

Acidente vascular cerebral hemorrágico em consequência do tratamento de câncer colorretal com anticorpo monoclonal

Hemorrhagic stroke as a consequence of colorectal cancer treatment with monoclonal antibody

Accidente cerebrovascular hemorrágico como consecuencia del tratamiento del cáncer colorrectal con anticuerpo monoclonal

Recebido: 27/11/2024 | Revisado: 06/12/2024 | Aceitado: 07/12/2024 | Publicado: 10/12/2024

Danilo dos Santos Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8940-9026>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: danilo.dss@me.com

Ed Carlos Rey Moura

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7752-0683>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: edcarmoura@yahoo.com.br

João Nogueira Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9164-704X>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: joao.nn@ufma.br

Plínio da Cunha Leal

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1336-8528>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: plinio.cunha@ufma.br

Caio Marcio Barros de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5068-9067>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: caio.marcio@ufma.br

Maryane Belshoff de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3835-3795>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: maryane.belshoff@discente.ufma.br

Júlia Aguiar Hermisdorf

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6243-4262>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: julia.hermisdorf@discente.ufma.br

Jacira do Nascimento Serra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7410-4334>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: jacira.serra@ufma.br

Jardel Cavalcante de Farias

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0843-1043>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: jardelfarias.go@gmail.com

Resumo

O câncer colorretal é uma neoplasia que atinge o sistema gastrointestinal e vem sendo, cada vez mais, diagnosticada no Brasil, especialmente em adultos com histórico familiar. Apresenta grande morbimortalidade, ocasionando complicações, sendo uma delas o acidente vascular encefálico hemorrágico (AVEh). Este estudo teve como objetivo analisar a ocorrência de AVEh em paciente portador de neoplasia colorretal e em tratamento quimioterápico e anticorpo monoclonal. A metodologia adotada, para a elaboração deste trabalho, seguiu uma abordagem descritiva e qualitativa, um relato de caso, com ênfase na análise detalhada das condições clínicas, diagnóstico e tratamento de um paciente internado, de 20/02/2023 a 04/03/2023, em um hospital localizado no município de Barreirinhas, Maranhão (MA), Brasil. Tratou-se de um paciente de 42 anos, com diagnóstico de câncer colorretal metastático, que apresentou crises convulsivas e epistaxe em ambiente domiciliar, e, após investigação hospitalar, foi feito o diagnóstico de AVEh. A revisão da literatura mostrou que, apesar das complicações cerebrovasculares não serem as principais causas dos óbitos nesses pacientes, elas se constituem como de especial interesse clínico, visto que não se apresentam de forma comum. Concluiu-se que existe a necessidade de maior investigação desse tipo de complicação nessa subpopulação de pacientes,

sobretudo no contexto de tratamento quimioterápico, que pode afetar diretamente a função vascular e aumentar o risco de eventos hemorrágicos.

Palavras-chave: Acidente vascular encefálico; Anticorpo monoclonal; Câncer colorretal; Neoplasia; Quimioterapia.

Abstract

Colorectal cancer is a neoplasm that affects the gastrointestinal system and has been increasingly diagnosed in Brazil, especially in adults with a family history. It has high morbidity and mortality, causing complications, one of which is hemorrhagic stroke (hstroke). This study aimed to analyze the occurrence of hstroke in a patient with colorectal neoplasia and undergoing chemotherapy and monoclonal antibody treatment. The methodology adopted for the preparation of this work followed a descriptive and qualitative approach, a case report, with emphasis on the detailed analysis of the clinical conditions, diagnosis, and treatment of a patient hospitalized, from February 20, 2023 to March 4, 2023, in a hospital located in the city of Barreirinhas, Maranhão (MA), Brazil. This was a 42-year-old patient diagnosed with metastatic colorectal cancer, who presented seizures and epistaxis at home, and, after hospital investigation, the diagnosis of hstroke was made. The literature review showed that, although cerebrovascular complications are not the main causes of death in these patients, they are of special clinical interest, since they are not common. It was concluded that there is a need for further investigation of this type of complication in this subpopulation of patients, especially in the context of chemotherapy treatment, which can directly affect vascular function and increase the risk of hemorrhagic events.

Keywords: Cerebrovascular accident; Monoclonal antibody; Colorectal cancer; Neoplasm; Chemotherapy.

Resumen

El cáncer colorrectal es una neoplasia que afecta el sistema gastrointestinal y se diagnostica cada vez más en Brasil, especialmente en adultos con antecedentes familiares. Presenta alta morbimortalidad, provocando complicaciones, una de las cuales es el ictus hemorrágico. Este estudio tuvo como objetivo analizar la aparición de hSVA en pacientes con neoplasia colorrectal y sometidos a quimioterapia y tratamiento con anticuerpos monoclonales. La metodología adoptada para la elaboración de este trabajo siguió un enfoque descriptivo y cualitativo, reporte de caso, con énfasis en el análisis detallado de las condiciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de un paciente hospitalizado, del 20/02/2023 al 04/03/2023, en un hospital ubicado en el municipio de Barreirinhas, Maranhão (MA), Brasil. Se trata de un paciente de 42 años, diagnosticado de cáncer colorrectal metastásico, que consultó por convulsiones y epistaxis en su domicilio, y tras investigación hospitalaria se realizó el diagnóstico de hSVA. La revisión de la literatura mostró que, si bien las complicaciones cerebrovasculares no son la principal causa de muerte en estos pacientes, sí son de especial interés clínico, al no presentarse de forma común. Se concluyó que existe la necesidad de seguir investigando este tipo de complicación en esta subpoblación de pacientes, especialmente en el contexto del tratamiento de quimioterapia, que puede afectar directamente la función vascular y aumentar el riesgo de eventos hemorrágicos.

Palabras clave: Accidente vascular encefálico; Anticuerpo monoclonal; Cáncer colorrectal; Neoplasia; Quimioterapia.

1. Introdução

O câncer colorretal engloba todas neoplasias malignas que ocorrem no intestino grosso (ceco, cólons ascendente, transverso, descendente e sigmoide) e no reto. É considerada a neoplasia mais prevalente do trato gastrointestinal, a de maior incidência no mundo e a segunda principal causa de óbito por câncer (Pucci et al., 2023).

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2022), estima-se que, entre os anos de 2023-2025, ocorram 21.970 novos casos de câncer colorretal no sexo masculino e 23.660 no sexo feminino, o segundo câncer de maior prevalência nessa população, apesar da sua grande variação mundial.

Essa neoplasia é geralmente assintomática, porém, deve-se estar atento aos seus sintomas e sinais de alerta, tais como: alteração do hábito intestinal; dor abdominal; e sangue oculto e alterações nas fezes. O padrão ouro para diagnóstico é a biópsia realizada durante a colonoscopia, o estadiamento é feito através de exames de imagem de tórax, abdome e pelve, além da dosagem do antígeno carcinoembrionário. Seu tratamento é variável e depende do estadiamento da doença, podendo ser cirúrgico, quimioterápico ou radioterápico e com a inclusão dos dois tratamentos ao mesmo tempo (Costa, 2014).

