

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA

BRUNNA PILEGGI AZEVEDO SAMPAIO

Avaliação de preditores de mortalidade em pacientes com câncer e síndrome  
coronariana aguda: análise do registro BRAVADO

São Paulo  
2026



BRUNNA PILEGGI AZEVEDO SAMPAIO

Avaliação de preditores de mortalidade em pacientes com câncer e síndrome coronariana aguda: análise do registro BRAVADO

Versão Original

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo,  
para obtenção do título de Doutor em  
Ciências.

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Roberto Kalil Filho

São Paulo  
2026

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Sampaio, Brunna Pileggi Azevedo

Avaliação de preditores de mortalidade em pacientes com câncer e síndrome coronariana aguda : análise do registro BRAVADO / Brunna Pileggi Azevedo Sampaio; Roberto Kalil Filho, orientador. -- São Paulo, 2026.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2026.

1.Câncer 2.Síndrome coronariana aguda 3.Insuficiência cardíaca  
4.Intervenção coronária percutânea 5.Doença arterial coronariana  
6.Aterosclerose I.Kalil Filho, Roberto, orient. II.Título

USP/FM/DBD-288/26

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Sampaio, BPAS. Avaliação de preditores de mortalidade em pacientes com câncer e síndrome coronariana aguda: análise do registro BRAVADO. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2026.

Aprovado em: \_\_\_\_\_

#### BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

## DEDICATÓRIA

Ao meu avô, Professor Doutor Fulvio José Carlos Pileggi, minha maior inspiração na minha trajetória acadêmica e profissional. Foi com ele que aprendi e me encantei pela Medicina e, depois, pela Cardiologia. Sua trajetória, marcada pelo pioneirismo e dedicação inabalável à Cardiologia, em especial ao Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor), sempre foi para mim exemplo de compromisso, grandeza e propósito. Sua presença constante em minha vida ensinou-me o valor do estudo, da persistência, da ética e, sobretudo, da humanidade no exercício da profissão. Espero seguir seu legado com compromisso, dignidade e humildade.

Aos meus pais, Renata e Vicente (*in memoriam*) que sempre me deram amor e a oportunidade de uma formação sólida, elementos fundamentais para minha construção como médica e ser humano. Ao meu padrasto, Rogerio, à minha madrastra, Patricia, e aos meus irmãos de sangue e coração - Ornella, Camilla e Paolo - que estiveram ao meu lado em cada etapa dessa caminhada.

Aos meus sobrinhos e afilhados, Rafa, Pedro, Theo, Nuna, Oli e Luisa, que representam o futuro e renovam a esperança que há em mim.

## AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Roberto Kalil Filho, expresso o meu mais profundo agradecimento. Obrigada por ser meu mentor em minha jornada acadêmica e profissional, por ter me acolhido desde o início da minha carreira e por seguir me ensinando diariamente, pelo exemplo de excelência, destreza, comprometimento e generosidade. Sua liderança visionária é peça fundamental na grandeza do InCor, que sob sua condução, permanece na vanguarda da Cardiologia brasileira.

À Professora Doutora Ludhmila Abrahão Hajjar, minha mais profunda gratidão por me guiar desde os primeiros anos da Faculdade de Medicina. Obrigada por ter me aberto as portas para pesquisa clínica, por ter despertado em mim o encantamento pelo cuidado integral aos pacientes, por me ensinar a não desistir no primeiro “não”, e por ter ampliado os horizontes da minha formação, abrindo-me caminhos para o mundo. Sua atuação foi e continua sendo pilar fundamental na consolidação da Cardio-oncologia na FMUSP e no Brasil, contribuindo decisivamente para que a Unidade seja reconhecida internacionalmente como Centro de Excelência pela *International Cardio-Oncology Society* (ICOS). Sua presença é fonte inesgotável de conhecimento e inspiração.

Ao Professor Doutor Alexandre Abizaid agradeço ao estímulo constante à minha jornada acadêmica e científica. Sua confiança e incentivo foram fundamentais para consolidar minha paixão pela pesquisa clínica e moldar de forma decisiva quem eu sou hoje como pesquisadora.

À Professora Doutora Roxana Mehran por ter me recebido com carinho durante o meu período como *research fellow* no Hospital Mount Sinai em Nova Iorque. Seus ensinamentos e sua generosidade intelectual aprofundaram ainda mais meu encantamento pela pesquisa, ampliaram minha visão sobre a medicina de excelência em escala global e me fizeram acreditar que mulheres podem e devem ocupar os mais altos espaços de liderança na medicina.

Ao Professor Doutor Carlos Campos e à Doutora Isabela Bispo, grandes idealizadores do projeto inicial do Registro BRAVADO. Agradeço a visão, dedicação e empenho para construção desse trabalho.

À Julia Tizue Fukushima, exímia estatística e amiga. Sua competência, rigor e parceria foram peças fundamentais na construção dessa tese. Obrigada por ter caminhado comigo a todo momento.

Aos médicos responsáveis pelos centros participantes do Registro BRAVADO. Agradeço a dedicação, responsabilidade e seriedade com que conduziram o recrutamento e coleta de dados.

A todo o grupo de Cardio-oncologia da FMUSP que é minha casa há tantos anos, meu agradecimento afetuoso a cada integrante. Foi nesse grupo que encontrei inspiração, aprendizado e sensação de pertencimento.

Ao InCor e a ao ICESP do HCFMUSP pela oportunidade inestimável de formação, aprendizado e crescimento. Essas instituições foram fundamentais na minha construção como médica e pesquisadora. Em seus corredores, aprendi que Medicina se faz com conhecimento, responsabilidade, carinho e empatia.

Aos meus amigos de toda a vida e colegas de profissões das instituições em que eu trabalho, agradeço o apoio, incentivo e compreensão ao longo dessa trajetória.

Aos meus avós Elza, Neide (*in memoriam*) e Vicente (*in memoriam*), por todo o amor e carinho durante minha vida.

À CAPES pelo apoio à minha formação acadêmica e científica, em especial pela oportunidade da realização de doutorado sanduíche, a qual fui agraciada com bolsa de estudos.

Por fim, agradeço a todos os pacientes que cruzaram meu caminho. Foram eles que deram sentido à minha escolha pela Medicina e que, diariamente, me ensinam sobre coragem, confiança e esperança.

*Só é livre quem sabe.  
Por meio do estudo, adquire-se o conhecimento;  
pelo conhecimento, adquire-se o saber;  
e pelo saber, alcança-se o que há de mais nobre no ser humano: a liberdade.*

- Paráfrase baseada na filosofia de Aristóteles

## **NORMALIZAÇÃO ADOTADA**

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação: Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. *Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP*; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora; Maria Claudia Pestana; Maria Cristina Cavarette Dziabas; Eliana Maria Garcia; Maria Fatima dos Santos, Maria Marta Nascimento; Suely Campos Cardoso. 3a ed. ed. amp. mod. São Paulo: SIBI/USP. 2016. (Caderno de estudos).

## RESUMO

Sampaio, BPA. Avaliação de preditores de mortalidade em pacientes com câncer e síndrome coronariana aguda: análise do registro BRAVADO [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2026.

**Introdução:** Pacientes com câncer e síndrome coronariana aguda representam uma população de elevada complexidade clínica, caracterizada pelo aumento concomitante dos riscos isquêmico e hemorrágico, pela sobreposição de fatores de risco cardiovasculares e oncológicos e pela frequente sub-representação em ensaios clínicos randomizados. Nesse contexto, a identificação de preditores de mortalidade é fundamental para aprimorar a estratificação prognóstica e orientar decisões terapêuticas individualizadas. **Objetivo:** Avaliar preditores de mortalidade em pacientes com câncer que apresentaram síndrome coronariana aguda, com seguimento de um ano, a partir dos dados do Registro BRAVADO. **Métodos:** Estudo multicêntrico, observacional, retrospectivo e descritivo, baseado no Registro BRAVADO. Foram incluídos pacientes com diagnóstico concomitante de neoplasia maligna e síndrome coronariana aguda entre fevereiro de 2018 e janeiro de 2023. O desfecho primário foi mortalidade por todas as causas em um ano. Variáveis clínicas, oncológicas, angiográficas, terapêuticas e complicações após o evento índice foram comparadas entre os pacientes que evoluíram ou não a óbito. **Resultados:** Foram avaliados 512 pacientes com câncer e síndrome coronariana aguda. A mortalidade global em um ano foi de 20% ( $n = 102$ ). A mediana de idade foi de 72 anos, e a maioria da população era do sexo feminino. O infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST foi a apresentação clínica mais frequente. Em comparação aos sobreviventes, os pacientes que evoluíram a óbito apresentaram menor índice de massa corporal, maior prevalência de diabetes mellitus, pior performance status oncológico e maior escore GRACE; entretanto, essas variáveis não se mantiveram como preditores independentes de mortalidade na análise multivariada. O grupo óbito também apresentou maior necessidade de suporte hemodinâmico durante a evolução clínica. Na análise multivariada, a insuficiência cardíaca foi identificada como preditor independente de mortalidade em um ano. **Conclusão:** Em uma coorte multicêntrica brasileira de pacientes com câncer e síndrome coronariana aguda, a mortalidade em um ano foi elevada. A insuficiência cardíaca emergiu como o principal preditor independente de mortalidade, reforçando a relevância

da avaliação cardiovascular integrada, do reconhecimento precoce de disfunção ventricular e da abordagem multidisciplinar em cardio-oncologia.

**Palavras-chave:** Câncer. Síndrome coronariana aguda. Insuficiência cardíaca. Intervenção coronária percutânea. Doença arterial coronariana. Aterosclerose.

## ABSTRACT

Sampaio, BPA. Predictors of Mortality in Patients with Cancer Presenting with Acute Coronary Syndrome: Insights from the BRAVADO Registry [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2026.

**Background:** Patients with cancer presenting with acute coronary syndrome represent a highly complex clinical population, characterized by concomitantly increased ischemic and bleeding risks, overlapping cardiovascular and oncological risk factors, and frequent underrepresentation in randomized clinical trials. In this context, identifying predictors of mortality is essential to improve prognostic stratification and guide individualized therapeutic decision-making. **Objective:** To evaluate predictors of mortality in patients with cancer presenting with acute coronary syndrome, with 1-year follow-up, using data from the BRAVADO Registry. **Methods:** This was a multicenter, observational, retrospective, descriptive study based on the BRAVADO Registry. Patients with concomitant malignant neoplasia and acute coronary syndrome between February 2018 and January 2023 were included. The primary endpoint was all-cause mortality at 1 year. Clinical, oncological, angiographic, therapeutic variables, and complications after the index event were compared between patients who died and those who survived. **Results:** A total of 512 patients with cancer and acute coronary syndrome were evaluated. Overall, 1-year mortality was 20% (n = 102). The median age was 72 years, and most patients were female. Non-ST-segment elevation myocardial infarction was the most frequent clinical presentation. Compared with survivors, patients who died had lower body mass index, a higher prevalence of diabetes mellitus, worse oncological performance status, and higher GRACE scores; however, these variables did not remain independent predictors of mortality in the multivariable analysis. Patients in the mortality group also required hemodynamic support more frequently during clinical follow-up. In the multivariable analysis, heart failure was identified as an independent predictor of 1-year mortality. **Conclusion:** In this Brazilian multicenter cohort of patients with cancer and acute coronary syndrome, 1-year mortality was high. Heart failure emerged as the main independent predictor of mortality, underscoring the importance of integrated cardiovascular assessment, early recognition of ventricular dysfunction, and multidisciplinary cardio-oncology care.

**Keywords:** Cancer. Acute coronary syndrome. Heart failure. Percutaneous coronary intervention. Coronary artery disease. Atherosclerosis

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 - Possíveis mecanismos fisiopatológicos da síndrome coronariana aguda em pacientes com câncer ..... | 31 |
| Figura 2 - Classificação de síndrome coronariana aguda .....                                                 | 33 |
| Figura 3 - Intersecção de fatores de risco entre câncer e doenças cardiovasculares .....                     | 40 |
| Figura 4 - Mecanismos compartilhados em microambientes pró-carcinogênico e pró-aterosclerótico .....         | 42 |
| Figura 5 - Relação bidirecional entre o câncer e doenças cardiovasculares ...                                | 47 |

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 - Características basais dos pacientes .....                                                                    | 55 |
| Tabela 2 - Diagnóstico da neoplasia, estadiamento, funcionalidade e modalidade de tratamento anti-neoplásico atual ..... | 58 |
| Tabela 3 - Características da apresentação da síndrome coronariana aguda ..                                              | 60 |
| Tabela 4 - Medicamentos de uso contínuo no momento da admissão .....                                                     | 62 |
| Tabela 5 - Características da DAC e intervenção escolhida .....                                                          | 63 |
| Tabela 6 – Complicações após síndrome coronariana aguda .....                                                            | 65 |
| Tabela 7 – Medicamentos na alta hospitalar .....                                                                         | 67 |
| Tabela 8 – Análise multivariada .....                                                                                    | 68 |

## **LISTA DE QUADROS**

|                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Quadro 1 – Recomendações de condutas em síndrome coronariana aguda em pacientes com câncer ..... | 37 |
| Quadro 2 – Principais complicações de agentes anti-neoplásicos em doença coronariana .....       | 45 |

## **LISTA DE ANEXOS**

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| Anexo 1 – Centros Participantes e pesquisadores responsáveis ..... | 91 |
| Anexo 2 – Aprovação do projeto no CAPPesq .....                    | 92 |

## LISTA DE APÊNDICES

|                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| Apêndice A – <i>Karnofsky Performance Scale</i> .....                         | 94 |
| Apêndice B – <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ... | 95 |

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

|                |                                                                                                             |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>5-FU</b>    | 5-Fluorouracil                                                                                              |
| <b>AAS</b>     | Ácido Acetilsalicílico                                                                                      |
| <b>ADT</b>     | <i>Androgen Deprivation Therapy</i> (Terapia de Privação Androgênica)                                       |
| <b>AI</b>      | Angina Instável                                                                                             |
| <b>AIT</b>     | Ataque Isquêmico Transitório                                                                                |
| <b>ATC</b>     | Angioplastia Transluminal Coronariana                                                                       |
| <b>AVC</b>     | Acidente Vascular Cerebral                                                                                  |
| <b>BARC</b>    | <i>Bleeding Academic Research Consortium</i>                                                                |
| <b>BCC</b>     | Bloqueador dos Canais de Cálcio                                                                             |
| <b>BIA</b>     | Balão Intra-aórtico                                                                                         |
| <b>BRA</b>     | Bloqueador do Receptor da Angiotensina II                                                                   |
| <b>BRAVADO</b> | <i>Brazilian Registry of Acute Coronary Syndrome in Oncologic Patients</i>                                  |
| <b>CAPES</b>   | Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior                                                 |
| <b>CEC</b>     | Circulação Extracorpórea                                                                                    |
| <b>CHIP</b>    | <i>Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential</i> (Hematopoiese Clonal de Potencial Indeterminado)     |
| <b>CRM</b>     | Cirurgia de Revascularização do Miocárdio                                                                   |
| <b>cTn</b>     | Troponina Cardíaca                                                                                          |
| <b>CTRCD</b>   | <i>Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction</i> (Disfunção Cardíaca Relacionada à Terapia Antineoplásica) |
| <b>DAC</b>     | Doença Arterial Coronariana                                                                                 |
| <b>DAPT</b>    | Dupla Antiagregação Plaquetária                                                                             |
| <b>DCV</b>     | Doença Cardiovascular                                                                                       |
| <b>DM</b>      | Diabetes Mellitus                                                                                           |
| <b>ECG</b>     | Eletrocardiograma                                                                                           |
| <b>ECOG</b>    | <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>                                                |
| <b>ESC</b>     | <i>European Society of Cardiology</i> (Sociedade Europeia de Cardiologia)                                   |
| <b>GRACE</b>   | <i>Global Registry of Acute Coronary Events</i>                                                             |
| <b>HAS</b>     | Hipertensão Arterial Sistêmica                                                                              |

|                                |                                                                   |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>HCFMUSP</b>                 | Complexo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP |
| <b>HNF</b>                     | Heparina Não Fracionada                                           |
| <b>IAM</b>                     | Infarto Agudo do Miocárdio                                        |
| <b>IAMCST</b>                  | Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST |
| <b>IAMSST</b>                  | Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnívelamento do Segmento ST |
| <b>IC</b>                      | Insuficiência Cardíaca                                            |
| <b>ICI</b>                     | Inibidores de Checkpoint Imunológico                              |
| <b>ICOS</b>                    | International Cardio-Oncology Society                             |
| <b>IECA</b>                    | Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina                   |
| <b>IFN-<math>\alpha</math></b> | Interferon-alfa                                                   |
| <b>IL-6</b>                    | Interleucinas 2, 6 e 10                                           |
| <b>IMC</b>                     | Índice de Massa Corporal                                          |
| <b>INCA</b>                    | Instituto Nacional de Câncer                                      |
| <b>InCor</b>                   | Instituto do Coração da FMUSP                                     |
| <b>ICP</b>                     | Intervenção Coronária Percutânea                                  |
| <b>IRA</b>                     | Injúria Renal Aguda / Doença Renal Crônica (DRC)                  |
| <b>ITK</b>                     | Inibidor de Tirosina-Quinase                                      |
| <b>KPS</b>                     | <i>Karnofsky Performance Scale</i>                                |
| <b>MNM</b>                     | Marcadores de Necrose Miocárdica                                  |
| <b>ROS</b>                     | <i>Reactive Oxygen Species</i> (Espécies Reativas de Oxigênio)    |
| <b>SCA</b>                     | Síndrome Coronariana Aguda                                        |
| <b>STT</b>                     | Síndrome de Takotsubo                                             |
| <b>TCLE</b>                    | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido                        |
| <b>TMO</b>                     | Terapia Medicamentosa Otimizada                                   |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | Fator de Necrose Tumoral Alfa                                     |
| <b>VEGF</b>                    | Fator de Crescimento Endotelial Vascular                          |

## SUMÁRIO

|                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Introdução .....                                                                         | 23 |
| 2. Objetivos .....                                                                          | 27 |
| 2.1. Objetivo primário .....                                                                | 28 |
| 2.2. Objetivos secundários .....                                                            | 28 |
| 3. Revisão de literatura .....                                                              | 29 |
| 3.1. Síndrome coronariana aguda .....                                                       | 32 |
| 3.1.1. Definição de síndrome coronariana aguda .....                                        | 32 |
| 3.1.2. Diagnóstico de síndrome coronariana aguda .....                                      | 34 |
| 3.1.3. Conduta da síndrome coronariana aguda .....                                          | 35 |
| 3.1.4. Peculiaridades na conduta em pacientes com câncer e síndrome coronariana aguda ..... | 36 |
| 3.2. Câncer e doença arterial coronariana .....                                             | 40 |
| 3.2.1. A intersecção entre os fatores de risco .....                                        | 40 |
| 3.2.2. Agentes anti-neoplásicos como fator de risco .....                                   | 43 |
| 3.3. Desafios no tratamento de DAC no paciente com câncer .....                             | 45 |
| 3.4. Cardio-oncologia reversa .....                                                         | 46 |
| 4. Métodos .....                                                                            | 48 |
| 4.1. Desenho do estudo .....                                                                | 49 |
| 4.2. Cenário do estudo .....                                                                | 49 |
| 4.3. Participantes do estudo .....                                                          | 50 |
| 4.3.1. Critérios de inclusão.....                                                           | 50 |
| 4.3.2. Critérios de exclusão .....                                                          | 50 |

|                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.4. Coleta de dados, base de dados e instrumentos de coleta .....      | 50 |
| 4.5. Aspectos éticos .....                                              | 51 |
| 4.6. Análise estatística .....                                          | 51 |
| 5. Resultados .....                                                     | 53 |
| 5.1. Características da população do estudo .....                       | 54 |
| 5.2. Características da neoplasia .....                                 | 56 |
| 5.3. Análise da síndrome coronariana aguda, tratamento e complicações.. | 59 |
| 5.4. Medicações na alta hospitalar .....                                | 66 |
| 5.5. Análise multivariada .....                                         | 68 |
| 6. Discussão .....                                                      | 69 |
| 7. Conclusão .....                                                      | 76 |
| 8. Referências bibliográficas .....                                     | 78 |
| 9. Anexos .....                                                         | 90 |

# **1. INTRODUÇÃO**

---

A relação entre doenças cardiovasculares (DCV) e câncer é incontestável. No Brasil e no mundo, ambas as condições são as principais causas de mortalidade e, em conjunto, foram responsáveis por aproximadamente 50% das mortes globalmente [1-3].

