

O TRATAMENTO ONCOLÓGICO E A DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

CANCER TREATMENT AND CORONARY ARTERY DISEASE

RESUMO

A concomitância de doença arterial coronariana e câncer é uma apresentação frequente na prática da cardiologia. Além de compartilharem os mesmos fatores de risco para seu desenvolvimento e, portanto, os mesmos grupos demográficos, a toxicidade vascular da quimioterapia e da radioterapia torna mais alta a incidência da doença no grande grupo de sobreviventes do câncer. No ciclo do tratamento oncológico, a ocorrência de eventos cardíacos maiores, secundários ou não à cardiotoxicidade, é determinante de alteração ou interrupção de tratamento, com efeito importante na sobrevida. O objetivo da assistência especializada é retornar o paciente ao tratamento o mais precocemente possível e, na fase tardia, evitar a morte por doença cardiovascular. As peculiaridades da apresentação da doença coronariana e do diagnóstico e tratamento percutâneo são aqui discutidas.

Descritores: Doença da artéria coronariana; Cardiotoxicidade; Infarto do miocárdio; Angioplastia.

ABSTRACT

Concomitant coronary artery disease and cancer is a common presentation in current cardiovascular practice. Besides sharing the same risk factors for their development, and accordingly, the same demographic groups, vascular toxicity from chemotherapy and radiotherapy make the incidence of the disease higher in the large group of cancer survivors. During the cancer treatment cycle, the occurrence of major cardiac events, whether due to cardiotoxicity or not, is responsible for changes or interruption of treatment, with important effects on survival. The goal of specialized care is to return the patient to treatment as early as possible and in the later phase, to avoid death from cardiovascular disease. The specific characteristics of coronary disease and percutaneous diagnosis and treatment are discussed here.

Descriptors: Coronary artery disease; Cardiotoxicity; Myocardial infarction; Angioplasty.

Claudia Maria
Rodrigues Alves¹
Clarissa Soares
da Fonseca²

1. Escola Paulista de Medicina
(UNIFESP). A.C. Camargo Cancer
Center, Setor de cardiologia
intervencionista, São Paulo, SP, Brasil.

2. Escola Paulista de medicina
(UNIFESP). A.C. Camargo Cancer
Center, Setor de Cardio-oncologia,
São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Rua Simão Álvares, 527, apto 63,
São Paulo, SP, Brasil.
cmralves@uol.com.br

Recebido em 01/08/2017,
Aceito em 02/01/2017

INTRODUÇÃO

A detecção e o tratamento da doença arterial coronária (DAC) são provavelmente o campo da cardiologia que mais se desenvolveu nas últimas poucas décadas, resultado de avançadas técnicas de imagem e também de dispositivos eficazes para tratamento minimamente invasivo, especialmente de pacientes de alto risco. Na sua intersecção com a cardio-oncologia, na qual é rotina o paciente de alto risco isquêmico, cirúrgico, trombótico e para sangramento, o cenário das toxicidades vasculares parece surpreendentemente pouco explorado em relação à toxicidade miocárdica que já tem grande exposição na especialidade¹. Prontidão diagnóstica e rápido reconhecimento de efeitos tóxicos bem como instituição do completo espectro terapêutico são fundamentais para que o resultado benéfico do tratamento do câncer não se perca em elevada mortalidade cardiovascular.

Todavia, mais relevante do que a toxicidade vascular, é nossa opinião que doença arterial coronária e todas as complexidades do seu tratamento na população oncológica – como, por exemplo, tipo de acesso, risco da dupla antiagregação, tratamento do paciente assintomático – farão parte da rotina do cardiologista com muita frequência. Em registros e *trials* recentes, cerca de 3 a 10% dos pacientes tinham uma história de câncer no momento da angioplastia.^{2,3}

A prevenção de evento cardiovascular também tem relevante papel na redução de morte por todas as causas uma vez que sua ocorrência está relacionada à interrupção do tratamento oncológico. Cardiotoxicidade foi a causa mais frequente para interrupção de tratamento com trastuzumabe em mulheres com neoplasia de mama⁴, sendo a ocorrência de eventos cardiovasculares um melhor preditor de morte do que o tratamento oncológico parcial⁵.

Neste artigo, revisaremos especialmente os principais aspectos do acompanhamento do paciente com conhecida

ou nova coronariopatia durante o ciclo de tratamento do câncer e no seu seguimento a longo prazo. Importante salientar que, em paralelo a DAC, os demais leitos vasculares arteriais também são sítio de doença e alvo de terapia para o cardiologista como, por exemplo, o tratamento intensivo da hipertensão e a detecção precoce de doença carotídea, cérebro-vascular e periférica.

FISIOPATOLOGIA CONCISA DA DAC SECUNDÁRIA AO TRATAMENTO DO CÂNCER

Durante as fases iniciais do diagnóstico e tratamento oncológico ativo, isquemia coronária pode ser secundária à descompensação de doença pré-existente, provocada pelo estado de hipercoagulabilidade acompanhando a doença primária, ou desencadeada por efeitos tóxicos de quimioterápicos. Na fase tardia, aterosclerose acelerada secundária a quimioterápicos, secundária à deprivação androgênica/terapia hormonal ou por radioterapia torácica podem estar presentes. Muito raramente, invasão arterial tumoral ou compressão vascular por massa torácica pode ocorrer e deve ser um diagnóstico de exclusão.^{6,7} A presença de doença coronária prévia aumenta a incidência de toxicidade vascular, devendo ser fator considerado na seleção de quimioterápicos e a na intensidade da terapia clínica.⁸

Enquanto a trombose venosa é um fenômeno mais reconhecido e foge do escopo desta revisão, a real frequência da trombose arterial aguda é de difícil caracterização devido a heterogeneidade das populações analisadas, tratamentos e levantamentos retrospectivos (que incluem trombose cerebral ou trombose venosa como evento associado) e à não diferenciação de pacientes com doença prévia. A incidência varia de 0,2%⁹ a 16%¹⁰ e está mais frequentemente associada com câncer de mama, colo-retal e pulmão. Recentemente, uma excelente análise de pacientes com mais de 66 anos e diagnóstico recente dos principais tipos de tumor, detectou uma elevação na chance de um primeiro evento isquêmico (Infarto ou acidente vascular cerebral) duas vezes maior do que na população geral selecionada no mesmo banco de dados e pareada para diversas comorbidades, incluindo fibrilação atrial. Este risco era mais significativo nos pacientes em estágio avançado da doença.¹¹

