



ARTIGO DE REVISÃO

Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção

Rui Adão^a, Gilles de Keulenaer^b, Adelino Leite-Moreira^a, Carmen Brás-Silva^{a,*}

^a Departamento de Fisiologia e Cirurgia Cardiorádica, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

^b Laboratory of Physiology, University of Antwerp, Antuérpia, Bélgica

Recebido a 21 de setembro de 2012; aceite a 1 de novembro de 2012

Disponível na Internet a 24 de abril de 2013

PALAVRAS-CHAVE

Efeitos cardiotoxícos;
Cardiomiopatia;
Quimioterapia;
Antraciclina;
Radioterapia;
Trastuzumab;
erbB

KEYWORDS

Cardiotoxicity;
Cardiomyopathy;
Chemotherapy;

Resumo A cardiotoxicidade é um dos efeitos adversos mais significativos do tratamento oncológico, responsável por uma considerável morbimortalidade. Entre os eventos lesivos dos agentes/fármacos quimioterápicos no sistema cardiovascular, destaca-se, pela sua maior frequência e gravidade, a ocorrência de insuficiência cardíaca com disfunção ventricular sistólica. Outros efeitos tóxicos cardiovasculares incluem hipertensão arterial, doença tromboembólica, doenças pericárdicas, arritmias e isquemia miocárdica. Durante várias décadas, a cardiomiopatia induzida por terapêutica oncológica era quase exclusivamente associada ao uso de doses cumulativas de antraciclina, que promovem lesões permanentes a nível celular. No entanto, o uso de novos agentes terapêuticos, como o anticorpo monoclonal *trastuzumab*, induz uma disfunção transitória reversível dos miócitos sem que haja relação com a dose utilizada. Atualmente, é essencial para os doentes com cancro a identificação precoce da lesão cardiovascular, o diagnóstico preciso de eventos cardiotoxícos e a implementação de planos de monitorização adequados. Neste contexto, é fulcral na prática clínica uma cooperação estreita entre cardiologistas e oncologistas, de forma a equilibrar os riscos cardiotoxícos com os benefícios da terapia antineoplásica em doentes oncológicos. Neste artigo revimos as diversas respostas cardiotoxícas ao uso de tratamentos oncológicos e a sua relação com os principais fármacos antineoplásicos usados na prática clínica. Além disso, serão abordadas as principais linhas de orientação no que respeita às estratégias de deteção/monitorização da cardiotoxicidade em indivíduos com cancro.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Cardiotoxicity associated with cancer therapy: Pathophysiology and prevention strategies

Abstract Cardiotoxicity is one of the most significant adverse effects of cancer treatment, and is responsible for considerable morbidity and mortality. Among the effects of chemotherapeutic agents on the cardiovascular system, the most frequent and serious is

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: carmensb@med.up.pt (C. Brás-Silva).

Anthracyclines;
Radiotherapy;
Trastuzumab;
erbB

heart failure with ventricular systolic dysfunction. Other toxic effects include hypertension, thromboembolic disease, pericardial disease, arrhythmias and myocardial ischemia. For several decades, cancer therapy-induced cardiomyopathy was almost exclusively associated with the use of cumulative doses of anthracyclines, which cause permanent damage at the cellular level. However, new therapeutic agents, such as the monoclonal antibody trastuzumab, induce transient reversible myocyte dysfunction which is unrelated to the dose used. Early identification of potential cardiovascular injury, accurate diagnosis of cardiotoxic events and implementation of appropriate monitoring plans are essential in patients with cancer. Close cooperation between cardiologists and oncologists is thus crucial, in order to balance the risks and benefits of cardiotoxic anticancer therapy. In this article we review the various responses to cardiotoxic cancer treatments and their relationship with the main antineoplastic drugs used in clinical practice. In addition, we discuss the main guidelines on detection and monitoring of cardiotoxicity in patients with cancer.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

Ao longo dos últimos anos, a terapêutica oncológica tem evoluído drasticamente. O desenvolvimento e a implementação de intensivos tratamentos antineoplásicos melhoraram substancialmente o prognóstico dos doentes oncológicos¹. No entanto, apesar do benefício clínico inquestionável deste tipo de terapia, não se deve subestimar o perfil de segurança no seu uso. De facto, devido aos seus mecanismos de ação, muitos destes fármacos podem causar efeitos nefastos no sistema cardiovascular^{2,3}.

