

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA - EMESCAM

BIBLIOTECA - EMESCAM

ANA PAULA KIISTER PENITENTE
GUILHERME DAS POSSES BRIDI
LUIZA VALLORY ALOCHIO

CARDIOTOXICIDADE AGUDA PELO 5-FLUOROURACIL EM PACIENTE
PORTADORA DE ADENOCARCINOMA RETAL: RELATO DE CASO E REVISÃO
DA LITERATURA

VITÓRIA
2015

ANA PAULA KIISTER PENITENTE
GUILHERME DAS POSSES BRIDI
LUIZA VALLORY ALOCHIO

**CARDIOTOXICIDADE AGUDA PELO 5-FLUOROURACIL EM PACIENTE
PORTADORA DE ADENOCARCINOMA RETAL: RELATO DE CASO E REVISÃO
DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção da graduação em Medicina.

Orientador: Luiz Fernando Machado Barbosa

Coorientador: Roberto Ramos Barbosa

VITÓRIA
2015

ANA PAULA KIISTER PENITENTE
GUILHERME DAS POSSES BRIDI
LUIZA VALLORY ALOCHIO

**CARDIOTOXICIDADE AGUDA PELO 5-FLUOROURACIL EM PACIENTE
PORTADORA DE ADENOCARCINOMA RETAL: RELATO DE CASO E REVISÃO
DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção da graduação em Medicina.

Aprovado em 25 de Novembro de 2015

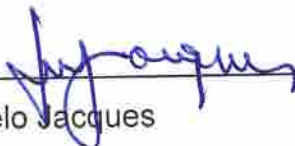
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Luiz Fernando Machado Barbosa
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Orientador



Prof. Dr. Roberto Ramos Barbosa
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Coorientador



Dr. Tiago de Melo Jacques
Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória – HSCMV

Dedicamos aos atuais pacientes da clínica de Insuficiência Cardíaca do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória e a todos os pacientes que passarão por nossas mãos e ajudarão na construção do nosso conhecimento.

AGRADECIMENTOS

Ao nosso orientador Luiz Fernando Machado Barbosa e aos nossos coorientadores Roberto Ramos Barbosa e Tiago de Melo Jacques pela dedicação e empenho na elaboração do trabalho.

Às funcionárias do setor de arquivo da Santa Casa de Vitória e a Camila Carone, acadêmica de Medicina da EMESCAM, por ter contribuído para este trabalho ser premiado em 1.º lugar no Congresso de Cardiologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia do Espírito Santo, em 2013.

À nossa grande professora e amiga Graça Mattede, que sempre esteve ao nosso lado, durante este período.

Nosso muito-obrigado.

"Os conceitos sem a experiência são cegos, a experiência
sem os conceitos é nula."

Kant

RESUMO

O 5-Fluorouracil é um medicamento antimetabólico que age por interferência no DNA de células malignas, causando a destruição delas. O uso desse medicamento pode determinar cardiotoxicidade aguda com apresentação de síndrome coronariana aguda, mesmo em pacientes sem aparentes fatores de risco cardiovascular. Entre os espectros de acometimento coronariano, encontra-se um padrão incomum e bem definido de alterações eletrocardiográficas conhecidas como a Síndrome de Wellens, associada à estenose severa da porção proximal da artéria coronariana descendente anterior e ao alto risco de desenvolvimento de infarto agudo do miocárdio. O objetivo deste trabalho é relatar o caso de uma paciente portadora de adenocarcinoma retal, em tratamento com 5-fluorouracil, que apresentou um quadro de cardiotoxicidade aguda com manifestações características da síndrome de Wellens, evoluindo a óbito. Essa apresentação é pouco reconhecida nos serviços de emergência, apesar de bem descrita, e seu diagnóstico precoce e tratamento adequado são fundamentais para evitar consequências fatais. Além disso, os efeitos cardiotóxicos dos quimioterápicos devem ser considerados e individualizados sempre que forem utilizados no tratamento oncológico.

Palavras-chave: Síndrome Coronariana Aguda. Antimetabólicos. Cardiotoxicidade. Síndrome de Wellens.

ABSTRACT

The 5-Fluorouracil is an antimetabolite chemotherapy drug that acts by interfering in the malignant cells DNA's, causing their death. The use of this drug can lead to acute cardiotoxicity presented by acute coronary syndrome, even in those patients without any apparent cardiovascular risk factor. One of the coronary artery involvement is an uncommon, but well defined, pattern of electrocardiographic changes, known as Wellens Syndrome, which is associated with severe stenosis of the proximal portion of the anterior descending coronary artery and high risk of developing acute myocardial infarction. The goal of this study is to report a case of a woman with rectal adenocarcinoma in treatment with 5-fluorouracil, who presented acute cardiotoxicity with clinical manifestations of a Wellens Syndrome, evolving to death. This clinical presentation is little recognized in the emergency services, although well described, and its precece diagnosis and adequate treatment are of great importance to avoid fatal consequences. Besides that, the cardiotoxic effects of the chemotherapics must be considered and individualized every time they are used in oncologic treatment in order to avoid collateral damage.

BIBLIOTECA - EMESCAM

Keywords: Acute Coronary Syndrome. Antimetabolites. Cardiotoxicity. Wellens Syndrome.

LISTA DE ABREVIATURAS

5-FU	5-Fluorouracil
AAS	Ácido Acetilsalicílico
AESP	Atividade Elétrica Sem Pulso
BPM	Batimentos Por Minuto
DAC	Doença Arterial Coronária
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
ECG	Eletrocardiograma
ES	Espírito Santo
FV	Fibrilação Ventricular
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HSCMV	Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IV	Intravenoso
PA	Pressão Arterial
PAM	Pressão Arterial Média
PCR	Parada Cardiorrespiratória
PCV	Ventilação Controlada a Pressão
QT	Quimioterapia
RCP	Ressuscitação Cardiopulmonar
RNI	Razão Normalizada Internacional
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
SVO	Serviço de Verificação de Óbito
SW	Síndrome de Wellens
TAP	Tempo de Ativação de Protrombina
TV	Taquicardia Ventricular
VE	Ventrículo Esquerdo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.1 OBJETIVOS	11
1.1.1 Objetivos gerais.....	11
1.1.2 Objetivos específicos.....	11
1.2 JUSTIFICATIVA.....	11
2 ANTIMETABÓLICOS	12
2.1 5-FLUOROURACIL.....	12
2.1.1 Mecanismo de ação do medicamento.....	12
2.1.2 Efeitos adversos.....	12
2.1.3 Fatores de risco envolvidos na cardiotoxicidade.....	13
2.1.4 Mecanismo de ação cardiotoxic.....	13
3 SÍNDROME DE WELLENS	15
3.1 Introdução.....	15
3.2 Características eletrocardiográficas.....	15
3.3 Fisiopatologia.....	16
3.4 Diagnóstico.....	17
3.5 Tratamento.....	19
4 METODOLOGIA	21
4.1 TIPO DE ESTUDO	21
4.1.1 Aprovação do comitê de ética.....	21
4.2 TÉCNICA DE COLETA DE DADOS.....	21
4.2.1 Revisão de prontuário.....	21
4.2.2 Pesquisa bibliográfica.....	21
4.3 LOCAL E PERÍODO DE ESTUDO.....	22
5 RELATO DE CASO	23
6 DISCUSSÃO	29
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	31
REFERÊNCIAS	32
ANEXOS	35