Similarmente ao preconizado para drogas com potencial miocardiotoxicidade, foi proposta uma divisão das drogas quimioterápicas com efeito tóxico vascular em tipo I - potencialmente de longo prazo (nilotinib e ponatinib), durável, e tipo II, quando o efeito é temporário, reversível (5-FU).¹²

O mecanismo primário da doença, disfunção endotelial, é naturalmente multifatorial, incluindo mas não restrito à produção de radicais livres de oxigênio e dano vascular direto, inibição da topoisomerase II β , lesão continuada pela persistência de mínimas quantidades da droga na circulação (p.ex. cisplatina), toxicidade direta ao sistema nervoso autônomo, entre outros.¹³⁻¹⁵ A perda de efeito contra-regulador do óxido nítrico pode contribuir nesse ciclo.^{8,16}

O mecanismo de vasoespasmos relacionado ao 5-fluorouracil (5-FU) parece ser predominantemente endotélio-independente, por ação direta tóxica da droga, dose-dependente, mas múltiplos mecanismos tem sido relatados, incluindo

lesão direta ao endotélio, microtrombose e mediada por radicais livres de oxigênio.^{17,18}

A ativação anormal de quinases é um dos principais mecanismos já elucidados na desorganizada proliferação celular característica das neoplasias. O bloqueio dos receptores específicos de vários tipos de quinases - Inibidores da tirosina quinase, incluindo os inibidores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e anticorpos monoclonais - são então um alvo específico de tratamento oncológico. Entretanto, estas quinases também atuam na homeostasia vascular. O uso inicial de novas drogas biológicas tem sido acompanhado de tremendo sucesso oncológico, mas, algumas vezes, essa atuação correta de uma nova droga desmascara um receptor cardíaco ainda não identificado com inesperada ocorrência de cardiotoxicidade, como foi o caso do uso inicial do trastuzumabe.¹⁹ O reconhecimento destes efeitos e efeito aditivo dos demais quimioterápicos (especialmente antracíclicos) ajudou a reduzir a frequência de cardiotoxicidade, porém sua frequência ainda não é desprezível.²⁰ Em especial, o uso de inibidores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) tem sido relacionado a consistente toxicidade vascular manifesta na forma de hipertensão arterial sistêmica em quase todos os pacientes e significativo aumento de eventos isquêmicos, predominantemente trombóticos. Este efeito se faz especialmente pelo desequilíbrio entre vasodilatação e vasoconstricção relacionado a redução de produção de prostaglandinas e óxido nítrico.^{8,20}

A identificação de locos de polimorfismo genético como marcadores genômicos de maior sensibilidade à cardiotoxicidade está ainda na sua infância, sendo o maior corpo de evidência relacionado ao uso de antracíclicos e desenvolvimento de miocardiotoxicidade em crianças. A identificação destes marcadores poderia orientar não somente o tipo de tratamento, mas também a frequência e intensidade da investigação e vigilâncias a longo prazo.^{21,22} No caso específico da toxicidade vascular, evidências são ainda mais escassas.²³

A lesão coronária secundária à radiação se faz por dano microvascular, inflamação e subsequente fibrose, com alterações histológicas semelhantes à da aterosclerose. Ocorre mais frequentemente na artéria descendente anterior, tendendo a ser de maior extensão do que as lesões ateroscleróticas. Pacientes com neoplasia de mama esquerda e linfoma de Hodgkin, especialmente os tratados na infância, tem maior risco. Existe correlação dose-dependente, porém novas técnicas de radiação torácica devem reduzir a incidência de coronariopatia.^{24,25} Embora não existam ainda dados que quantifiquem a prévia exposição à radiação torácica nos modelos tradicionais de predição de risco, é quase consensual considerar a exposição à radiação mediastinal prévia como um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de DAC clinicamente significativa.^{26,27}

SÍNDROME CORONÁRIA AGUDA

Se muitas dúvidas restam quanto à fisiopatologia da toxicidade vascular relacionada ao tratamento oncológico, nenhuma dúvida resta quanto a indicação de pronto e completo tratamento da síndrome coronária aguda nestes pacientes. Exceto por pacientes em claro estado terminal, nos

quais o tratamento fútil deve ser desencorajado, o tratamento da coronariopatia aguda é relacionado a alta efetividade imediata e a longo prazo.

A apresentação clínica nesses pacientes é com frequência atípica, com a prevalência de isquemia silenciosa sendo mais alta que nos pacientes convencionais, possivelmente devido à neurotoxicidade da radioterapia ou da quimioterapia que pode comprometer a percepção de dor anginosa.²⁸

Os seguintes agentes terapêuticos podem apresentar toxicidade vascular, sendo capazes de provocar angina e/ou infarto agudo do miocárdio (Tabela 1): fluoropirimidinas (5-Fluorouracil, capecitabina, gemcitabina); antimicrotúbulos (Paclitaxel); agentes alquilantes (cisplatina e ciclofosfamida); antibióticos (bleomicina); alcalóides da vinca (vincristina, everolimus e temsirolimus); Inibidores de proteasomas (bortezomib e carfilzomib); disruptores vasculares (cembrestatatina); anticopos antimonoclonais (bevacizumab, ramucirumab, rituximab), moléculas de fusão do receptor VEGF (Afilbercept), inibidores da tirosina-quinase (sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib, regorafenib, cabozantinib, vandetanib, lenvatinib, nilotinib, ponatinib e dasatinib), além do interferon- α .¹²

As fluoropirimidinas são exemplos clássicos de drogas que causam SCA por espasmo arterial coronariano, com o 5-Fluorouracil produzindo dor torácica em 1% a 18% dos pacientes tratados, e a capecitabina, sua pró-droga utilizada por via oral, em taxas 50% menores.²⁹ Durante o uso endovenoso, os pacientes devem ser monitorizados para isquemia miocárdica através de eletrocardiograma contínuo durante a administração e a intervalos regulares; caso apresentem quadro isquêmico, deve-se suspender imediatamente a utilização da droga, utilizar nitratos e/ou bloqueadores de canais de cálcio e prosseguir monitorização em unidade coronariana caso haja elevação de biomarcadores isquêmicos. O uso posterior da droga pode ser considerado para pacientes sem outras alternativas existentes de tratamento, somente sob monitorização cardíaca rigorosa e após terapia com nitrato e/ou bloqueadores de canais de cálcio - antes, durante e após infusão desses agentes. A reintrodução deve ser evitada em pacientes com infarto agudo do miocárdio como complicação prévia.

