Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. Orlando, FL, May 13-17, 2005.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:2335-42.
- Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008;20;26(12):2013-9. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2008;26(18):3110.
- Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, Brufsky A, Bondarenko I, Lipatov O, et al. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer [abstract]. *ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* *J Clin Oncol.* 2009;27(15S Suppl):1005.

8. Miles D, Chan A, Romieu G, Dirix LY, Cortes J, Pivot X, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: AVADO [abstract]. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). *J Clin Oncol*. 2008;26(15S Suppl):LBA1011.
9. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, Cobleigh MA, Marcom PK, Fehrenbacher L, et al. Randomized Phase III Trial of Capecitabine Compared with Bevacizumab plus Capecitabine in Patients with Previously Treated Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:792-9.
10. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:2542-50.
11. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Braccarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007;370(9605):2103-11.
12. Chen HX, Mooney M, Boron M, Vena D, Mosby K, Grochow L, et al. Phase II multicenter trial of bevacizumab plus fluorouracil and leucovorin in patients with advanced refractory colorectal cancer: an NCI Treatment Referral Center Trial TRC-0301. *J Clin Oncol*. 2006;24(21):3354-60.
13. Wolmark N, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Atkins JN, Seay E, et al. A phase III trial comparing mFOLFOX6 to mFOLFOX6 plus bevacizumab in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-08 [abstract]. 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). *J Clin Oncol*. 2009;27(18S Suppl):LBA4.
14. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(22):3584-90.
15. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368(9544):1329-38.
16. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9669):1097-104.
17. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard M, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(20):3312-8.
18. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378-90.
19. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (VII JNC). US Department of Health and Human Services – NIH, 2004.
20. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(3).
21. Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:2231-47.
22. Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2007;49:186-93.
23. Shord SS, Bressler LR, Tierney LA, Cuellar S, George A. Understanding and managing the possible adverse effects associated with bevacizumab. *Am J Health-Syst Pharm*. 2009;66:999-1013.
24. Chu TF, Rupnik MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet*. 2007;370:2011-9.
25. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson D, Bukowski RM, Rixe O. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:115-24.
26. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:125-34.
27. Rixe O, Billemont B, Izzedine H. Hypertension as a predictive factor of sunitinib activity. *Ann Oncol*. 2007;18:1117.
28. Gordon MS, Cunningham D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy. *Oncology*. 2005;69 Suppl 3:25-33.
29. Khakoo AY, Kassiotis CM, Tannir N, Plana JC, Halushka M, Bickford C, et al. Heart failure associated with sunitinib malate: a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer*. 2008;112:2500-8.
30. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri

- M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004;109:2749-54.
31. Lenihan DJ, Massey MR, Baysinger KB, Adorno CL, Warneke CL, Steinert D, et al. Superior detection of cardiotoxicity during chemotherapy using biomarkers. *J Card Fail*. 2007;13 Suppl 2:S151.
32. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 2006;114:2474-81.
33. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinavar F, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:1232-9.
34. Sugrue MM, Yi J, Purdie D, Dong W, Grothey A, Kozloff M, and the BRiTE Study Investigators. Serious arterial thromboembolic events in patients with metastatic colorectal cancer treated with bevacizumab: results from the BRiTE registry. *J Clin Oncol*. 2007;25 Suppl 18:4136.
35. Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Yi J, Sarkar S, Rosen O. Addition of bevacizumab to fluorouracil-based first-line treatment of metastatic colorectal cancer: pooled analysis of cohorts of older patients from two randomized clinical trials. *J Clin Oncol*. 2008;27:199-205.
-