Atualmente, o cancro é a segunda maior causa de morte em Portugal, logo a seguir às doenças cardiovasculares⁴, e o cancro colorretal a principal causa de morte oncológica⁵. Durante várias décadas, estas reações cardiotoxicas a tratamentos antineoplásicos eram quase exclusivamente associadas ao uso de antraciclina. Mais recentemente, uma nova dimensão do problema surgiu quando foram reconhecidos clinicamente alguns efeitos indesejáveis, no sistema cardiovascular, de drogas que interferem na atividade de certos recetores associados a cínases da tirosina ou recetores tumor (recetores de estrogénios)^{3,6}.

Grande parte da literatura científica sobre a cardiotoxicidade da terapêutica oncológica incide unicamente sobre a ocorrência de cardiomiopatia; no entanto, esta é apenas uma das várias condições que podem comprometer a função cardiovascular⁷. Outros efeitos sobre a vasculatura resultam em isquemia ou alterações na pressão arterial⁸ e, no pericárdio, as terapias antineoplásicas podem causar o seu espessamento ou uma instabilidade no equilíbrio do fluido pericárdico, levando a derrame⁹. Além disso, este tipo de tratamento aumenta o risco de arritmias em pacientes predispostos a ectopia cardíaca¹⁰.

A proteção da função cardíaca representa atualmente um desafio constante para a indústria farmacêutica, as autoridades reguladoras e para os médicos que enfrentam, na prática clínica, reações adversas a diversos agentes terapêuticos³. A avaliação de doentes expostos a fármacos antineoplásicos, a análise do risco envolvido na

utilização destes para qualquer indivíduo ou grupo de doentes com cancro, a prevenção ou redução de lesão cardíaca, a monitorização da função cardíaca durante e após a terapêutica, e o tratamento da cardiotoxicidade relacionada com a quimioterapia tem gerado uma vasta área de conhecimento científico que tem sido denominada de «cárdio-oncologia»^{7,11}.

Ao longo da presente revisão, iremos abordar as diversas respostas cardiotoxicas ao uso de tratamentos oncológicos e a sua relação com os principais fármacos antineoplásicos usados na prática clínica. Além disso, serão analisadas as últimas linhas de orientação no que respeita às estratégias de deteção/monitorização da cardiotoxicidade em indivíduos com cancro.

Definição de cardiotoxicidade

A existência de uma descrição padronizada de cardiotoxicidade é essencial para fins assistenciais e de investigação na população doente³. Uma das definições clínicas mais precisas foi formulada pelo Comité de Avaliação e Revisão Cardíaca (CREC) durante a supervisão de ensaios terapêuticos com *trastuzumab* (Tabela 1)¹². Estes critérios não incluem as lesões cardiovasculares subclínicas que

Tabela 1 Critérios para confirmar ou classificar um diagnóstico preliminar de disfunção cardíaca

- i) Cardiomiopatia caracterizada por uma diminuição da FEVE, global ou mais grave no septo
- ii) Sintomas associados a IC
- iii) Sinais associados a IC, como o galope S3, taquicardia, ou ambos
- iv) Redução da FEVE de pelo menos 5 para menos de 55% com sinais ou sintomas de IC, ou uma queda na FEVE de pelo menos 10 para menos de 55%, sem sinais ou sintomas

Adaptado de: Seidman et al.¹²

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca.

Tabela 2 Classificação proposta para a cardiomiopatia associada ao uso de quimioterápicos

Cardiotoxicidade	Protótipo	Relação dose-cumulativa	Reversibilidade
Tipo I	Doxorrubicina Ciclofosfamida	Sim	Não
Tipo II	Trastuzumab Sunitinib Sorafenib	Não	Sim (na maioria de casos)

podem ocorrer no início de resposta a alguns agentes quimioterápicos¹³.

Fármacos antineoplásicos e cardiomiopatia

O padrão de cardiotoxicidade das terapêuticas oncológicas é a cardiomiopatia relacionada com as antraciclina⁷. As primeiras evidências indicaram que a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE) estava intimamente relacionada com o uso de doses cumulativas de antraciclina. Segundo Lefrak et al., administrações repetidas podem resultar em lesões permanentes a nível celular e intersticial, frequentemente associadas ao risco de ocorrência de insuficiência cardíaca refratária¹⁴. Mais recentemente, o uso de novos agentes terapêuticos, como o anticorpo monoclonal *trastuzumab*, embora também possam causar cardiomiopatia, induzem uma disfunção transitória reversível dos miócitos sem que haja relação com a dose utilizada, resultando num prognóstico clínico mais favorável^{12,15}.