Os agentes antimicrotúbulos, principalmente o paclitaxel, induzem isquemia miocárdica numa incidência de 0,2% a 4% dos casos tratados, sendo vasoespasmos

Tabela 1. Associação entre agentes quimioterápicos e isquemia miocárdica.

Drogas	Apresentação	Câncer
Antimetabólitos		
5-Fluorouracil	Vasoespasmo, angina, IAM, takotsubo	Pâncreas, colorretal, gástrico, basocelular, mama, células escamosas de cabeça e pescoço
Capecitabina		Colorretal, mama
Antimicrotúbulos		
Paclitaxel	Vasoespasmo, angina, IAM	Ovário, mama, não pequenas células de pulmão, sarcoma de Kaposi
Alquilantes		
Cisplatina	Vasoespasmo, angina, IAM, trombose coronariana, progressão de DAC	Colo de útero, ovário, vesícula, testicular, células escamosas de cabeça e pescoço, não pequenas células de pulmão, mesotelioma
Antibióticos		
Bleomicina	Vasoespasmo, angina, IAM	Testicular, linfomas Hodgkin e não-Hodgkin, células escamosas de vulva, colo de útero ou cabeça e pescoço
Anticorpos monoclonais		
Bevacizumab	Angina, IAM, Takotsubo	Células renais, colorretal, colo de útero, não pequenas células de pulmão, glioblastoma
Rituximab	Vasoespasmo, angina, IAM, Takotsubo	Linfomas Hodgkin e não-Hodgkin, leucemia linfocítica crônica
Ramucirumab	Angina, IAM, parada cardíaca	Adenocarcinoma gástrico/junção gastroesofágica
Moléculas de fusão do receptor VEGF		
Afilbercept	Tromboembolismo arterial	Colorretal
Inibidores de Tirosina-quinase		
Nilotinib	Angina, IAM, progressão de DAC, doença arterial periférica	Leucemia mielóide crônica
Ponatinib	Angina, IAM, progressão de DAC	Leucemia mielóide crônica
Sorafenib	vasoespasmo, angina, IAM	Células renais, fígado, tireóide
Sunitinib	Angina, IAM, Takotsubo, progressão de DAC	Células renais, pâncreas, tumor estromal gastrointestinal
Pazopanila	Angina, IAM	Células renais, sarcoma de partes moles
Terapia hormonal		
Anti-androgênicos	Angina, IAM, progressão de CAD	Próstata
Agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina	Angina, IAM	Próstata
Antagonistas do hormônio liberador de gonadotrofina	IAM	Próstata
Inibidores de aromatase	Angina, IAM	Mama

IAM: infarto agudo do miocárdio; DAC: doença arterial coronariana. Adaptada de Iliescu CA, Grines CL, Herrmann J, et al. SCAI expert consensus statement: evaluation, management, and special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory (endorsed by the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiología Intervencionista). Catheterization and Cardiovascular Interventions, 2016;87:895-899.

também considerado o mecanismo fundamental. A SCA ocorre em 5,6% a 6,7% dos pacientes no tratamento com cisplatina, com um risco relativo três vezes superior ao dos indivíduos controle da mesma idade. Já o tratamento com inibidores da VEGF apresenta uma incidência de angina de 1% a 15%.^{12,14,30}

Em relação ao infarto agudo do miocárdio, alguns registros relatam maior frequência de admissão em choque cardiogênico e insuficiência cardíaca que pode refletir perda de reserva antes do evento. A mortalidade, especialmente no período de seis meses após o diagnóstico da neoplasia, é mais elevada, mas secundária especialmente à causa não-cardíaca.³

Apesar da gravidade da SCA nos pacientes oncológicos ser similar à observada na população geral, esses pacientes são consistentemente sub-tratados, especialmente quando trombocitopenia está presente. Aproximadamente 10% dos pacientes com câncer tem trombocitopenia (plaquetas $\leq 100.000/\text{mL}$). Não se acredita que a trombocitopenia proteja pacientes com câncer de eventos isquêmicos, mas sim que está associada a uma maior propensão à formação de trombos.^{31,32} Pacientes com SCA e trombocitopenia tem elevada incidência de sangramento e eventos isquêmicos quando comparados a pacientes com plaquetas normais.^{33,34}

É importante salientar que também nos pacientes com câncer e com plaquetopenia, o uso do ácido acetil salicílico resulta em redução de eventos isquêmicos e previne morte. No clássico trabalho de Sarkiss e col.,³⁵ apesar de reunir uma população de pequeno tamanho, a terapia com ácido acetil salicílico após SCA esteve associada a significativa melhora na sobrevida em sete dias em pacientes com câncer, com ou sem trombocitopenia, não produzindo maior taxa de sangramento severo. Estes dados foram posteriormente confirmados, mostrando uma redução de risco de morte de 23% em pacientes usando ácido acetil salicílico e de 36% para uso de beta-bloqueador, em *follow-up* de cerca de um mês após síndrome coronária aguda.³⁶ Também quando analisados apenas pacientes com neoplasias hematológicas e plaquetopenia severa ($\leq 50.000/\text{mL}$) o uso de ácido acetil salicílico foi associado com melhora da sobrevivência a curto e longo prazo, sem aumentar o risco de sangramento.³⁷ A utilização de testes de função plaquetária como o tromboelastograma pode ser benéfica nos casos em que existe dúvida quanto à necessidade de transfusão ou segurança para uso de drogas.