Entre as complicações mais comuns relacionadas ao câncer colorretal, estão a obstrução intestinal, causada pela presença de um tumor que bloqueia, parcial ou completamente, o intestino, levando a sintomas como dor abdominal, a distensão e a constipação grave (Lee & Wu, 2021). Além disso, o câncer colorretal pode se disseminar para outros órgãos, resultando em metástases hepáticas, pulmonares ou em outros locais, o que pode comprometer gravemente a sobrevida e a qualidade de vida

dos pacientes (Manfredi et al., 2006). Outra complicação importante é a perfuração intestinal, que ocorre quando o tumor invade a parede do intestino, levando ao extravasamento de conteúdo intestinal na cavidade abdominal, o que pode causar infecções graves e, até mesmo, choque séptico (Punt et al., 2007). Além disso, os pacientes com câncer colorretal frequentemente experimentam complicações relacionadas ao tratamento, como toxicidade associada à quimioterapia e radioterapia (Bray et al., 2018). A toxicidade do tratamento, incluindo quimioterapia e radioterapia, também pode levar a efeitos colaterais significativos, como mielossupressão e neuropatia, infecções pós-operatórias e complicações decorrentes da colostomia ou ileostomia (Bray et al., 2018). Em vista dessas complicações potencialmente graves, é fundamental uma abordagem multidisciplinar e abrangente no manejo do câncer colorretal visando não apenas o tratamento da doença em si, mas também a prevenção e o gerenciamento adequado das complicações que possam surgir ao longo do curso da doença.

Quanto às complicações, podem surgir devido à neoplasia ou ao tratamento; das quais, pode-se mencionar o aumento dos eventos tromboembólicos, em que os fatores que estão relacionados a estes fenômenos abrangem não apenas o estado trombogênico associado ao câncer, como também os efeitos colaterais da quimioterapia, a imobilidade relacionada com os procedimentos cirúrgicos e a própria neoplasia (Soares & Galvão, 2017). Dentre elas, encontra-se o acidente vascular encefálico (AVE), que possui uma fisiopatologia múltipla e complexa que pode ocorrer tanto pelo efeito do tumor como pelas alterações provocadas na hemostasia (Costa, 2014).

Assim, o AVE pode ser definido como uma alteração neurológica caracterizada pela interrupção do fluxo sanguíneo, tanto por obstrução dos vasos, indicando um acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi), quanto pela ruptura, caracterizando um acidente vascular encefálico hemorrágico (AVEh). Essa doença é considerada a segunda causa de morte no Brasil, resultando em impactos socioeconômicos, pois possui alta morbimortalidade (Alvez & Paz, 2019). No âmbito das neoplasias, pode estar relacionado à trombocitopenia, ocasionada pela quimioterapia e pelas metástases, bem como às iatrogenias associadas a fármacos anticoagulantes e antineoplásico (Costa, 2014).

Devido à pouca exploração dessa correlação no meio acadêmico, o presente estudo propôs relatar um caso de AVE em paciente em tratamento de câncer de intestino e a repercussão desse tratamento na ocorrência dessa patologia. Este estudo teve como objetivo analisar a ocorrência de AVEh em paciente portador de neoplasia colorretal e em tratamento quimioterápico e anticorpo monoclonal.

2. Metodologia

A metodologia adotada para a elaboração deste trabalho seguiu uma abordagem descritiva e qualitativa, um relato de caso, com ênfase na análise detalhada das condições clínicas, diagnóstico e tratamento de um paciente internado, de 20/02/2023 a 04/03/2023, em um hospital localizado no município de Barreirinhas, Maranhão (MA), Brasil. O caso foi selecionado com base em critérios específicos de relevância clínica e aspectos diagnósticos e terapêuticos que pudessem contribuir para a literatura existente.

A coleta de dados foi realizada por meio de revisão dos prontuários médicos do paciente, registros de exames laboratoriais e imagens diagnósticas. Todos os dados clínicos foram registrados de forma anonimamente, respeitando a privacidade e os direitos do paciente, conforme as diretrizes éticas e legais estabelecidas para a prática médica.

A análise do caso foi realizada com base em uma abordagem qualitativa, considerando os aspectos clínicos, diagnósticos, terapêuticos e os resultados obtidos ao longo da internação. A interpretação foi guiada pelos princípios da medicina baseada em evidências, com a comparação de resultados do caso com a literatura científica disponível. A discussão envolveu a reflexão sobre as possíveis implicações clínicas do caso e as alternativas terapêuticas adotadas, considerando a resposta do paciente ao tratamento e as eventualidades que ocorreram durante o acompanhamento.

Este relato de caso foi conduzido de acordo com as normas éticas de pesquisa e prática médica. O responsável legal do paciente (seu pai) assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), autorizando a utilização de suas informações para fins acadêmicos e científicos, com a garantia de anonimato e confidencialidade. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), do hospital local do estudo, em conformidade com as Resoluções nº 466/2012 e 510/2016, do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

3. Relato de Caso

3.1 Diagnóstico e tratamento oncológico inicial

Paciente do sexo masculino, 42 anos, foi diagnosticado com câncer colorretal, no ano de 2018, através da identificação de alterações no resultado de uma ressonância magnética (RNM) pélvica que apresentou uma volumosa formação expansiva vegetante ao longo de todo o reto, medindo cerca de 7,5 cm em seu maior eixo craniocaudal que se estende até a gordura mesorretal. Além disso, foi evidenciada estrutura vascular ectasiada e tortuosa, estendendo-se das artérias ilíacas internas esquerda para o mesorreto e para a intimidade da lesão tumoral, sem sinal inequívoco de invasão vascular apreciável. Não foram encontrados sinais de metástase, e a lesão recebeu o estágio T3 N2b M0 (IIIC).

A tomografia computadorizada (TC) de tórax não evidenciou metástases, porém, na colonoscopia, foi demonstrada a presença de lesão vegetante, com ulceração central, multilobulada, de consistência amolecida, friável ao toque, limites mal definidos e base infiltrante envolvendo cerca de 1/3 da luz do órgão. O resultado da biópsia, realizada em abril de 2018, constatou adenocarcinoma, grau 2 (GII).

Quanto ao tratamento, foi instituída a quimioterapia neo-adjuvante com esquema xeloda 1.650 mg/m²/dia, via oral (VO), primeiro ao quinto dia, junto com a radioterapia que foi finalizada em julho de 2018. Posteriormente, com ileostomia, foi realizada amputação do reto e do intestino grosso. Em seguida, realizou-se dez ciclos de quimioterapia adjuvante com esquema folfox-6, finalizado em fevereiro de 2019.

No dia 16/01/2023, o paciente foi atendido com o diagnóstico de coagulação intravascular disseminada (CID). Diagnóstico principal: C20 – neoplasia maligna do reto. Em 30/01/2023, prescreveu-se quimioterapia com o protocolo P0423 – 5-FU + FOLINAIO + Avastin, CID: C20 – neoplasia maligna do reto, ciclo 4. Em 13/02/2023, nova prescrição de quimioterapia, com protocolo P0423 - 5-FU + FOLINAIO + Avastin, CID: C20 – neoplasia maligna do reto, ciclo 5. Finalidade: paliativa. Atendimento Eletivo.