1 INTRODUÇÃO

O avanço no diagnóstico e terapêutica oncológica permite aos pacientes com câncer maior sobrevida e conseqüente exposição a fatores de risco cardiovascular, a qual, associada à cardiotoxicidade dos agentes quimioterápicos, resulta em aumento da prevalência e da gravidade de Síndromes Coronarianas Agudas (SCA).¹⁻⁴

Destaca-se nesse âmbito o 5-Fluorouracil (5-FU), um medicamento antimetabólico que, por interferência, age no DNA de células malignas causando sua destruição. A cardiotoxicidade está entre um dos efeitos adversos mais frequentes do fármaco, com incidência variando de 1% a 68%, a depender de fatores relativos aos pacientes (idade menor que 20 anos ou maior que 60 anos, sexo feminino, etnia negra, fatores genéticos, insuficiência renal, insuficiência hepática, doença arterial coronariana prévia, hipomagnesemia e hipocalcemia) e fatores relativos ao tratamento, como dose cumulativa e infusão rápida.^{1,6,7}

A manifestação cardiotóxica mais comumente associada ao 5-FU é a isquemia miocárdica, podendo apresentar alterações eletrocardiográficas em até 68% dos casos e 43% dos pacientes apresentam elevação dos marcadores de necrose miocárdica. O sintoma mais frequente é a dor anginosa, mas há relatos de arritmias, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca e choque cardiogênico, mais comumente nos primeiros dois a cinco dias do início da terapia. Estima-se que a mortalidade relacionada à cardiotoxicidade desse fármaco seja em torno de 2,2% a 13%.^{6,7,10}

A patogênese da cardiotoxicidade associada ao 5-FU é desconhecida. Trombose coronariana, arterite, vasoespasma, toxicidade direta por ativação endotelial, ativação da coagulação, depleção dos fosfatos de alta energia e apoptose dos miócitos e das células endoteliais são os mecanismos propostos. Entre as manifestações da cardiotoxicidade aguda do 5-FU, podemos citar as alterações clínicas e eletrocardiográficas compatíveis com a Síndrome de Wellens (SW).^{8,9}

A SW, descrita pela primeira vez em 1982, constitui uma apresentação de SCA de alto risco e está associada à estenose severa da porção proximal da artéria

coronariana descendente anterior. O diagnóstico é realizado mediante a presença de sintomas anginosos associados a alterações eletrocardiográficas, como ondas T bifásicas ou profundamente invertidas em V2 e V3 ou ocasionalmente em V1, V4, V5 e V6. Além disso, são características as enzimas cardíacas normais ou minimamente elevadas, segmento ST normal ou minimamente elevado (menor que 1 mm), ondas R sem alterações em derivações precordiais e ausência de ondas Q patológicas.¹¹⁻¹³

Cerca de 75% dos pacientes com critérios para a SW que não foram submetidos à revascularização miocárdica apresentaram infarto agudo do miocárdio anterior extenso nas primeiras semanas após a admissão hospitalar, demonstrando a importância do diagnóstico precoce da síndrome.¹¹⁻¹³

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral:

Relatar um caso envolvendo a ação cardiotoxica do 5-Fluorouracil com apresentação atípica em uma paciente internada no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

1.1.2 Objetivos específicos:

Os objetivos específicos deste trabalho consistem em:

- Identificar manifestações de cardiotoxicidade relacionadas ao uso de quimioterápicos e sua apresentação como síndrome coronariana aguda.
- Discutir apresentações de síndrome coronariana aguda, como a SW, suas características eletrocardiográficas e sua relação com a cardiotoxicidade decorrente do 5-Fluorouracil.
- Alertar sobre efeitos adversos atípicos de quimioterápicos comumente utilizados na prática clínica.

1.2 JUSTIFICATIVA

Abordar a relação entre o uso de medicamentos oncológicos e suas ações cardiotoxicas com apresentações incomuns, como a SW, visando conscientizar a classe médica da necessidade de prevenção, diagnóstico e tratamento precoce, evitando possíveis complicações.

2 ANTIMETABÓLICOS

Os antimetabólicos são medicações que atuam em precursores de DNA e RNA para tratamento dos tumores sólidos como os que ocorrem em pulmão, cólon e mama. Seu uso, porém, pode estar relacionado ao desenvolvimento de efeitos cardiotoxícos. A cardiotoxicidade mais frequente associada aos antimetabólicos é compreendida por espasmo coronariano (podendo provocar o aparecimento de arritmias e isquemia do miocárdio), prolongamento do intervalo QT e extrassístoles supraventriculares e ventriculares.²⁸

2.1 5-Fluorouracil

O 5-Fluorouracil (5-FU), de fórmula molecular $C_4H_3FN_2O_2$, é um medicamento antimetabólico análogo pirimídico, que age no DNA de células malignas causando a destruição delas. Seu uso em neoplasias gastrointestinais tem sido um pilar do tratamento quimioterápico durante muitos anos. Infelizmente, além dos seus efeitos benéficos, o 5-FU possui um importante número de efeitos tóxicos.²⁹

2.1.1 Mecanismo de ação do medicamento

O efeito citotóxico do 5-FU se deve à incorporação de Fluoro Trifosfato (FUTP) ao RNA, à incorporação de Fluorodeoxiuridina Trifosfato (FdUTP) no DNA e à inibição da enzima timidilatosintetase responsável por realizar a síntese de nucleotídeos.²⁸

2.1.2 Efeitos adversos

Os efeitos tóxicos relacionados ao uso da droga são comuns e se caracterizam principalmente por aparecimento de diarreia, mucosite, mielossupressão e tromboflebite de veias periféricas. Entre os efeitos adversos, a cardiotoxicidade é um dos eventos menos frequentes relacionados ao uso do 5-FU, mas é potencialmente grave e fatal. A incidência de efeitos cardiotoxícos associada ao uso dessa droga varia de 1% a 68%. A manifestação clínica mais comum interligada ao uso do 5-FU é a isquemia miocárdica, e o sintoma mais frequente relatado nos casos de cardiotoxicidade é a dor anginosa. Em menor escala, o efeito adverso manifesta-se como arritmias, infarto agudo do miocárdio (IAM), cardiomiopatia com disfunção ventricular esquerda sistólica significativa, espasmo vascular arterial, Insuficiência Cardíaca (IC) e choque cardiogênico.^{1,28}

O início dos sintomas costuma ocorrer entre dois e cinco dias do início da terapia, com uma duração média de 48 horas. Em até 68% dos casos, observam-se alterações eletrocardiográficas isquêmicas e 43% dos pacientes apresentam elevação dos marcadores de necrose miocárdica. O desenvolvimento de síndrome coronariana aguda pode ocorrer em 5% a 10% dos pacientes.