A presença de anemia é comum nos pacientes com câncer devido a redução na produção de glóbulos vermelhos, sangramento ou hemólise como resultado direto da neoplasia ou, ainda, secundária à terapia oncológica. Transfusão de concentrado de hemácias é geralmente recomendada quando hemoglobina é menor que 7g/dL, porém, especial atenção aos pacientes submetidos a cateterismo cardíaco deve ser considerada devido ao elevado risco de complicação hemorrágica vascular uma vez que anemia é um preditor de complicação vascular e de eventos maiores, mesmo na ausência de sangramento.³⁸

O manejo da SCA deve seguir as mesmas recomendações do tratamento da DAC aterosclerótica: clínico ou revascularização, de acordo com o quadro clínico do paciente,

a anatomia coronária, o estágio do câncer e a sobrevida esperada e outras co-morbidades existentes. O uso do completo espectro de tratamento além de anti-agregantes é recomendado, incluindo beta-bloqueadores, estatinas, inibidores da enzima conversora. O uso da dupla anti-agregação com clopidogrel não está associado a maior incidência de câncer ou a maior mortalidade tardia por sangramento nestes pacientes,³⁹ exceto nas plaquetopenias agudas, relacionadas a sepsis ou drogas.

Em um grande centro de câncer como o M.D. Anderson, da Universidade do Texas, uma proposta de estratificação clínica dos pacientes é baseada no cálculo do TIMI Risk Score modificado, incluindo duas novas variáveis: irradiação torácica prévia e quimioterapia protrombótica em curso ou droga de fase I (com risco sustentado de vasotoxicidade – cisplatina, bleomicina, nilotinib, ponatinib, interferon- α). Cada uma dessas variáveis contribuiria com um ponto adicional no total do escore. Nos pacientes com TIMI Risk Score modificado maior ou igual a três, os pesquisadores daquela instituição recomendam uma estratégia invasiva precoce.^{27,40} Todavia, este escore não tem validação, baseando-se unicamente na experiência pessoal dos pesquisadores.

Caracteristicamente, a ocorrência de miocardiopatia induzida por stress (Síndrome de takotsubo) é alta, em torno de 10%-20% dos casos de síndrome coronária aguda, relacionada tanto ao uso de drogas quanto ao importante aspecto emocional e fatores de stress relacionados ao tratamento do câncer. Idade avançada, estágio avançado da doença e gênero feminino são fatores predisponentes e o tratamento cirúrgico do câncer parece ser o mais frequente fator desencadeante.⁴¹ O reconhecimento desta entidade (que só pode ser feito por exclusão, após a coronariografia) é importante uma vez que permite a redução de drogas (p.ex., anticoagulantes) e mais rápida liberação para novo ciclo de tratamento, quando for o caso.⁴² Diante da possibilidade de casos leves ou atípicos da Síndrome de takotsubo em pacientes com câncer (Figura 1), um maior alerta para o diagnóstico e a possibilidade de acompanhamento mais proativo da quimioterapia, avaliando níveis elevados de catecolaminas, biomarcadores de isquemia miocárdica e eletrocardiogramas seriados pode ser interessante.⁴³ A associação entre câncer e takotsubo parece ser suficiente para que os pacientes recebam um *screening* para pesquisa de câncer quando manifestando o quadro agudo.⁴⁴

Ainda que a revascularização percutânea (em anatomias adequadas) seja preferida na maior parte dos pacientes debilitados ou com prognóstico não determinado, a revascularização cirúrgica nos indivíduos com doença multiarterial complexa e sintomática ou de alto risco deve ser considerada na equipe multi-disciplinar, após apropriada avaliação pré-operatória de eventuais sequelas torácicas de radioterapia, observando-se resultados favoráveis em centros experientes. Prévia radioterapia mediastinal implica em adicionais desafios para a terapia cirúrgica, incluindo fragilidade das artérias mamárias, calcificação das artérias coronárias e fibrose mediastinal, sendo necessárias técnicas de complexidade crescente.⁴⁵ A associação entre piora do câncer e o uso de circulação extra-corpórea não está comprovada e merece maiores estudos.^{46,47}

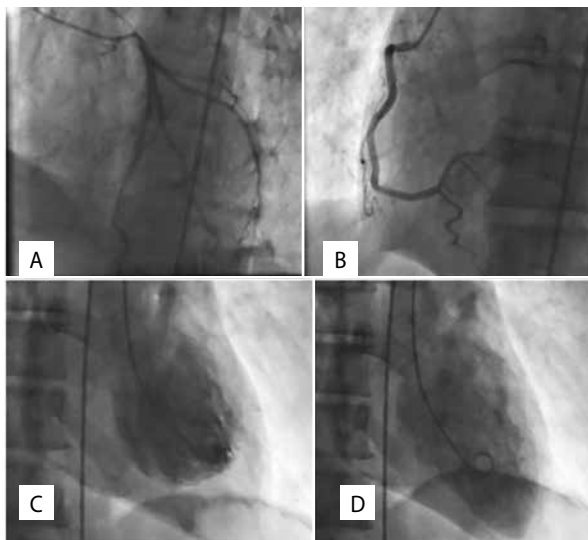


Figura 1. Paciente do sexo feminino, 45 anos, desenvolvendo quadro de edema agudo de pulmão e choque durante a indução anestésica para histerectomia por neoplasia do endométrio. Eletrocardiograma com alteração dinâmica na parede anterior. Encaminhada para coronariografia de urgência em uso de alta dose de droga vasoativa. Observadas artérias coronárias normais (A e B). Na ventriculografia esquerda, nota-se déficit contrátil da porção basal e médio-ventricular, característico de miocardiopatia de Takotsubo reversa. Rápida evolução para melhora com tratamento clínico.