3.2 Diagnóstico e tratamento oncológico da recidiva

Ao realizar os exames em maio de 2022, foi evidenciada recidiva neoplásica local, e à distância, com metástase nas regiões de tórax e abdome. Os resultados da TC de tórax demonstraram a presença de nódulos não calcificados, ovalados, bem delimitados e esparsos bilateralmente, o maior medindo 0,5 cm. Também foram identificados nódulos centrolobulares confluentes, por vezes formando árvores em brotamento, localizados no segmento anterior do lado superior direito, segmento lateral do lobo médio e segmento basilar anterior do lado superior direito.

A RMN do abdome evidenciou tecido infiltrativo, correspondendo à recidiva neoplásica, comprometendo a topografia da loja retal, a região pré-sacral inferior e a pré-coccígea, com extensão aos espaços extraretais laterais pélvicos, com medidas aproximadas de 7,7x9,0x7,0 cm. Apresentou múltiplas linfonodomegalias, com aspecto arredondado e heterogêneo em diversas cadeias, medindo até 2,4 cm e comprimindo o ureter direito causando uma discreta e moderada dilatação do sistema coletor a montante.

A quimioterapia foi iniciada, em junho de 2022, com o esquema FOLFIRI + Avastin, em que prescreveu-se 12 ciclos para a não ocorrência de mais prejuízos ao paciente.

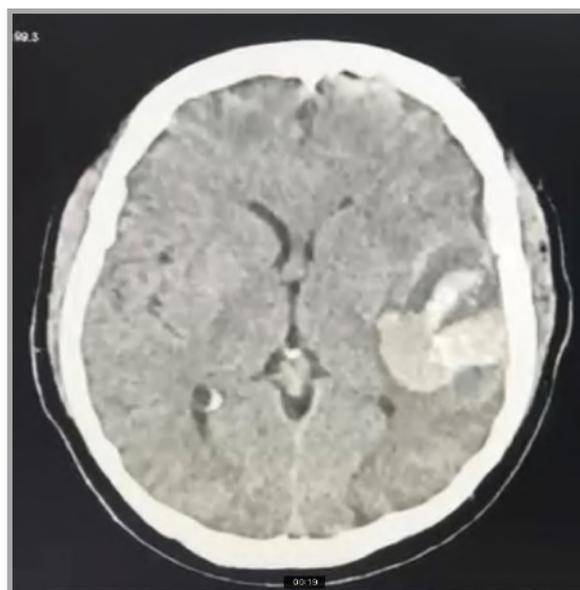
3.3 Evolução clínica do AVE

No dia 20/02/2023, por volta das 23h00, o paciente foi levado, pelos bombeiros, para o Hospital Macrorregional de Barreirinhas, Barreirinhas, MA, apresentando episódios convulsivos e epistaxe. Inicialmente, foi prescrito Haldol 1 g, 2 ml de Midazolam por via intramuscular e cinco ampolas de fenitoína diluídas em 250 ml de SG 5% por via endovenosa. Além disso, foi prescrito oxigênio por máscara e solicitado monitorização e avaliação da Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Se encontrava taquipneico (FR = 22 irpm), com saturação de oxigênio (SpO₂) de 95%, hipotenso (80x45 mmhg) e taquicárdico (FC = 122 bpm). Ainda nessa data, foi colhido teste rápido para detecção do coronavírus, que apresentou resultado não reagente.

Dentre todas as alterações evidenciadas nos exames laboratoriais, a que mais chama a atenção é a alteração significativa no tempo de protrombina, visto que o paciente não fazia uso de nenhum anticoagulante.

Quanto aos exames de imagem, nessa mesma data, foi realizada uma tomografia de crânio que evidenciou hematoma intraparenquimatoso, acometendo a região temporoparietal esquerda (Figura 1), associado a leve edema locorregional e compressão do ventrículo lateral e corno temporal correspondente.

Figura 1 - Imagem da tomografia do crânio evidenciando hematoma intraparenquimatoso em região temporoparietal esquerda.



Fonte: Arquivo dos autores (Prontuário).

A equipe de Neurocirurgia avaliou o paciente como gravíssimo, hemodinamicamente estável devido ao uso de noradrenalina, em uso de propofol, com fração inspirada de oxigênio (FiO₂) em 40%, hidantalizado. De acordo com a Escala de Richmond de Agitação-Sedação (RASS), recebeu pontuação 5 e foram constatadas pupilas médias fixas. A partir do laudo da TC, foi estabelecido como conduta: a não intervenção cirúrgica, visto que não apresentou massa com desvio da linha média (DLM) significativo e quadro clínico reservado com pupilas médias fixas foi prescrito dexametasona e a continuidade de hidantalização.

No dia 23/02/2023, o paciente foi encaminhado e chegou ao hospital entubado, comatoso (Glasgow 3), anisocórico e com pupilas não fotoreagentes, com hematoma encefálico e presença de pneumonia evidenciada em tomografias.

Na TC de crânio, realizada no dia 23/02/2023, foi constatado volumoso hematoma intraparenquimatoso, de aspecto confluyente medindo 4x5, 5x6, 7x3 cm centrado na região núcleo capsular esquerda, com a sua extensão até a substância branca

frontoparietotemporal, com edema vasogênico associado a determinado desvio das estruturas da linha média 1.6 para a direita e efeito compressivo no ventrículo lateral deste lado e terceiro ventrículo.

O exame neurológico evidenciou pupilas da anisocóricas não reativas e ausência de reflexos de tronco encefálico sem *drive* respiratório. Como plano terapêutico, foi estabelecido manter o paciente sem sedação para abertura de protocolo de morte encefálica (ME), após 24 horas.

Segundo a evolução médica, o paciente encontrava-se em estado geral gravíssimo, prognóstico ruim, sem necessidade cirúrgica de acordo com a avaliação da neurocirurgia. Com a sua família ciente da gravidade do quadro e diante disso, foi decidido, em comum acordo, a não aplicação de medidas extremas, como reanimação cardiopulmonar (RCP) e hemodiálise. Estavam em uso noradrenalina, ventilação mecânica (VM) por tubo orotraqueal (TOT) e sedoanalgesia com fentanil. Foram estabelecidos como conduta o acolhimento familiar e o acompanhamento psicológico.

No dia 04/03/2023, o paciente evoluiu para bradicardia e padrão respiratório *gasping*, ocorrendo óbito às 15h22.

4. Discussão

O câncer colorretal é considerado a quinta neoplasia mais prevalente no Brasil, sendo a terceira mais incidente no sexo masculino e a segunda no feminino, excluindo-se os tumores de pele. Apesar da prevalência ser maior no sexo feminino, um estudo realizado por Lobo et al. (2020), acerca do perfil dos pacientes diagnosticados com câncer colorretal tratados no Hospital Anchieta e Instituto Brasileiro de Controle do Câncer (IBCC), em um período de cinco anos, encontrou, como resultado, que mais da metade da amostra foi composta por homens (55%) na faixa etária de 60 anos, divergindo com a do paciente deste estudo, que se encontrava com 42 anos.

Os exames solicitados para o paciente estão em consonância com as recomendações do INCA (2022), o qual preconiza que seja realizada a colonoscopia, biópsia e investigação de possíveis metástases intra-abdominais e pélvicas, como também TC ou RMN.