De acordo com a última atualização estatística da *American Heart Association* (AHA), publicada em 2026, a prevalência de DCV nos Estados Unidos, entre os anos de 2021 e 2023, foi estimada em aproximadamente 130.600.000 pessoas, das quais 15.900.000 apresentavam doença arterial coronariana (DAC) [4]. Permanece assim como a principal causa de morte, com 915.973 óbitos anuais sendo desses 349.470 devido a DAC [4].

Paralelamente, as neoplasias consolidam-se como segundo principal desafio epidemiológico global. O *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* (SEER), mantido pelo National Cancer Institute dos Estados Unidos, constitui uma base populacional nacional de registros de câncer e estimou que, em 2026, 2.114.850 novos casos de câncer seriam diagnosticados com 626.140 mortes sendo atribuídas à doença [5-6]. No cenário brasileiro, o panorama desenhado pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) para o triênio de 2026 a 2028 aponta para aproximadamente 781 mil novos casos de câncer, com mortalidade anual estimada em 518 mil pessoas [7]. Esses dados representam um aumento de quase 11% em comparação a períodos anteriores [8].

Nas últimas décadas, observou-se aumento progressivo tanto da incidência quanto da sobrevida dos pacientes oncológicos, com aumento na sobrevida relativa em 5 anos. A *American Cancer Society* (ACS) aponta que entre os anos de 2016 e 2022, a sobrevida relativa em 5 anos ultrapassou 70% [5-6]. Esse cenário decorre, principalmente, de dois fatores: o envelhecimento populacional e os avanços no diagnóstico e no tratamento antineoplásico, que contribuíram para o aumento expressivo da sobrevida dos pacientes com câncer [5]. Além disso, a redução do tabagismo e a detecção precoce da doença tiveram papel fundamental na melhora dos indicadores oncológicos observados nos últimos anos [5].

Como consequência direta do aumento da sobrevida, as DCV passaram a representar uma das principais causas de morte não relacionada à neoplasia em pacientes oncológicos, correspondendo a aproximadamente 27% a 56% dos óbitos nessa população [9]. Essa relação é multifatorial e envolve, entre outros mecanismos, o compartilhamento de fatores de risco tradicionais, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), idade avançada, diabetes mellitus (DM), tabagismo, sedentarismo, obesidade e inflamação sistêmica crônica [10-11].

Apesar do foco central das discussões acerca da cardiotoxicidade concentrar-se na disfunção ventricular relacionada à terapia anti-neoplásica (*cancer therapy-related cardiac dysfunction* – CTRCD), a doença arterial coronariana representa importante determinante de morbimortalidade em pacientes com câncer, tanto durante a fase ativa da doença quanto no período de remissão [11-13].

Além da intersecção dos fatores de riscos, o microambiente tumoral induz disfunção endotelial, inflamação sistêmica, ativação plaquetária e hipercoagulabilidade, mecanismos que favorecem a progressão da aterosclerose e a da instabilidade de placa aterosclerótica [12, 14-16]. Esse processo pode ser potencializado por determinadas classes de terapias antineoplásicas, incluindo antimetabólitos, antimicrotúbulos (taxanos), alcaloides da vinca, agentes alquilantes, inibidores do fator de crescimento endotelial vascular (anti-VEGF), inibidores de tirosina quinase (ITK) e interferon alfa (IFN- $\alpha$ ) [14, 17].

O diagnóstico de neoplasia está independentemente associado ao aumento do risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) [18]. Quando comparados a indivíduos sem câncer, sobreviventes de neoplasia apresentam aumento de 1,3 a 3,6 vezes no risco de desenvolvimento de DAC e de 1,7 a 18,5 vezes no risco de desenvolvimento de fatores de risco associados à aterosclerose [19]. Adicionalmente, pacientes com câncer costumam apresentar anatomia coronariana mais complexa, com maior carga aterosclerótica e características angiográficas de maior risco quando comparados a pacientes sem neoplasia [20].

A manifestação clínica da DAC em pacientes oncológicos é variável e pode ocorrer de forma precoce após o diagnóstico da neoplasia. Pacientes recentemente diagnosticados com câncer podem apresentar até duas vezes mais chance de desenvolver alguma manifestação de doença coronariana nos primeiros seis meses, quando comparados a indivíduos sem câncer [12]. Por outro lado, observa-se redução progressiva desse risco com o passar dos anos após o diagnóstico oncológico [21].

Apesar da relevância clínica dessa associação, pacientes com câncer ativo são frequentemente excluídos de grandes ensaios clínicos randomizados em Cardiologia, especialmente daqueles relacionados à doença coronariana e à síndrome coronariana aguda (SCA) [22]. Essa sub-representação limita a generalização das evidências disponíveis e resulta em lacunas importantes no manejo diagnóstico, terapêutico e prognóstico desses pacientes. Nesse contexto, o estudo BRAVADO (Brazilian Registry of Acute Coronary Syndrome in Oncologic Patients) foi desenvolvido como um registro

multicêntrico com o objetivo de avaliar características clínicas, angiográficas e desfechos cardiovasculares em pacientes com neoplasia e SCA, contribuindo para ampliar o conhecimento sobre uma população de elevada complexidade clínica e ainda pouco representada na literatura cardiovascular contemporânea.

## **2. OBJETIVOS**

---

## **2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO**

Avaliar fatores preditores independentes de mortalidade por todas as causas em um ano em pacientes com câncer que apresentaram síndrome coronariana aguda, incluídos no Registro BRAVADO.

## **2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS**

- a) Descrever as características clínicas, demográficas, cardiovasculares e oncológicas dos pacientes com câncer e síndrome coronariana aguda incluídos no Registro BRAVADO.
- b) Comparar as características clínicas, demográficas, cardiovasculares, angiográficas e oncológicas entre os pacientes com síndrome coronariana aguda e câncer que evoluíram a óbito daqueles que sobreviveram durante o seguimento.
- c) Descrever as complicações clínicas apresentadas por pacientes com câncer e que sofreram síndrome coronariana aguda, bem como sua associação com mortalidade.

### **3. REVISÃO DE LITERATURA**

---

O avanço nas modalidades de terapias anti-neoplásicas promoveu um aumento na sobrevida nos pacientes oncológicos, tornando as mortes por causas cardiovasculares uma das principais causas de morte nessa população, com destaque para a doença arterial coronariana e síndrome coronariana aguda [22].

Dados globais do *Our World in Data*, indicam que mortes por causa cardiovascular e câncer, conjuntamente, corresponderam a aproximadamente 50% de todas as mortes no mundo, sendo 32% atribuídas a cardiopatias e 18% a neoplasias. No Brasil, essa distribuição tem perfil semelhante de alta prevalência, as quais as afecções cardiovasculares representam 26% dos óbitos e o câncer equivale a 20% [1].

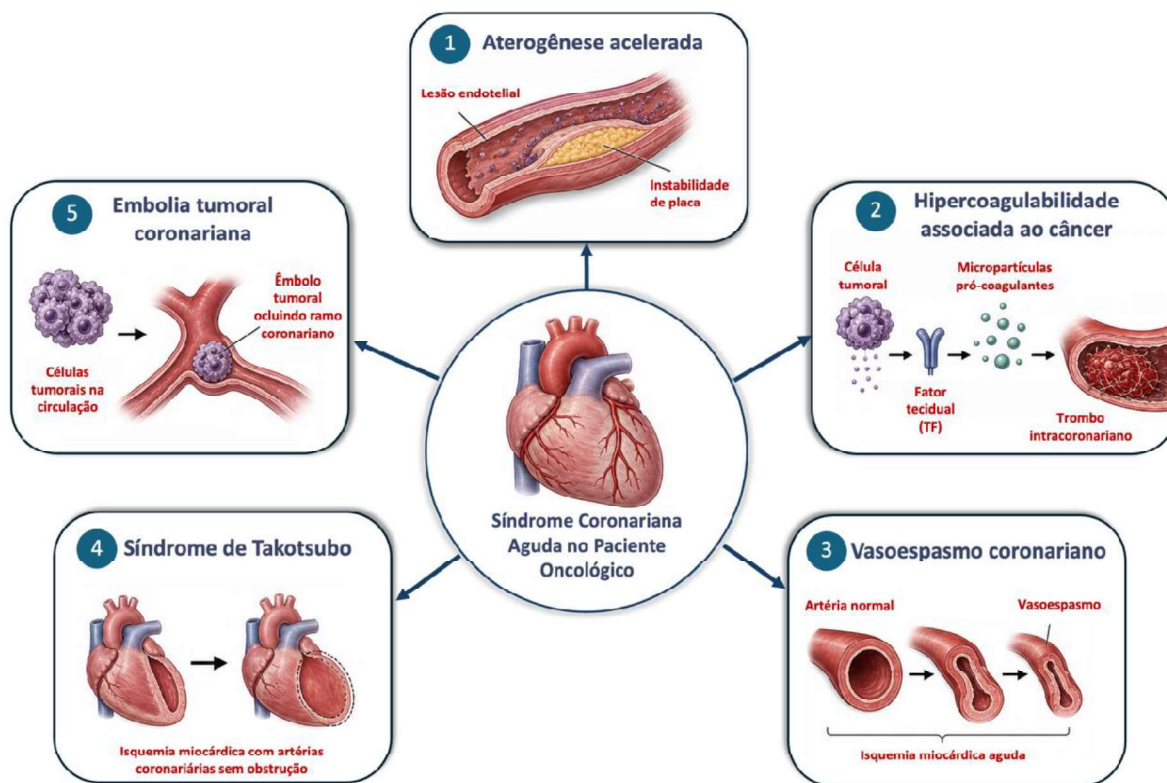
Nos Estados Unidos, estimativas da *American Cancer Society*, projeta que em 2026 ocorram mais de 2.1 milhões de novos diagnósticos de câncer no país. Ademais, a taxa de sobrevida global relativa em cinco anos seja de 70,5% para neoplasias diagnosticadas entre 2015 e 2021, representando um aumento substancial quando comparado aos 63% registrados em meados da década de 1990 [6].

A prevalência de câncer entre pacientes hospitalizados com síndrome coronariana aguda varia entre 3% e 17% nas diferentes coortes publicadas [24-25]. A coexistência dessas duas condições confere prognóstico significativamente desfavorável quando comparada à manifestação isolada de cada patologia [25]. Pacientes oncológicos com SCA apresentam maiores taxas de mortalidade intra-hospitalar e a longo prazo além de maior incidência de complicações hemorrágicas [26-27]. Paradoxalmente, observa-se um fenômeno de subtratamento: pacientes com câncer tendem a receber com menor frequência as terapias de eficácia comprovada, como a intervenção coronariana percutânea (ICP) e a dupla antiagregação plaquetária (DAPT) — em comparação com pacientes sem câncer, fato esse que é capaz de aumentar ainda mais a mortalidade dessa subpopulação [26-27].

A fisiopatologia da SCA em pacientes oncológicos é multifatorial. Além do substrato da doença aterosclerótica convencional, destacam-se como principais mecanismos etiopatogênicos: (1) a aceleração da aterogênese induzida por lesão endotelial direta secundária a agentes quimioterápicos e à radioterapia (em especial, a mediastinal) e inflamação sistêmica; (2) o estado de hipercoagulabilidade intrínseco ao câncer, mediado pela liberação tumoral de fator tecidual e micropartículas pró-coagulantes, que predispõe à trombose coronariana aguda; (3); o vasoespasma coronariano induzido por fluoropirimidinas, que pode simular ou induzir quadros de

isquemia miocárdica aguda; (4) a síndrome de Takotsubo, presente no estresse do diagnóstico e associado ao tratamento oncológico; e (5) causas incomuns incomuns, como embolia tumoral coronariana (**Figura 1**) [24-25, 28].

**Figura 1.** Possíveis mecanismos fisiopatológicos da síndrome coronariana aguda em pacientes com câncer



A prevalência de Síndrome de Takotsubo (STT) em pacientes oncológicos é expressiva e isso pode ser por conta de estresse do organismo quando submetido a terapias anti-neoplásicas como 5-fluoracil (5-FU), inibidores de checkpoint imunológicos (ICI), inibidor de VEGF ou estresse do próprio diagnóstico, investigação e tratamento. Seu diagnóstico é o mesmo do que pacientes sem câncer. Em casos nos quais temos suspeição de qual droga esteja relacionada a STT é recomendada a suspensão temporária da terapia e que, após discussão multidisciplinar, pode ser permanente [29-31].

A tomada de decisão terapêutica em pacientes com câncer e SCA é inevitavelmente influenciada pelo prognóstico oncológico, especialmente quando se trata

de expectativa de vida e/ou status funcional do paciente. A estratégia adotada deve ser individualizada por meio de discussões multidisciplinares, envolvendo equipes de cardiologia e oncologia, associada ao compartilhamento de decisões com o paciente e seus familiares [17, 32]. Atrelado a isso, a assimetria no cuidado reflete os desafios reais e complexos da gestão da SCA em pacientes oncológicos: a dificuldade em equilibrar o risco trombótico e hemorrágico, a presença frequente de trombocitopenia, as interações medicamentosas entre agentes oncológicos e cardiovasculares, e a incerteza quanto ao prognóstico oncológico individual, que impacta diretamente as decisões terapêuticas.

Apesar da magnitude do impacto na sobrevida desses pacientes, pacientes oncológicos têm sido historicamente excluídos dos grandes ensaios clínicos randomizados de SCA, resultando em lacuna robusta de evidências específicas para esse grupo [17, 22, 25].

### **3.1 SÍNDROME CORONARIANA AGUDA**

#### **3.1.1 DEFINIÇÃO**

Síndrome coronariana aguda compreende um espectro de apresentações clínicas que são resultantes da redução aguda do fluxo sanguíneo coronariano, com ou sem necrose miocárdica detectável, e abrange duas entidades clínicas principais: infarto agudo do miocárdio, seja ele com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCST) ou sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSST), e angina instável (AI). Estes eventos representam uma emergência médica, que exige um diagnóstico rápido e preciso para o manejo adequado e a prevenção de complicações fatais [33].

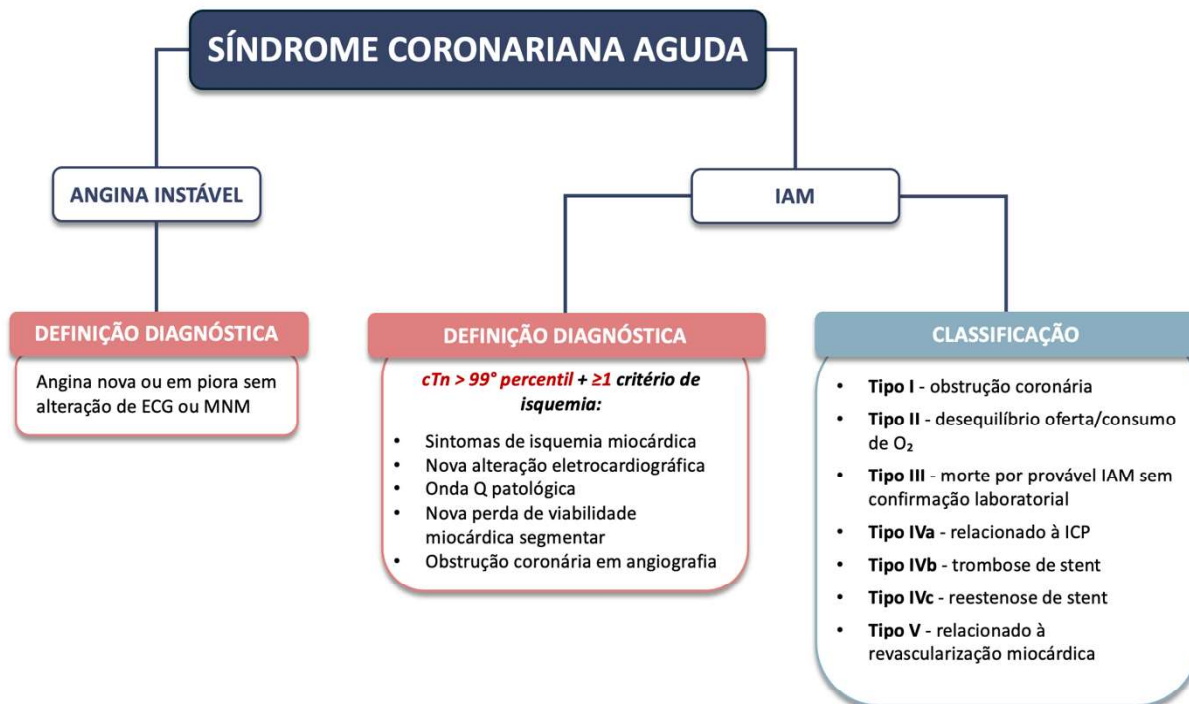
O diagnóstico de angina instável baseia-se em características clínicas que configuram angina prolongada em repouso, em crescendo ou de início recente, na ausência de alterações eletrocardiográficas novas e sem alteração em marcadores de necrose miocárdica (MNM) [33].

A principal distinção entre AI e IAM está relacionada a liberação de troponina cardíaca (cTn) na corrente sanguínea, o que configura isquemia miocárdica com consequente necrose celular (morte de cardiomiócitos). Essa injúria decorre do desbalanço agudo entre oferta e o consumo de oxigênio pelo tecido miocárdico [34].

De acordo com IV Definição Universal de Infarto Agudo do Miocárdio, infarto é definido como aumento de cTn ( $> 99$  percentil) acompanhado de pelo menos um dos seguintes critérios: sintomas de isquemia miocárdica, alteração eletrocardiográfica nova, presença de onda Q patológica, evidência de nova perda de viabilidade miocárdica segmentar ou alteração angiográfica que denote obstrução coronária [34].

O consenso ainda subdivide infartos em: (1) Tipo I: causado por obstrução arterial coronária, (2) Tipo II: *mismatch* entre oferta e consumo de oxigênio secundária a alguma condição subjacente (p.ex. anemia), (3) Tipo III: morte por provável IAM (presença de sintomas característicos, alterações eletrocardiográficas ou taquicardia ventricular, porém sem resultado de exame de sangue que comprove o infarto), (4) Tipo IVa: secundário a ICP ( $\leq 48$  horas após o procedimento), (5) Tipo IVb: associada a trombose de stent, (6) Tipo IVc: decorrente de reestenose de stent, e (6) Tipo V: relacionado a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM), como mostra a **Figura 2** [33-34].

**Figura 2. Classificação de síndrome coronariana aguda**



Abreviações: ECG: eletrocardiograma, IAM: infarto agudo do miocárdio, ICP: intervenção coronária percutânea, MNM: marcadores de necrose miocárdica

A fisiopatologia do IAMCST, caracteriza-se pela interrupção abrupta e sustentada do fluxo sanguíneo coronariano decorrente de uma oclusão arterial total, exigindo terapia de reperfusão imediata, seja por fibrinólise ou ICP. Em contrapartida, no IAMSST está frequentemente relacionado a uma obstrução arterial parcial ou intermitente [33-35]. Outras causas possíveis de infarto incluem vasoespamos coronariana, embolia, dissecação coronária espontânea ou disfunção microvascular [33].

Do ponto de vista eletrocardiográfico, o IAMSST pode cursar sem alterações agudas evidentes, ou manifestar-se por meio de depressão transitória ou persistente do segmento ST e inversão da onda T [33-35].

### 3.1.2 DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME CORONARIANA AGUDA

O diagnóstico de SCA baseia-se na integração de achados clínicos, eletrocardiográficos e laboratoriais. A apresentação clínica clássica inclui dor torácica retroesternal em aperto ou pressão, com irradiação para o membro superior esquerdo, mandíbula ou dorso, frequentemente acompanhada de sudorese, náuseas e dispneia. Contudo, apresentações atípicas são frequentes, especialmente em mulheres, idosos e pacientes com diabetes mellitus, doença renal crônica e paciente com câncer [33].

As diretrizes da European Society of Cardiology (ESC) de 2023 recomendam a obtenção e interpretação do eletrocardiograma de 12 derivações em até 10 minutos do primeiro contato médico. A troponina cardíaca de alta sensibilidade (hs-cTn) é o biomarcador de eleição para o diagnóstico de necrose miocárdica, possibilitando a aplicação de algoritmos de diagnóstico rápido em 0h/1h ou 0h/2h com alta acurácia diagnóstica. Ferramentas de estratificação de risco, como o escore GRACE e TIMI RISK, auxiliam a decisão terapêutica ao quantificar a probabilidade de eventos adversos e mortalidade [33-36].

Contudo, a aplicação dessas ferramentas convencionais exige cautela na população oncológica, uma vez que a interpretação dos sintomas nesses indivíduos é particularmente desafiadora. Sintomas como dispneia, dor torácica e fadiga são comumente atribuídos à própria evolução do tumor ou aos efeitos colaterais do tratamento antineoplásico, retardando o diagnóstico da SCA. Pacientes em uso de fluoropirimidinas,

por exemplo, exigem atenção adicional, pois o vasoespasmo coronariano induzido por esse fármaco pode simular com exatidão o quadro clínico e eletrocardiográfico de uma SCA convencional [25, 34].