AVALIAÇÃO DO PACIENTE ASSINTOMÁTICO E SEGUIMENTO A LONGO PRAZO

Ao contrário de uma certa padronização já existente para a detecção de doença miocárdica antes ou após tratamento do câncer, no que tange à detecção de isquemia assintomática, a especialidade ainda não apresenta condutas específicas, utilizando-se no geral das recomendações existentes para os demais pacientes. Claramente, a avaliação a longo prazo do paciente assintomático submetido a radioterapia torácica deve levar em consideração o elevado risco relativo de doença coronária nos pacientes que receberam radioterapia por Doença de Hodgkin, câncer de mama, câncer de pulmão e de esôfago e pode ser iniciada mais precocemente no sentido de, no mínimo, identificar pacientes de risco elevado quando não propriamente determinar revascularização. Manifestações significativas da doença isquêmica miocárdica induzida por radioterapia desenvolvem-se num intervalo de tempo de cinco a 10 anos⁴⁸ e, após este intervalo de tempo, a avaliação prolongada e sistemática destes sobreviventes de câncer esta incluída em recomendações de especialistas uma vez que evolução assintomática é frequente. O primeiro passo na avaliação clínica inicial consiste na seleção dos pacientes que podem se beneficiar de prevenção primária e modificação agressiva dos fatores de risco. São considerados fatores de risco relacionados a doença cardíaca induzida pela radioterapia: idade inferior a 15 anos ou superior a 60 anos no momento do tratamento; radioterapia da região torácica anterior ou esquerda; presença e extensão do tumor no coração ou próximo dele; relato de proteção insuficiente durante o procedimento; altas frações de radiação (maior que 2 Gy/dia);

dose cumulativa alta (maior que 30 Gy) – ressalta-se que um limite seguro da dose ainda não é possível de ser determinado; quimioterapia concomitante (principalmente antraciclina); qualquer fator de risco cardiovascular clássico (como: diabetes mellitus, tabagismo, obesidade, hipertensão arterial, hipercolesterolemia); e a presença de doença cardiovascular pré-existente.²⁷ A periodicidade da avaliação subsequente nos pacientes assintomáticos não está adequadamente estabelecida e é sugerida a cada dois a cinco anos, variando esta frequência com o número e severidade dos fatores de risco associados (doença arterial coronariana já diagnosticada, idade acima de 60 anos e um ou mais fatores de risco cardiovascular) e incluindo *screening* das artérias carótidas nos pacientes submetidos a radioterapia da região da cabeça e pescoço.

Quanto aos pacientes que se submeteram a quimioterapia com potencial de toxicidade vascular, devem ser pesquisados como fatores de risco na avaliação de seguimento: história de doença arterial coronariana e/ou infarto agudo do miocárdio; hipertensão arterial; diabetes mellitus; hiperlipidemia; tabagismo; obesidade; sedentarismo; história familiar de doença arterial coronariana precoce; história de acidente vascular encefálico ou acidente isquêmico transitório, ocorrência prévia de tromboembolismo e Raynaud; e radioterapia concomitante ou prévia. A avaliação clínica periódica deve ser a base para seleção do método e periodicidade da pesquisa de isquemia ou da estratificação funcional.

O teste ergométrico é uma ferramenta de triagem acessível e simples, mas tem sensibilidade e especificidade limitadas, especialmente nas mulheres ou nos pacientes com baixa capacidade física. Testes funcionais como a ecocardiografia de stress, ressonância magnética ou medicina nuclear e a angiotomografia de coronárias podem ser considerados, sendo este último particularmente interessante para descartar doença por seu alto valor preditivo negativo. Em caso de necessidade de cirurgia cardiotorácica, tomografia computadorizada de tórax deve ser realizada para avaliação de fibrose mediastinal, aorta em porcelana ou alterações de parede torácica. A coronariografia invasiva nos pacientes sintomáticos e com alto risco cardiovascular deve ser usada e o uso de imagem intra-vascular é estimulado.²⁷

A detecção de doença aterosclerótica subclínica ou não obstrutiva deve ser utilizada como forte parâmetro para introdução ou expansão de medidas terapêuticas clínicas modificadoras de risco como anti-agregantes e estatinas.

CARDIOLOGIA INTERVENCIONISTA – PECULIARIDADES

Angioplastia coronária é a forma mais comum de revascularização, especialmente na SCA, portanto não é incomum a sua utilização durante o ciclo de tratamento do paciente oncológico, ainda que não decorrente de complicação de tratamento quimio ou radioterápico. A enorme população de sobreviventes fez surgir a necessidade de recomendações específicas para o laboratório de intervenção, uma vez que mortalidade cardiovascular é a principal causa de morte tardia também no paciente oncológico. Curiosamente, o oposto é também importante. Em pacientes primariamente atendidos por doença coronária e realizando angioplastia, o câncer será a causa de morte tardia em cerca de 30% dos casos.⁴⁹ Ainda que consistindo predominantemente

de recomendações de especialistas, a divulgação de um consenso para procedimentos percutâneos foi muito útil na ampliação de uma experiência ainda muito singular na nossa realidade.²⁷

Como primeira lembrança destas recomendações específicas, podemos citar a ausência de contraindicação ao cateterismo cardíaco em pacientes com plaquetopenia crônica de qualquer nível, sendo a transfusão de plaquetas de indicação muito limitada – praticamente restrita a plaquetopenias agudas, severas ou em pacientes com sangramento. A maioria dos procedimentos de intervenção pode ser realizada com níveis superiores a 40.000 plaquetas/mm³.^{3,50} O uso de ácido acetil salicílico está autorizado em pacientes com contagem de plaquetas > 10.000/mm³ e o uso de dupla antiagregação com clopidogrel acima de 30.000/mm³.^{3,27,51} Desnecessário acentuar a importância do amplo uso do acesso vascular radial e de técnicas de micropunção femoral ou guiada por ultrassom, quando necessário, para minimização de complicações hemorrágicas e vasculares. A heparinização com dose plena para procedimentos endovasculares pode ser feita com contagens acima de 50.000/mm³ e com dose reduzida para contagens menores (30-50U/KG). Enquanto estas recomendações são suficientes para grande parte dos pacientes crônicos, a plaquetopenia aguda deve receber cuidado diferenciado, especialmente quando associada à sepse. A realização de testes de função plaquetária (tromboelastograma) também pode contribuir na avaliação embora não exista recomendação específica.