O diagnóstico correto e o estadiamento da patologia se constitui como ferramentas importantes no estabelecimento do tratamento do câncer colorretal. A maioria dos tratamentos consistem em diversas abordagens terapêuticas, sobretudo guiadas pelo tipo e gravidade da doença. Em casos de necessidade de intervenção cirúrgica, a mais comum é a colectomia, podendo ser parcial ou total; a depender da localização e gravidade da doença, pode ser realizada a amputação do reto (Lima et al., 2019).

O resultado da biópsia evidenciou adenocarcinoma, o tipo histopatológico mais comum de câncer colorretal. Quanto ao grau, foi classificado como nível II (moderadamente diferenciado), localizado na camada serosa que reveste o cólon, e o reto, com invasão de órgãos adjacentes. Nesses casos, o tratamento cirúrgico pode ser combinado à quimioterapia adjuvante, conforme estratificação de risco de cada indivíduo (Man et al., 2016).

Dentre as complicações do tratamento oncológico, podem ocorrer modificações nos processos de coagulação do organismo, os quais podem predispor o paciente a desenvolver condições graves, como AVE, hematúria, disúria, dentre outros. O mecanismo neoplásico associado a estes episódios encontra-se correlacionado às alterações hematológicas que afetam o sistema vascular, alternando o fluxo sanguíneo, os constituintes celulares e a parede vascular. Além disso, a imunossupressão aumenta a probabilidade de contrair doenças infectocontagiosas aumentando o risco de eventos cerebrovasculares isquêmicos e hemorrágicos (Costa, 2014).

Um estudo realizado por Barguena (2019), ao analisar o uso de TC em pacientes oncológicos, evidenciou os motivos de solicitação do exame nesses pacientes, sendo demonstrado que a maioria era requisitada em razão de alteração do nível de consciência, traumatismo cranioencefálico (TCE), cefaleia, suspeita de metástase e AVE. Dentre eles, constatou-se que 25% tiveram resultados positivos para AVE isquêmico ou hemorrágico (Barguena, 2019).

Uma pesquisa realizada por Costa (2014) determinou a prevalência de câncer nos doentes internados por AVE e identificou os principais tipos de neoplasia presentes, em que 19,9% (nove casos) da amostra sofreu essa condição médica grave do tipo hemorrágico, predominando o sexo masculino e pacientes idosos. Dentre esses casos: um foi ocasionado por uso de varfarina: quatro por falta de controle da pressão arterial; e quatro casos idiopáticos, visto que o mecanismo que envolve a influência de neoplasias, na ocorrência desses eventos, ainda não se encontra bem esclarecido. É importante ressaltar ainda que, nesses casos, quatro pacientes possuíam diagnóstico de câncer colorretal (Costa, 2014).

O paciente apresentou, na TC de crânio, hematoma intraparenquimatoso, resultado semelhante ao encontrado por Dardiotis et al. (2019), que avaliaram AVE associado ao câncer, apontando que, dentre os compartimentos cerebrais, a hemorragia intraparenquimatosa (HPI) é a mais comum em pacientes com diversos tipos de câncer em tratamento quimioterápico, seguida pela subdural (SDH), subaracnóidea (HAS) e hemorragia epidural (EDH), respectivamente.

No que concerne às causas, destaca-se a trombocitopenia, ocasionada pela quimioterapia (TIC), que é uma complicação frequente no contexto do tratamento sistêmico contra o câncer. Embora anteriormente associada principalmente à quimioterapia citotóxica, a trombocitopenia, como consequência do uso de terapias orais direcionadas, agora também é amplamente difundida e considerada como parte do espectro da TIC, e frequentemente se transforma em um desafio significativo para a administração de tratamentos sistêmicos voltados para o câncer, tanto aqueles com potencial de cura quanto os que visam prolongar a vida. Isso resulta em um tratamento que não alcança o nível ideal, causando preocupação tanto nos pacientes quanto nos profissionais de saúde. Nos casos mais graves, a trombocitopenia pode levar a complicações hemorrágicas potencialmente fatais. Na maioria das situações em que pacientes com câncer recebem quimioterapia, a trombocitopenia ocorre como resultado dos efeitos mielossupressores ou citotóxicos desencadeados pelo tratamento quimioterápico (Al-Samkari, 2022).

Nesse sentido, a TIC pode favorecer a ocorrência do AVEh, através do comprometimento da produção de plaquetas, por diminuição ou ausência de megacariócitos (trombocitopenia amegacariocítica). Vale ressaltar ainda que outras causas relacionadas a esse evento, como o sequestro esplênico, a trombocitopenia imunomediada e a CID (Portaria nº 958, 2014; Sun & Bhaskar, 2022).

As mudanças nas placas, na coagulação e na função endotelial são ocorrências comuns que decorrem tanto do câncer quanto dos tratamentos empregados contra essa condição. Essas alterações podem desencadear eventos de trombose ou hemorragia. Em grande parte, esses são fatores relatados para o surgimento de tromboembolismo venoso (TEV), embora também possam ocorrer eventos arteriais. Entre os possíveis mecanismos pró-trombóticos, destacam-se o aumento da produção de fator tecidual e pró-coagulantes associados ao câncer, a liberação de citocinas inflamatórias, incluindo o fator de crescimento endotelial vascular, a adesão de células tumorais e a ativação do endotélio. A relação exata entre essas mudanças e o risco de AVE permanecem, em grande parte, não esclarecidas (Navi et al., 2015).

Uma teoria amplamente considerada, sustentada por análises *post mortem* e estudos de microêmbolos Doppler transcranianos, propõe que a hipercoagulabilidade causada pelo câncer culmina na formação de endocardite trombótica não bacteriana. Nesse cenário, pequenas vegetações compostas por fibrina plaquetária se formam em válvulas cardíacas normais e se deslocam para o cérebro, causando acidentes vasculares cerebrais (AVCs). Uma outra possibilidade é que o câncer aumente a predisposição ao AVE por meio da embolia paradoxal decorrente de tromboses venosas profundas (TVPs), que são notavelmente mais comuns em pacientes oncológicos. Ademais, destaca-se que tanto o câncer quanto seus tratamentos podem predispor ao AVEh, seja por hemorragia intratumoral, pela supressão da medula óssea que afeta a coagulação ou por disfunções hepáticas e CID (Navi et al., 2015).

No processo de coagulação em pacientes oncológicos, os fatores que interferem não possuem um mecanismo bem esclarecido. Uma das explicações aceitas é que esse distúrbio pode ser resultante da combinação da expressão de fator tecidual e pró-coagulante nas células cancerígenas que induzem à CID e à fibrinólise exacerbada, sobretudo, à maior expressão da anexina

II nas membranas celulares e à produção de citocinas (interleucina-1 β e fator de necrose tumoral - TNF- α) pelas células blásticas (Portaria nº 958, 2014).

Outrossim, alguns estudos associam o tratamento com radioterapia e quimioterapia à alteração da coagulação, podendo favorecer a ocorrência de hemorragias, inclusive a encefálica. A quimioterapia ainda pode causar AVE por toxicidade endotelial e anormalidades nos fatores de coagulação e hemostasia. Ressalta-se que o risco de AVE induzido por quimioterapia é mais relevante em alguns regimes específicos, como metotrexato (MTX), 5-fluorouracil, cisplatina e L-asparaginase (Sun & Bhaskar, 2022).