A angiografia por tomografia computadorizada das coronárias (angioTC) representa alternativa diagnóstica válida em pacientes com probabilidade pré-teste baixa a intermediária, apresentando alto valor preditivo negativo para exclusão de DAC obstrutiva como causa dos sintomas [33].

### 3.1.3 CONDUTA NA SÍNDROME CORONARIANA AGUDA

Pacientes com suspeita ou diagnóstico de SCA devem ser atendidos de maneira precoce e objetiva, estabelecendo-se a conduta terapêutica imediatamente após a avaliação clínica inicial, interpretação do ECG e a coleta de marcadores de necrose miocárdica [33, 37].

Pacientes com IAMCSST devem ter a restauração do fluxo sanguíneo coronariano em caráter emergencial. Para tal, temos duas estratégias principais: a fibrinólise, que consiste no uso de medicamentos endovenosos para degradação de fibrina, e, conseqüentemente, dissolução de trombos intracoronários ou a angioplastia coronariana primária [33-35, 37].

O debate sobre a melhor estratégia de reperfusão retorna aos primórdios da cardiologia intervencionista, impulsionada após a descrição por Andreas Gruntzig, em 1978, da primeira angioplastia com balão e, posteriormente, a introdução dos stents metálicos por Palmaz-Schatz em 1987. Estudos subsequentes consolidaram que, em comparação à fibrinólise, a ICP primária é notadamente superior em relação taxas de mortalidade, infarto e AVC [13, 33].

Em situações nas quais a ICP não é possível de ser realizada em até 120 minutos a fibrinólise a opção escolhida. Porém, em centros médicos onde há a disponibilidade de realização de cateterismo cardíaco no momento da chegada do paciente ou quando o tempo estimado até o procedimento é de menos de 90 minutos, a angioplastia primária deve ser preferida [33,37].

A ICP com implante de stents farmacológicos de nova geração (stent eluidor de fármaco — DES) constitui a estratégia de revascularização preferencial na maioria dos

casos de SCA, por apresentar menores taxas de reestenose e trombose do stent em comparação com stents metálicos convencionais. A revascularização cirúrgica é reservada para casos de anatomia coronariana desfavorável para ICP, como doença de tronco de coronária esquerda ou doença multiarterial complexa, especialmente em diabéticos [33].

Em pacientes com doença multiarterial que se apresentam com IAMCST, a ICP do vaso culpado durante o procedimento primário é recomendada. A abordagem das lesões não culpadas pode ser realizada de forma escalonada em internamento ou ambulatorialmente [33].

#### 3.1.4. PECULIARIDADES NA CONDUTA EM PACIENTES COM CÂNCER E COM SÍNDROME CORONARIANA AGUDA

Quando estamos diante de uma SCA em paciente oncológico, o diagnóstico e manejo inicial em nada diferem, entretanto, a apresentação clínica desse grupo de pacientes pode ser atípica, o que pode dificultar e/ou retardar o diagnóstico [17].

Em relação a estratégia terapêutica e de intervenção em pacientes com câncer, existem controvérsias. A diretriz da ESC de 2023 de Síndrome Coronariana aguda, estabelece que: (1) em pacientes com SCA de alto risco e expectativa de vida superior a seis meses, a estratégia invasiva é recomendada (Classe I, Nível de Evidência B); (2) a interrupção temporária da terapia oncológica é recomendada quando ela é identificada como causa contribuinte do evento coronariano (Classe I, Nível de Evidência C); e (3) estratégia conservadora não invasiva deve ser considerada em pacientes com prognóstico oncológico desfavorável — expectativa de vida inferior a seis meses e/ou risco hemorrágico muito elevado (Classe IIa, Nível de Evidência C).

Mais recentemente uma meta-análise publicada no American Journal of Cardiology por Suruagy-Motta RFO, et al. concluiu que, apesar de maior índice de sangramento, pacientes com câncer, quando têm status de performance favorável, se beneficiam com ICP [27].

Outro fator importante de discussão está relacionado a terapia antiplaquetária após angioplastia. A dupla antiagregação plaquetária com aspirina associada a um inibidor do receptor P2Y12 representa o padrão de tratamento antitrombótico para a grande maioria dos pacientes com SCA submetidos a ICP, cuja temporalidade depende do balanceamento

do risco isquêmico *versus* risco de sangramento [33, 38-39]. Entretanto, em pacientes oncológicos essa decisão se torna ainda mais complicada uma vez que essa coorte de pacientes está sob maior risco tanto de eventos trombóticos quanto de sangramentos. A diretriz da ESC de 2023, estabelece limites específicos baseados na contagem de plaquetas: aspirina não é recomendada com contagem plaquetária inferior a 10.000/ $\mu$ L (Classe III, Nível de Evidência C); clopidogrel não é recomendado com contagem inferior a 30.000/ $\mu$ L (Classe III, Nível de Evidência C); e prasugrel ou ticagrelor não são recomendados com contagem inferior a 50.000/ $\mu$ L (Classe III, Nível de Evidência C). A terapia antiplaquetária tripla não é aconselhada pelo risco hemorrágico elevado [33]. Em outro estudo de Campos CM et al., foi visto que pacientes com câncer apresentam, mesmo com DAPT abreviada, maior risco de sangramento, o que reforça a necessidade de maiores estudos visando esse tipo de paciente [40]. O **Quadro 1** resume as recomendações encontradas nas diretrizes da ESC de Cardiooncologia (2022) e Síndrome Coronariana Aguda (2023).

Ainda vale ressaltar que paciente oncológicos frequentemente utilizam múltiplos agentes farmacológicos, criando potencial para interações clinicamente relevantes com as terapias cardiovasculares. O clopidogrel, por exemplo, que requer ativação pelo CYP2C19, pode ter sua eficácia antiagregante alterada por agentes oncológicos que inibem ou induzem essa via enzimática. Tsigkas et al. discutiram a complexidade do manejo antiplaquetário em pacientes oncológicos que precisam interromper a DAPT para reiniciar terapia antineoplásica, realizar cirurgias ou biópsias, ressaltando que pelo menos um agente antiagregante deve ser mantido quando possível e que nova dose de ataque com clopidogrel deve ser considerado após a interrupção [39].

**Quadro 1-** Recomendações de condutas em síndrome coronariana aguda em pacientes com câncer

|              | Recomendações                                                     | Classe de recomendação | Nível de evidência |
|--------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------|
| ESC SCA 2023 | Estratégia invasiva em SCA com expectativa de vida $\geq$ 6 meses | I                      | B                  |

**Continuação Quadro 1-** Recomendações de condutas em síndrome coronariana aguda em pacientes com câncer

|              | Recomendações                                                                                                                               | Classe de recomendação | Nível de evidência |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------|
| ESC SCA 2023 | Suspensão provisória da terapia anti-neoplásica em casos de suspeita de contribuição da terapia à SCA                                       | I                      | C                  |
|              | Estratégia conservadora em pacientes com prognóstico reservado (p.ex. < expectativa de vida < 6 meses) e/ou muito alto risco de sangramento | IIa                    | C                  |
|              | Aspirina não é recomendado para paciente com câncer com contagem plaquetária < 10.000/ $\mu$ L                                              | III                    | C                  |
|              | Clopidogrel não é recomendado em pacientes com câncer com contagem plaquetária < 30.000/ $\mu$ L                                            | III                    | C                  |
|              | Prasugrel ou ticagrelor não são recomendados em pacientes com câncer com contagem plaquetária < 50.000/ $\mu$ L                             | III                    | C                  |
| ESC CO 2022  | Estratégia invasiva é recomendada em paciente com câncer com IAMCST ou IAMSST de alto risco com expectativa de vida de $\geq$ 6 meses       | I                      | B                  |
|              | Estratégia conservadora em pacientes com prognóstico reservado (p.ex. < expectativa de vida < 6 meses) e/ou muito alto risco de sangramento | IIa                    | C                  |

**Continuação Quadro 1-** Recomendações de condutas em síndrome coronariana aguda em pacientes com câncer

|             | Recomendações                                                                                                                                         | Classe de recomendação | Nível de evidência |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------|
| ESC CO 2022 | A interrupção temporária da terapia anti-neoplásia deve ser realizada se seja suspeita de ser um componente causador da SCA                           | I                      | C                  |
|             | Medidas de DAPT abreviada deve ser considerada em pacientes com câncer com alto risco de sangramento submetidos a ICP                                 | IIa                    | C                  |
|             | Aspirina não é recomendado para paciente com câncer com contagem plaquetária < 10.000/ $\mu$ L                                                        | III                    | C                  |
|             | Clopidogrel não é recomendado em pacientes com câncer com contagem plaquetária < 30.000/ $\mu$ L e prasugrel ou ticagrelor quando < 50.000/ $\mu$ L   | III                    | C                  |
|             | Ticagrelor ou prasugrel podem ser considerados em casos de baixo risco de sangramento e alto risco isquêmico em pacientes com câncer submetidos a ICP | IIb                    | C                  |
|             | Pacientes com suspeita de Síndrome de Takotsubo devem ser submetidos a angiografia                                                                    | I                      | C                  |

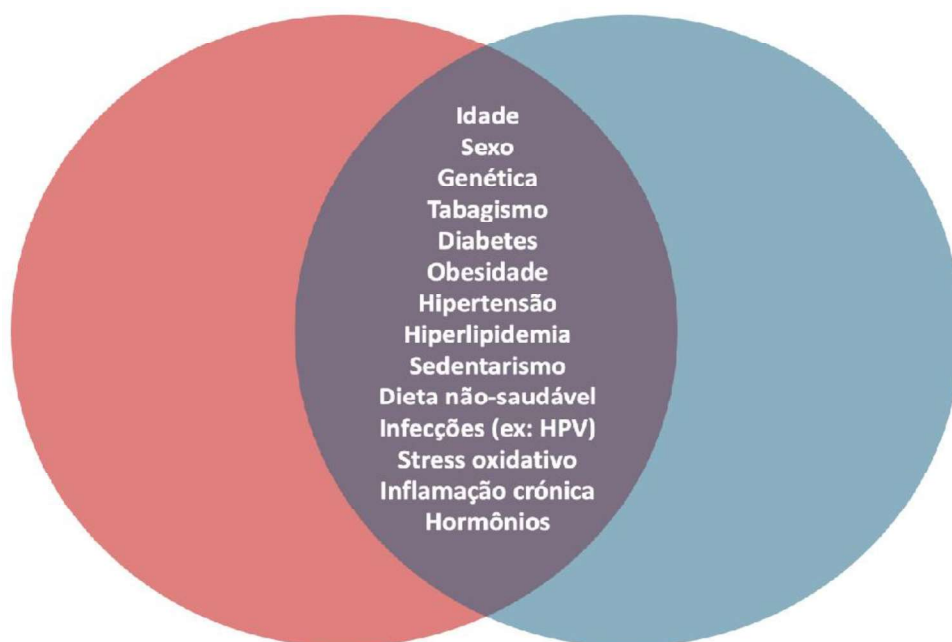
Abreviações: DAPT: dupla antiagregação plaquetária, IAMCST: infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, IAMSST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST, ICP: intervenção coronariana percutânea, SCA: síndrome coronariana aguda.

### 3.2. CÂNCER E DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

#### 3.2.1. A INTERSECÇÃO ENTRE OS FATORES DE RISCO

A co-ocorrência de doenças cardiovasculares e câncer no mesmo indivíduo não é apenas consequência da cardiotoxicidade dos tratamentos oncológicos. Câncer e doença cardiovascular compartilham um conjunto substancial de fatores de risco modificáveis e não modificáveis, incluindo tabagismo, obesidade, sedentarismo, diabetes mellitus, hipertensão arterial, dieta inadequada e consumo excessivo de álcool [10-11, 25, 35, 41], como mostra a **Figura 3**.

**Figura 3.** Intersecção de fatores de risco entre câncer e doenças cardiovasculares



Adaptado de: Handy CE et al. [35]

A obesidade faz parte de um espectro de condições que constituem a síndrome metabólica. Embora ela esteja associada ao aumento de moléculas lipídicas na corrente sanguínea e à alteração da produção hormonal pelo tecido adiposo (aumento de estrogênios e leptina e diminuição de adiponectina), seu principal envolvimento com a patogênese neoplásica está relacionado ao aumento da inflamação sistêmica e do estresse oxidativo [42-43].

Por si só a obesidade é responsável por cerca de 10% de novos diagnósticos de câncer anualmente e está associada ao aumento do risco direto de pelo menos 13 tipos diferentes de câncer: endométrio, adenocarcinoma de esôfago, gástrico, colorretal, hepático, vesícula biliar, pâncreas, rins, mama (em contexto de pós menopausa), ovário, tireóide, mieloma múltiplo e meningioma [42-43].

A hipertensão arterial é o principal fator de risco independente para doenças cardiovasculares e, apesar dessa relação não ser tão bem elucidada, também pode estar envolvida na patogênese de alguns tipos de câncer, como o carcinoma de células claras renais, colorretal, e esôfago [44-45].

Em pacientes diabéticos, observa-se aumento significativo do risco tanto de desenvolvimento de doenças cardiovasculares quanto de neoplasias [46-47]. Essa associação decorre de múltiplos mecanismos fisiopatológicos inter-relacionados. O estado de hiperglicemia crônica pode favorecer o metabolismo tumoral e a proliferação celular; além disso, o diabetes mellitus está intimamente relacionado à inflamação sistêmica crônica, ao estresse oxidativo e à disfunção endotelial.

Por integrar o espectro da síndrome metabólica, frequentemente a DM associa-se a outros fatores de risco, como obesidade, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica, os quais também contribuem para o aumento do risco cardiovascular e oncológico. Adicionalmente, a resistência insulínica e a hiperinsulinemia compensatória ativam vias celulares mitogênicas, incluindo as vias PI3K/AKT/mTOR e MAPK, favorecendo crescimento, proliferação e sobrevivência celular [47]. Do ponto de vista epidemiológico, pacientes diabéticos apresentam risco aproximadamente duas vezes maior de desenvolver câncer de fígado, 1,6 vez maior de câncer de pâncreas e 1,4 vez maior de câncer de bexiga [48].

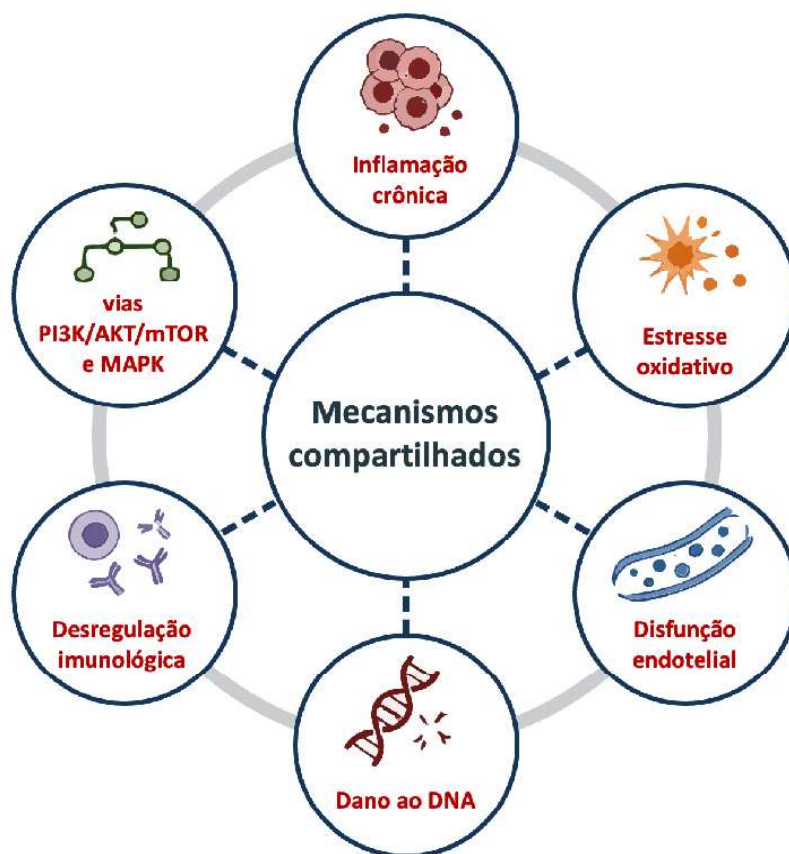
Outro importante pilar na intersecção entre neoplasia e DCV, é a inflamação crônica, reconhecida como fator de risco envolvido na gênese de ambas as condições. De maneira geral, essa associação decorre de mecanismos como a desregulação imunológica, dano tecidual persistentes, disfunção endotelial e estresse oxidativo. Esse último, pode promover dano direto ao DNA, comprometer mecanismos de reparo e favorecer instabilidade genômica, contribuindo tanto para carcinogênese quanto para progressão aterosclerótica [12, 28, 49-51].

A nível celular, o aumento de proteínas pró-inflamatórias como a interleucina-6 (IL-6) e o interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ), contribui para a criação de um microambiente favorável ao crescimento tumoral e à aceleração aterosclerótica [49]. Nesse contexto,

estudos recentes, como o realizado por Velusamy et al., reforçam a relevância da IL-6 como citocina inflamatória de papel central no contexto oncológico e na interface entre inflamação, câncer e doença cardiovascular [12].

A **Figura 4** resume principais vias fisiopatológicas na co-existência de neoplasias e doença arterial coronariana.

**Figura 4.** Mecanismos compartilhados em microambientes pró-carcinogênico e pró-aterosclerótico



Para além dos fatores de risco compartilhados, mecanismos biológicos comuns conectam a aterosclerose e o câncer. A hematopoiese clonal de potencial indeterminado (*clonal hematopoiesis of indeterminate potential* - CHIP), por exemplo, definida como o acúmulo de mutações somáticas em células-tronco hematopoiéticas, leva à expansão clonal de leucócitos mutantes [52]. A CHIP emergiu como fator de risco independente e potente para DAC aterosclerótica. Mutações nos genes DNMT3A, ASXL1 e TET2, que se acumulam com o envelhecimento, reprogramam células imunes inatas para um estado pró-inflamatório com maior produção de IL-1 $\beta$  e IL-6, estabelecendo ambiente pró-

aterogênico e contribuindo para instabilidade da placa e confere aumento do risco em até quatro vezes mais do desenvolvimento de doença aterosclerótica [52-53].

A CHIP possui associação bem estabelecida com o risco de neoplasias hematológicas, configurando um elo biológico entre doença cardiovascular e câncer [52-53].

### 3.2.2. AGENTES ANTI-NEOPLÁSICOS COMO FATOR DE RISCO

Alguns agentes antineoplásicos estão relacionados diretamente à ocorrência de SCA, seja por aceleração de aterosclerose e ruptura de placa, vasoespasmos ou trombose coronária [52-54].

As fluoropirimidinas, 5-FU e sua pró-droga oral capecitabina, representam os agentes quimioterápicos com maior associação documentada à cardiotoxicidade de caráter isquêmico. A incidência de cardiotoxicidade pelo 5-FU varia amplamente na literatura, de 1% a 19%, com alterações isquêmicas no ECG descritas em até 68% dos pacientes em algumas séries. A angina é a manifestação mais comum, enquanto infarto agudo do miocárdio, arritmias, insuficiência cardíaca e morte súbita são menos frequentes [54-56].

Embora os mecanismos de cardiotoxicidade pelo 5-FU não sejam completamente elucidados, sabe-se que envolvem a disfunção endotelial com vasoespasmos epicárdico e microvascular (mecanismos dependentes e independentes do endotélio), toxicidade miocárdica direta, estresse oxidativo e a trombogênese. A disfunção da musculatura lisa vascular (mecanismo endotelial-independente) e a disfunção endotelial representam os principais fatores contribuintes para o vasoespasmos. Em casos de isquemia miocárdica relacionada ao vasoespasmos por 5-FU, a suspensão da quimioterapia e a administração de nitratos ou bloqueadores dos canais de cálcio podem aliviar os sintomas isquêmicos, embora os resultados sejam variáveis [52, 54-56].

Por sua vez, agentes à base de platina como a cisplatina, carboplatina e oxaliplatina, estimulam a liberação de partículas que ativam fortemente as plaquetas e as células endoteliais. Esse estado pró-trombótico pode provocar vasoespasmos agudos, trombose arterial direta e aceleração de placas ateroscleróticas a longo prazo [52, 57-59].