2.1.3 Fatores de risco envolvidos na cardiotoxicidade

Os fatores de risco descritos para o desenvolvimento da cardiotoxicidade associada ao uso de 5-FU são os seguintes:

- altas doses (maior que 800 mg/m²);
- irradiação mediastinal e Doença Arterial Coronariana (DAC) prévias;
- infusão contínua do fármaco;
- uso concomitante de quimioterapia cardiotoxica.¹

2.1.4 Mecanismo de ação cardiotoxica

Estudos recentes têm discutido a provável fisiopatologia do 5-FU para a gênese de efeitos tóxicos no sistema cardiovascular. Algumas etiologias, como trombose coronariana, arterite, vasoespasma, toxicidade direta por ativação endotelial, apoptose dos miócitos e das células endoteliais, têm sido propostas para justificar tal toxicidade.^{1,29}

A teoria do estresse oxidativo aventa a possibilidade da elevação de radicais superóxidos com a utilização da terapia com 5-FU, visto que ela tem demonstrado diminuição da atividade das enzimas catalizadoras de superóxidos em estudos experimentais com animais. Com a elevação desses radicais, podem ocorrer danos no endotélio arterial resultantes da oxidação de lipídeos, ácidos nucleicos e proteínas. Por sua vez, a teoria da vasoconstricção veio à tona, ao ser observada, imediatamente após a infusão de 5-FU, a ocorrência desse fenômeno em artérias coronárias e em periféricas, como a artéria braquial.^{1,28}

O mecanismo de disfunção endotelial produzida pelo 5-FU provoca lesão direta nas células endoteliais vasculares, com associação de adesão e agregação plaquetária e acúmulo de fibrina, o que culmina na formação de trombos intra-arteriais. Tem sido

sugerida também a teoria de lesão direta provocada pela ação da droga sobre o miocárdio, pois existem provas de que ocorre uma disfunção sistólica global não correspondente a um território arterial específico. A lesão pode se apresentar como hipertrofia ventricular esquerda com necrose, espessamento das artérias, apoptose de células endoteliais, infarto do miocárdio com hemorragia maciça, espasmo coronariano e miocardite difusa.²⁹

A metabolização do 5-FU produz metabólitos tóxicos que também podem culminar em lesão cardíaca. A Alfa-Fluoro-Beta-Alanina (FBAL), em alguns estudos, demonstrou importante relação com aparecimento de IAM. Em comparação a isso, o uso de derivados de 5-FU que não formam o metabólito FBAL tem demonstrado ausência de tais patologias cardíacas associadas.²⁹

Existem ainda outros mecanismos propostos, responsáveis pela cardiotoxicidade associada ao uso de 5-FU. Como exemplos há a alteração da membrana eritrocitária, que culmina na isquemia e lesão miocárdica por diminuição da oferta de oxigênio, e a teoria da hipersensibilidade ao 5-FU, proposta depois de ter sido identificada melhora parcial do vasoespasmo coronariano com terapia anti-histamínica. Em casos de lesão isquêmica cardíaca secundária ao 5-FU, a maioria alcança reversibilidade com a introdução de terapia anti-isquêmica. Entretanto, se há reintrodução do quimioterápico, os sintomas podem recorrer.²⁹

3 SÍNDROME DE WELLENS

A Síndrome de Wellens é uma apresentação atípica de síndrome coronariana aguda de alto risco, definida por aspectos clínicos e eletrocardiográficos específicos. Seu reconhecimento e intervenção médica precoces são imprescindíveis para evitar complicações fatais.¹¹

3.1 Introdução

A apresentação clínica e os critérios eletrocardiográficos foram publicados, pela primeira vez em 1982, pelo médico Hein Wellens, que identificou um subgrupo de pacientes com cardiomiopatia isquêmica que não se enquadravam no quadro mais clássico de SCA. Reconhecendo um padrão específico no eletrocardiograma, Wellens pôde caracterizar pacientes com crítica estenose proximal de artéria coronária descendente anterior esquerda, que, mesmo apresentando clínica atípica de isquemia coronariana, estavam em alto risco de desenvolver infarto agudo extenso do miocárdio. Esses achados foram posteriormente denominados Síndrome de Wellens, um tipo peculiar de síndrome coronariana aguda de alto risco.^{11,12}

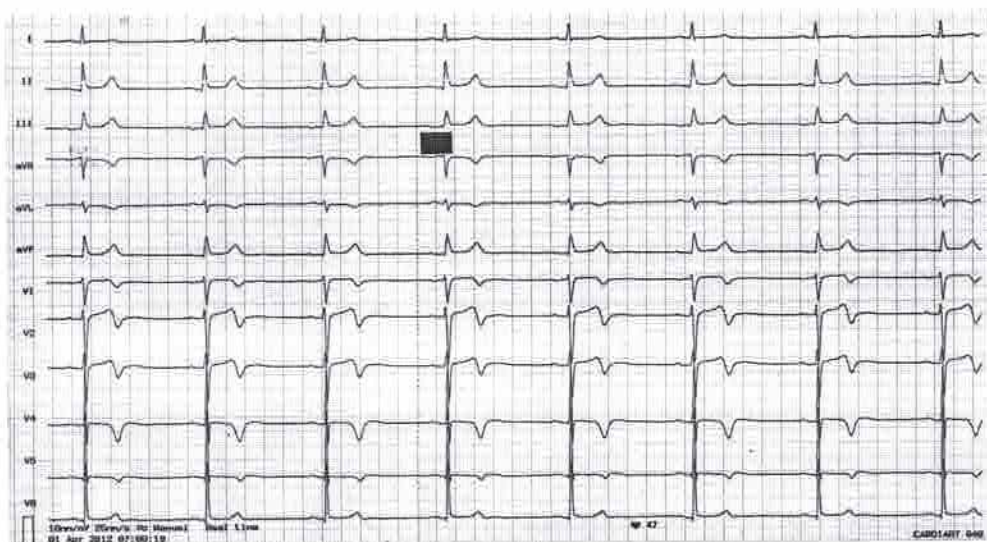
Estudos constataram uma prevalência de 14% a 18% dos achados eletrocardiográficos da SW entre os pacientes internados em uma unidade coronariana com clínica de angina instável. Em um desses estudos, 12 (75%) dos 16 pacientes com critérios para SW que não foram submetidos à revascularização miocárdica apresentaram IAM anterior extenso dias após a admissão hospitalar, demonstrando a importância do reconhecimento precoce da síndrome.^{16,19}

3.2 Características eletrocardiográficas

A síndrome de Wellens consiste basicamente no achado eletrocardiográfico de um tipo específico de inversão da onda T, que usualmente é vista em período indolor e ocorre horas ou dias após um episódio de dor isquêmica miocárdica. Essa mudança na onda T ocorre de duas formas, classificando a Síndrome de Wellens nos tipos 1 e 2. A SW do tipo 1 corresponde à minoria dos casos (24%) e é caracterizada pelo achado de onda T bifásica (*plus/minus*) nas derivações V2 e V3. A SW do tipo 2 representa a maioria dos casos (76%) e mostra onda T com inversão profunda e simétrica, tipicamente nas derivações V2 e V3, mas podendo ocorrer em V1-V4 e eventualmente em V5 e V6. Além dessas alterações típicas na onda T, é obrigatório

para a caracterização da SW um segmento ST apresentando mínimo ou nenhum supradesnível (menos que 1mm), onda R precordial sem perda de projeção e ausência de onda Q patológica (Figura 1).¹²⁻¹⁵

Figura 1- ECG com ritmo sinusal, inversão bifásica de onda T com preservação de onda R em V1-V4.