De acordo com as Diretrizes Clínicas e Terapêuticas elaboradas pelo Ministério da Saúde, medicamentos como 5-fluorouracil, capecitabina, irinotecano, oxaliplatina, raltitrexede, bevacizumabe (Avastatin) e cetuximabe, em monoterapia ou em associação, por até três linhas de tratamento, são utilizados com finalidade paliativa. A escolha do esquema de tratamento leva em consideração as características fisiológicas e capacidade funcional individual, perfil de toxicidade, preferência do paciente e protocolos institucionais (Portaria nº 958, 2014).

Navi et al. (2015) apontaram que o risco de AVE pareceu estar correlacionado com a agressividade geral do tipo de câncer subjacente, uma vez que o risco era mais elevado entre os doentes com câncer do pulmão, pâncreas e colorretal, que apresentavam, mais frequentemente, doença em fase avançada, quando comparados a pacientes com câncer de próstata e mama. Ademais, logo após o diagnóstico de câncer (três primeiros meses), o risco de AVE foi maior e existia tanto para isquêmico quanto para hemorrágico.

No entanto, apesar dessa relação de incidência ser maior nos primeiros meses, no relato apresentado, o AVEh ocorreu após a metástase. Nesse sentido, Zöller et al. (2012) apontaram que a associação observada de metástase tumoral com risco de AVE hemorrágico e isquêmico indica que o aumento da inflamação e ativação hemostática, devido ao aumento da carga tumoral, pode explicar tal associação.

Os autores Zöller et al. (2012) ressaltaram ainda que a rápida redução no risco de AVEs hemorrágico e isquêmico sugere uma possível evidência entre esse risco e o tamanho do tumor, que tende a diminuir, ao longo do tempo, em decorrência do tratamento. No entanto, devido à ausência de dados detalhados sobre os tratamentos realizados, não é possível verificar essas hipóteses. Outro ponto importante a considerar é que a diminuição do risco após seis meses também pode ser influenciada pela interrupção da administração de agentes citostáticos. Esses compostos não apenas desencadeiam eventos trombóticos, mas também podem causar sangramento devido à trombocitopenia. A rápida observação pode ainda ser atribuída a fatores como o óbito de pacientes com metástases específicas ou à eficácia do tratamento aplicado para combater essas metástases. Vale mencionar que os riscos de AVE hemorrágico e isquêmico mostraram-se mais elevados em pacientes com títulos primários (ou seja, tumores originados no sistema nervoso). Nos casos de câncer relacionados ao tabagismo, o aumento no risco de AVE hemorrágico e isquêmico pode estar correlacionado ao próprio hábito em foco. Portanto, a cessação do tabagismo, um fator de confusão que não foi ajustado em nossas análises, também pode contribuir para a rápida diminuição da incidência de AVE hemorrágico e isquêmico após o diagnóstico de câncer. Assim, uma variedade de mecanismos é apresentada como possíveis explicações para essas observações.

Um estudo de Melo et al. (2017) avaliou as reações adversas ocorridas em pacientes brasileiros com câncer colorretal submetidos ao tratamento quimioterápico com dois protocolos distintos. Os protocolos utilizados pelos pacientes do estudo foram FOLFOX (Oxaliplatina 85 mg/m² IV (2h) Ácido folínico 400 mg/m² IV (2h) 1 5-FU 400 mg/m² IV bolus 1 5-FU 2400 mg/m²) e FOLFIRI (Irinotecano 180 mg/m² IV (2h) 1 Ácido folínico 400 mg/m² IV (2h) 1 5-FU 400 mg/m² IV bolus 1 5-FU 2400 mg/m² IV contínua) com intervalo de 14 dias. Ao avaliarem os indivíduos que realizaram esquemas FOLFIRI e FOLFOX, verificou-se que, apesar das reações de toxicidade, sobretudo as neurológicas — maiores neste último grupo —, os que utilizaram o primeiro esquema também podem apresentar essas reações adversas em virtude de poder existir associação com o tratamento anterior e

de outros fatores capazes de potencializar reações adversas como idade, uso de medicações e demais motivos que não explorados no estudo sob consideração.

É importante mencionar ainda que os quadros infecciosos também estão associados à ocorrência de AVE, pois a resposta inflamatória pode gerar injúria ao endotélio vascular e predispor a hemorragia intracraniana. A degradação de paredes das células das bactérias ou êmbolos sépticos resulta em dilatação anormal ou aneurismas micóticos. Esses aneurismas geralmente se localizam nos ramos distais da artéria cerebral média e podem se romper, levando à hemorragia intracraniana (Zuber, 2023).

Tumores sólidos em estágios avançados de câncer de pulmão, pâncreas e colorretal demonstraram apresentar maior risco de ocorrência de AVCs. Conseqüentemente, no sistema de coagulação, as anormalidades são especificamente identificadas como um dos principais fatores a contribuir para a elevação dos riscos de acidentes vasculares tanto cerebrais quanto hemorrágicos. Já pró-coagulantes tumorais, incluindo o Fator X, e citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa e interleucinas 1 e 2, desencadeiam uma série de eventos, como aumento da trombose, infecção, estimulação celular e vasoconstrição dos vasos. A liberação de mucinas pelas células cancerígenas, especialmente em câncer de pâncreas, mama e cólon, ativa as placas, contribuindo para um aumento na trombose (Melo et al., 2017).

Para pessoas que enfrentam uma combinação de câncer ativo e AVE, o prognóstico geralmente é sombrio, caracterizado por uma intensificação da gravidade do acidente vascular, incidência neurológica precoce e um risco triplicado de mortalidade durante o período de hospitalização. A gravidade do AVE, a presença de câncer ativo, metástases, mecanismos criptogênicos, diabetes, níveis elevados de dímero D e proteína C-reativa são fatores que predizem mortalidade em casos de AVEs associados ao câncer. Em um estudo, o risco cumulativo de mortalidade, ao longo de um acompanhamento de 16 anos, foi mais de três vezes maior entre pacientes com diagnóstico de câncer em comparação com controles de AVE sem a doença. Embora alguns estudos tenham relatado resultados projetados em curto prazo para pacientes com AVE e câncer concomitante, a funcionalidade a longo prazo e a sobrevivência são reduzidas. Além disso, a sobrevivência tanto a curto quanto a longo prazo é influenciada pelo tipo de câncer, ou seja, se o câncer está ativo e se há metástases presentes (Melo et al., 2017).

No que diz respeito à hematúria relatada pelo paciente, Ording et al. (2022), ao abordarem esse fenômeno em pacientes anticoagulados com fibrilação atrial e câncer urológico, verificaram que as taxas ponderadas de presença de sangue na urina (hematúria) foram mais altas nos com câncer ativo. Vários fatores, como variações na dosagem, níveis de medicamentos e depuração, administração concomitante de aspirina, anti-inflamatórios não esteróides, outras terapias antiplaquetárias, terapia anticancerígena invasiva ou farmacológica ou radioterapia, podem potencialmente afetar o risco de sangramento em pacientes com câncer, o que aumenta o risco de AVEh. Para isso, Ording et al. sugerem o uso de anticoagulantes orais diretos (DOAC), afirmando que podem ser uma escolha segura em comparação com os antagonistas da vitamina K em pacientes com câncer em geral e também naqueles com câncer ativo com queixa de hematúria na prevenção de agravos como AVEh.