Entre as terapias mais recentes, os inibidores da tirosina-quinase — como sunitinibe, sorafenibe, ponatinibe — estão associados a hipertensão arterial (incidência de até 43%), disfunção ventricular esquerda e eventos vasculares trombóticos arteriais, incluindo a SCA. No caso do ponatinibe, cerca 27% podem evoluir com trombose arterial ou venosa e pode chegar a até quatro vezes mais chances de síndrome coronariana aguda, AVC isquêmico e isquemia aguda de membros quando comparado ao imatinib [52].

Os anti-VEGF causam disfunção endotelial, depleção de óxido nítrico e rarefação microvascular, contribuindo para hipertensão arterial e eventos isquêmicos [52, 60]. Os inibidores de checkpoint imunológico — anticorpos anti-PD-1, anti-PD-L1 e anti-CTLA-4 — apresentam um mecanismo de cardiotoxicidade distinto. Por hiperativarem o sistema imune do próprio paciente, podem causar vasculite coronariana e eventos coronarianos agudos por mecanismos imunomediados [52, 61].

Ademais, terapias hormonais utilizadas no tratamento de neoplasias hormônio-dependentes, como a terapia de privação androgênica no câncer de próstata e os inibidores da aromatase no câncer de mama, têm sido associadas à aceleração do processo aterosclerótico e à desregulação do metabolismo lipídico. Esses efeitos podem contribuir para o aumento do risco cardiovascular nessa população, especialmente em pacientes com fatores de risco cardiovasculares prévios ou exposição prolongada a essas terapias [52].

A radioterapia também pode ser um evento complicador para aceleração de placa aterosclerótica. Esse dano depende diretamente da dose recebida e pode manifestar-se por décadas após o tratamento. Os mecanismos moleculares da DAC induzida por radiação envolvem o dano direto ao DNA do endotélio vascular e das células musculares lisas, ativação de vias pró-inflamatórias e pró-fibróticas (com liberação de TGF- $\beta$ , IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ ), disfunção endotelial com redução da biodisponibilidade do óxido nítrico, aceleração da aterogênese pela disfunção de células espumosas e ativação de macrófagos, e lesão mitocondrial com aumento do estresse oxidativo [52, 62-63]. Técnicas modernas de radioterapia, como a radioterapia de intensidade modulada (IMRT), a radioterapia conformacional 3D e a irradiação em inspiração profunda (DIBH), foram desenvolvidas para minimizar a exposição do tecido cardíaco, oferecendo menor risco de cardiotoxicidade [64].

O **Quadro 2** mostra as principais medicações para o tratamento de câncer e seus efeitos na gênese de eventos coronarianos agudos.

## Quadro 2. Principais complicações de agentes anti-neoplásicos em doença coronariana

| Possíveis complicações                           | Agentes associados                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Aterosclerose acelerada e rotura de placa</b> | ADT (agonistas de GnRH), ICI, nilotinib, ponatinib, inibidores de VEGF, inibidores de aromatase, antraciclinas e radioterapia                                                                        |
| <b>Vasoespasma coronariano</b>                   | Bleomicina, 5-FU, taxanos, inibidores de VEGF e alcalóides da vinca                                                                                                                                  |
| <b>Trombose coronária</b>                        | Agentes alquilantes (cisplatina, ciclofosfamida), ICI, talidomida, lenalidomida, anticorpos monoclonais (inibidores de VEGF e anti-CD20), nilotinib, platinas, inibidores de proteasomos e erlotinib |

Abreviações: ADT: androgen deprivation therapy (terapia de privação androgênica); ICI: inibidores de check-point, VEGF: vascular endothelial growth factor (fator de crescimento endotelial vascular).

Adaptado da: Diretriz de Cardio-oncologia da Sociedade Europeia de Cardiologia (37622654)

### 3.3 DESAFIOS NO TRATAMENTO DE DAC NO PACIENTE COM CÂNCER

Pacientes com câncer têm maior risco de sangramento associado ao maior risco isquêmico, o que torna seu manejo complexo e com necessidade de basear as decisões terapêuticas de forma multidisciplinar a fim de balancear riscos e benefícios [37, 65].

Pacientes oncológicos são elegíveis a angioplastia quando apresentam sobrevida estimada maior do que 6 meses ou quando se apresentam em choque cardiogênico, edema pulmonar ou em vigência de taquicardias ventriculares complexas [17]

Quando o tratamento percutâneo está indicado, os stents farmacológicos são a primeira opção e, quando possível, deve-se usar os de terceira geração a fim de evitar o prolongamento de DAPT e, assim, de possíveis sangramentos [17]. A estratégia de antiagregação de escolha consiste em aspirina (AAS) e inibidores de P2Y12 por um

período mais curto do que o habitual (1-3 meses) seguidos de monoterapia com AAS [17, 33].

Em casos em que exista a necessidade do uso concomitante de anticoagulante associado a DAPT, opta-se por manter o paciente em terapia tripla por uma semana e depois disso com os novos anticoagulantes orais (NOAC) associado ao clopidogrel [17].

### 3.4 CARDIO-ONCOLOGIA REVERSA

Atualmente a chamada Cardio-oncologia reversa está sendo alvo de extensa discussão na literatura [66-67]. Este campo de estudo destaca como a presença de doenças cardiovasculares podem influenciar, de maneira negativa, o desenvolvimento, progressão e o prognóstico de doenças oncológicas, contribuindo para maior taxa de recorrência e desenvolvimento de doenças metastáticas [41, 66-67].

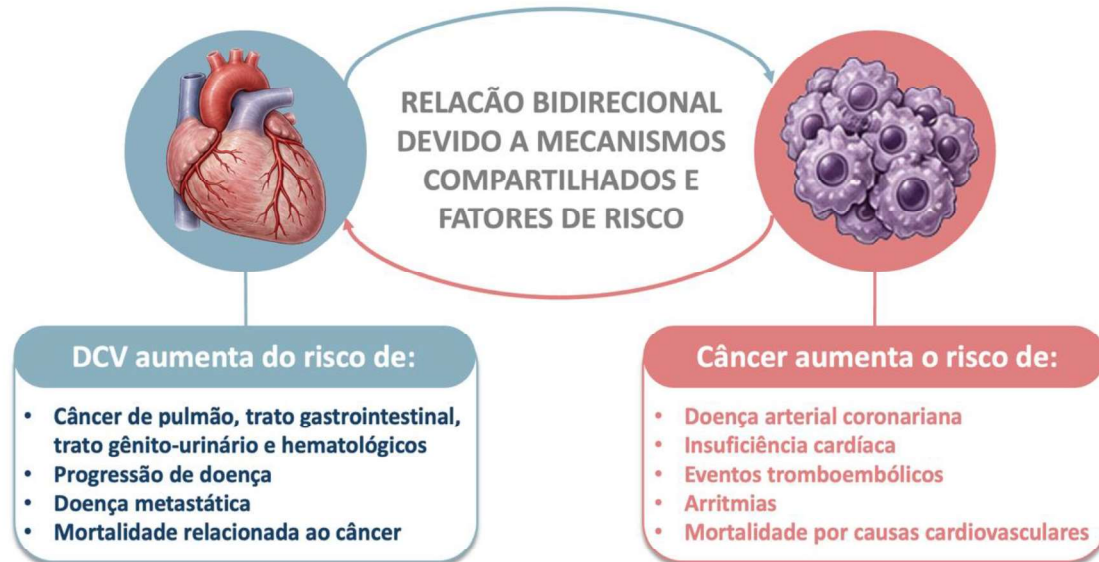
Sua fisiopatologia, além de incluir fatores de risco em comum entre as duas patologias, tem como outros mecanismos a liberação de substâncias pelo coração como serpinA3, periostina e fator de crescimento tumoral em situação de IAM e insuficiência cardíaca (IC), modulação imunológica, disregulação neuro-hormonal, bem como a CHIP, que modulam o microambiente tumoral [66-68]

Especificamente em casos de pós síndrome coronariana aguda, células estromais cardíacas liberam, além das substâncias supracitadas, micro-RNAs. Uma vez liberados, esses compostos são depositados em tecido neoplásico e estimulam a proliferação celular. A reprogramação da epigenética a nível de monócitos na medula óssea, além de reduzir mecanismos de detecção de alteração genômica, também instabilizam a homeostase sistêmica [66-68].

A compreensão dessa relação é crucial, pois permite a adoção de abordagens terapêuticas mais integradas e personalizadas, visando melhorar os desfechos clínicos tanto para pacientes com doenças cardíacas quanto para aqueles com doenças oncológicas, como mostrado na **Figura 5** [66-67].

Estudos recentes têm reforçado a importância dessa interseção, sublinhando a necessidade de uma colaboração multidisciplinar, prevenção e bom controle de fatores de risco cardiovasculares, além de reabilitação em ambas as situações, isso é, pensar nessa interpelação desde a estratificação de risco até o controle da doença [11-12, 41, 67, 68].

**Figura 5. Relação bidirecional entre o câncer e doenças cardiovasculares**



Abreviação: DCV: doenças cardiovasculares

## **4. MÉTODOS**

---

#### 4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo multicêntrico, observacional, retrospectivo e descritivo, que avaliou a mortalidade de pacientes com câncer que sofreram síndrome coronariana aguda. Seus dados foram extraídos do Registro BRAVADO.

#### 4.2 CENÁRIO DO ESTUDO

Desenvolvido pelo Complexo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP) e teve parceria de recrutamento de pacientes com centros nacionais de Cardiologia, são eles:

- Instituto do Coração - HCFMUSP
- Hospital São Lucas
- Beneficência Portuguesa
- Instituto Prevent Sênior
- Hospital AC Camargo
- Hospital Real Português
- Hospital Sírio Libanês
- Hospital Porto Dias
- Hospital Angelina Caron
- SOS Cardio

O **Anexo 1** contém dados adicionais de cada centro.

Dados de pacientes com câncer foram incluídos no banco de dados do BRAVADO por meio de RedCap entre 22 de fevereiro de 2018 e 31 de janeiro de 2023.

O protocolo inicial de pesquisa foi e aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) em 22 de fevereiro de 2018 sob o número 2.507.879 (**Anexo 2**), CAAE 83004118.1.1001.0065. O estudo foi registrado no ClinicalTrials.gov sob o identificador NCT04222608.

### **4.3 PARTICIPANTES DOS ESTUDO**

#### **4.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

- Paciente com diagnóstico anatomopatológico definitivo de neoplasia;
- Idade maior que 18 anos;
- Diagnóstico atual de síndrome coronariana aguda;

#### **4.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

- Expectativa de vida menor que 24 horas;
- Pacientes em cuidados paliativos exclusivos.

### **4.4 COLETA DE DADOS, BASE DE DADOS DE INSTRUMENTOS DE COLETA**

Foram coletados dados referentes a: características demográficas, fatores de risco clássicos para doença arterial coronária (HAS, diabetes mellitus, acidente vascular cerebral prévio, DAC prévia, doença renal crônica e tabagismo), outros antecedentes antecedentes clínicos relevantes, características da doença oncológica subjacente, funcionalidade atual, estadiamento da neoplasia, tipo de tratamento anti-neoplásico, medicações de uso contínuo, características da síndrome coronariana aguda, características angiográficas, complicações após síndrome coronariana aguda e medicações na alta hospitalar.

A realização da ICP seguiu as diretrizes estabelecidas, com a escolha da abordagem de acesso a cargo do médico intervencionista [33]. Após o tratamento, os pacientes foram acompanhados no ambulatório do hospital de inclusão, durante pelo menos um ano.

Todas as informações essenciais para a pesquisa foram registradas em fichas clínicas eletrônicas desenvolvidas pelo centro coordenador e integradas à Plataforma RedCap. Esta plataforma permite a realização remota e em tempo real de parte das atividades de monitoramento, aumentando a eficiência do processo e reduzindo os riscos para os profissionais envolvidos. É importante destacar que a RedCap atende aos mais

altos padrões de segurança e privacidade de dados, em conformidade com as normativas internacionais de pesquisa.

#### 4.5 ASPECTOS ÉTICOS

Este protocolo foi implementado em estrita conformidade com as diretrizes estabelecidas pela Conferência Internacional de Harmonização - ICH para Boas Práticas Clínicas (BPC) e o Documento das Américas, bem como as legislações pertinentes nacionais e internacionais. O Centro de Pesquisa, juntamente com seus investigadores, sub-investigadores, coordenadores de estudo e equipe de monitoramento interno, assegura que todas as atividades relacionadas a este protocolo foram alinhadas com a diretriz ICH GCP (CPMP/ICH/135/95) e respeitou os princípios da Declaração de Helsinque de 1964, incluindo suas subsequentes revisões em Tóquio (1975), Veneza (1983), Hong Kong (1989), Somerset West (1996), Edinburgh (2000), Tóquio (2004) e Seul (2008). Este protocolo também seguiu as regulamentações locais estabelecidas pela Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, pela Resolução nº 251, de 07 de agosto de 1997, do CNS-MS, e pela ANVISA RDC nº 260, de 21 de dezembro de 2018.

Por se tratar de um projeto observacional e retrospectivo, baseada na análise de prontuário, foi dispensada do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os dados foram manejados e analisados de forma anônima e sem adição de riscos aos participantes uma vez que não foi realizado nenhum procedimento adicional.

#### 4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão e exclusão tiveram seus dados incluídos na análise. Inicialmente, os dados foram tabulados e submetidos à revisão para identificação e correção de eventuais inconsistências. As análises foram realizadas conforme a disponibilidade das informações, considerando-se a presença de valores ausentes (*missing values*) quando aplicável.

As variáveis contínuas foram avaliadas quanto à distribuição e comparadas por meio do teste *t* de Student ou do teste U de Mann-Whitney, conforme apropriado, sendo expressas como média  $\pm$  desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas e relativas, e comparadas por

meio do teste do qui-quadrado, teste exato de Fisher ou teste da razão de verossimilhança, conforme indicado.

Após a análise preliminar, com o objetivo de avaliar a associação entre características basais e mortalidade em um ano, as variáveis com valor de  $p < 0,10$  na análise univariada foram selecionadas para inclusão no modelo multivariado, utilizando regressão logística.

Foram considerados estatisticamente significativos valores de  $p < 0,05$ . As análises estatísticas foram realizadas utilizando os programas SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA), e Stata, versão 12 (StataCorp, College Station, TX, EUA).

## **5. RESULTADOS**

---

Os resultados aqui apresentados, de maneira descritiva, baseiam-se na análise de dados de pacientes com câncer que sofreram síndrome coronariana aguda e que foram incluídos no Registro BRAVADO.

Entre 2 de fevereiro de 2018 e 31 de janeiro de 2023, foram incluídos, de maneira consecutiva, 512 pacientes com diagnóstico concomitante de neoplasia maligna e síndrome coronariana aguda. A mortalidade global observada durante o seguimento foi de 20% ( $n = 102$ ), enquanto 80% dos pacientes ( $n = 410$ ) permaneceram vivos ao término do estudo, que teve seguimento de um ano.

## 5.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

A **Tabela 1** mostra os principais achados clínicos basais dos pacientes estudados.

A maioria da amostra era do sexo feminino, representando 64,1% do total ( $n = 328$ ), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos que evoluíram para óbito e os que sobreviveram (62,7% vs. 64,4%;  $p = 0,757$ ). A mediana de idade foi de 72 anos em ambos os grupos (IIQ 66–79 no grupo óbito e 65–78 no grupo sobrevivente;  $p = 0,221$ ).

A raça mais prevalente entre os pacientes foi a branca que teve sua população em torno de 71% em ambos os grupos, sendo o restante dividido entre as raças amarelo, negro, mestiço e outros. O IMC mediano foi menor no grupo que evoluiu para óbito em comparação com os sobreviventes [ $25 \text{ kg/m}^2$  (IIQ 22–29) vs.  $26 \text{ kg/m}^2$  (IIQ 24–30);  $p = 0,003$ ]. Embora a diferença absoluta seja modesta, esse achado é compatível com o fenômeno de caquexia e depleção nutricional associados à doença oncológica avançada, que frequentemente acompanham perfis de pior prognóstico.

A presença de diabetes mellitus foi mais frequente no grupo que foi a óbito (51/102;  $p = 0,048$ ), totalizando 43,55% da amostra geral. Entre os diabéticos, 24% eram insulínodos dependentes. A hipertensão arterial sistêmica foi a comorbidade de maior prevalência na série, presente em 78,5% dos pacientes, sem diferença entre os grupos (76,5% vs. 79%;  $p = 0,582$ ). A dislipidemia esteve presente em 51% da amostra, com tendência a menor prevalência no grupo de óbito (43,1% vs. 52,9%;  $p = 0,077$ ), achado possivelmente reflexo do estado nutricional mais comprometido nesse subgrupo.

O antecedente de acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório (AVC/AIT) foi mais prevalente no grupo óbito (11,8% vs. 4,4%;  $p = 0,005$ ), sugerindo que a carga cerebrovascular prévia pode constituir um fator de risco em pacientes oncológicos com SCA. Doença arterial coronariana prévia foi identificada em 42,3% da amostra, sem diferença entre os grupos ( $p = 0,252$ ). IAM prévio, angioplastia prévia e cirurgia de revascularização do miocárdio prévia também não diferiram significativamente entre os grupos ( $p = 0,611$ ,  $0,339$  e  $0,333$ , respectivamente).

A doença renal crônica (DRC) esteve presente em 17,96% dos pacientes, apesar de numericamente ser maior no grupo que foi à óbito (25,49% vs. 4,87%), não houve diferença estatística entre os grupos. A distribuição entre as modalidades — dialítica e não dialítica — não diferiu significativamente entre os grupos ( $p = 0,872$ ). O tabagismo, categorizando-se em atual, prévio e nunca fumante, também não mostrou diferença estatística ( $p = 0,458$ ). A infecção pelo HIV/AIDS foi rara na série (1,2%), sem diferença entre os grupos ( $p = 0,344$ ).

**Tabela 1 - Características basais dos pacientes**

|                                                              | Óbito                   |                         | Total<br>N = 512 | Valor de<br>p |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------|---------------|
|                                                              | Sim<br>N = 102<br>(20%) | Não<br>N = 410<br>(80%) |                  |               |
| <b>Sexo Feminino<sup>1</sup></b>                             | 64 (62,7%)              | 264 (64,4%)             | 328 (64,1%)      | 0,757         |
| <b>Idade (anos), mediana<br/>(IIQ)<sup>4</sup></b>           | 72 (66 - 79)            | 72 (65 - 78)            | 72 (65 - 78)     | 0,221         |
| <b>Cor<sup>1</sup></b>                                       |                         |                         |                  | 0,880         |
| <b>Branco</b>                                                | 281 (71,1%)             | 71 (71%)                | 352 (71,1%)      |               |
| <b>Amarelo</b>                                               | 10 (2,5%)               | 1 (1%)                  | 11 (2,2%)        |               |
| <b>Negro</b>                                                 | 22 (5,6%)               | 6 (6%)                  | 28 (5,7%)        |               |
| <b>Mestiço</b>                                               | 23 (5,8%)               | 5 (5%)                  | 28 (5,7%)        |               |
| <b>Outro</b>                                                 | 59 (14,9%)              | 17 (17%)                | 76 (15,4%)       |               |
| <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), mediana<br/>(IIQ)<sup>4</sup></b> | 25 (22 - 29)            | 26 (24 - 30)            | 26 (23 - 29)     | 0,003         |
| <b>Diabetes Mellitus<sup>1</sup></b>                         | 51 (22,87%)             | 172 (77,13%)            | 223 (43,55%)     | 0,048         |
| <b>ID</b>                                                    | 34 (33,3%)              | 89 (21,7%)              | 123 (24%)        |               |
| <b>NID</b>                                                   | 17 (16,7%)              | 83 (20,2%)              | 100 (19,5%)      |               |

Continuação Tabela 1 - Características basais dos pacientes

|                                         | Óbito                   |                         | Total<br>N = 512 | Valor de<br>p |
|-----------------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------|---------------|
|                                         | Sim<br>N = 102<br>(20%) | Não<br>N = 410<br>(80%) |                  |               |
| <b>HAS<sup>1</sup></b>                  | 78 (76,5%)              | 323 (79%)               | 401 (78,5%)      | 0,582         |
| <b>Dislipidemia<sup>1</sup></b>         | 44 (43,1%)              | 217 (52,9%)             | 261 (51%)        | 0,077         |
| <b>AVC/AIT<sup>1</sup></b>              | 12 (11,8%)              | 18 (4,4%)               | 30 (5,9%)        | 0,005         |
| <b>DAC prévia<sup>*1</sup></b>          | 38 (37,3%)              | 178 (43,5%)             | 216 (42,3%)      | 0,252         |
| <b>IAM prévio<sup>1</sup></b>           | 24 (23,52%)             | 106 (25,85%)            | 130 (25,39%)     | 0,611         |
| <b>Recente (&lt; 90 dias)</b>           | 2 (2%)                  | 18 (4,4%)               | 20 (3,9%)        |               |
| <b>Tardio (&gt; 90 dias)</b>            | 22 (21,6%)              | 88 (21,6%)              | 110 (21,6%)      |               |
| <b>ATC prévia<sup>1</sup></b>           | 14 (13,7%)              | 72 (17,7%)              | 86 (16,9%)       | 0,339         |
| <b>RVM prévia<sup>1</sup></b>           | 5 (4,9%)                | 31 (7,7%)               | 36 (7,1%)        | 0,333         |
| <b>Doença renal crônica<sup>1</sup></b> | 26 (25,49%)             | 20 (4,87%)              | 92 (17,96%)      | 0,630         |
| <b>Dialítica</b>                        | 13 (3,2%)               | 4 (3,9%)                | 17 (3,3%)        |               |
| <b>Não-dialítica</b>                    | 13 (3,2%)               | 16 (15,7%)              | 75 (14,6%)       |               |
| <b>Tabagismo<sup>1</sup></b>            |                         |                         |                  | 0,458         |
| <b>Atual</b>                            | 10 (9,8%)               | 56 (13,75)              | 66 (12,9%)       |               |
| <b>Prévio</b>                           | 40 (39,2%)              | 140 (34,1%)             | 180 (35,2%)      |               |
| <b>Nunca</b>                            | 52 (51%)                | 214 (52,2%)             | 266 (52%)        |               |
| <b>HIV/AIDS<sup>3</sup></b>             | 2 (2%)                  | 4 (1%)                  | 6 (1,2%)         | 0,344         |

\* DAC prévia foi considerada quando obstrução  $\geq 50\%$

<sup>1</sup>Pearson Chi-Square; <sup>2</sup>Likelihood Ratio; <sup>3</sup>Fisher's Exact Test; <sup>4</sup>Mann-Whitney

Abreviações: AVC/AIT: acidente vascular cerebral/ataque isquêmico transitório, ATC: angioplastia transluminal coronariana, DAC: doença arterial coronariana, HAS: hipertensão arterial sistêmica, IAM: infarto agudo do miocárdio, ID: insulino-dependente, IIQ: intervalo interquartilico, NID: não-insulino dependente, RVM: cirurgia de revascularização do miocárdio

## 5.2 CARACTERÍSTICAS DA NEOPLASIA

Dados sobre a neoplasia e funcionalidade dos pacientes foram demonstrados na Tabela 2.