Fonte: Singh B, et al. BMJ Case Rep 2013. doi:10.1136/bcr-2012-008513

Somando-se a uma história prévia de angina e ao padrão eletrocardiográfico específico, a investigação clínica deve revelar ainda mínima ou nenhuma elevação de enzimas cardíacas, de modo que apenas 12% dos pacientes com essa síndrome têm elevação e, nesses casos, sempre menor que duas vezes o limite superior de normalidade.¹⁶

3.3 Fisiopatologia

A isquemia miocárdica é causada pela redução da perfusão do tecido muscular cardíaco resultante de um estreitamento de artérias coronárias, o que resulta em queda na produção celular de energia e perda da função cardíaca por complicações mecânicas ou elétricas. Em mais de 95% dos casos é gerada por obstrução mecânica, devido à trombose de uma placa aterosclerótica que sofre desestabilização e ruptura em decorrência de estímulos inflamatórios.²⁶

Menos comumente, a obstrução é dinâmica e causada por vasoespasm focal, resultante de hipercontratilidade da musculatura lisa vascular e/ou disfunção

endotelial, podendo ser consequência de vasculites e ação de drogas. Há relatos de falsa SW causada por vasoespasmo da artéria coronariana descendente anterior, relacionado principalmente ao uso de drogas vasoativas, incluindo a cocaína, o que pode ser identificado pelo padrão clássico de SW no eletrocardiograma com angiografia sem evidências de estenose arterial.^{17,26}

A fisiopatologia da SW está associada à presença de estenose importante da artéria coronariana descendente anterior esquerda, gerando repetidos episódios de isquemia e reperfusão transmural do miocárdio no largo território da artéria, gerando injúria e edema miocárdico com anormalidades de repolarização, traduzidas pelas alterações eletrocardiográficas da onda T. Por conseguinte, a descrição da pseudonormalização da onda T durante a angina é considerada como expressão de início de uma grande isquemia miocárdica transmural, decorrente da estenose.²³

A SW é uma condição multifatorial e os fatores de risco para seu desenvolvimento são os mesmos de qualquer síndrome coronariana aguda, a saber: idade (homens a partir dos 45 anos e mulheres desde os 55 anos), colesterol LDL alto, colesterol HDL baixo, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus*, obesidade, história familiar de doença coronariana precoce, aumento de fatores pró-trombóticos e pró-inflamatórios e resistência periférica à insulina.¹⁸

3.4 Diagnóstico

A dor precordial é um sintoma comum nos serviços de emergência e representa um desafio diante do amplo diagnóstico diferencial requerido. Entre as causas consideráveis, a SCA é a que desperta maior preocupação e deve ser primariamente investigada. Ela possui uma diversidade de manifestações clínicas, podendo ser aguda ou crônica e englobar desde a isquemia silenciosa, passando pela angina aos esforços e angina instável, até o infarto agudo do miocárdio com ou sem supradesnivelamento do segmento ST.^{11, 12}

O quadro clínico da SCA nem sempre é típico, bem como as apresentações de seus exames complementares, a exemplo do que ocorre na Síndrome de Wellens. A

história sintomatológica do paciente, seu perfil de risco cardiovascular, eletrocardiograma e dosagem de enzimas cardíacas são ferramentas importantes na investigação. O exame físico em qualquer SCA costuma ser inexpressivo, mas tem grande importância na detecção de complicações ou avaliação de diagnósticos diferenciais. As manifestações clínicas, as alterações eletrocardiográficas e enzimas cardíacas aumentadas fazem parte do diagnóstico das formas clássicas de SCA; porém, na SW, alguns fatores podem atrasar o seu reconhecimento como o marcadores de necrose miocárdica apresentando-se normais ou minimamente elevados.^{14,15,20}

O eletrocardiograma é um exame simples, disponível e não invasivo que pode oferecer muitas informações diagnósticas e deve ser realizado precocemente em até dez minutos da chegada à emergência, sendo método de alta sensibilidade no rastreio de cardiopatia isquêmica.²⁴

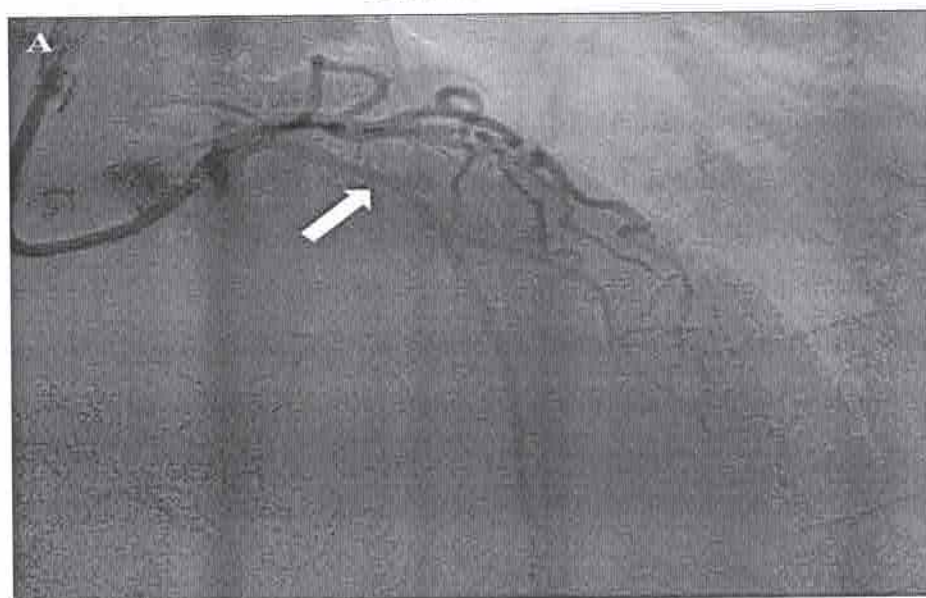
O padrão eletrocardiográfico da SW muitas vezes não é reconhecido no pronto-atendimento, e, por não apresentar as alterações clássicas de SCA, a história de dor torácica recebe diagnóstico e manejo de causas não cardíacas ou de doença coronariana não aguda. Nesses casos, os pacientes que recebem alta sem tratamento adequado permanecem em risco elevado de desenvolver isquemia miocárdica. Em um estudo original, 75% dos pacientes que receberam manejo médico sem cateterismo cardíaco progrediram com IAM extenso de parede anterior dentro de uma média de 8,5 dias após o atendimento inicial. Alguns pacientes são submetidos ambulatorialmente a testes cardíacos de estresse farmacológico e não farmacológico, havendo relatos de morte súbita durante o exame, sendo esses testes contraindicados em pacientes portadores da Síndrome de Wellens.^{12,22}

A SW é bem descrita, mas ainda pouco discutida no meio médico e insuficientemente identificada nos serviços de emergência. É importante conhecer e reconhecer essa entidade dado o seu prognóstico reservado, podendo, por meio de diagnóstico e conduta adequados, evitar complicações graves e o óbito decorrente dela.^{19,21}

3.5 Tratamento

O tratamento farmacológico para isquemia miocárdica pode aliviar sintomas, mas não reduz o risco de evolução para infarto agudo, disfunção de ventrículo esquerdo e morte súbita. Uma vez reconhecida a SW, isolada ou com sintomas, está indicada a realização de uma cineangiocoronariografia de urgência. Verificou-se que, em quase a totalidade dos casos, o exame detecta uma estenose de pelo menos 50% do lúmen da artéria descendente anterior esquerda (Figura 2).^{13,29}

Figura 2- Angiografia com estenose importante de artéria coronariana descendente anterior esquerda.