As recomendações para o uso de DOAC são principalmente em pacientes ambulatoriais com câncer de baixo risco que têm um trato gastrointestinal superior intacto, e podem cumprir o uso de medicação oral, e em pacientes hospitalizados que não têm uma cirurgia iminente. Quanto à duração do tratamento anticoagulante, é recomendado um mínimo de três meses; todavia, o uso também pode ser superior, podendo ser mais seguro seguir um período mínimo de seis meses se a malignidade ainda estiver presente. O'Connell et al. (2021) sugerem que manter uma terapia anticoagulante além do período de seis meses é recomendado até que não haja evidências de doença e o paciente alcance uma remissão completa. Em situações envolvendo pacientes com câncer metastático ou em regimes de tratamento que excedam os seis meses, é aconselhável continuar a anticoagulação após esse período, a menos que haja contraindicação, como em casos de remissão de malignidade hematológica.

Identificar pacientes com alto risco para tais eventos e, subseqüentemente, implementar estratégias para reduzir esse risco exemplifica medidas preventivas. O tratamento pode incluir terapia trombolítica, administração de anticoagulantes (para evitar a formação adicional de coágulos) ou procedimentos mecânicos, como implantação de *stents* ou filtros, para remover o

coágulo ou prevenir sua embolização. Devido à desregulação do sistema hemostático em pacientes com câncer, que os coloca sob um risco elevado de eventos isquêmicos e hemorrágicos, é crucial determinar os medicamentos antiplaquetários mais adequados, bem como suas dosagens ideais (O'Connell et al., 2021).

Outra forma de prevenção está relacionada à manutenção da quimioterapia, reduzindo suas doses para evitar a sobrecarga do paciente, dado que o câncer ativo e a quimioterapia podem aumentar a geração de trombina, ocasionando AVE relacionado à coagulopatia. Pacientes com AVE devido à coagulopatia relacionada ao câncer apresentaram achados característicos de investigação etiológica, níveis de dímero D e padrões de infarto (Zuber, 2023).

Além da própria presença do câncer, os tratamentos trabalhados para combatê-lo, tais como quimioterapia, inibidores de pontos de controle imunológicos, radioterapia e procedimentos cirúrgicos, podem ampliar o risco subsequente de AVE. Isso ocorre devido à produção de trombina, vasculopatia causada por radiação e processos de embolia. Notavelmente, quimioterapia baseada em platina e inibidores da via de sinalização do fator de crescimento vascular endotelial estão correlacionados a um aumento no risco de AVCs isquêmicos. Isso é resultado da liberação de micropartículas pró-trombóticas para células cancerígenas e do efeito prejudicial na regeneração celular e integridade vascular (Ording et al., 2022).

Em relação aos episódios convulsivos, o estudo de Singh et al. (2007) constatou que as convulsões que ocorrem em pacientes com câncer podem ter diversas causas, incluindo metástase parenquimatosa encefálica e meníngea, administração de quimioterapia citotóxica e encefalopatia tóxico-metabólica. Várias outras condições raras, algumas das quais exclusivas do câncer, também podem ser responsáveis por convulsões. Ademais, qualquer condição que produza convulsões, na população em geral, também pode causar convulsões em pessoas com câncer. As metástases cerebrais têm menos probabilidade de causar convulsões do que os tumores cerebrais primários, em vez disso, dores de cabeça (devido ao aumento da pressão intracraniana). As alterações no comportamento e no estado mental são as manifestações mais comuns, provavelmente porque as metástases intracranianas, em diversas vezes, tendem a ser múltiplas e a envolver a fossa posterior. Dessa maneira, a quimioterapia ainda se mostra como o fator principal associado ao AVEh do paciente apresentado. Quando as convulsões ocorrem em pacientes em tratamento de câncer, a possibilidade de convulsões induzidas por medicamentos deve ser considerada. Na verdade, as convulsões representam a toxicidade limitante da dose de muitos medicamentos contra o câncer, o que demonstra novamente a possível necessidade de manutenção da dose de quimioterapia do paciente para prevenção do AVEh.

Apesar do mecanismo das crises convulsivas no AVE ainda não estar bem esclarecido, Lyra (2013) evidencia que ocorre uma disfunção na bioquímica celular, ocasionando uma irritação no tecido encefálico e instabilidade de membranas das células que foram lesadas causando as crises epiléticas. No que concerne ao AVEh, acredita-se que a presença da transformação hemorrágica, sobretudo nas regiões corticais, associada ao edema, pode agravar a excitabilidade da área, que é considerada um foco para ocasionar as crises epiléticas. Vale ainda ressaltar que Lyra evidencia que essas crises ocorrem com maior frequência em AVEh, quando comparado ao AVEi, em que a transformação hemorrágica é considerada um preditor precoce dos colapsos epiléticos.

Uma das hipóteses diagnósticas, que poderia explicar o AVEh, seria a hepatotoxicidade gerada pela quimioterapia, com consequente redução dos fatores de coagulação e possibilidade de hemorragia intraparenquimatosa cerebral. Entretanto, essa hipótese perde força, pois os exames laboratoriais das consultas seriadas demonstraram transaminases hepáticas dentro dos valores de referência, bem como níveis normais de plaquetas, o que nos levou a descartá-la.

Avaliando detidamente o prontuário, nota-se que o paciente iniciou novo tratamento quimioterápico no final de 2022, mantendo sessões do tratamento no esquema 5-FU + Folinato + Avastatin, em janeiro e fevereiro de 2023. No dia 16/01/2023, em consulta médica há relato de que “paciente refere astenia moderada e náuseas G2 /relata dor em região cervical posterior à E” (Prontuário, comunicação pessoal, 16 de janeiro de 2023). Em 30/01/2023, o paciente retorna em consulta médica, tendo apresentado informações no sentido “paciente refere astenia moderada e náuseas G2 /relata dor em região cervical posterior à E

episódios esporádicos de hematúria” (Prontuário, comunicação pessoal, 30 de janeiro de 2023). Ocorrendo prescrição do quarto ciclo de quimioterapia no esquema 5-FU + Folinato + Avastatin, sendo feito normalmente. No dia 13/02/2023, o paciente retorna em consulta médica relatando novamente “paciente refere astenia moderada e náuseas G2 /relata dor em região cervical posterior à E e episódios esporádicos de hematúria” (Prontuário, comunicação pessoal, 13 de fevereiro de 2023). Chama atenção o fato do paciente manifestar queixa de “episódios esporádicos de hematúria” em duas consultas consecutivas de avaliação para manutenção da quimioterapia, denotando a percepção do próprio paciente em relação à hematúria macroscópica, pois o mesmo conseguia perceber sangue em sua urina a olho nu e referir ao médico.