O resultado da angioplastia não parece ser influenciado pelo histórico de câncer. Em pelo menos dois registros americanos com um bom número de casos, tanto o resultado agudo do procedimento quanto a mortalidade cardiovascular tardia não foram afetados por um histórico de neoplasia, ainda que recente.^{3,2} Radioterapia torácica externa antes ou após o procedimento também não alterou o resultado da angioplastia em uma pequena série de pacientes.⁵²

Na decisão de tratamento em pacientes estáveis, a melhor prática médica deve ser somada a uma avaliação da expectativa de sobrevida, entretanto pacientes com IAM com supra-ST ou sem supra-ST de alto risco, como já salientado, devem receber o tratamento padrão uma vez que tratamento inadequado terá impacto no subsequente tratamento do câncer. Em uma grande série da Clínica Mayo, após angioplastia primária, mais de dois terços dos pacientes com uma história de câncer estavam vivos após cinco anos e somente 7% deles não sobreviveu por seis meses (especialmente os indivíduos com metástase), reforçando a necessidade de considerar o tratamento intervencionista nestes pacientes.³

No tratamento do paciente estável, garantidos os tratamentos de causa secundária de isquemia (anemia/infecção), idealmente, deve-se procurar a revascularização total funcional através de reserva de fluxo fracionada ou provas funcionais. A limitação da necessidade de tratamento àquelas lesões funcionalmente significantes reduz em 50% o número de stents, a complexidade das lesões a serem abordadas, o volume de contraste no procedimento e, principalmente, reduz eventos tardios em comparação com procedimentos guiados apenas por angiografia e, consequentemente, pode reduzir a necessidade de prolongamento da dupla anti-agregação plaquetária.⁵³

Esta avaliação funcional se torna especialmente importante no cenário dos pacientes considerados para revascularização como preparo para cirurgia não cardíaca. Mesmo considerando os aspectos peculiares das grandes cirurgias oncológicas e na ausência de evidência de redução de eventos no pós-operatório com a revascularização profilática, a re-estratificação funcional com FFR nos parece eficaz, evitando tratamento fútil. Recordamos ainda que a revascularização profilática em cirurgia de baixo risco não está indicada. Em pacientes realizando endarterectomia de carótida, a revascularização coronária pré-operatória e angioplastia com stent foi benéfica em prevenir evento pós-operatório e é indicada por diretriz específica.^{54,55}

A população de pacientes submetida a ATC como preparação para cirurgia não cardíaca reúne um grupo de indivíduos com maior frequência de comorbidades, especialmente disfunção renal e anemia, quando comparados ao grupo de pacientes realizando ATC eletiva por outra indicação. Não há experiência em série reunindo apenas pacientes oncológicos e submetidos à ATC antes de cirurgia oncológica de grande porte. Por analogia, poderíamos observar a experiência contemporânea de um grande registro americano de angioplastias eletivas reunindo mais de 60.000 pacientes no qual cerca de 4% eram realizadas no cenário de pré-operatório. Comparados aos demais pacientes não-pré-operatórios, em análise não ajustada, observa-se a maior incidência de eventos cardiovasculares maiores, infarto, nefropatia por contraste necessitando de hemodiálise e transfusão de sangue no grupo pré-operatório. A taxa de eventos maiores no procedimento em torno de 3-4% deve fazer parte da decisão clínica de revascularização pré-operatória.^{3,56}

Ainda que animadores, esses resultados da literatura não irão refletir o padrão atual de tratamento. Nestes trabalhos citados, a utilização de stents farmacológicos é desencorajada ou o uso de dispositivos de primeira geração ainda predominante. Devemos ter em mente que o uso de stents farmacológicos de segunda e terceira geração melhorou significativamente o perfil de segurança tardio, podendo levar a redução da necessidade de dupla anti-agregação (DAP) prolongada em pacientes estáveis, com anatomia não complexa, e seu uso pode ser considerado para pacientes com maior risco de reestenose (diabéticos e vasos finos).^{57,58} Todavia, é ainda pouco estudado se o uso destes stents em pacientes oncológicos cursará com maior trombose tardia.¹³

Mais recentemente, a disponibilidade de *stent* farmacológico sem polímero, com resultados superiores ao *stent* não-farmacológico e uso de apenas 30 dias de DAP deve tornar a escolha por este dispositivo uma opção para pacientes de alto risco de sangramento. No estudo *Leaders Free*, incluindo mais de 1200 pacientes por braço e caracterizados por escore CRUSADE alto, o uso do *stent* farmacológico sem polímero recoberto com Biolimus A9 reduziu em cerca de 30% o *end-point* combinado de morte/infarto e trombose do *stent* e reduziu em 50% revascularização guiada por isquemia quando comparado ao *stent* convencional não-farmacológica.⁵⁹ Esta redução relativa é ainda mais acentuada no sub-grupo de pacientes com SCA e o benefício foi mantido no seguimento tardio.⁶⁰ Não existe evidência robusta na comparação entre este dispositivo e os novos stents farmacológicos,⁶¹ porém podemos especular que em

pacientes de alto risco de reestenose, os últimos serão mais adequados por apresentarem menor perda luminal tardia. Adicional situação na qual o uso de stents farmacológicos é especialmente interessante é a de lesões ostiais (alta chance de reestenose) secundárias à radiação.

O uso de imagem intra-vascular para otimização do implante do stent e redução de chance de trombose/reestenose deve ser considerado nesta população de alto risco, especialmente em anatomias complexas. Em pacientes com prévia angioplastia e recebendo dupla anti-agregação surpreendidos pela necessidade de cirurgia de grande porte por recente diagnóstico oncológico, a suspensão do antiagregante pode ser avaliada com o uso de imagem intravascular (OCT) para averiguação da endotelização completa do dispositivo porém esta estratégia não foi testada clinicamente.

Curiosamente, a utilização da artéria radial para acesso vascular não é considerada uma contra-indicação em pacientes com câncer de mama ipsilateral e não há relatos de complicação vascular, linfedema ou infecção relacionada ao seu uso nesta população.⁶² Seu uso deve ser pesado contra o risco de complicação hemorrágica no acesso femoral especialmente em pacientes de alto risco de sangramento e com síndrome coronária aguda, sendo a artéria radial contra-lateral a provável melhor opção.

CONFLITOS DE INTERESSE

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

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: Ambas as autoras contribuíram individual e significativamente para o desenvolvimento do manuscrito. CMRA e CSF conceberam a distribuição do artigo conforme o tema proposto e o seu conceito intelectual, realizando a pesquisa de revisão crítica da literatura. CMRA e CSF realizaram a revisão do manuscrito e inclusão de imagens.