O sítio tumoral de maior prevalência foi o de vias urinárias (18,4%), seguido por colorretal (12,5%), mama (11,5%), próstata (11,3%) e cabeça e pescoço (9,2%). Os tumores hematológicos representaram 8,0% da amostra. A distribuição dos sítios primários não diferiu significativamente entre os grupos de óbito e sobrevida ( $p = 0,098$ ),

embora os tumores de vias biliares e hepáticos (33,3% de mortalidade), hematológicos (31,7%), próstata (29,3%) e esôfago (30,8%) apresentassem as maiores proporções de óbito numérica absoluta nessa categoria. Em contrapartida, neoplasias colorretais (7,8%) e de mama (11,9%) foram as que apresentaram menores taxas de mortalidade entre os sítios com maior número de casos.

Os tumores menos frequentes foram agrupados na categoria “outros”. Essa categoria incluiu tumores neuroendócrinos, observados em 2 pacientes que evoluíram a óbito e em 2 sobreviventes; neoplasias pancreáticas, presentes em 4 pacientes do grupo óbito e em 5 sobreviventes; tumor de pênis, identificado em 1 paciente sobrevivente; sarcomas, observados em 1 paciente do grupo óbito e em 6 sobreviventes; tumores do sistema nervoso central, presentes em 1 paciente que evoluiu a óbito e em 8 sobreviventes; tumor de adrenal, identificado em 1 paciente sobrevivente; neoplasias de tireoide, presentes em 7 sobreviventes; e tumores de sítio primário desconhecido, observados em 1 paciente do grupo óbito e em 7 sobreviventes.

O estadiamento oncológico demonstrou associação estatisticamente significativa com mortalidade ( $p < 0,001$ ). Entre os pacientes que evoluíram para óbito, 93,14% apresentavam neoplasia em atividade, comparados a 70,48% do grupo sobrevivente. A distribuição intragrupo revelou que diagnóstico recente (47,5% vs. 39,6%) e recidiva ou progressão de doença (46,5% vs. 34,3%) foram proporcionalmente mais frequentes no grupo óbito, enquanto a ausência de evidência de doença foi marcadamente inferior nesse grupo (5,9% vs. 26,1%). Esses dados reforçam que a atividade e a progressão da doença oncológica constituem determinantes fundamentais do prognóstico em pacientes com SCA concomitante.

A avaliação do status funcional revelou associação altamente significativa com mortalidade em ambas as escalas utilizadas. Pelo critério ECOG ( $p < 0,001$ ), o grupo óbito apresentou distribuição marcadamente deslocada para maiores graus de comprometimento funcional: 36,6% foram classificados como ECOG 2 e 7,9% como ECOG 3, em contraste com 20,7% e 2,8% no grupo sobrevivente, respectivamente. Notavelmente, apenas 11,9% dos pacientes que evoluíram para óbito apresentavam ECOG 0, em comparação com 43,4% dos sobreviventes.

A Karnofsky Performance Scale (KPS) corroborou esse padrão: a mediana do KPS foi de 80 (IIQ 60–90) no grupo óbito versus 90 (IIQ 80–100) no grupo sobrevivente

( $p < 0,001$ ). A análise por categorias confirmou gradiente inverso entre o escore KPS e a mortalidade: pontuações  $\leq 60$  foram proporcionalmente mais frequentes no grupo óbito, enquanto pontuações  $\geq 90$  foram predominantes entre os sobreviventes. Essa associação entre comprometimento funcional e pior desfecho em oncologia é consistente com a literatura consolidada, que aponta o ECOG e o KPS como preditores independentes de mortalidade em múltiplos cenários oncológicos.

O tratamento sistêmico anti-neoplásico estava em curso em 54,5% dos pacientes do grupo óbito e 46,9% do grupo sobrevivente.

**Tabela 2 – Diagnóstico da neoplasia, estadiamento, funcionalidade e modalidade de tratamento anti-neoplásico atual**

|                                                | Óbito                   |                         | Total<br>N = 512 | Valor de<br>p |
|------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------|---------------|
|                                                | Sim<br>N = 102<br>(20%) | Não<br>N = 410<br>(80%) |                  |               |
| <b>Sítio primário da neoplasia<sup>1</sup></b> |                         |                         |                  | 0,098         |
| Vias biliares e hepático                       | 8 (33,3%)               | 16 (66,7%)              | 24 (4,7%)        |               |
| Cabeça e pescoço                               | 10 (21,3%)              | 37 (78,7%)              | 47 (9,2%)        |               |
| Colorretal                                     | 5 (7,8%)                | 59 (92,2%)              | 64 (12,5%)       |               |
| Esôfago                                        | 4 (30,8%)               | 9 (69,2%)               | 13 (2,5%)        |               |
| Estômago                                       | 3 (14,3%)               | 18 (85,7%)              | 21 (4,1%)        |               |
| Ginecológicos                                  | 6 (22,2%)               | 21 (77,8%)              | 27 (5,3%)        |               |
| Hematológicos                                  | 13 (31,7%)              | 28 (68,3%)              | 41 (8,0%)        |               |
| Mama                                           | 7 (11,9%)               | 52 (88,1%)              | 59 (11,5%)       |               |
| Pele                                           | 0 (0,0%)                | 1 (100,0%)              | 1 (0,2%)         |               |
| Pulmão                                         | 3 (17,6%)               | 14 (82,4%)              | 17 (3,3%)        |               |
| Próstata                                       | 17 (29,3%)              | 41 (70,7%)              | 58 (11,3%)       |               |
| Vias urinárias                                 | 17 (18,1%)              | 77 (81,9%)              | 94 (18,4%)       |               |
| Outros                                         | 9 (19,6%)               | 37 (80,4%)              | 46 (9,0%)        |               |
| <b>Estadiamento<sup>1</sup></b>                |                         |                         |                  | < 0,001       |
| Neoplasia em atividade                         | 95 (93,14%)             | 289 (70,48%)            | 384 (75%)        |               |
| Diagnóstico recente                            | 48 (47,5%)              | 155 (39,6%)             | 203 (41,3%)      |               |
| Recidiva ou progressão de doença               | 47 (46,5%)              | 134 (34,3%)             | 181 (36,8%)      |               |
| Sem evidência de doença                        | 6 (5,9%)                | 102 (26,1%)             | 108 (22%)        |               |

**Continuação Tabela 2 – Diagnóstico da neoplasia, estadiamento, funcionalidade e modalidade de tratamento anti-neoplásico atual**

|                                         | Óbito                   |                         | Total<br>N = 512 | Valor de<br>p |
|-----------------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------|---------------|
|                                         | Sim<br>N = 102<br>(20%) | Não<br>N = 410<br>(80%) |                  |               |
| Funcionalidade                          |                         |                         |                  |               |
| ECOG <sup>2</sup>                       |                         |                         |                  | < 0,001       |
| 0                                       | 12 (11,9%)              | 168 (43,4%)             | 180 (36,9%)      |               |
| 1                                       | 43 (42,6%)              | 126 (32,6%)             | 169 (34,6%)      |               |
| 2                                       | 37 (36,6%)              | 80 (20,7%)              | 117 (24%)        |               |
| 3                                       | 8 (7,9%)                | 11 (2,8%)               | 19 (3,9%)        |               |
| 4                                       | 1 (1%)                  | 2 (0,5%)                | 3 (0,6%)         |               |
| KPS <sup>2,4</sup>                      | 80 (60 - 90)            | 90 (80 - 100)           | 90 (70 - 100)    | < 0,001       |
| 0                                       | 0 (0%)                  | 14 (3,5%)               | 14 (2,8%)        |               |
| 10                                      | 0 (0%)                  | 0 (0%)                  | 0 (0%)           |               |
| 20                                      | 1 (1%)                  | 2 (0,5%)                | 3 (0,6%)         |               |
| 30                                      | 2 (2%)                  | 1 (0,2%)                | 3 (0,6%)         |               |
| 40                                      | 2 (2%)                  | 8 (2%)                  | 10 (2%)          |               |
| 50                                      | 8 (7,9%)                | 15 (3,7%)               | 23 (4,6%)        |               |
| 60                                      | 14 (13,9%)              | 31 (7,7%)               | 45 (9%)          |               |
| 70                                      | 18 (17,8%)              | 32 (8%)                 | 50 (10%)         |               |
| 80                                      | 26 (25,7%)              | 82 (20,4%)              | 108 (21,5%)      |               |
| 90                                      | 19 (18,8%)              | 94 (23,4%)              | 113 (22,5%)      |               |
| 100                                     | 11 (10,9%)              | 122 (30,4%)             | 133 (26,5%)      |               |
| Tratamento anti-neoplásico <sup>1</sup> |                         |                         |                  |               |
| Sistêmico                               | 55 (54,5%)              | 184 (46,9%)             | 239 (48,5%)      | 0,478         |
| Radioterapia                            | 5 (4,90%)               | 27 (6,58%)              | 32 (6,25%)       |               |

<sup>1</sup>Pearson Chi-Square; <sup>2</sup>Likelihood Ratio; <sup>4</sup>Mann-Whitney

Abreviações: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status, KPS: Karnofsky Performance Scale

### 5.3 ANÁLISE DA SÍNDROME CORONARIANA AGUDA, TRATAMENTO E COMPLICAÇÕES

Quando mostramos os itens relacionados ao evento, ou seja, SCA, foi visto que a procedência do paciente no momento do evento coronariano diferiu significativamente

entre os grupos ( $p < 0,001$ ). No grupo óbito, 22,7% eram pacientes já internados no momento do diagnóstico da SCA, em comparação com 9,1% no grupo sobrevivente. A internação hospitalar em curso como contexto de apresentação da SCA reflete maior complexidade clínica de base e é reconhecida como fator de pior prognóstico, como mostrados na **Tabela 3**.

**Tabela 3 – Características da apresentação da síndrome coronariana aguda**

|                                            | Óbito                   |                         | Total<br>N = 512   | Valor de<br>p |
|--------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------|---------------|
|                                            | Sim<br>N = 102<br>(20%) | Não<br>N = 410<br>(80%) |                    |               |
| <b>Procedência do paciente<sup>1</sup></b> |                         |                         |                    | 0,007         |
| Ambulatorial                               | 1 (0,8%)                | 26 (3,2%)               | 27 (3,2%)          |               |
| Internado                                  | 27 (22,7%)              | 66 (9,1%)               | 93 (11%)           |               |
| Pronto Socorro                             | 11 (11%)                | 45 (11,4%)              | 104 (20,31%)       |               |
| <b>Diagnóstico de SCA<sup>1</sup></b>      |                         |                         |                    | 0,027         |
| Angina instável                            | 17 (16,8%)              | 123 (32%)               | 140 (28,1%)        |               |
| IAMCST                                     | 22 (18,6%)              | 67 (13,9%)              | 89 (14,9%)         |               |
| IAMSST                                     | 67 (56,8%)              | 239 (49,7%)             | 306 (51,1%)        |               |
| <b>Killip<sup>1</sup></b>                  |                         |                         |                    | < 0,001       |
| I                                          | 379 (78,1%)             | 324 (83,1%)             | 379 (78,1%)        |               |
| II                                         | 50 (10,3%)              | 32 (8,2%)               | 50 (10,3%)         |               |
| III                                        | 16 (3,3%)               | 10 (2,6%)               | 16 (3,3%)          |               |
| IV                                         | 40 (8,2%)               | 24 (6,2%)               | 40 (8,2%)          |               |
| <b>TIMI IAMSST<sup>4</sup></b>             | 4 (3 - 5)               | 4 (3 - 5)               | 4 (3 - 6)          | 0,025         |
| <b>GRACE<sup>4</sup></b>                   | 132<br>(110 - 157)      | 119<br>(99 - 141)       | 121<br>(101 - 145) | 0,004         |
| <b>Padrão de DAC<sup>1</sup></b>           |                         |                         |                    | 0,985         |
| Sem lesões                                 | 8 (12,5%)               | 43 (13,6%)              | 51 (13,4%)         |               |
| Uniarterial                                | 3 (4,7%)                | 16 (5,1%)               | 19 (5%)            |               |
| Multiarterial                              | 53 (82,8%)              | 257 (81,3%)             | 310 (81,6%)        |               |

<sup>1</sup>Pearson Chi-Square; <sup>4</sup>Mann-Whitney

Abreviações: IAMCST: infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST, IAMSST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST, DAC: doença arterial coronariana, SCA: síndrome coronariana aguda

O infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCST) ocorreu em 14,9% da amostra total, com maior proporção no grupo óbito

(18,6% vs. 13,9%). O IAMSST correspondeu ao diagnóstico mais frequente (51,1%), com distribuição igualmente superior no grupo óbito (56,8% vs. 49,7%).

A classificação de Killip ao diagnóstico não foi estratificada entre os grupos na tabela disponível. Na amostra total, 78,1% dos pacientes foram classificados como Killip I, 10,3% como Killip II, 3,3% como Killip III e 8,2% como Killip IV, refletindo espectro amplo de comprometimento hemodinâmico.

O escore TIMI para IAMSST foi significativamente maior no grupo óbito [mediana 4 (IIQ 3–5) vs. 4 (IIQ 3–5);  $p = 0,025$ ]. O escore GRACE também foi significativamente superior no grupo óbito [mediana 132 (IIQ 110–157) vs. 119 (IIQ 99–141);  $p = 0,004$ ], evidenciando que os pacientes que faleceram apresentavam perfil de risco isquêmico e hemodinâmico mais elevado já na admissão. O escore GRACE é amplamente validado como preditor de mortalidade intra-hospitalar e em 30 dias em populações com SCA, e sua associação com desfecho fatal nesta série reforça sua aplicabilidade mesmo em pacientes oncológicos.

A **Tabela 4** evidencia as medicações de uso prévio dos pacientes. Entre os antiagregantes plaquetários disponíveis para análise, o ticagrelor foi utilizado em 7,1% da amostra, sem diferença entre os grupos ( $p = 0,804$ ). O prasugrel foi raramente utilizado (0,8%), igualmente sem diferença significativa ( $p = 0,602$ ). Em relação à anticoagulação prévia, a enoxaparina foi o agente mais frequentemente em uso na admissão (61,32%), sendo seu emprego significativamente menos frequente no grupo óbito (33,33% vs. 68,29%;  $p = 0,034$ ), enquanto a rivaroxabana prévia foi incomum (1,36%) e tendeu a maior uso no grupo óbito, sem atingir significância estatística ( $p = 0,062$ ). Outros anticoagulantes orais foram raros na série.

As demais classes de medicações — estatinas (10,7%), beta-bloqueadores (41,8%), bloqueadores de canal de cálcio (11,2%), nitratos (18,2%), iECA (18,8%), BRA (9,5%) e furosemida (10,7%) — não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos. A prevalência de uso prévio de AAS nos últimos sete dias foi de 36,9%, também sem diferença entre os grupos ( $p = 0,422$ ).

Tabela 4 – Medicamentos de uso contínuo no momento da admissão

|                                                | Óbito                   |                         | Total<br>N = 512 | Valor de<br>p |
|------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------|---------------|
|                                                | Sim<br>N = 102<br>(20%) | Não<br>N = 410<br>(80%) |                  |               |
| Antiagregação plaquetária                      |                         |                         |                  |               |
| AAS <sup>1</sup>                               | 81 (79,4%)              | 319 (77,8%)             | 400 (78,1%)      | 0,725         |
| Clopidogrel <sup>1</sup>                       | 54 (52,9%)              | 205 (50%)               | 259 (50,6%)      | 0,595         |
| Ticagrelor <sup>1</sup>                        | 9 (7,6%)                | 50 (7%)                 | 59 (7,1%)        | 0,804         |
| Prasugrel <sup>3</sup>                         | 0 (0%)                  | 7 (1%)                  | 7 (0,8%)         | 0,602         |
| Anticoagulação                                 |                         |                         |                  |               |
| Rivaroxabana <sup>3</sup>                      | 3 (2,94%)               | 4 (0,97%)               | 7 (1,36%)        | 0,062         |
| Apixabana <sup>3</sup>                         | 0 (0%)                  | 3 (0,73%)               | 3 (0,58%)        | 0,999         |
| Varfarina <sup>3</sup>                         | 1 (0,9%)                | 3 (0,4%)                | 4 (0,5%)         | 0,456         |
| Enoxaparina <sup>1</sup>                       | 34 (33,33%)             | 280<br>(68,29%)         | 314 (61,32%)     | 0,034         |
| HNF <sup>1</sup>                               | 13 (12,74%)             | 69 (16,82%)             | 82 (16%)         | 0,626         |
| Outros                                         |                         |                         |                  |               |
| Estatina <sup>1</sup>                          | 15 (20%)                | 32 (8,7%)               | 47 (10,7%)       | 0,004         |
| Beta-bloqueador <sup>1</sup>                   | 45 (38,1%)              | 204 (42,8%)             | 249 (41,8%)      | 0,361         |
| BBC <sup>1</sup>                               | 12 (10,3%)              | 55 (11,5%)              | 67 (11,2%)       | 0,707         |
| Nitratos <sup>1</sup>                          | 17 (14,8%)              | 132 (18,8%)             | 149 (18,2%)      | 0,301         |
| iECA <sup>1</sup>                              | 16 (13,9%)              | 138 (19,7%)             | 154 (18,8%)      | 0,144         |
| BRA <sup>1</sup>                               | 7 (6%)                  | 71 (10,1%)              | 78 (9,5%)        | 0,168         |
| Diuréticos <sup>1</sup>                        | 15 (12,9%)              | 49 (10,2%)              | 64 (10,7%)       | 0,391         |
| Uso de AAS nos últimos 7 dias <sup>1</sup>     | 40 (33,6%)              | 270 (37,4%)             | 310 (36,9%)      | 0,422         |
| Contraindicação para o uso de AAS <sup>1</sup> | 23 (22,8%)              | 71 (17,9%)              | 94 (18,9%)       | 0,262         |

<sup>1</sup>Pearson Chi-Square; <sup>2</sup>Likelihood Ratio; <sup>3</sup>Fisher's Exact Test; <sup>4</sup>Mann-Whitney

Abreviações: BBC: bloqueador de canal de cálcio, iECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina, BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II

A localização do infarto não diferiu significativamente entre os grupos para nenhum dos territórios analisados: anterior (p = 0,573), ântero-lateral (p = 0,621), inferior (p = 0,169), inferior com comprometimento de ventrículo direito (p = 1,000), ínfero-dorsal (p = 0,608), ínfero-latero-dorsal (p = 0,601) e lateral (p = 0,707). Esses achados sugerem que o território miocárdico acometido, isoladamente, não foi determinante da mortalidade nesta coorte, conforme mostrado na **Tabela 5**.