Por outro lado, quando busca-se informações sobre os fármacos do referido esquema quimioterápico, observa-se que o anticorpo monoclonal antineoplásico bevacizumabe (Avastatin) possui, entre suas reações adversas conhecidas e informadas pelo fabricante, “hemorragia grave ou fatal, incluindo hemoptise (tosse com sangue), sangramento gastrointestinal, hemorragia do sistema nervoso central, epistaxe (sangramento nasal) e sangramento vaginal ocorrem até 5 vezes mais frequentemente em pacientes recebendo Avastin[®], em comparação à pacientes recebendo apenas quimioterapia” (Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 2024, p. 3). Além disso, o próprio fabricante fornece orientações claras no sentido de que “Avastin[®] deve ser suspenso em pacientes que apresentarem sangramento durante o tratamento com Avastin[®], e, de acordo com o critério médico, será definida sua reintrodução” (Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 2024, p. 3). É preciso ainda fazer nota de que os ciclos de quimioterapia continuaram normalmente com os mesmos fármacos, inclusive o bevacizumabe, Avastatin (Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 2024).

Muito embora as informações do fabricante representem um risco potencial relacionado ao tratamento com Avastatin, há orientação imperativa do mesmo acerca da necessidade de suspensão do tratamento, com posterior reinserção a critério médico, em pacientes que apresentarem sangramento durante o tratamento com Avastatin, como transcrito no parágrafo anterior.

Uma possível suspensão da medicação proporcionaria um melhor estudo da condição hemorrágica manifestada pelo paciente, especialmente na tentativa de discutir riscos e benefícios da manutenção do esquema quimioterápico, ou instituição de terapias alternativas, caso houvesse conclusão pelo nexo de causalidade entre o uso do bevacizumabe (Avastatin) e a hematúria, pois poderia ser manifestação precoce de um evento hemorrágico de maior gravidade, como de fato ocorreu posteriormente.

O esquema quimioterápico, com bevacizumabe (Avastatin), possui reações adversas, como eventos hemorrágicos. O paciente relatava episódios de hematúria percebida, e não foi seguida a orientação de suspensão da medicação em casos de sangramentos, como fornecida pelo fabricante do Avastatin. Outrossim, um dos marcadores que inviabilizou a abordagem da equipe de neurocirurgia do Hospital Macrorregional de Barreirinhas, Barreirinhas, MA, foi justamente o *international normalized ratio* (INR) que estava além do limite superior de referência, e acima do aceitável para uma abordagem cirúrgica do gênero, o que refletia a condição de hipocoagulação do paciente, mesmo sem fazer uso de terapia anticoagulante, inviabilizando uma medida heroica por parte do neurocirurgião, mas, ao mesmo tempo, reforçando a hipótese de injúria farmacológica ao sistema de coagulação.

Não está bem esclarecida a fisiopatologia relacionada ao potencial de causar eventos hemorrágicos por parte do bevacizumabe (Avastatin). Mas há possibilidade de estar associada aos mecanismos de ação deste anticorpo monoclonal antineoplásico, no endotélio vascular, capaz de se ligar especificamente à proteína VEGF, impedindo que ela se ligue aos seus receptores (Flt-1 e KDR), que estão na superfície das células endoteliais (Folkman & Kalluri, s.d, como citado em Suzano, 2024). A inibição dessa proteína reduz o aporte sanguíneo e de nutrientes, reduzindo assim o crescimento tumoral (Folkman, 1974, como citado em Suzano, 2024).

5. Conclusão

As neoplasias fazem parte do quadro de doenças crônicas não transmissíveis, e com o aumento da expectativa de vida, o número de casos é cada vez mais expressivo, aumentando a morbimortalidade da população. Dentre os tipos mais comuns, o câncer colorretal vem se destacando principalmente pela manutenção de um estilo de vida que não é considerado saudável por grande parte da população.

Assim, esse tipo de neoplasia, além de ocasionar óbitos, pode predispor os pacientes a diversas complicações em consequência do tratamento, sobretudo as ligadas à quimioterapia e à radioterapia, ou outras menos comuns, com relevante destaque para o AVE, tanto o isquêmico quanto o hemorrágico.

Em tal caso, apesar das complicações cerebrovasculares não serem a principal causa dos óbitos nesses pacientes, elas constituem especial interesse clínico porque ocorrem em pacientes de todas idades, embora mais comuns em idosos. Outro ponto a assinalar é que o AVEi decorre com maior frequência que o hemorrágico, o que demanda estabelecer, de forma mais fidedigna, as causas, prevenção e tratamento que tornam o paciente suscetível a um evento hemorrágico ou tromboembólico, uma vez que os mesmos possuem elevada morbimortalidade.

Portanto, como não há causas bem definidas sobre a associação das neoplasias e os eventos cerebrais hemorrágicos, dada a eventualidade de estarem ligadas tanto ao câncer quanto ao tratamento com radioterapia e quimioterapia, o que requer investigar e identificar, de modo aprofundado, os fatores de risco nessa população, sobretudo em pacientes jovens, com a finalidade de evitar tais eventos, que são graves e encurtam a luta destes por qualidade de vida e cura.

No caso clínico discorrido neste estudo, apesar de haver diversas hipóteses acerca da causa do AVEh, após analisar toda história clínica, exames e o relacionar a evidências da literatura, acredita-se que o mesmo esteja associado ao esquema de tratamento quimioterápico e seus efeitos adversos. Outras causas, levantadas como possibilidades, também foram consideradas, testadas e descartadas (metástase encefálica, hepatotoxicidade, mal convulsivo), pois não há evidências clínicas e nem exames que as fortaleçam.

Observa-se ainda que, não obstante uma das hipóteses etiológicas do AVEh seja a mais plausível, não se pode afastar terminantemente as outras estudadas, dada a complexidade do quadro. Entretanto, a referida análise sistemática gerou reflexões no tocante à necessidade de aprimoramento nos padrões de vigilância clínica aplicados a pacientes submetidos à quimioterapia, principalmente relativos à necessidade do desenvolvimento de protocolos, aumentando as camadas de segurança na tomada de decisões que correlacionem riscos e benefícios de condutas às quais esses são submetidos. Ressalta-se a importância da vigilância, a parâmetros e condições, com potencial de refletir agravamento do quadro clínico, pois eventos agudos relacionados ao tratamento podem advir de modo imprevisível. Todavia, a perspicácia e a expertise dos profissionais da equipe multidisciplinar podem minimizar significativamente intercorrências documentadas na literatura e atender orientações que, em várias circunstâncias, são fornecidas pelos próprios fabricantes das medicações, em decorrência da relevância das mesmas em estudos clínicos, visando a eficácia dos fármacos, mas, acima de tudo, pugnando pela segurança na implementação dos mesmos.