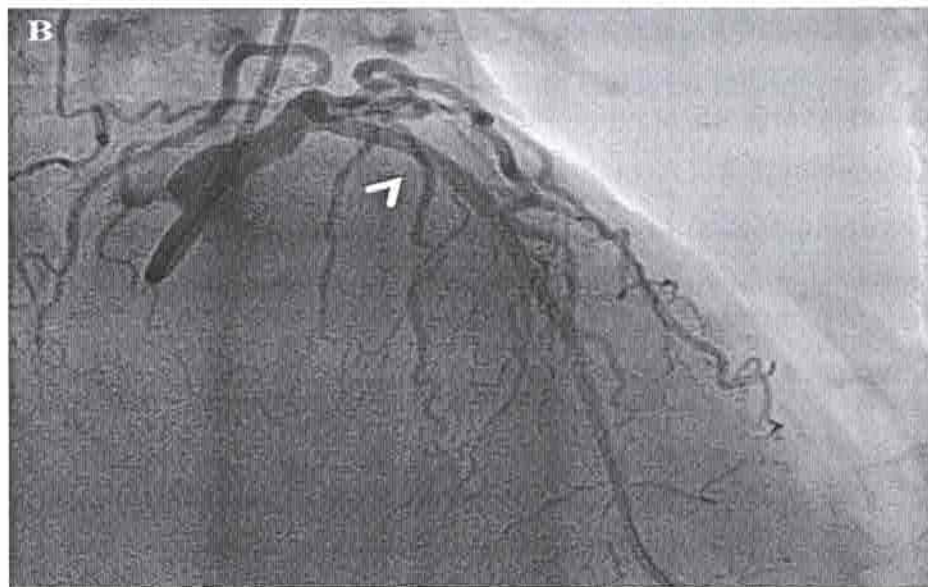


Fonte: Singh B, et al. BMJ Case Rep 2013. doi:10.1136/bcr-2012-008513

A intervenção coronariana percutânea é a estratégia de reperfusão mais eficaz nos casos de síndrome coronariana aguda, restaurando fluxo satisfatório em mais de 90% dos casos, com redução de índices de mortalidade, reinfarto e complicações hemorrágicas em relação aos trombolíticos. É a terapia de escolha para tratamento da estenose coronariana encontrada na Síndrome de Wellens, indicando-se a implantação de *stent* na ausência de contraindicações, o que comprovadamente reduz o índice de reoclusão coronariana futura.^{21,29}

A figura 3 mostra a recuperação da perfusão coronariana da artéria descendente anterior após o tratamento percutâneo bem-sucedido. O tratamento hospitalar invasivo deve ser prosseguido por terapia antiplaquetária adequada, além de medidas de suporte e comportamento, como interrupção do tabagismo, perda de peso e controle da dislipidemia, buscando reduzir efetivamente o risco cardiovascular e, dessa forma, aumentar a sobrevida do paciente.^{13,15,29}

Figura 3- Angiografia de artéria coronariana descendente anterior esquerda com recuperação da perfusão coronariana após angioplastia.



Fonte: Singh B, et al. BMJ Case Rep 2013. doi:10.1136/bcr-2012-008513

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

Estudo descritivo, qualitativo, de relato de caso, retrospectivo com base em dados obtidos em prontuário médico fornecido pelo Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, com revisão bibliográfica.

4.1.1 Aprovação no Comitê de Ética

O projeto deste trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), em 27/10/2015, mediante o parecer n.º1.298.997.

4.2 Técnica de coleta de dados

Os dados referentes à pesquisa foram selecionados por meio de ferramentas de busca do PubMed e as informações do caso foram revisadas no prontuário da paciente.

4.2.1 Revisão do prontuário

Foi aguardada a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa para, então, resgatar o prontuário no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, a fim de realizar a revisão desse documento para o relato do caso, com consulta da anamnese, exame físico e exames complementares.

4.2.2 Pesquisa bibliográfica

Para a execução do trabalho, foi realizada busca de relatos de casos, artigos de revisão, artigos originais e metanálises no endereço eletrônico SciELO e PubMed utilizando como palavras-chave, respectivamente para cada uma dessas bases de dados, os descritores "Síndrome Coronariana Aguda", "Antimetabólicos", "Cardiotoxicidade", "Síndrome de Wellens", além de consulta à Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

4.3 Local e época do estudo

O estudo foi realizado no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, localizado na Rua Doutor João dos Santos Neves, 143, Vitória-ES, no período de 27/10/15 a 13/11/15.

5 RELATO DO CASO

Paciente MPSA, 59 anos, feminina, negra, casada, doméstica, sem outras ocupações anteriores, natural de Cariacica, Espírito Santo (ES), residente em Vitória-ES. Diagnosticada com adenocarcinoma retal com metástase para linfonodos inguinais bilaterais em novembro de 2012. Procurou o Serviço de Oncologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV) para realização de terceiro ciclo de quimioterapia (QT) em 17 de março de 2013. Negava outras comorbidades, como hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes *mellitus* (DM), etilismo ou tabagismo e alergias medicamentosas. Relatou cirurgia de mastectomia em mama direita devido à neoplasia em janeiro de 1985.

Foi internada na Enfermaria São Francisco do HSCMV, no mesmo dia, para a realização de quimioterapia com FOLFOX, quimioterápico largamente utilizado no tratamento do câncer colorretal composto de Ácido Folínico, 5-Fluorouracil e Oxaliplatina. No momento da internação, encontrava-se normotensa, afebril, com diurese e evacuações presentes e fisiológicas. Verbalizando e deambulando, demonstrava-se ansiosa para o início da quimioterapia, sem outras queixas.

Ao exame físico, apresentava-se em bom estado geral, lúcida e orientada no tempo e espaço, anictérica, acianótica e normocorada. O aparelho cardiovascular com ritmo cardíaco regular, em dois tempos, com bulhas normofonéticas, sem sopros, pulsos amplos e simétricos. No aparelho respiratório, tórax atípico, com expansibilidade preservada, sem abaulamentos ou depressões, ausência de mama direita, à percussão som claro pulmonar, presença de murmúrio vesicular fisiológico bilateralmente, sem ruídos adventícios. Presença de cateter tipo "Port-a-Cath" em hemitórax esquerdo. Abdome atípico, timpânico à percussão, indolor à palpação superficial e profunda, ruídos hidroaéreos presentes, ausência de visceromegalias e espaço de traube livre. Presença de linfonodomegalias inguinais bilaterais, confluentes, móveis e endurecidos, indolores e sem sinais flogísticos. Membros inferiores sem presença de edema nem sinais de trombose venosa profunda ou infecções. Trouxe consigo os seguintes exames (tabela 1).