O uso de suporte hemodinâmico denota maior gravidade dos pacientes. O uso de balão intra-aórtico (BIA) foi significativamente mais frequente no grupo óbito (7,6% vs. 2,7%;  $p = 0,011$ ), assim como o uso de noradrenalina (14,4% vs. 5,0%;  $p < 0,001$ ), refletindo maior instabilidade hemodinâmica nesse subgrupo. Dobutamina (7,6% vs. 3,8%;  $p = 0,057$ ) e vasopressina (3,4% vs. 1,1%;  $p = 0,076$ ) apresentaram tendência a maior uso no grupo óbito sem atingir significância estatística.

O número de stents implantados e territórios tratados não diferiram entre os grupos ( $p = 0,622$ ) e a taxa de revascularização completa foi de 21,5%, com tendência a menor frequência no grupo óbito (11,4% vs. 23,5%;  $p = 0,074$ ). Por sua vez, em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica. O número de enxertos venosos diferiu significativamente entre os grupos ( $p = 0,026$ ), com maior número de enxertos no grupo óbito, enquanto o número de enxertos arteriais não diferiu ( $p = 0,584$ ). O uso de circulação extracorpórea (CEC) foi raro e não diferiu entre os grupos ( $p = 0,704$ ).

**Tabela 5 – Características da DAC e intervenção escolhida**

|                                            | Óbito                   |                         | Total<br>N = 512 | Valor de<br>p |
|--------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------|---------------|
|                                            | Sim<br>N = 102<br>(20%) | Não<br>N = 410<br>(80%) |                  |               |
| Localização da lesão                       |                         |                         |                  |               |
| Anterior <sup>1</sup>                      | 9 (10,1%)               | 66 (12,2%)              | 75 (11,9%)       | 0,573         |
| Antero-Lateral <sup>3</sup>                | 0 (0%)                  | 9 (1,7%)                | 9 (1,4%)         | 0,621         |
| Inferior <sup>1</sup>                      | 6 (6,7%)                | 63 (11,6%)              | 69 (11%)         | 0,169         |
| Inferior + VD <sup>3</sup>                 | 1 (1,1%)                | 12 (2,2%)               | 13 (2,1%)        | 1,000         |
| Infero-Dorsal <sup>3</sup>                 | 0 (0%)                  | 8 (1,5%)                | 8 (1,3%)         | 0,608         |
| Infero-Latero-Dorsal <sup>3</sup>          | 0 (0%)                  | 7 (1,3%)                | 7 (1,1%)         | 0,601         |
| Lateral <sup>3</sup>                       | 1 (1,1%)                | 14 (2,6%)               | 15 (2,4%)        | 0,707         |
| Tratamento escolhido para DAC <sup>2</sup> |                         |                         |                  | 0,046         |
| RVM                                        | 2 (3,2%)                | 14 (4,5%)               | 16 (4,3%)        |               |
| ATC + RVM                                  | 1 (1,6%)                | 0 (0%)                  | 1 (0,3%)         |               |
| ATC                                        | 29 (46%)                | 191 (61,6%)             | 220 (59%)        |               |
| TMO                                        | 31 (49,2%)              | 105 (33,9%)             | 136 (36,5%)      |               |

Continuação Tabela 5 – Características da DAC e intervenção escolhida

|                                                      | Óbito                   |                         | Total<br>N = 512 | Valor de<br>p |
|------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------|---------------|
|                                                      | Sim<br>N = 102<br>(20%) | Não<br>N = 410<br>(80%) |                  |               |
| <b>Número de territórios tratados<sup>2</sup></b>    |                         |                         |                  | 0,622         |
| 1                                                    | 19 (65,5%)              | 101 (54,6%)             | 120 (56,1%)      |               |
| 2                                                    | 6 (20,7%)               | 53 (28,6%)              | 59 (27,6%)       |               |
| 3                                                    | 2 (6,9%)                | 21 (11,4%)              | 23 (10,7%)       |               |
| 4                                                    | 1 (3,4%)                | 8 (4,3%)                | 9 (4,2%)         |               |
| 5                                                    | 0 (0%)                  | 1 (0,5%)                | 1 (0,5%)         |               |
| 6                                                    | 1 (3,4%)                | 1 (0,5%)                | 2 (0,9%)         |               |
| <b>Revascularização completa<sup>1</sup></b>         | 5 (4,90%)               | 51 (12,43%)             | 56 (10,93%)      | 0,074         |
| <b>Número total de stents utilizados<sup>2</sup></b> |                         |                         |                  |               |
| 1                                                    | 16 (59,3%)              | 84 (51,5%)              | 100 (52,6%)      |               |
| 2                                                    | 8 (29,6%)               | 55 (33,7%)              | 63 (33,2%)       |               |
| 3                                                    | 2 (7,4%)                | 14 (8,6%)               | 16 (8,4%)        |               |
| 4                                                    | 0 (0%)                  | 6 (3,7%)                | 6 (3,2%)         |               |
| 5                                                    | 0 (0%)                  | 1 (0,6%)                | 1 (0,5%)         |               |
| 6                                                    | 1 (3,7%)                | 2 (1,2%)                | 3 (1,6%)         |               |
| <b>Número de enxertos venosos<sup>2</sup></b>        |                         |                         |                  | 0,026         |
| 1                                                    | 1 (0,98%)               | 1 (0,24%)               | 2 (0,39%)        |               |
| 2                                                    | 11 (10,78%)             | 0 (0%)                  | 11 (2,14%)       |               |
| 3                                                    | 2 (1,96%)               | 0 (0%)                  | 2 (0,39%)        |               |
| 4                                                    | 0 (0%)                  | 1 (0%)                  | 1 (0,19%)        |               |
| <b>Número de enxertos arteriais<sup>2</sup></b>      |                         |                         |                  | 0,584         |
| 1                                                    | 9 (8,82%)               | 43 (10,48%)             | 52 (10,15%)      |               |
| 2                                                    | 4 (3,92%)               | 19 (4,63%)              | 23 (4,49%)       |               |
| 3                                                    | 1 (0,98%)               | 1 (0,24%)               | 2 (0,39%)        |               |
| <b>Uso de CEC<sup>3</sup></b>                        | 1 (1,6%)                | 12 (3,8%)               | 13 (3,4%)        | 0,704         |

<sup>1</sup>Pearson Chi-Square; <sup>2</sup>Likelihood Ratio; <sup>3</sup>Fisher's Exact Test

Abreviações: ATC: angioplastia transluminal coronariana, CEC: circulação extra-copórea, DAC: doença arterial coronariana, VD: ventrículo direito, RVM: cirurgia de revascularização do miocárdio, TMO: terapia medicamentosa otimizada.

Na **Tabela 6** expõe as complicações encontradas durante o seguimento. taxa de internação em UTI foi elevada e semelhante entre os grupos (94,7% vs. 94,5%; p =

0,944), refletindo o perfil de complexidade da população estudada. No entanto, a readmissão na UTI foi significativamente mais frequente no grupo óbito (33,9% vs. 23,2%;  $p = 0,019$ ), assim como a reinternação hospitalar em 1 ano (58,6% vs. 43,6%;  $p = 0,036$ ).

As complicações de maior impacto prognóstico concentraram-se no grupo óbito. A injúria renal aguda com necessidade de diálise ocorreu em 13,8% dos pacientes que faleceram, em comparação com 2,2% dos sobreviventes ( $p < 0,001$ ). O sangramento maior ( $\text{BARC} \geq 3$ ) também foi significativamente mais frequente no grupo óbito (8,4% vs. 1,1%;  $p < 0,001$ ), dado relevante em uma população que frequentemente recebe quimioterápicos com potencial mielossupressor e anticoagulação concomitante. As taxas de AVC isquêmico (1,7% vs. 0,3%;  $p = 0,097$ ) e AVC hemorrágico (0,8% vs. 0,3%;  $p = 0,366$ ) não atingiram significância estatística, embora numericamente superiores no grupo óbito.

**Tabela 6 – Complicações após síndrome coronariana aguda**

|                                                         | Óbito                   |                         | Total<br>N = 512 | Valor de<br>p |
|---------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------|---------------|
|                                                         | Sim<br>N = 102<br>(20%) | Não<br>N = 410<br>(80%) |                  |               |
| <b>Suporte hemodinâmico</b>                             |                         |                         |                  |               |
| BIA <sup>3</sup>                                        | 9 (7,6%)                | 19 (2,7%)               | 28 (3,4%)        | 0,011         |
| Dobutamina <sup>1</sup>                                 | 9 (7,6%)                | 27 (3,8%)               | 36 (4,3%)        | 0,057         |
| Vasopressina <sup>3</sup>                               | 4 (3,4%)                | 8 (1,1%)                | 12 (1,4%)        | 0,076         |
| Noradrenalina <sup>1</sup>                              | 17 (14,4%)              | 36 (5%)                 | 53 (6,4%)        | < 0,001       |
| Readmissão na UTI <sup>1</sup>                          | 38 (33,9%)              | 109 (23,2%)             | 147 (25,3%)      | 0,019         |
| Reinternação em 1 ano <sup>1</sup>                      | 34 (58,6%)              | 134 (43,6%)             | 168 (4,6%)       | 0,036         |
| IRA com necessidade de diálise <sup>3</sup>             | 9 (13,8%)               | 7 (2,2%)                | 16 (4,2%)        | < 0,001       |
| Sangramento maior ( $\text{BARC} \geq 3$ ) <sup>3</sup> | 10 (8,4%)               | 8 (1,1%)                | 18 (2,1%)        | < 0,001       |
| AVC isquêmico <sup>3</sup>                              | 2 (1,7%)                | 2 (0,3%)                | 4 (0,5%)         | 0,097         |
| AVC hemorrágico <sup>3</sup>                            | 1 (0,8%)                | 2 (0,3%)                | 3 (0,4%)         | 0,366         |
| Injúria miocárdica pós-ATC <sup>3</sup>                 | 39 (38,23%)             | 210 (51,21%)            | 249 (48,63%)     | 0,661         |
| Trombose aguda de stent                                 | 0 (0%)                  | 0 (0%)                  | 0 (0%)           | 1             |
| Nova RVM <sup>3</sup>                                   | 0 (0%)                  | 9 (4,2%)                | 9 (3,6%)         | 0,362         |

<sup>1</sup>Pearson Chi-Square; <sup>3</sup>Fisher's Exact Test

Abreviações: AVC: acidente vascular cerebral, ATC: angioplastia transluminal coronariana, BARC: *Bleeding Academic Research Consortium*, BIA: balão intra-aórtico, IRA: injúria renal aguda, RVM: cirurgia de revascularização do miocárdio

## 5.4 MEDICAÇÕES DA ALTA HOSPITALAR

As medicações prescritas na alta hospitalar, estão descritas na **Tabela 7**.

O ácido acetilsalicílico (AAS) foi o antiagregante plaquetário mais utilizado na amostra geral (78,2%), porém com frequência significativamente menor no grupo de óbito em comparação aos sobreviventes (60,6% vs. 82,6%;  $p < 0,001$ ), sugerindo associação entre a ausência de uso do AAS e maior mortalidade. O clopidogrel foi utilizado por 51,3% do total, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (43,4% vs. 53,3%;  $p = 0,080$ ). O ticagrelor, embora de uso menos frequente na amostra geral (7,9%), apresentou diferença estatisticamente significativa, sendo empregado com menor frequência no grupo de óbito (1% vs. 9,6%;  $p = 0,005$ ). O prasugrel foi o antiagregante de menor utilização (1,4%), sem diferença entre os grupos ( $p = 0,354$ ).

O uso de anticoagulantes foi inexpressivo em toda a coorte. A rivaroxabana foi a mais utilizada, porém em apenas 2% dos pacientes em ambos os grupos, sem diferença significativa ( $p = 1$ ). A apixabana, a dabigatrana e a heparina não fracionada (HNF) apresentaram prevalências inferiores a 1% no total, também sem diferença entre os grupos. A enoxaparina foi utilizada em 5,7% da amostra, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (6,1% vs. 5,6%;  $p = 0,846$ ). A varfarina foi utilizada por menos de 1% dos pacientes, sem diferença significativa ( $p = 1$ ).

As estatinas foram amplamente utilizadas na amostra total (72,8%), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos de óbito e sobrevivência (71,8% vs. 73,1%;  $p = 0,781$ ). Os beta-bloqueadores foram empregados em aproximadamente 30,8% da amostra geral, sem diferença entre os grupos (32% vs. 30,6%;  $p = 0,811$ ).

Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) foram utilizados em 86,4% da amostra total, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos, sendo mais frequentes no grupo de óbito (89,3% vs. 85,8%;  $p = 0,044$ ). Os nitratos foram utilizados em 6,1% dos pacientes, com maior frequência no grupo de óbito (9,1% vs. 5,3%), embora sem significância estatística ( $p = 0,158$ ).

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) foram utilizados em 22,8% da amostra total, com frequência significativamente menor no grupo de óbito (10,1% vs. 26%;  $p < 0,001$ ). De forma semelhante, os bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) foram utilizados em 14,5% do total, também com frequência significativamente inferior no grupo de óbito (5,1% vs. 16,9%;  $p = 0,003$ ), sugerindo associação entre o não uso dessas classes e maior mortalidade.

A furosemida foi utilizada em 87,3% da amostra total, com frequência menor no grupo de óbito em comparação aos sobreviventes (80,3% vs. 88,7%;  $p = 0,044$ ), diferença esta com significância estatística.

De forma global, os pacientes que evoluíram para óbito apresentaram menor frequência de uso de AAS, ticagrelor, iECA, BRA e furosemida, com diferenças estatisticamente significativas. Por outro lado, o uso de BCC foi significativamente mais frequente nesse grupo. Essas associações devem ser interpretadas com cautela, dado o caráter observacional dos dados e a possibilidade de confundimento por indicação clínica, gravidade da doença oncológica e do evento coronariano.

**Tabela 7 – Medicações na alta hospitalar**

|                           | Óbito                   |                         | Total<br>N = 512 | Valor de<br>p |
|---------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------|---------------|
|                           | Sim<br>N = 102<br>(20%) | Não<br>N = 410<br>(80%) |                  |               |
| Antiagregação plaquetária |                         |                         |                  |               |
| AAS <sup>1</sup>          | 60 (60,6%)              | 327 (82,6%)             | 387 (78,2%)      | 0             |
| Clopidogrel <sup>1</sup>  | 43 (43,4%)              | 211 (53,3%)             | 254 (51,3%)      | 0,080         |
| Ticagrelor <sup>1</sup>   | 1 (1%)                  | 38 (9,6%)               | 39 (7,9%)        | 0,005         |
| Prasugrel <sup>3</sup>    | 0 (0%)                  | 7 (1,8%)                | 7 (1,4%)         | 0,354         |
| Anticoagulação            |                         |                         |                  |               |
| Rivaroxabana <sup>3</sup> | 2 (2%)                  | 8 (2%)                  | 10 (2%)          | 1             |
| Apixabana <sup>3</sup>    | 1 (1%)                  | 1 (0,3%)                | 2 (0,4%)         | 0,36          |
| Dabigatрана <sup>3</sup>  | 0 (0%)                  | 1 (0,3%)                | 1 (0,2%)         | 1             |
| Varfarina <sup>3</sup>    | 1 (1%)                  | 2 (0,8%)                | 4 (0,8%)         | 1             |
| Enoxaparina <sup>1</sup>  | 6 (6,1%)                | 22 (5,6%)               | 28 (5,7%)        | 0,846         |
| HNF <sup>3</sup>          | 0 (0%)                  | 1 (0,3%)                | 1 (0,2%)         | 1             |

## Continuação Tabela 7 – Medicamentos na alta hospitalar

|                                    | Óbito                   |                         | Total<br>N = 512 | Valor de<br>p |
|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------|---------------|
|                                    | Sim<br>N = 102<br>(20%) | Não<br>N = 410<br>(80%) |                  |               |
| <b>Outros</b>                      |                         |                         |                  |               |
| <b>Estatina<sup>1</sup></b>        | 84 (71,8%)              | 350 (73,1%)             | 434 (72,8%)      | 0,781         |
| <b>Beta-bloqueador<sup>1</sup></b> | 24 (32%)                | 112 (30,6%)             | 136 (30,8%)      | 0,811         |
| <b>BBC<sup>1</sup></b>             | 67 (89,3%)              | 308 (85,8%)             | 375 (86,4%)      | 0,044         |
| <b>Nitratos<sup>1</sup></b>        | 9 (9,1%)                | 21 (5,3%)               | 30 (6,1%)        | 0,158         |
| <b>iECA<sup>1</sup></b>            | 10 (10,1%)              | 103 (26%)               | 113 (22,8%)      | 0,001         |
| <b>BRA<sup>1</sup></b>             | 5 (5,1%)                | 67 (16,9%)              | 72 (14,5%)       | 0,003         |
| <b>Diuréticos<sup>1</sup></b>      | 61 (80,3%)              | 323 (88,7%)             | 384 (87,3%)      | 0,044         |

<sup>1</sup>Pearson Chi-Square; <sup>3</sup>Fisher's Exact Test

Abreviações: iECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina, BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II

## 5.5 ANÁLISE MULTIVARIADA

Na análise multivariada, a insuficiência cardíaca emergiu como preditor independente de mortalidade nesta coorte, conforme **Tabela 8**. Pacientes com ICC apresentaram aproximadamente 11 vezes maior chance de óbito em comparação aos pacientes sem ICC, após ajuste pelo modelo (OR ajustado = 11,0; IC95%: 1,21–100,39; p = 0,034).

Tabela 8. Análise multivariada

|                                   | Parâmetro<br>estimado | Erro<br>padrão | OR    | IC 95%        | Valor<br>de p |
|-----------------------------------|-----------------------|----------------|-------|---------------|---------------|
| <b>Insuficiência<br/>cardíaca</b> | 2,40                  | 1,13           | 11,00 | 1,21 – 100,39 | 0,034         |

## **6. DISCUSSÃO**

---

O Registro BRAVADO representa a maior coorte multicêntrica brasileira dedicada ao estudo da síndrome coronariana aguda em pacientes com neoplasia maligna, inserindo-se em uma lacuna científica de grande relevância na intersecção entre Cardiologia e Oncologia. Os resultados aqui expostos foram coletados de centros de referência em Cardiologia em diferentes partes do Brasil.

A mortalidade global por todas as causas em um ano observada nesta coorte foi de 20% ( $n = 102/512$ ), número substancialmente superior às taxas habitualmente reportadas em populações sem neoplasia submetidas à SCA — que oscilam entre 5% e 12% em registros contemporâneos [69-72].

Nesse estudo, após análise multivariada, o único fator preditor independente de mortalidade por todas as causas em um ano no paciente com câncer e síndrome coronariana aguda foi insuficiência cardíaca. Esse achado é biologicamente plausível e foi demonstrado em estudos anteriores [17, 72]. Isso reforça que a avaliação, reconhecimento do paciente em maior risco e o manejo precoce da função ventricular são componentes essenciais no cuidado dessa população [72].

No âmbito oncológico especificamente, uma análise publicada no *JACC: CardioOncology* demonstrou que, em 224.016 participantes com diagnóstico de câncer, acompanhados por mediana de 11,8 anos, o diagnóstico de câncer esteve associado a risco aumentado de 62% para desenvolvimento de IC (HR 1,62; IC 95% 1,59–1,65), e que a mortalidade cardiovascular foi 33% maior em comparação a indivíduos sem câncer (HR 1,33; IC 95% 1,29–1,37) [18].

A associação entre IC e mortalidade em pacientes com SCA está extensamente documentada na população geral — a classificação de Killip IV, que corresponde ao choque cardiogênico, carrega mortalidade hospitalar superior a 50% na literatura contemporânea [73]. No cenário oncológico, a IC adquire dimensão adicional, uma vez que o substrato miocárdico pode estar previamente comprometido pela cardiotoxicidade do tratamento antineoplásico, pela anemia tumoral ou pela síndrome de hipercoagulabilidade associada ao câncer. Neste estudo, o uso de suporte hemodinâmico — BIA ( $p = 0,011$ ) e noradrenalina ( $p < 0,001$ ) — foi significativamente mais frequente no grupo que evoluiu para óbito, corroborando a relevância do comprometimento hemodinâmico como determinante de desfecho fatal.