REFERÊNCIAS

1. Conway A, McCarthy AL, Lawrence P, Clark RA. The prevention, detection and management of cancer treatment-induced cardiotoxicity: a meta-review. *BMC Cancer*. 2015;15:366.
2. Hess CN, Roe MT, Clare RM, Chiswell K, Kelly J, Tcheng JE, et al. Relationship Between Cancer and Cardiovascular Outcomes Following Percutaneous Coronary Intervention. 2015;4(7).pii:e001779.
3. Wang F, Gulati R, Lennon RJ, Lewis BR, Park J, Sandhu GS, et al. Cancer History Portends Worse Acute and Long-term Noncardiac (but Not Cardiac) Mortality After Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(12):1680-92.
4. Yu AF, Yadav NU, Lung BY, Eaton AA, Thaler HT, Hudis CA, et al. Trastuzumab interruption and treatment-induced cardiotoxicity in early HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;149(2):489-95.
5. Wang SY, Long JB, Hurria A, Owusu C, Steingart RM, Gross CP, et al. Cardiovascular events, early discontinuation of trastuzumab, and their impact on survival. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;146(2):411-9.
6. Ozaki T, Chiba S, Annen K, Kawamukai Y, Kohno N, Horimoto M. Acute coronary syndrome due to coronary artery compression by a metastatic cardiac tumor. *J Cardiol Cases*. 2010;1(1):52-5.
7. Wenning C, Engelen MA, Rahbar K, Wenker M, Stypmann J, Spieker T, et al. Therapy refractory coronary compression caused by a cardiac metastasis: The role of imaging. *J Nucl Cardiol*. 2010;17(4):696-8.
8. Cameron AC, Touyz RM, Lang NN. Vascular Complications of Cancer Chemotherapy. *Can J Cardiol*. 2016;32(7):852-62.
9. Di Nisio M, Ferrante N, Feragalli B, De Tursi M, Iacobelli S, Cucurullo F, et al. Arterial thrombosis in ambulatory cancer patients treated with chemotherapy. *Thromb Res*. 2011;127(4):382-3.
10. Weijl NI, Rutten MF, Zwiderman AH, Keizer HJ, Nooy MA, Rosendaal FR, et al. Thromboembolic events during chemotherapy for germ cell cancer: a cohort study and review of the literature. *J Clin Oncol*. 2000;18(10):2169-78.
11. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Okin PM, Elkind MSV, et al. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(8):926-38.
12. Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA, Cilingiroglu M, Charitakis K, Hakeem A, et al. Vascular toxicities of cancer therapies: The old and the new - An evolving avenue. *Circulation*. 2016;133(13):1272-89.
13. Giza DE, Iliescu G, Hassan S, Marmagkiolis K, Iliescu C. Cancer as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Current Oncology Reports*. 2017. p. 1-8.
14. Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-Oncology: An Update on Cardiotoxicity of Cancer-Related Treatment. 2016;1008-21.
15. López-Miranda V, Herradón E, González C, Martín MI. Vascular toxicity of chemotherapeutic agents. *Curr Vasc Pharmacol*. 2010;8(5):692-700.
16. Gajalakshmi P, Priya MK, Pradeep T, Behera J, Muthumani K, Madhuvanti S, et al. Breast cancer drugs dampen vascular functions by interfering with nitric oxide signaling in endothelium. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013;269(2):121-31.
17. Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M, Nielsen DL. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15:47.
18. Layoun ME, Wickramasinghe CD, Peralta MV, Yang EH. Fluoropyrimidine-induced cardiotoxicity: Manifestations, mechanisms, and management. *Curr Oncol Rep*. 2016;18(6):35.
19. Crone SA, Zhao YY, Fan L, Gu Y, Minamisawa S, Liu Y, et al. Erbb2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med*. 2002;8(5):459-65.
20. Moslehi JJ. Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies. 2016;375(15):1457-67.
21. Aminkeng F, Ross CJD, Rassekh SR, Hwang S, Rieder MJ, Bhavsar AP, et al. Recommendations for genetic testing to reduce the incidence of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(3):683-95.
22. Jensen BC, McLeod HL. Pharmacogenomics as a risk mitigation strategy for chemotherapeutic cardiotoxicity. *Pharmacogenomics*. 2013;14(2):205-13.
23. Zhou R, Scheurer ME, Gilbert MR, Bondy M, Sulman EP, Yuan Y, et al. Polymorphisms risk modeling for vascular toxicity in patients with glioblastoma treated on NRG Oncology/RTOG 0825. *J Clin Oncol*. American Society of Clinical Oncology; 2016;34(15 suppl):2049.
24. Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, Goyal S. Radiation-Induced Heart Disease: Pathologic Abnormalities and Putative Mechanisms. *Front Oncol*. 2015;5:39.
25. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, Duvernoy O, Sjögren I, Lagerqvist B, et al. Distribution of Coronary Artery Stenosis After Radiation for Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(4):380-6.
26. Gupta D, Pun SC, Verma S, Steingart RM. Radiation-induced coronary artery disease: a second survivorship challenge? *Future Oncol*. 2015;11(14):2017-20.
27. Iliescu CA, Grines CL, Herrmann J, Yang EH, Cilingiroglu M, Charitakis K, et al. SCAI Expert consensus statement: Evaluation, management, and special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory (endorsed by the cardiological society of India, and sociedad Latino Americana de Cardiologíaintervencionalista). *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87(5):E202-23.

28. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asceggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37(36):2768–801.
29. Virani SA, Dent S, Brezden-Masley C, Clarke B, Davis MK, Jassal DS, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for Evaluation and Management of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. *Can J Cardiol*. 2016;32(7):831–41.
30. Feldman DR, Jacobsen EP, Woo K, Steingart R, Fleisher M, Patil S, et al. Acute changes in endothelial function with cisplatin among germ cell tumor (GCT) patients (Pts). *J Clin Oncol. American Society of Clinical Oncology*; 2014 May 20;32(15_suppl):9587.
31. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GYH, Kehoe ST. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia*. 2002;4(6):465–73.
32. Bobbio-Pallavicini E, Gugliotta L, Centurioni R, Porta C, Vianelli N, Billio A, et al. Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized multicenter trial by the Italian cooperative group for TTP. *Haematologica*. 1997;82(4):429-35.
33. McClure MW, Berkowitz SD, Sparapani R, Tuttle R, Kleiman NS, Berdan LG, et al. Clinical significance of thrombocytopenia during a non-ST-elevation acute coronary syndrome. The platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy (PURSUIT) trial experience. *Circulation*. 1999;99(22):2892-900.
34. Oikonomou EK, Repanas TI, Papanastasiou C, Kokkinidis DG, Miligkos M, Feher A, et al. The effect of in-hospital acquired thrombocytopenia on the outcome of patients with acute coronary syndromes: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2016;147:64-71.
35. Sarkiss MG, Yusuf SW, Warneke CL, Botz G, Lakkis N, Hirsch-Ginsburg C, et al. Impact of aspirin therapy in cancer patients with thrombocytopenia and acute coronary syndromes. *Cancer*. 2007;109(3):621-7.
36. Yusuf SW, Daraban N, Abbasi N, Lei X, Durand JB, Daher IN. Treatment and outcomes of acute coronary syndrome in the cancer population. *Clin Cardiol*. 2012;35(7):443-50.
37. Feher A, Kampaktis PN, Parameswaran R, Stein EM, Steingart R, Gupta D. Aspirin Is Associated with Improved Survival in Severely Thrombocytopenic Cancer Patients with Acute Myocardial Infarction. *Oncologist*. 2017;22(2):213-21.
38. Sattur S, Harjai KJ, Narula A, Devarakonda S, Orshaw P, Yaeger K. The Influence of Anemia After Percutaneous Coronary Intervention on Clinical Outcomes. *Clin Cardiol*. 2009;32(7):373-9.
39. Mauri L, Elmariah S, Yeh RW, Cutlip DE, Steg PG, Windecker S, et al. Causes of late mortality with dual antiplatelet therapy after coronary stents. *Eur Heart J*. 2016;37(4):378-85.
40. Jaffery Z, Hudson MP, Jacobsen G, Nowak R, McCord J. Modified Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) risk score to risk stratify patients in the emergency department with possible acute coronary syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. 2007;24(2):137-44.
41. Munoz E, Ilescu G, Vejpongs P, Charitakis K, Karimzad K, Lopez-Mattei J, et al. Takotsubo Stress Cardiomyopathy: "Good News" in Cancer Patients? *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(10):1143-4.
42. Ilescu C, Munoz E, Giza D, Marmagkiolis K. Special Considerations of Cardio-Oncology Patients in the Cardiac Catheterization Laboratory - American College of Cardiology [Internet]. [cited 2017 jul 10]. Available from: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/01/30/07/44/special-considerations-of-cardio-oncology-patients-in-the-cardiac-catheterization-laboratory>
43. Madias JE. What is/are the trigger(s) of takotsubo syndrome in cancer patients receiving chemotherapy? *Int J Cardiol*. 2016;222:253.
44. Sattler K, El-Battrawy I, Lang S, Zhou X, Schramm K, Tülümen E, et al. Prevalence of cancer in Takotsubo cardiomyopathy: Short and long-term outcome. *Int J Cardiol*. 2017;238:159–65.
45. Chang ASY, Smedira NG, Chang CL, Benavides MM, Myhre U, Feng J, et al. Cardiac surgery after mediastinal radiation: extent of exposure influences outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133(2):404-13.
46. Pinto CA, Marcella S, August DA, Holland B, Kostis JB, Demissie K. Cardiopulmonary bypass has a modest association with cancer progression: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2013;13:519.
47. Carrascal Y, Gualis J, Arévalo A, Fulquet E, Flórez S, Rey J, et al. [Cardiac Surgery With Extracorporeal Circulation in Cancer Patients: Influence on Surgical Morbidity and Mortality, and on Survival]. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(4):369-75.
48. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(8):721–40.
49. Spoon DB, Psaltis PJ, Singh M, Holmes DR Jr, Gersh BJ, Rihal CS, et al. Trends in cause of death after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2014;129(12):1286-94.
50. Ilescu C, Durand J-B, Kroll M. Cardiovascular interventions in thrombocytopenic cancer patients. *Tex Heart Inst J*. 2011;38(3):259-60.
51. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PMG, Diz MdellP, Galas FRBG, et al. [I Brazilian Guideline for Cardio-Oncology from Sociedade Brasileira de Cardiologia]. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(2 Suppl 1):1–52.
52. Liang JJ, Sio TT, Slusser JP, Lennon RJ, Miller RC, Sandhu G, et al. Outcomes after percutaneous coronary intervention with stents in patients treated with thoracic external beam radiation for cancer. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(12):1412-20.
53. Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360(3):213-24.
54. Schulman-Marcus J, Pashun RA, Feldman DN, Swaminathan RV. Coronary Angiography and Revascularization Prior to Noncardiac Surgery. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2016;18(1):3.
55. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert SD, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesth. *Eur Heart J*. 2014;35(35):2383-431.
56. Muthappan P, Smith D, Aronow HD, Eagle K, Wohns D, Fox J, et al. The epidemiology and outcomes of percutaneous coronary intervention before high-risk noncardiac surgery in contemporary practice: insights from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2) Registry. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(3):e000388.
57. Stefanini GG, Baber U, Windecker S, Morice MC, Sartori S, Leon MB, et al. Safety and efficacy of drug-eluting stents in women: a patient-level pooled analysis of randomised trials. *Lancet*. 2013;382(9908):1879-88.
58. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, et al. Short- and Long-Term Outcomes With Drug-Eluting and Bare-Metal Coronary Stents: A Mixed-Treatment Comparison Analysis of 117 762 Patient-Years of Follow-Up From Randomized Trials. *Circulation*. 2012;125(23):2873-91.
59. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrié D, Naber C, et al. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med*. 2015;373(21):2038–47.
60. Garot P, Morice MC, Tresukosol D, Pocock SJ, Meredith IT, Abizaid A, et al. 2-Year Outcomes of High Bleeding Risk Patients After Polymer-Free Drug-Coated Stents. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(2):162–71.
61. Kinnaird T, Butt M, Abdul F, Yazji K, Hailan A, Gallagher S, et al. Early clinical experience with a polymer-free biolimus A9 drug-coated stent in DES-type patients who are poor candidates for prolonged dual anti-platelet therapy. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157812.
62. Yadav PK, Bagur R, Baquero GA, Gilchrist IC. Safety and feasibility of transradial catheterization in breast cancer survivors: A 2-center international experience. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(4):639-41.