Tabela 1 – Hemograma de entrada

Índice	Valor encontrado	Valores de referência
Hemácias	4,38 milhões/mm ³	4-6 milhões/mm ³
Hemoglobina	11,5 g/dL	12-17 g/dL
Hematócrito	36,6 %	36-50%
VCM	83,6 μ ³	80-100 μ ³
HCM	26,3pg	28-32 pg
Leucócitos	5.720 u/L	5-11 x 10 ³ u/L
Bastonetes	1%	0-5%
Segmentados	66%	40-70%
Linfócitos	22%	20-50%
Plaquetas	141.000 mm ³	150-400 x 10 ³ /mm ³

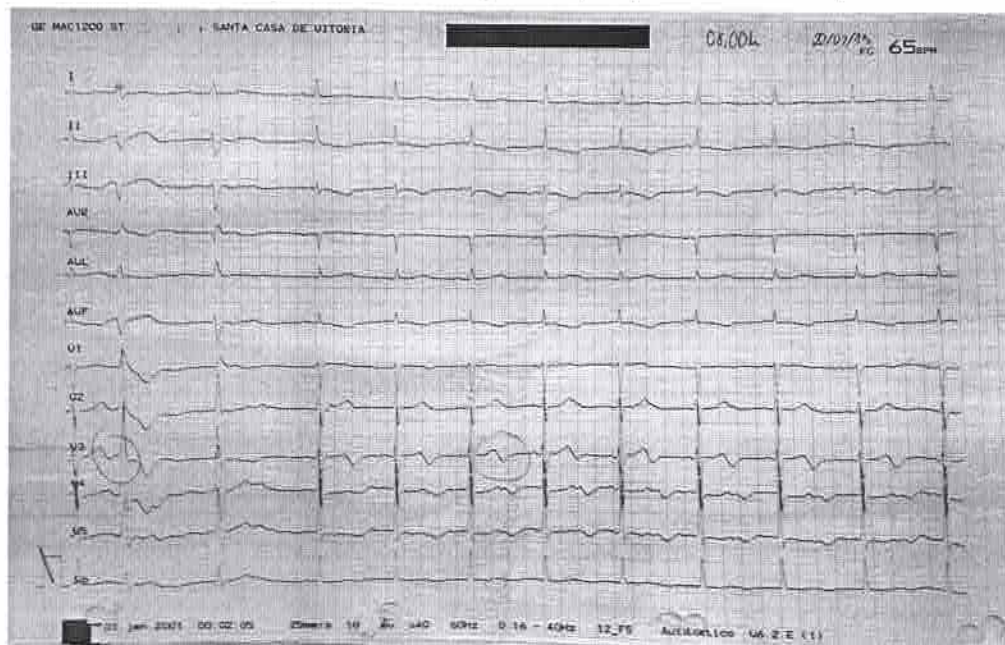
Fonte: Laboratório de Análises Clínicas do HSCMV. Resultado liberado e assinado pela doutora Silvana do Carmo.

Em 18 de março de 2013, foi iniciado o primeiro dia do terceiro ciclo de quimioterapia com o 5-FU. A paciente manteve-se bem, estável hemodinamicamente, e os efeitos colaterais das medicações foram controlados com Dipirona, Ondasetrona e Omeprazol prescritos de forma regular. No dia seguinte, durante a realização do segundo ciclo de quimioterapia, ela foi encontrada em parada cardiorrespiratória (PCR) pela equipe de enfermagem às 11h10. A equipe do pronto-socorro do HSCMV foi acionada para iniciar a reanimação cardiopulmonar (RCP). Neste momento, a paciente encontrava-se com ritmo cardíaco em fibrilação ventricular (FV). Foram realizadas três sessões de desfibrilação com posterior administração de 300mg de Amiodarona intravenosa (IV) e reversão da arritmia após quinze minutos com colocação de tubo orotraqueal como via aérea definitiva. Após dez minutos, ainda na enfermaria São Francisco, apresentou nova arritmia, porém com padrão de Atividade Elétrica Sem Pulso (AESP) no traçado eletrocardiográfico. A arritmia foi prontamente revertida com RCP com duração de dez minutos. Além disso, evoluiu com bradicardia sinusal, sendo necessária a utilização de Atropina.

Com a gravidade do caso, a paciente foi transferida para a emergência amarela do pronto-socorro do HSCMV logo após ocorrido o agravo. Ao chegar ao leito, apresentou um segundo episódio de FV, com duração de cinco minutos, tratada e revertida com nova desfibrilação. Foi associada a utilização de Amiodarona contínua

e foram solicitados exames laboratoriais, de imagem e o eletrocardiograma para elucidação do caso (imagem 1).

Imagem 1- Traçado eletrocardiográfico após parada cardiorrespiratória



Fonte: Pronto-socorro do HSCMV.

A paciente manteve-se em gravíssimo estado geral, porém estável, em uso de ventilação mecânica e sedada com Fentanil e Midazolam. Evoluiu apresentando bradicardia com frequência cardíaca variando de 44 a 77 batimentos por minuto (BPM) e taquicardia ventricular (TV) não sustentada. Foi iniciada Dobutamina 15 ml/h e suspenso o uso de Amiodarona, solicitado ecocardiograma transtorácico e avaliação da equipe de cardiologia, além de medidas farmacológicas como o Ácido Acetilsalicílico (AAS), Clopidogrel, Enoxaparina e Sinvastatina, pensando-se na hipótese de infarto agudo do miocárdio. Além disso, em 20 de março de 2013, foi solicitada a transferência da paciente para realização de cateterismo das artérias coronarianas de urgência para estratificação invasiva de provável síndrome coronariana aguda. Ao exame, ela estava afebril, acordava aos estímulos verbais, interagia com examinador, obedecia a comandos simples e as pupilas encontravam-se isocóricas e fotorreagentes. A pressão arterial (PA) manteve-se com variação de 65/39 a 180/95 mmHg. Associadamente à Noradrenalina, foi instituída antibioticoprofilaxia com Cefepime. Precisou realizar hemotransfusão de um concentrado de hemácias de acordo com os últimos exames da emergência (tabela

2). Além disso, foram solicitados exames bioquímicos de rotina do paciente crítico (tabela 3).

Tabela 2 – Hemograma completo

Índice	Valor encontrado	Valores de referência
Hemácias	2,73 milhões/mm ³	4-6 milhões/mm ³
Hemoglobina	7,2 g/dL	12-17 g/dL
Hematócrito	21,6 %	36-50%
VCM	79,1 μ ³	80-100 μ ³
HCM	26,4 pg	28-32 pg
Leucócitos	4.200 u/L	5-11 x 10 ³ u/L
Bastonetes	4%	0-5%
Segmentados	79%	40-70%
Linfócitos	13%	20-50%
Plaquetas	102.000 mm ³	150-400 x 10 ³ /mm ³

Fonte: Laboratório de Análises Clínicas do HSCMV. Resultado liberado e assinado pela doutora Silvana do Carmo.