Além da insuficiência cardíaca estar diretamente ligada a funcionalidade cardíaca, ela também é capaz de comprometer a funcionalidade do paciente, perda de

massa magra (caquexia) e limitar o tratamento oncológico [74-75].

O escore GRACE é amplamente validado como preditor de mortalidade intra-hospitalar e em 30 dias na SCA [76]. Na presente coorte, o escore GRACE foi significativamente superior nos pacientes que evoluíram para óbito (mediana 132 vs. 119;  $p = 0,004$ ), confirmando sua aplicabilidade às populações oncológicas, porém com capacidade discriminatória nessa subpopulação ainda questionável.

Estudo nacional de grande porte conduzido em Singapura, que linkou registros de 24.529 pacientes com SCA (2.471 com câncer prévio; 22.058 sem câncer), demonstrou que o escore GRACE apresentou área sob a curva *ROC* (AUC) de apenas 0,64 para mortalidade intra-hospitalar e 0,66 para mortalidade em um ano nos pacientes com câncer — valores significativamente inferiores aos observados em pacientes sem câncer [77]. Esse achado pode sugerir que o escore GRACE subestima sistematicamente o risco de mortalidade nos pacientes com câncer, uma vez que não incorpora variáveis relacionadas ao prognóstico oncológico — como tipo e estadiamento tumoral, status funcional, estado de atividade da doença e cardiotoxicidade acumulada pelos tratamentos antineoplásicos.

Sendo assim, apesar de termos visto o escore GRACE mais elevado em pacientes que foram à óbito na análise univariada, o fato de não ter se mantido como fator preditor na análise multivariada, pode refletir a limitação do escore em população com neoplasia. Essa hipótese reforça a necessidade de desenvolvimento e validação de escores de risco específicos para pacientes com câncer e SCA, que integrem variáveis cardiovasculares e oncológicas em um único instrumento prognóstico.

A avaliação do status performance por meio da avaliação das escalas de ECOG e KPS, demonstrou associação altamente significativa com mortalidade nesta coorte ( $p < 0,001$  para ambas as escalas). Apenas 11,9% dos pacientes que evoluíram para óbito apresentavam ECOG 0, em comparação com 43,4% dos sobreviventes; e a mediana de KPS foi de 80 no grupo óbito versus 90 no grupo sobrevivente. Esse fato também é consistente com literatura prévia que indica aumento da mortalidade em pacientes com status funcional prejudicado [74].

Embora ainda sejam pouco incorporadas de maneira sistemática à tomada de decisão quanto à intervenção coronariana em pacientes oncológicos, as escalas de avaliação funcional podem fornecer informações prognósticas relevantes. Dessa forma, sua utilização pode contribuir para a individualização das estratégias terapêuticas, auxiliar

na estimativa de risco-benefício de abordagens invasivas e favorecer a identificação precoce de pacientes de maior vulnerabilidade clínica.

Outro fator importante a ser lembrado, é que pacientes com câncer tem padrões coronarianos mais complexos, o que também está relacionado ao aumento da mortalidade. Em nossa coorte, apesar de não significativamente estatístico, numericamente, pacientes que morreram tiveram mais territórios tratados, o que de maneira indireta pode representar maior complexidade coronariana. Esse dado foi comprovado por Seleme et al. [20] que estudou a anatomia coronariana de pacientes do Registro BRAVADO.

O estudo comparou a carga aterosclerótica em pacientes com e sem câncer e síndrome coronariana aguda. Após análise de 3752 lesões, conclui-se que pacientes com câncer possuem maior carga de placa, bem como maior complexidade (refletidos pelos scores de Leaman e SYNTAX) e maior chance de ruptura de placa e lesões excêntrica tipo 2 da classificação de Ambrose, que denotam maior risco [20]. Esse achado é consonante com a hipótese de que o microambiente pró-inflamatório tumoral acelera a progressão aterosclerótica e favorece a vulnerabilidade da placa, mecanismo mediado pela ação de citocinas pró-inflamatórias como a IL-6 e pela ativação do eixo NLRP3/IL-1 $\beta$  em monócitos e macrófagos ativados pelo câncer [12].

A maior parte dos pacientes foram tratados com angioplastia coronária, porém é notável a grande ocorrência de manutenção de pacientes em tratamento clínico, isto é, com terapia medicamentosa otimizada. Entretanto, a taxa de ICP foi inferior à habitualmente observada em populações sem neoplasia, e a taxa de revascularização completa foi de apenas 10,93% no total — com proporção significativamente menor no grupo que evoluiu para óbito (4,90% vs. 12,43% e  $p = 0,074$ ).

Nessa análise, não fica claro os motivos da escolha da terapia, porém isso vai a favor das evidências onde é visto que pacientes com câncer acabam sendo submetidos a uma conduta mais conservadora do que a população geral. Em um estudo de coorte retrospectivo com 119 pacientes oncológicos internados por IAM demonstrou que aqueles submetidos à ICP apresentaram menor mortalidade intra-hospitalar (1,5% vs. 11,8%;  $p = 0,018$ ) e menor mortalidade em um ano (log-rank  $p < 0,001$ ), com a ICP emergindo como fator protetor independente na análise multivariada de Cox (HR 0,503; IC 95%: 0,243–0,947;  $p = 0,045$ ) [78].

Confirmando esse paradigma, uma metanálise recentemente publicada por Suruagy-Motta, RFO et al. que incluiu a análise de 1.154.050 pacientes, mostrou que pacientes com câncer e síndrome coronariana aguda tiveram maior mortalidade do que pacientes sem câncer e esse número se torna mais expressivo naqueles que não foram submetidos a angioplastia [27]. Esse achado reforça que a intervenção coronariana percutânea não deve ser sistematicamente contraindicada em pacientes oncológicos quando houver expectativa de benefício clínico.

Em relação ao território que sofreu com a síndrome coronariana aguda, em ambos os grupos, o que mais foi visto foi anterior que sabidamente é causador de acometimento ventricular mais grave e consequentemente de maiores complicações. Isso pode ser visto no número considerável de suporte hemodinâmico usado, seja com drogas inotrópicas, quanto mecânica (balão intra-aórtico). Especificamente, a necessidade de noradrenalina foi significativamente maior nos pacientes que morreram.

Após o procedimento, pacientes eram encaminhados a unidade de terapia intensiva ou unidade coronariana. Notou-se maior número de readmissão na UTI e reinternação em um ano em pacientes que morreram. A maior frequência de reinternações nessa população ressalta a importância da transição de cuidados estruturada, do seguimento ambulatorial multidisciplinar integrado e da vigilância cardiovascular sistemática após a alta, com especial atenção à monitorização da função renal, do status hematológico e dos sintomas de IC, tendo em vista a alta incidência de descompensação nesse período crítico.

Outras complicações frequentes também foram mais comuns e estatisticamente significativas nos pacientes que foram à óbito como injúria renal aguda e sangramento maior, ao passo que AVC, injúria miocárdica pós-angioplastia e necessidade de nova revascularização, não obtiveram significância estatística.

Ao que diz respeito à medicação na alta hospitalar temos alguns alertas. Em análise crítica, pacientes saíram do hospital submedicados, muito possivelmente por alterações laboratoriais que impedissem otimização medicamentosa, como por exemplo, antiagregação plaquetária adequada que pode ter sido relacionado ao baixos de plaquetas, achado frequentemente encontrado em pacientes com câncer [17,33, 40]. Uma análise de base nacional realizada no Reino Unido, utilizando os dados do Virtual Cardio-Oncology Research Initiative (VCORI) com 512.388 pacientes com IAM, dos quais 8,2% tinham diagnóstico prévio de neoplasia, demonstrou que pacientes oncológicos apresentaram

significativamente menor adesão a indicadores de qualidade do cuidado no contexto do IAM — incluindo menor uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina/bloqueadores do receptor de angiotensina (iECA/BRA) e menor pontuação em escore composto de cuidado integral — além de mortalidade em longo prazo significativamente aumentada, principalmente por causas neoplásicas [78-79].

Algo parecido está relacionado com o maior uso de enoxaparina quando comparado com a população geral. Esse dado pode refletir perfis distintos de indicação — pacientes oncológicos com maior risco trombótico frequentemente recebem enoxaparina profilática ou terapêutica, e sua menor frequência no grupo óbito pode decorrer de contraindicações hemorrágicas, pior performance status ou estadiamento mais avançado.

Apesar do uso de estatina ser maior do que 70% em ambos os grupos, ainda é pouco quando falamos de síndrome coronariana aguda, dado que a SCA constitui indicação classe I para estatinas de alta intensidade nas diretrizes contemporâneas [33,80], pode refletir tanto subutilização sistêmica quanto decisões individualizadas baseadas em interações medicamentosas com agentes antineoplásicos metabolizados pelo sistema CYP3A4. Esse dado ainda é uma lacuna de entendimento no nosso banco de dados.

Embora o uso de diurético não mude a sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca ou com síndrome coronariana aguda, o número de pacientes que recebeu essa classe de medicação foi expressivo, e superior aos números na admissão hospitalar o que pode corresponder a uma piora da sintomatologia e de classe funcional durante a internação e após síndrome coronariana aguda.

Os dados desta coorte corroboram, em perspectiva clínica, o conceito emergente de cardio-oncologia reversa — segundo o qual a doença cardiovascular preexistente influencia negativamente o prognóstico oncológico, contribuindo para maior recorrência tumoral e desenvolvimento de doença metastática [82-83]. A IC, identificada como preditor independente de mortalidade nesta coorte, pode representar nesse contexto não apenas um fator de risco cardiovascular, mas também um modulador adverso do microambiente sistêmico que favorece a progressão neoplásica — por meio de mecanismos como elevação de catecolaminas circulantes, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e liberação de vesículas extracelulares de origem cardíaca com potencial pro-carcinogênico.

A intersecção entre IC e SCA em pacientes oncológicos cria, portanto, um estado de fragilidade cardiovascular cumulativa — caracterizado por reserva contrátil reduzida, ativação neuro-hormonal crônica, inflamação sistêmica e maior suscetibilidade à instabilidade hemodinâmica — cujo impacto prognóstico ultrapassa o esperado pela soma de cada condição isolada. Do ponto de vista da cardio-oncologia reversa, reconhece-se ainda que a própria IC pode comprometer a entrega e a tolerabilidade das terapias antineoplásicas, criando um ciclo de retroalimentação negativa entre mau prognóstico cardiovascular e mau prognóstico oncológico [78-83].

## **LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

Por ter caráter observacional retrospectivo, existem limitações inerentes ao método, do que se refere a viés de seleção e de fatores confundidores não controlados e presença de dados ausentes (*missing values*) em algumas variáveis, além da ausência de padronização absoluta de condutas entre os centros participantes, o que pode ter interferido de maneira direta ao desfecho.

## **7. CONCLUSÃO**

---

Em uma coorte multicêntrica brasileira de pacientes com câncer e síndrome coronariana aguda incluídos no Registro BRAVADO, a mortalidade em um ano foi elevada, acometendo 20% da população estudada.

Pacientes que evoluíram a óbito apresentaram perfil clínico de maior vulnerabilidade, caracterizado por menor índice de massa corporal, maior prevalência de diabetes mellitus, pior performance status oncológico e maior escore GRACE quando comparados aos pacientes sobreviventes. Além de apresentarem maior necessidade de suporte hemodinâmico, refletindo maior gravidade clínica após o evento índice de síndrome coronariana aguda.

Na análise multivariada, a insuficiência cardíaca foi identificada como preditor independente de mortalidade em um ano, destacando a relevância da condição cardiovascular prévia na determinação do prognóstico de pacientes oncológicos com síndrome coronariana aguda.

Esses achados reforçam a importância da avaliação cardiovascular sistemática em pacientes com câncer, especialmente naqueles com histórico de insuficiência cardíaca ou maior carga de comorbidades cardiovasculares. A identificação precoce de pacientes de maior risco pode contribuir para estratégias de estratificação prognóstica, manejo individualizado e integração multidisciplinar entre cardiologia, cardio-oncologia, oncologia e cardiologia intervencionista.

O Registro BRAVADO contribui para ampliar o conhecimento sobre uma população historicamente sub-representada em ensaios clínicos randomizados, fornecendo dados nacionais relevantes sobre pacientes com câncer e síndrome coronariana aguda.

## **8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

1. Dattani S, Spooner F, Ritchie H, Roser M. Causes of death [Internet]. Oxford: Our World in Data; 2026 [cited 2026 Jun 25]. Available from: <https://ourworldindata.org/causes-of-death>
2. Ahmad FB, Cisewski JA, Xu J, Anderson RN. Provisional Mortality Data - United States, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2023 May 5;72(18):488-492.
3. Vincent L, Leedy D, Masri SC, Cheng RK. Cardiovascular Disease and Cancer: Is There Increasing Overlap? Curr Oncol Rep. 2019 Apr 6;21(6):47.
4. Palaniappan LP, Allen NB, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, Baker-Smith CM, Bansal N, Currie ME, Earlie RS, Fan W, Fetterman JL, Barone Gibbs B, Heard DG, Hiremath S, Hong H, Hyacinth HI, Ibeh C, Jiang T, Johansen MC, Kazi DS, Ko D, Kwan TW, Leppert MH, Li Y, Magnani JW, Martin KA, Martin SS, Michos ED, Mussolino ME, Ogungbe O, Parikh NI, Perez MV, Perman SM, Sarraju A, Shah NS, Springer MV, St-Onge MP, Thacker EL, Tierney S, Uribut SM, Van Spall HGC, Voeks JH, Whelton SP, Wong SS, Zhao J, Khan SS; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Committee. 2026 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. Circulation. 2026 Mar 3;153(9):e275-e906.
5. Siegel RL, Kratzer TB, Wagle NS, Sung H, Jemal A. Cancer statistics, 2026. CA Cancer J Clin. 2026 Jan-Feb;76(1):e70043.
6. National Cancer Institute. Cancer stat facts: cancer of any site [Internet]. Bethesda: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program; 2026 [cited 2026 Jun 25]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html>
7. Instituto Nacional de Câncer. INCA estima 781 mil novos casos de câncer por ano no Brasil entre 2026 e 2028 [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2026 [cited 2026 Jun 25]. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2026/inca-estima-781-mil-novos-casos-de-cancer-por-ano-no-brasil-entre-2026-e-2028>
8. Martins LFL, Chaves GV, Oliveira JFP, Souza LBL de, Chagas Neto P, Carvalho FN de, Vasconcelos GM de, Dias MBK, Mello MS de C. Perfil Epidemiológico da Incidência de Câncer no Brasil e Regiões: Estimativas para o Triênio 2026-2028. Rev. Bras. Cancerol. [Internet]. 3º de fevereiro de 2026 [citado 22º de junho de 2026];72(2):e-025587.

9. Koczwara B, Meng R, Miller MD, Clark RA, Kaambwa B, Marin T, Damarell RA, Roder DM. Late mortality in people with cancer: a population-based Australian study. *Med J Aust*. 2021 Apr;214(7):318-323.
10. Johnson CB, Davis MK, Law A, Sulpher J. Shared Risk Factors for Cardiovascular Disease and Cancer: Implications for Preventive Health and Clinical Care in Oncology Patients. *Can J Cardiol*. 2016 Jul;32(7):900-7.
11. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. *Circulation*. 2016 Mar 15;133(11):1104-14.
12. Velusamy R, Nolan M, Murphy A, Thavendiranathan P, Marwick TH. Screening for Coronary Artery Disease in Cancer Survivors: *JACC: CardioOncology* State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol*. 2023 Feb 21;5(1):22-38.
13. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003 Jan 4;361(9351):13-20.
14. Canale ML, Bisceglia I, Lestuzzi C, Parrini I; ANMCO Cardio-Oncology Task Force. Arterial Thrombosis in Cancer: Spotlight on the Neglected Vessels. *Anticancer Res*. 2019 Sep;39(9):4619-4625.
15. Gayed IW, Liu HH, Wei X, Liao Z, Yusuf SW, Chang JY, Bassett R, Komaki R. Patterns of cardiac perfusion abnormalities after chemoradiotherapy in patients with lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009 Feb;4(2):179-84.
16. Halle M, Gabrielsen A, Paulsson-Berne G, Gahm C, Agardh HE, Farnebo F, Tornvall P. Sustained inflammation due to nuclear factor-kappa B activation in irradiated human arteries. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 23;55(12):1227-1236.
17. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, Boriani G, Cardinale D, Cordoba R, Cosyns B, Cutter DJ, de Azambuja E, de Boer RA, Dent SF, Farmakis D, Gevaert SA, Gorog DA, Herrmann J, Lenihan D, Moslehi J, Moura B, Salinger SS, Stephens R, Suter TM, Szmit S, Tamargo J, Thavendiranathan P, Tocchetti CG, van der Meer P, van der Pal HJH; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022 Nov 1;43(41):4229-4361.

18. Paterson DI, Wiebe N, Cheung WY, Mackey JR, Pituskin E, Reiman A, Tonelli M. Incident Cardiovascular Disease Among Adults With Cancer: A Population-Based Cohort Study. *JACC CardioOncol*. 2022 Mar 15;4(1):85-94.
19. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, Alfano CM, Franklin BA, Jones LW, La Gerche A, Ligibel JA, Lopez G, Madan K, Oeffinger KC, Salamone J, Scott JM, Squires RW, Thomas RJ, Treat-Jacobson DJ, Wright JS; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Secondary Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Peripheral Vascular Disease. Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 May 21;139(21):e997-e1012.
20. Seleme VB, da Silva Costa IBS, Pileggi B, de Barros Branco CE, Rizk SI, de Medeiros Lopes MAAA, Campanha Borges DC, Campos RN, de Brito FS, Abdalla Sanches JM, Godinho RR, Esper RB, Faillace B, Precoma DB, Ribeiro MH, Seabra-Garcez JD, Nunes Ferreira AF, Kalil Filho R, Abizaid A, Hajjar LA, Campos CM. Association of cancer on coronary atherosclerotic burden and plaque rupture: Insights from the BRAVADO study. *Atherosclerosis*. 2026 Apr;415:120683.
21. McGale P, Darby SC, Hall P, Adolfsson J, Bengtsson NO, Bennet AM, Fornander T, Gigante B, Jensen MB, Peto R, Rahimi K, Taylor CW, Ewertz M. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol*. 2011 Aug;100(2):167-75.
22. Unger JM, Vaidya R, Hershman DL, Minasian LM, Fleury ME. Systematic Review and Meta-Analysis of the Magnitude of Structural, Clinical, and Physician and Patient Barriers to Cancer Clinical Trial Participation. *J Natl Cancer Inst*. 2019 Mar 1;111(3):245-255.
23. Giza DE, Iliescu G, Hassan S, Marmagkiolis K, Iliescu C. Cancer as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Curr Oncol Rep*. 2017 Jun;19(6):39.
24. Lucà F, Parrini I, Abrignani MG, Rao CM, Piccioni L, Di Fusco SA, Ceravolo R, Bisceglia I, Riccio C, Gelsomino S, Colivicchi F, Gulizia MM. Management of Acute Coronary Syndrome in Cancer Patients: It's High Time We Dealt with It. *J Clin Med*. 2022 Mar 24;11(7):1792.

25. Milazzo V, Cosentino N, Campodonico J, Lucci C, Cardinale D, Cipolla CM, Marenzi G. Characteristics, Management, and Outcomes of Acute Coronary Syndrome Patients with Cancer. *J Clin Med*. 2020 Nov 12;9(11):3642.
26. Roule V, Verdier L, Blanchart K, Ardouin P, Lemaitre A, Bignon M, Sabatier R, Alexandre J, Beygui F. Systematic review and meta-analysis of the prognostic impact of cancer among patients with acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020 Jan 30;20(1):38.
27. Suruagy-Motta RFO, da Silva LD, Aguiar-Barros ABP, da Silva ED, Barbosa GLV, Camarotti MT, Filho AEVA, Abizaid A, de Melo PC, Rizk SI, Stone GW, Hajjar LA, Pileggi B. Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes and Cancer Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Cardiol*. 2026 May 15;267:177-185.
28. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res*. 2000 Nov 10;87(10):840-4.
29. Desai R, Desai A, Abbas SA, Patel U, Bansod S, Damarlapally N, Doshi R, Savani S, Gangani K, Sachdeva R, Kumar G. National prevalence, trends and outcomes of takotsubo syndrome in hospitalizations with prior history of mediastinal/intrathoracic cancer and radiation therapy. *Int J Cardiol*. 2020 Jun 15;309:14-18.
30. Sattler K, El-Battrawy I, Lang S, Zhou X, Schramm K, Tülümen E, Kronbach F, Röger S, Behnes M, Kuschyk J, Borggrefe M, Akin I. Prevalence of cancer in Takotsubo cardiomyopathy: Short and long-term outcome. *Int J Cardiol*. 2017 Jul 1;238:159-165.
31. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, Cammann VL, Crea F, Galiuto L, Desmet W, Yoshida T, Manfredini R, Eitel I, Kosuge M, Nef HM, Deshmukh A, Lerman A, Bossone E, Citro R, Ueyama T, Corrado D, Kurisu S, Ruschitzka F, Winchester D, Lyon AR, Omerovic E, Bax JJ, Meimoun P, Tarantini G, Rihal C, Y-Hassan S, Migliore F, Horowitz JD, Shimokawa H, Lüscher TF, Templin C. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. *Eur Heart J*. 2018 Jun 7;39(22):2047-2062.
32. Gittell JH. Coordinating patient care improves quality of care, efficiency. Interview by Therese Droste. *Exec Solut Healthc Manag*. 1999 Jan;2(1):10-2.

33. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan GA, Dweck MR, Galbraith M, Gilard M, Hinterbuchner L, Jankowska EA, Jüni P, Kimura T, Kunadian V, Leosdottir M, Lorusso R, Pedretti RFE, Rigopoulos AG, Rubini Gimenez M, Thiele H, Vranckx P, Wassmann S, Wenger NK, Ibanez B; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023 Oct 12;44(38):3720-3826.
34. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 30;72(18):2231-2264.
35. Handy CE, Quispe R, Pinto X, Blaha MJ, Blumenthal RS, Michos ED, Lima JAC, Guallar E, Ryu S, Cho J, Kaye JA, Comin-Colet J, Corbella X, Cainzos-Achirica M. Synergistic Opportunities in the Interplay Between Cancer Screening and Cardiovascular Disease Risk Assessment: Together We Are Stronger. *Circulation*. 2018 Aug 14;138(7):727-734.
36. Wenzl FA, Kraler S, Ambler G, Weston C, Herzog SA, Räber L, Muller O, Camici GG, Roffi M, Rickli H, Fox KAA, de Belder M, Radovanovic D, Deanfield J, Lüscher TF. Sex-specific evaluation and redevelopment of the GRACE score in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes in populations from the UK and Switzerland: a multinational analysis with external cohort validation. *Lancet*. 2022 Sep 3;400(10354):744-756.
37. Krone RJ. Managing coronary artery disease in the cancer patient. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010 Sep-Oct;53(2):149-56.
38. Wenger NK. What US Cardiology Can Learn From the 2023 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes. *Clin Cardiol*. 2024 Aug;47(8):e24329.
39. Tsigkas G, Vakka A, Apostolos A, Bousoula E, Vythoulkas-Biotis N, Koufou EE, Vasilagkos G, Tsiafoutis I, Hamilos M, Aminian A, Davlourous P. Dual Antiplatelet Therapy and Cancer; Balancing between Ischemic and Bleeding Risk: A Narrative Review. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023 Mar 23;10(4):135.

40. Campos CM, Mehran R, Capodanno D, Owen Ruth, Windecker S, Varenne O, Stone GW, Valgimigli M, Hajjar LA, Kalil Filho R, Oldroyd K, Morice MC, Urban P, Abizaid A. Risk burden of cancer in patients treated with abbreviated dual antiplatelet therapy after PCI: analysis of multicenter controlled high-bleeding risk trials. *Circ Cardiovasc Interv*. 2024 Apr;17(4):e013000.
41. Wilcox NS, Amit U, Reibel JB, Berlin E, Howell K, Ky B. Cardiovascular disease and cancer: shared risk factors and mechanisms. *Nat Rev Cardiol*. 2024 Sep;21(9):617-631.
42. Shen S, Brown KA, Green AK, Iyengar NM. Obesity and Cancer: A Translational Science Review. *JAMA*. 2026 Apr 21;335(15):1341-1350.
43. Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *Lancet Oncol*. 2017 Aug;18(8):e457-e471.
44. Son JS, Choi S, Kim K, Kim SM, Choi D, Lee G, Jeong SM, Park SY, Kim YY, Yun JM, Park SM. Association of Blood Pressure Classification in Korean Young Adults According to the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines With Subsequent Cardiovascular Disease Events. *JAMA*. 2018 Nov 6;320(17):1783-1792.
45. Christakoudi S, Kakourou A, Markozannes G, Tzoulaki I, Weiderpass E, Brennan P, Gunter M, Dahm CC, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, Boutron-Ruault MC, Madika AL, Severi G, Katzke V, Kühn T, Bergmann MM, Boeing H, Karakatsani A, Martimianaki G, Thriskos P, Masala G, Sieri S, Panico S, Tumino R, Ricceri F, Agudo A, Redondo-Sánchez D, Colorado-Yohar SM, Mokoroa O, Melander O, Stocks T, Häggström C, Harlid S, Bueno-de-Mesquita B, van Gils CH, Vermeulen RCH, Khaw KT, Wareham NJ, Tong TYN, Freisling H, Johansson M, Lennon H, Aune D, Riboli E, Trichopoulos D, Trichopoulou A, Tsilidis KK. Blood pressure and risk of cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2020 May 15;146(10):2680-2693.
46. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026 Jan 1;49(Suppl 1):S216-S245.
47. Lipscombe LL, Ali S, Lega IC. The link between diabetes and cancer: converging mechanistic and epidemiologic evidence. *Diabetes*. 2026;75(1):1-12. doi: 10.2337/db126-0003.

48. Liu B, Floud S, Yang L, Yang TO, Du H, Yao P, Gaitskell K, Chen Y, Lv J, Yu C, Sun D, Chen J, Pei P, Li L, Bennett DA, Chen Z, Reeves GK. Prospective associations of diabetes with 15 cancers in 2.2 million UK and Chinese adults. *J Natl Cancer Inst.* 2025 Dec 1;117(12):2477-2487.
49. Narayan V, Thompson EW, Demissei B, Ho JE, Januzzi JL Jr, Ky B. Mechanistic Biomarkers Informative of Both Cancer and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jun 2;75(21):2726-2737.
50. Liu W, Deng Y, Li Z, Chen Y, Zhu X, Tan X, Cao G. Cancer *Evo-Dev*: A Theory of Inflammation-Induced Oncogenesis. *Front Immunol.* 2021 Nov 22;12:768098.
51. da Silva CV. Inflammation Perfect Storm: Cancer, Climate and Polarisation. *Immunology.* 2025 Nov;176(3):304-311.
52. Zhang L, Iliescu C, Ferencik M, Finamore V, Beavers C, Patel AR, Ghoshhajra B, Milgrom S, Dent S, Baldassarre LA, Jaffe IZ, Lopez-Mattei J; American Heart Association Cardio-Oncology Committee of the Council on Clinical Cardiology and Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Coronary Atherosclerosis in Patients With Cancer and Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2026 Mar 10;153(10):e916-e933.
53. Díez-Díez M, Ramos-Neble BL, de la Barrera J, Silla-Castro JC, Quintas A, Vázquez E, Rey-Martín MA, Izzi B, Sánchez-García L, García-Lunar I, Mendieta G, Mass V, Gómez-López N, Espadas C, González G, Quesada AJ, García-Álvarez A, Fernández-Ortiz A, Lara-Pezzi E, Dopazo A, Sánchez-Cabo F, Ibáñez B, Andrés V, Fuster V, Fuster JJ. Unidirectional association of clonal hematopoiesis with atherosclerosis development. *Nat Med.* 2024 Oct;30(10):2857-2866.
54. Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA, Cilingiroglu M, Charitakis K, Hakeem A, Toutouzas K, Leesar MA, Grines CL, Marmagkiolis K. Vascular Toxicities of Cancer Therapies: The Old and the New--An Evolving Avenue. *Circulation.* 2016 Mar 29;133(13):1272-89.
55. Yuan C, Parekh H, Allegra C, George TJ, Starr JS. 5-FU induced cardiotoxicity: case series and review of the literature. *Cardiooncology.* 2019 Sep 6;5:13.

56. Chong JH, Ghosh AK. Coronary Artery Vasospasm Induced by 5-fluorouracil: Proposed Mechanisms, Existing Management Options and Future Directions. *Interv Cardiol*. 2019 May 21;14(2):89-94.
57. Ben-Umeh KC, Kim J. Income disparities in COVID-19 vaccine and booster uptake in the United States: An analysis of cross-sectional data from the Medical Expenditure Panel Survey. *PLoS One*. 2024 Feb 20;19(2):e0298825.
58. Periard D, Boulanger CM, Eyer S, Amabile N, Pugin P, Gerschheimer C, Hayoz D. Are circulating endothelial-derived and platelet-derived microparticles a pathogenic factor in the cisplatin-induced stroke? *Stroke*. 2007 May;38(5):1636-8.
59. Jafri M, Protheroe A. Cisplatin-associated thrombosis. *Anticancer Drugs*. 2008 Oct;19(9):927-9.
60. Douxfils J, Haguet H, Mullier F, Chatelain C, Graux C, Dogné JM. Association Between BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia and Cardiovascular Events, Major Molecular Response, and Overall Survival: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016 May 1;2(5):625-632.
61. Newman JL, Stone JR. Immune checkpoint inhibition alters the inflammatory cell composition of human coronary artery atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol*. 2019 Nov-Dec;43:107148.
62. Ping Z, Peng Y, Lang H, Xinyong C, Zhiyi Z, Xiaocheng W, Hong Z, Liang S. Oxidative Stress in Radiation-Induced Cardiotoxicity. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Mar 1;2020:3579143.
63. Wang H, Wei J, Zheng Q, Meng L, Xin Y, Yin X, Jiang X. Radiation-induced heart disease: a review of classification, mechanism and prevention. *Int J Biol Sci*. 2019 Aug 8;15(10):2128-2138.
64. Mitchell JD, Cehic DA, Morgia M, Bergom C, Toohey J, Guerrero PA, Ferencik M, Kikuchi R, Carver JR, Zaha VG, Alvarez-Cardona JA, Szmit S, Daniele AJ, Lopez-Mattei J, Zhang L, Herrmann J, Nohria A, Lenihan DJ, Dent SF. Cardiovascular Manifestations From Therapeutic Radiation: A Multidisciplinary Expert Consensus Statement From the International Cardio-Oncology Society. *JACC CardioOncol*. 2021 Sep 21;3(3):360-380.
65. Costa IBSDS, Andrade FTA, Carter D, Seleme VB, Costa MS, Campos CM, Hajjar LA. Challenges and Management of Acute Coronary Syndrome in Cancer Patients. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Jun 9;8:590016.

66. Satpathy C, Kumar Mishra T, Singh S, Jha AK. Reverse cardio-oncology: A budding concept. *Indian Heart J.* 2023 Nov-Dec;75(6):398-402.
67. Aboumsallem JP, Moslehi J, de Boer RA. Reverse Cardio-Oncology: Cancer Development in Patients With Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc.* 2020 Jan 21;9(2):e013754.
68. Koelwyn GJ, Aboumsallem JP, Moore KJ, de Boer RA. Reverse cardio-oncology: Exploring the effects of cardiovascular disease on cancer pathogenesis. *J Mol Cell Cardiol.* 2022 Feb;163:1-8.
69. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, Buysschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J.* 2010 Nov;31(22):2755-64.
70. Yang J, Yin P, Li M, Gao Y, Xiang D, Zhou M, Huo Y. Long-Term Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality After Acute Coronary Syndrome: A Nationwide Competing-Risks Analysis of 1.56 Million Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2026 Feb 6:S0735-1097(25)10597-4.
71. Takeji Y, Shiomi H, Morimoto T, Yamamoto K, Matsumura-Nakano Y, Nagao K, Taniguchi R, Yamaji K, Tada T, Kato ET, Yoshikawa Y, Obayashi Y, Suwa S, Inoko M, Ehara N, Tamura T, Onodera T, Watanabe H, Toyofuku M, Nakatsuma K, Sakamoto H, Ando K, Furukawa Y, Sato Y, Nakagawa Y, Kadota K, Kimura T; CREDO-Kyoto AMI Registry Wave-2 Investigators. Differences in mortality and causes of death between STEMI and NSTEMI in the early and late phases after acute myocardial infarction. *PLoS One.* 2021 Nov 17;16(11):e0259268.
72. Wenzl FA, Ow KW, Velders MA, Tyrer F, Paley L, Lai J, Smolle MA, Schweiger V, Hagström E, de Belder MA, Wang P, Gasys A, Simonsson M, Weston C, Di Vece D, Templin C, Rickli H, Radovanovic D, Suter TM, Räber L, Peake MD, Deanfield J, James S, Adlam D, Lüscher TF. Prediction of mortality, bleeding, and ischaemic events in patients with cancer and acute coronary syndrome: a model development and validation study. *Lancet.* 2026 Jan 31;407(10527):515-528.
73. Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, Nordbeck P, Geisler T, Landmesser U, Skurk C, Fach A, Lapp H, Piek JJ, Noc M, Goslar T, Felix SB, Maier LS, Stepinska J, Oldroyd K, Serpytis P, Montalescot G,

- Barthelemy O, Huber K, Windecker S, Savonitto S, Torremante P, Vrints C, Schneider S, Desch S, Zeymer U; CULPRIT-SHOCK Investigators. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 2017 Dec 21;377(25):2419-2432.
74. Owusu C, Dijkland SA, Nieboer D, van der Heide A, van der Rijt CCD. Predictors of Mortality in Patients with Advanced Cancer-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2022 Jan 11;14(2):328.
75. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nnacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW; ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e895-e1032.
76. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, Goodman SG, Granger CB, Steg PG, Gore JM, Budaj A, Avezum A, Flather MD, Fox KA; GRACE Investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004 Jun 9;291(22):2727-33.
77. Koo CY, Zheng H, Tan LL, Foo LL, Shih E, Hausenloy DJ, Soo RA, Wong AS, Richards AM, Lee CH, Chan MY. Global Registry of Acute Coronary Events Score Underestimates Post-Acute Coronary Syndrome Mortality among Cancer Patients. *Cancers (Basel)*. 2023 Oct 30;15(21):5222.
78. Tang M, Wang Y, Cao X, Day JD, Liu H, Sun C, Li G. In-hospital and one-year outcomes in cancer patients receiving percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: A real-world study. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Feb 7;9:1005473.
79. Teece L, Sweeting MJ, Hall M, Coles B, Oliver-Williams C, Welch CA, de Belder MA, Deanfield J, Weston C, Rutherford MJ, Paley L, Kadam UT, Lambert PC, Peake MD, Gale CP, Adlam D; VICORI Collaborative. Impact of a Prior Cancer Diagnosis on Quality of Care and Survival Following Acute Myocardial Infarction: Retrospective Population-Based Cohort Study in England. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2023 Jun;16(6):e009236.

80. Rao SV, O'Donoghue ML, Ruel M, Rab T, Tamis-Holland JE, Alexander JH, Baber U, Baker H, Cohen MG, Cruz-Ruiz M, Davis LL, de Lemos JA, DeWald TA, Elgendy IY, Feldman DN, Goyal A, Isiadinso I, Menon V, Morrow DA, Mukherjee D, Platz E, Promes SB, Sandner S, Sandoval Y, Schunder R, Shah B, Stopyra JP, Talbot AW, Taub PR, Williams MS. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guideline for the Management of Patients With Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2025 Apr;151(13):e771-e862.
81. Barac A, Murtagh G, Carver JR, Chen MH, Freeman AM, Herrmann J, Iliescu C, Ky B, Mayer EL, Okwuosa TM, Plana JC, Ryan TD, Rzeszut AK, Douglas PS. Cardiovascular Health of Patients With Cancer and Cancer Survivors: A Roadmap to the Next Level. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jun 30;65(25):2739-46.
82. Koelwyn GJ, Newman AAC, Afonso MS, van Solingen C, Corr EM, Brown EJ, Albers KB, Yamaguchi N, Narke D, Schlegel M, Sharma M, Shanley LC, Barrett TJ, Rahman K, Mezzano V, Fisher EA, Park DS, Newman JD, Quail DF, Nelson ER, Caan BJ, Jones LW, Moore KJ. Myocardial infarction accelerates breast cancer via innate immune reprogramming. *Nat Med*. 2020 Sep;26(9):1452-1458.
83. Meijers WC, Aboumsallem JP, Lyon AR, Moslehi J, de Boer RA. Forward and reverse cardio-oncology. *Physiol Rev*. 2026 Jan 1;106(1):587-644.

## **9. ANEXOS**

---

## **Anexo 1 – Centros Participantes e pesquisadores responsáveis**

| <b>Centro</b>                    | <b>Estado</b>  | <b>Médico Responsável</b>      |
|----------------------------------|----------------|--------------------------------|
| Instituto do Coração - HCFMUSP   | São Paulo      | Carlos Augusto H. M. Campos    |
| Hospital São Lucas               | Sergipe        | Juliane Dantas Seabra Garcez   |
| Hospital Beneficência Portuguesa | São Paulo      | Rodrigo Noronha Campos         |
| Instituto Prevent Sênior         | São Paulo      | Rodrigo B. Esper               |
| Hospital AC Camargo              | São Paulo      | Carlos Branco                  |
| Hospital Real Português          | Pernambuco     | Maria Antonieta A. A. M. Lopes |
| Hospital Sírio Libanês           | São Paulo      | Fabio Sândoli de Brito Junior  |
| Hospital Porto Dias              | Pará           | Bruno Faillace                 |
| Hospital Angelina Caron          | Paraná         | Dalton Bertolim Precoma        |
| SOS Cardio                       | Santa Catarina | Marcelo Harada Ribeiro         |

## Anexo 2: Aprovação da CAPPesp

USP - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 2.507.879

### Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento                                            | Arquivo                                       | Postagem            | Autor                   | Situação |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------|-------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto                            | PB_INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO_1067309.pdf | 07/02/2018 18:30:19 |                         | Aceito   |
| Outros                                                    | Cadastro_pesquisa.pdf                         | 07/02/2018 18:29:47 | Ludhmila Abrahão Hajjar | Aceito   |
| Outros                                                    | Declaracao_InCor.pdf                          | 07/02/2018 18:29:29 | Ludhmila Abrahão Hajjar | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | Dispensa_TCLE.pdf                             | 07/02/2018 18:29:08 | Ludhmila Abrahão Hajjar | Aceito   |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | Projeto_Diego.docx                            | 07/02/2018 18:28:44 | Ludhmila Abrahão Hajjar | Aceito   |
| Folha de Rosto                                            | Folha_rosto.pdf                               | 07/02/2018 18:28:18 | Ludhmila Abrahão Hajjar | Aceito   |

### Situação do Parecer:

Aprovado

### Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 22 de Fevereiro de 2018

Assinado por:

Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira  
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36  
Bairro: PACAEMBU CEP: 01.246-903  
UF: SP Município: SAO PAULO  
Telefone: (11)3893-4401 E-mail: cep.fm@usp.br

Página 02 de 02

## **10. APÊNDICES**

---

## Apêndice A - *Karnofsky Performance Scale*

| %   | Descrição                                                                            |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 100 | Normal; sem queixas; sem evidência de doença                                         |
| 90  | Capaz de realizar atividades normais; sintomas menores de doença                     |
| 80  | Capacidade normal com esforço; alguns sinais ou sintomas da doença                   |
| 70  | Cuida de si mesmo, mas é incapaz de realizar atividades normais ou de trabalho ativo |
| 60  | Requer ajuda ocasional, mas é capaz de cuidar da maioria das necessidades pessoais   |
| 50  | Requer considerável assistência e frequentes cuidados médicos                        |
| 40  | Incapacitado; requer cuidadores especiais e assistência                              |
| 30  | Gravemente incapacitado; hospitalização é indicada, embora a morte não seja iminente |
| 20  | Muito doente; requer atenção ativa de apoio                                          |
| 10  | Moribundo; fatalidades esperadas em 24 horas                                         |
| 0   | Morte                                                                                |

Fonte: Friendlander AH, Ettinger RL. Karnofsky performance status scale. Spec Care Dentist. 2009;29(4):147-8.

## **Apêndice B - *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status***

| <b>Nível</b> | <b>Descrição</b>                                                                                                         |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0            | Totalmente ativo, sem restrições                                                                                         |
| 1            | Restrito na atividade física extenuante, mas ambulatorial e capaz de realizar trabalho leve                              |
| 2            | Capaz de cuidar de si mesmo, mas incapaz de realizar qualquer trabalho; ambulatorial mais do que 50% do tempo de vigília |
| 3            | Capaz de cuidar apenas de si mesmo limitadamente; confinado a cama ou cadeira mais de 50% do tempo de vigília            |
| 4            | Completamente confinado a cama ou cadeira                                                                                |
| 5            | Morto                                                                                                                    |

Fonte: Sorensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. Br J Cancer.1993;67(4):773-5.