Os fármacos antineoplásicos, como as antraciclina, que causam predominantemente lesões irreversíveis têm sido classificados como agentes tipo I, sendo os agentes tipo II aqueles que não acarretam uma destruição celular irreversível¹⁵ (Tabela 2). As características dos agentes terapêuticos tipo II têm permitido o seu uso durante anos até ao aparecimento de sinais de lesão cardíaca e a sua reintrodução, com risco aceitável, após a recuperação cardíaca¹⁶. No entanto, alguns ensaios clínicos têm posto em causa a reversibilidade dos efeitos cardiotoxícos deste tipo de fármacos. De facto, o uso de terapias combinadas (agentes tipo I e II) induz uma elevada incidência de disfunção cardíaca, acima do expectável, em doentes com cancro¹⁷.

Tipo I – Antraciclina

As antraciclina, como a doxorrubicina (DOX), epirrubicina (EPI) e daunorrubicina (DNR), permanecem entre os agentes antineoplásicos mais usados no tratamento de uma ampla variedade de tumores sólidos e neoplasias hematológicas³. Infelizmente, a preocupação gerada na comunidade médica em torno da sua cardiotoxicidade ainda limita a sua utilização. Apesar de mais de 40 anos de investigação, os mecanismos de ação responsáveis pela toxicidade cardíaca inerente ao uso de doses cumulativas de antraciclina ainda não foram completamente elucidados^{3,7}.

Efeitos cardiotoxícos a curto e longo prazo

A cardiotoxicidade pode ocorrer de forma aguda ou crónica, podendo surgir anos após a conclusão do tratamento.

A cardiotoxicidade aguda induzida pelas antraciclina é rara, transitória e independente da dose utilizada. Caracteriza-se por alterações súbitas da repolarização ventricular, alterações eletrocardiográficas no intervalo Q-T, arritmias ventriculares e supraventriculares, síndromes coronárias agudas, pericardite e miocardite. Estas alterações são geralmente observadas desde o início do tratamento até 14 dias após o término do mesmo.

Por outro lado, a forma crónica é dependente da dose usada clinicamente e pode ser diferenciada em 2 tipos, de acordo com o início dos sintomas clínicos. O primeiro tipo ocorre no início, ao longo do primeiro ano após o término da quimioterapia, e o segundo tipo ocorre tardiamente, mais de um ano depois do tratamento. A manifestação mais característica de cardiotoxicidade crónica é a disfunção ventricular sistólica ou diastólica que pode levar a cardiomiopatia grave e, em última instância, mesmo à morte^{3,13}.

Fatores de risco

A progressão e o grau de cardiotoxicidade inerente ao uso deste tipo de fármacos são variáveis entre indivíduos. Tal deve-se à influência de diversos fatores de risco (Tabela 3), bem como à própria predisposição genética³.

Tabela 3 Fatores de risco associados à cardiotoxicidade das antraciclina

Fatores de risco	Risco aumentado
Idade	Menor idade
Género	Feminino
Modo de administração	Injeção intravenosa rápida
Dose cumulativa	Excedendo a dose cumulativa de: Daunorrubicina 550-800 mg/m ² Doxorrubicina 400-550 mg/m ² Epirrubicina 900-1000 mg/m ² Idarrubicina 150-225 mg/m ² Amsacrina 580 mg/m ² Mitoxantrona > 100-140 mg/m ²
Irradiação mediastínica	Irradiação mediastínica precoce ou concomitante excedendo a dose cumulativa de: Doxorrubicina 450 mg/m ²
Doenças cardiovasculares prévias	Hipertensão arterial, doença coronária
Distúrbios eletrolíticos	Hipocalcemia, hipomagnesemia

Tabela 4 Toxicidade cardiovascular das principais classes de fármacos antineoplásicos aplicados na prática clínica