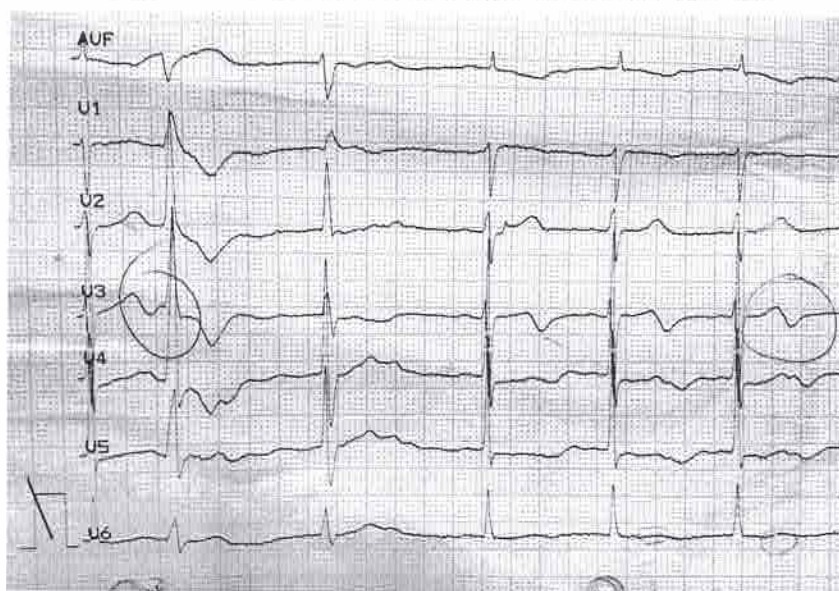
Tabela 3 – Exames bioquímicos

Exame	Valor Encontrado	Valores de referência
Ureia	22 mg/dL	15-45 mg/dL
Creatinina	0,7mg/dL	0,7-1,2 mg/dL
Sódio	129 mEq/L	135-145 mEq/L
Potássio	3,1 mEq/L	3,5-5,5mEq/L
Magnésio	1,7 mEq/L	1,7-2,4 mEq/L
Proteína C Reativa	51,6 mg/dL	Até 0,5 mg/dL
Troponina quantitativa	0,3 ng/L	Até 0,5 ng/ml
Creatinofosfoquinase Total	52 u/L	26-140 u/L
Creatinofosfoquinase fração MB	12 u/L	Até 25 u/L

Fonte: Laboratório de Análises Clínicas do HSCMV. Resultado liberado e assinado pela doutora Silvana do Carmo.

Na avaliação eletrocardiográfica, houve alternância de ritmo sinusal, bradicardia sinusal e TV não sustentada. Ademais, demonstrava onda T *plus/minus* nas derivações precordiais V3 e V4 (imagem 2).

Imagem 2 - Presença de onda T *plus/minus* em V3 e V4.



Fonte: Pronto-socorro do HSCMV.

No dia seguinte, a paciente foi avaliada pela equipe de cardiologia do HSCMV que constatou a estabilidade dela com as drogas vasoativas; orientou tanto a investigação de doença arterial coronária (DAC) com cintilografia ou cineangiografia quanto a avaliação da função ventricular global e segmentar com ecocardiograma; repôs eletrólitos tendo como meta um potássio de 4,0 e magnésio de 2,0; e manteve as medicações já em uso: AAS 100 mg, Clopidogrel 75 mg, Sinvastatina 40 mg, Enoxaparina 60mg de 12/12h.

O estudo ecocardiográfico realizado no mesmo dia, à beira do leito da paciente, mostrou uma função sistólica diminuída devido à acinesia das regiões média e apical das paredes anterior e septal; prolapso do folheto anterior da válvula mitral; insuficiência mitral de grau discreto; e uma fração de ejeção de 50%.

No quinto dia de internação na emergência amarela do HSCMV, a paciente mantinha-se com intubação orotraqueal, acoplada à ventilação mecânica em modo PCV, com drogas vasoativas e sedação contínua devida a episódios de agitação psicomotora. Evoluiu com plaquetopenia (plaquetas de 52.000), com Tempo de Ativação da Protrombina (TAP) de 50% e Razão Normalizada Internacional (RNI) de 1,35, apresentando sangramento intenso e ativo em local de punção do acesso arterial para monitorização invasiva da pressão arterial, o qual foi controlado com compressão local e a colocação de gelo. Minutos depois, passou a apresentar

sangramento de grande quantidade pela cavidade oral e via tubo orotraqueal. Foi suspensa a anticoagulação com AAS, Clopidogrel e Enoxaparina, infundidos dois concentrados de hemácias, cinco frascos de plasma fresco congelado e solicitada infusão de plaquetas. Manteve-se a sedação contínua devido à gravidade do caso e instabilidade hemodinâmica para melhor manejo da paciente. Após o episódio, foi solicitada Endoscopia Digestiva Alta (EDA) para esclarecimento do evento.

Em 25 de março de 2013, ainda ao aguardo da EDA e do cateterismo, a paciente apresentou intensificação do sangramento via tubo orotraqueal e bradicardia evoluindo novamente para PCR com ritmo de AESP. As medidas de reanimação foram realizadas durante 35 minutos ininterruptos, sem resposta. A paciente foi a óbito às 14h30 do mesmo dia e a morte foi atestada tendo como causa neoplasia maligna do reto (tendo como causa definidora do óbito uma neoplasia, não houve preenchimento dos campos sequenciais da declaração de óbito).

6 DISCUSSÃO

A Cardiopatia Isquêmica (CI) é a principal causa de morte nos Estados Unidos, ultrapassando os casos de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), câncer e doenças infecciosas. Estima-se que, a cada ano, 1,1 milhão de americanos sofra um episódio coronariano novo ou recorrente de CI, dos quais 45% têm desfecho fatal. No Brasil, segundo dados do DATASUS, o índice de mortalidade específico para doenças isquêmicas do coração atingiu 53,8% em 2011, ocorrendo 103.486 óbitos por essa causa no mesmo ano, em todo o país, dos quais 2.209 no estado do Espírito Santo.^{11,25}

Com os avanços na medicina e o desenvolvimento de novas medicações para tratamento e controle das SCA, a prevalência de indivíduos que vivem com CI é cada vez maior, bem como o impacto dela nos sistemas de saúde. Tornam-se fundamentais, portanto, o reconhecimento e manejo adequado da SCA aguda mesmo em suas apresentações mais atípicas e peculiares, buscando-se prevenir contra os desfechos desfavoráveis.¹¹

A SCA nem sempre tem sintomatologia típica, bem como as apresentações de seus exames, mas está, em sua grande maioria, relacionada a fatores de risco cardiovascular e ao desenvolvimento de processo ateroembólico e obstrução mecânica coronariana. No relato de caso apresentado, a paciente não possuía fatores de risco cardiovascular prévios, e registros eletrocardiográficos anteriores à internação não demonstravam a presença de cardiopatia de base. Seu evento coronariano esteve associado a um quadro incomum de cardiotoxicidade aguda causada por um medicamento utilizado em tratamentos oncológicos, o 5-Fluorouracil.^{18,26}

O 5-FU é um medicamento antimetabólico cuja cardiotoxicidade está entre um dos seus efeitos adversos mais frequentes, com mortalidade relacionada em torno de 2,2% a 13%. A manifestação mais comum associada ao 5-FU é a isquemia miocárdica, e o sintoma mais frequente é a dor anginosa. No presente relato, a paciente fez uso de 5-FU durante quimioterapia e, embora a cardiotoxicidade crônica desse fármaco fosse mais comum, apresentou um quadro agudo de síndrome coronariana de provável relação com o uso do medicamento.¹

Foi identificada, no quadro da paciente, uma apresentação atípica de síndrome coronariana de alto risco, representada por um padrão eletrocardiográfico compatível com a Síndrome de Wellens.^{11,12,16,19}

A SW constitui uma forma atípica e de alto risco de síndrome coronariana aguda. É caracterizada por um padrão eletrocardiográfico típico e ausência de elevação marcante de enzimas cardíacas, podendo estar presente em períodos livres de dor anginosa. Seu prognóstico é adverso, com evolução em 75% dos casos para infarto agudo do miocárdio extenso dentro de poucos dias se não realizada a terapia de reperfusão coronariana. No caso relatado, a paciente apresentou padrão eletrocardiográfico típico de SW, além de enzimas cardíacas normais, o que definiria o diagnóstico. Entretanto, não foi possível realizar a angiografia, pois a paciente evoluiu com parada cardiorrespiratória e óbito antes que se pudesse dar continuidade à avaliação de estenose coronariana e terapia percutânea indicada.¹²⁻¹⁶