Referências

- Al-Samkari, H. (2022). Thrombopoietin receptor agonists for chemotherapy-induced thrombocytopenia: A new solution for an old problem. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2022(1), 286–295. <https://doi.org/10.1182/hematology.2022000374>
- Alves, N. S., & Paz, F. A. do N. (2019). Análise das principais sequelas observadas em pacientes vítimas de acidente vascular cerebral — AVC. *REVISTA DA FAESF*, 2(4). <https://doi.org/10.58969/25947125.2.4.2018.66>
- Barguena, R. de O. (2019). *O recurso da tomografia de crânio em pacientes oncológicos que buscam o pronto-atendimento hospitalar* [Dissertação de Mestrado, Universidade Nove de Julho]. Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade Nove de Julho. <http://bibliotecatede.uninove.br/handle/tede/2993>
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>

- Costa, L. R. M. (2014). *Acidente vascular cerebral em pacientes com doença oncológica - Estudo retrospectivo no CHCB* [Dissertação de Mestrado, Universidade da Beira Interior]. Repositório Digital da Universidade da Beira Interior. <https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/4992>
- Dardiotis, E., Aloizou, A.-M., Markoula, S., Siokas, V., Tsarouhas, K., Tzanakakis, G., Libra, M., Kyritsis, A. P., Brotis, A. G., Aschner, M., Gozes, I., Bogdanos, D. P., Spandidos, D. A., Mitsias, P. D., & Tsatsakis, A. (2019). Cancer-associated stroke: Pathophysiology, detection and management (Review). *International Journal of Oncology*, *54*(3), 779–796. <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4669>
- Instituto Nacional de Câncer. (2022). *Estimativa 2023: Incidência de câncer no Brasil*. Ministério da Saúde. <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/estimativa-2023.pdf>
- Lee, Y. C., & Wu, W. J. (2021). Complications of Colorectal Cancer and Its Treatments. In *Colorectal Cancer: From Pathogenesis to Treatment* (pp. 239-255). Springer.
- Lima, J. F. de, Macedo, A. B., Panizzon, C. P. do N. B., & Perles, J. V. C. M. (2019). Câncer colorretal, diagnóstico e estadiamento: revisão de literatura. *Arquivos do Mudê*, *23*(3), 315-329. <https://doi.org/10.4025/arqmudi.v23i3.51555>
- Lobo, F. L. da R., Del Giglio, A., & Aguiar, P. da C. (2020). Perfil epidemiológico do câncer colorretal. *Clinical Oncology Letters*. <https://doi.org/10.4322/col.2019.005>
- Lyra, V. M. O. (2013). *Crises epilêpticas tardias após acidente vascular cerebral* [Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Federal da Bahia]. Repositório Institucional da Universidade Federal da Bahia. <https://repositorio.ufba.br/handle/ri/13572>
- Man, S., Zou, J., Wang, M., Liang, F., Chen, S., Zhang, X., & Li, X. (2016). A meta-analysis of contrast-enhanced computer tomography in the diagnosis of colorectal cancer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, *12*(Supplement), 79–81. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.191639>
- Manfredi, S., Lepage, C., Hatem, C., Coatmeur, O., Faivre, J., & Bouvier, A.-M. (2006). Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Annals of Surgery*, *244*(2), 254–259. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000217629.94941.cf>
- Melo, M. M., Cardoso, R. M., & Silva, M. J. S. da. (2017). Adverse drug reaction: A comparative analysis of protocols used for treatment of colorectal cancer. *Medicina (Ribeirão Preto)*, *50*(4), 245-254. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v50i4p245-254>
- Navi, B. B., Reiner, A. S., Kamel, H., Iadecola, C., Elkind, M. S. V., Panageas, K. S., & DeAngelis, L. M. (2015). Association between incident cancer and subsequent stroke. *Annals of Neurology*, *77*(2), 291–300. <https://doi.org/10.1002/ana.24325>
- O'Connell, C., Escalante, C. P., Goldhaber, S. Z., McBane, R., Connors, J. M., & Raskob, G. E. (2021). Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism with Low-Molecular-Weight Heparin or Direct Oral Anticoagulants: Patient Selection, Controversies, and Caveats. *The Oncologist*, *26*(1), e8–e16. <https://doi.org/10.1002/onco.13584>
- Ording, A. G., Sogaard, M., Skjøth, F., Grove, E. L., Lip, G. Y. H., Larsen, T. B., & Nielsen, P. B. (2022). Hematuria in anticoagulated patients with atrial fibrillation and urologic cancer. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, *6*(1), e12629. <https://doi.org/10.1002/rth2.12629>
- Portaria nº 958, de 26 de setembro de 2014. (2014, 26 de setembro). Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto. Ministério da Saúde. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/ddt_colorretal_26092014.pdf/view
- Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. (2024). *Avastin®: Bula para pacientes (Bevacizumabe), solução injetável 25 mg/mL (4 mL e 16 mL)*. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Retrieved from Roche Brasil.
- Pucci, M., Moschetti, M., Urzi, O., Loria, M., Conigliaro, A., Di Bella, M. A., Crescitelli, R., Olofsson Bagge, R., Gallo, A., Santos, M. F., Puglisi, C., Forte, S., Lorico, A., Alessandro, R., & Fontana, S. (2023). Colorectal cancer-derived small extracellular vesicles induce TGFβ1-mediated epithelial to mesenchymal transition of hepatocytes. *Cancer Cell International*, *23*(1), 77. <https://doi.org/10.1186/s12935-023-02916-8>
- Punt, C. J. A., Buyse, M., Köhne, C.-H., Hohenberger, P., Labianca, R., Schmoll, H. J., Pählman, L., Sobrero, A., & Douillard, J.-Y. (2007). Endpoints in adjuvant treatment trials: A systematic review of the literature in colon cancer and proposed definitions for future trials. *Journal of the National Cancer Institute*, *99*(13), 998–1003. <https://doi.org/10.1093/jnci/djm024>
- Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. (2012, 12 de dezembro). Aprova as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Conselho Nacional de Saúde. <https://www.gov.br/conselho-nacional-de-saude/pt-br/acao-a-informacao/legislacao/resolucoes/2012/resolucao-no-466.pdf/view>
- Resolução nº 510, de 07 de abril de 2016. (2016, 07 de abril). Dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais cujos procedimentos metodológicos envolvam a utilização de dados diretamente obtidos com os participantes ou de informações identificáveis ou que possam acarretar riscos maiores do que os existentes na vida cotidiana. Conselho Nacional de Saúde. <https://www.gov.br/conselho-nacional-de-saude/pt-br/acao-a-informacao/legislacao/resolucoes/2016/resolucao-no-510.pdf/view>
- Singh, G., Rees, J. H., & Sander, J. W. (2007). Seizures and epilepsy in oncological practice: Causes, course, mechanisms and treatment. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *78*(4), 342–349. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.106211>
- Soares, J., & Galvão, T. (2017). Anticoagulação no paciente oncológico. *Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo*, 278–281. <http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20172704278-81>
- Sun, M.-Y., & Bhaskar, S. M. M. (2022). When Two Maladies Meet: Disease Burden and Pathophysiology of Stroke in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(24), 15769. <https://doi.org/10.3390/ijms232415769>
- Suzano, A. C. M. (2024). O Câncer Colorretal-CCR. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, *10*(5), Artigo 5. <https://doi.org/10.51891/rease.v10i5.13360>

Zöller, B., Ji, J., Sundquist, J., & Sundquist, K. (2012). Risk of haemorrhagic and ischaemic stroke in patients with cancer: A nationwide follow-up study from Sweden. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 48(12), 1875–1883. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.01.005>

Zuber, M. (2023). Stroke and cancer. *Revue Neurologique*, 179(5), 417–424. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2023.03.009>