A intervenção coronariana percutânea primária com implantação de *stent* é a estratégia de reperfusão de escolha para o tratamento da SW. O tratamento medicamentoso para isquemia miocárdica alivia os sintomas, mas não reduz o risco de evolução para IAM, disfunção de VE e morte súbita decorrentes da estenose coronariana encontrada na SW. Além disso, teste de estresse cardíaco farmacológico e não farmacológico está contraindicado nesses pacientes devido ao alto risco de morte súbita durante a realização do exame.^{13,21,29}

O presente relato mostrou um caso incomum de cardiotoxicidade pelo 5-FU, pela sua apresentação de síndrome coronariana aguda rara, e trouxe à discussão a infrequente e subdiagnosticada SW. Diante do desfecho desfavorável, o caso documentou ainda o prognóstico adverso da SW e evidenciou a importância de seu diagnóstico precoce e tratamento adequado.^{1, 11-16, 26, 29}

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante das observações contidas na literatura e do relato do caso, pode-se chegar às seguintes considerações finais:

O uso de 5-FU pode determinar cardiotoxicidade aguda com isquemia miocárdica, mesmo em pacientes sem aparentes fatores de risco cardiovascular.

A sua administração pode determinar alterações eletrocardiográficas, como a Síndrome de Wellens, um tipo de síndrome coronariana aguda pouco conhecida e subdiagnosticada no serviço de emergência.

O reconhecimento do evento isquêmico e a rápida intervenção são de extrema importância para o prognóstico dos pacientes.

O conhecimento da cardiotoxicidade aguda do 5-FU pode ajudar na escolha dos pacientes que receberão o quimioterápico, evitando-se aqueles que já possuem algum tipo de fator de risco cardiovascular nos quais o uso da terapia possa precipitar a isquemia miocárdica.

A quimioterapia com 5-FU deve ser cuidadosa em vista das complicações que o fármaco pode causar, necessitando de maior cuidado no seguimento por parte dos médicos com os pacientes. Além dos exames laboratoriais já utilizados na rotina do tratamento oncológico, exames simples, como o eletrocardiograma, devem fazer parte do acompanhamento no rastreamento de possíveis danos cardiotóxicos.

REFERÊNCIAS

1. KALIL FILHO, R. et al. Diretriz brasileira de cardio-oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq Bras Cardiol**, [S.l.], v. 96, p.1-52, 2011.
2. FRAKER JUNIOR, T.D. et al. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association. **J Am Coll Cardiol**, v.50, n. 23, p. 2264-74, 2007.
3. ANDERSON, J.L. et al. Guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association, v.116, n. 7, p.148-304, 2007.
4. YUSUF, S.W. et al. Antiplatelet therapy and percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome and thrombocytopenia. **Tex Heart Inst J**, v. 37, n. 3, p. 336-40, 2010.
5. SARKISS, M.G. et al. Impact of aspirin therapy in cancer patients with thrombocytopenia and acute coronary syndromes. **Cancer**, v.10, n. 3, p. 621-7, 2007.
6. YEH, E.T. et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. **Circulation**, v.109, n. 25, p. 3122-31, 2004.
7. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. **J Am Coll Cardiol**, v. 53, n. 24, p. 2231-47, 2009.
8. SENKUS, E.; JASSEM, J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. **Cancer Treat Rev**, v. 37, n. 4, p. 300-11, Jun./2011.
9. JENSEN, S.A. et al. Fluorouracil induces myocardial ischemia with increases of plasma brain natriuretic peptide and lactic acid but without dysfunction of left ventricle. **J Clin Oncol**, v. 28, n. 36, p. 5280-6, 2010.
10. WU, A.H. Cardiotoxic drugs: clinical monitoring and decision making. **Heart**, v. 94, n.11, p.1503-9, 2008.
11. SILVA, M.C.A.; ZAGO, G.; ABELIN, P. Síndrome de Wellens. **Revista da Sociedade Brasileira de Cardiologia**, Porto Alegre, RS, v. 4, n. 94, p.116-119, abr./2010.

12. ZWANN, C.; BAR, F.W.; WELLENS, H.J. Characteristic electrocardiographic pattern indicating a critical stenosis high in left anterior descending coronary artery in patients admitted because of impending myocardial infarction. **Am Heart J**, v.103, p. 730-6, 1982.
13. ZWANN, C. et al. Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery. **Am Heart J**, v. 117, p. 657-65, 1989.
14. MARRIOTT, H. **Practical electrocardiography**. 9. Ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.
15. GOLDBERGER, A.L. **Myocardial infarction: electrocardiographic differential diagnosis**. 4. ed. St Louis: Mosby-Year Book, 1994.
16. NICHOLAS, S. Harbinger of infarction: Wellens'syndrome electrocardiographic abnormalities in the emergency department. **Canadian Family Physician**, v. 59, abr./ 2013
17. LANGSTON, W.; POLLACK, M. Pseudo-Wellens syndrome in a cocaine user. **Am J Emerg Med**, v. 24, p.122-3, 2006.
18. KHAN, B. et al. Wellens' syndrome in a 24-year-old woman. **BMJ Case Rep**, Apr./2013.
19. SINGH, B. et al. Recognizing Wellens' syndrome, a warning sign of critical proximal LAD artery stenosis and impending anterior myocardial infarction. **Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives**, 2015.
20. STOLFO, G. et al. A silent alarm at occupational evaluation two months after a normal painful ECG: a case of Wellens' syndrome. **Case Reports in Cardiology**, Apr./2015.
21. BALASUBRAMANIAN, K.; BALASUBRAMANIAN, R.; SUBRAMANIAN, A. A dangerous twist of the 'T' wave: a case of Wellens'syndrome. **Australas Med J**, v. 6, n. 3, p.122-125, 2013.

22. PATEL, K. et al. ST-elevation myocardial infarction after pharmacologic persantine stress test in a patient with Wellens' syndrome. **Case Reports in Emergency Medicine**, Apr./2014.
23. ABULAITI, A. et al. A special case of Wellens' syndrome. **J Cardiovasc Dis Res**, v. 4, n.1, p. 51-4, Mar./2013.
24. EROL, E. et al. Red flags in electrocardiogram for emergency physicians: remembering Wellens' syndrome and upright T wave in V1. **West J Emerg Med**, v.13, n. 2, p.160-162, May/2012.
25. DATASUS. **Dados obtidos sobre incidência de doenças cardiovasculares no Brasil e no Espírito Santo**. Disponível em: <www.datasus.org.br>. Acesso em: 05 nov. 2015.
26. MARTINS, H.S. et al. **Emergências clínicas: abordagem prática**. 8. ed. Ed. Manole, p. 756-765, 2013.
27. POLK et al. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. **BMC Pharmacology and Toxicology**, v. 5, p. 47, 2014.
28. SORRENTINO, M.F. et al. 5-fluorouracil induced cardiotoxicity: review of the literature. **Cardiology Journal**, v. 19, n. 5, p. 453-457, 2012.
29. SINGH, B. et al. Wellens' syndrome: a classical electrocardiographic sign of impending myocardial infarction. **BMJ Case Rep**, 2013.