Classe	Exemplos	Tratamento oncológico	Toxicidade cardiovascular	Mecanismo de ação
Antraciclina	Doxorrubicina, epirrubicina, daunorrubicina, idarrubicina, mitoxantrone	Leucemias agudas, linfomas Hodgkin e não Hodgkin e cancro da mama	Aguda: IC, arritmias, alterações no intervalo Q-T, alteração na repolarização ventricular Crónica (dose-dependente): Disfunção ventricular esquerda (não reversível)	Lesões nos cardiomiócitos: - Stress oxidativo (Produção de ERO) - Apoptose
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida	Cancro da bexiga, endométrio, mama, ovário, pulmão e neoplasias hematológicas	IC aguda (geralmente reversível), derrame pericárdico, arritmias	Produção de ERO
Antimetabolitos	Cisplatina 5-fluoracilo	Tumores sólidos, como pulmão, cólon e mama	Isquemia miocárdica Isquemia miocárdica, Enfarte agudo do miocárdio, arritmias	- Espasmo coronário, toxicidade miocárdica celular
Agentes antimicrotúbulos	Capecitabina Paclitaxel Docetaxel	Cancro do ovário, mama, sarcoma de Kaposi e cancro do pulmão de não-pequenas células Cancro da mama, cancro do pulmão de não-pequenas células, da próstata, da cabeça, pescoço, bexiga, ovário e adenocarcinoma gástrico	Bradicardia, síncope, disfunção ventricular esquerda, arritmias ventriculares, isquemia miocárdica	Lesões nos cardiomiócitos
Alcalóides de vinca	Vincristina, vinblastina e Vinorelbina	Leucemias e linfomas	Isquemia miocárdica	-
Anticorpos inibidores da tirosina-cinase	<i>Trastuzumab</i> <i>Bevacizumab</i> <i>Rituximab</i> <i>Alemtuzumab</i>	Cancro da mama Cancro colorretal metastático e cancro do pulmão Linfomas, leucemias, rejeições a transplantes e algumas desordens autoimunes Leucemia linfocítica crónica, linfomas cutâneos de células T e linfomas de células T	Disfunção ventricular esquerda (reversível) Hipertensão arterial sistémica, tromboembolismo venoso, disfunção ventricular esquerda Hipotensão ortostática Hipotensão, isquemia miocárdica, disfunção ventricular esquerda	Inibição dos recetores HER2 Inibição do VEGF Associado a alergia, angioedema -
Pequenas moléculas inibidoras da tirosina-cinase	<i>Imatinib</i>	Leucemia mieloide crónica, Leucemia linfoblástica, tumores do estroma gastrointestinal	Disfunção ventricular esquerda	Inibição das vias protetoras mitocondriais

Tabela 4 (Continued)

Classe	Exemplos	Tratamento oncológico	Toxicidade cardiovascular	Mecanismo de ação
	<i>Sunitinib</i>	Carcinoma de células renais, tumores do estroma gastrointestinal resistente ao imatinib	Disfunção ventricular esquerda, IC, isquemia miocárdica, hipertensão, alterações eletrocardiográficas	Lesão mitocondrial
	<i>Sorafenib</i>	Carcinoma hepatocelular e carcinoma de células renais	Disfunção ventricular esquerda	-
	<i>Erlotinib</i>	Cancro do pulmão e do pâncreas	Isquemia miocárdica, Enfarte agudo do miocárdio	-
	<i>Lapatinib</i>	Cancro da mama	Disfunção ventricular esquerda, IC	-
	<i>Dasatinib</i>	Leucemia mielóide crónica após tratamento com <i>imatinib</i> e leucemia linfoblástica aguda	Disfunção ventricular esquerda, IC	-
Sem classificação	Gemcitabina	Cancro do pulmão de não-pequenas células, cancro do pâncreas, cancro da mama e cancro da bexiga	Derrame pericárdico	-
	Ácido retinoico	Leucemia promielocítica aguda	Derrame pericárdico, disfunção ventricular esquerda	Síndrome retinóica
	Trióxido de arsénio	Recaídas ou recidivas de Leucemia promielocítica aguda	Prolongamento do intervalo Q-T, <i>torsades de pointes</i>	Interação com os canais iónicos
	Tamoxifeno	Cancro da mama	Trombose venosa profunda, embolia pulmonar e acidente vascular cerebral	-
	Talidomida e lenalidomida	Mieloma múltiplo	Edema e bradicardia sinusal, trombose venosa profunda	-
	Interleucina-2	Melanoma e carcinoma metastático de células renais	Hipotensão, arritmias cardíacas, isquemia miocárdica, cardiomiopatia e miocardite	«Choque séptico»

ERO: espécies reativas de oxigénio; FCVE: fator de crescimento vascular endotelial; HER2: recetor-2 do fator de crescimento epidérmico humano; IC: insuficiência cardíaca.

A dose cumulativa total é o principal fator de risco para a ocorrência de insuficiência cardíaca congestiva relacionada com a utilização de antraciclina¹⁸. No entanto, não existe nenhuma dose absolutamente segura a nível cardiotoxic, sendo que esta deve ser sempre equilibrada com o seu grau de eficácia antineoplásica¹⁹. Além disso, a duração da administração também poderá influenciar o risco relativo de desenvolver cardiotoxicidade durante ou após a terapia oncológica. De facto, o uso de tratamentos de administração prolongada tem reduzido o grau de lesões cardíacas²⁰. Por outro lado, indivíduos tratados numa idade mais jovem parecem ser mais vulneráveis aos efeitos cardiotoxicos induzidos por este tipo de fármacos²¹.

Todos os fatores de risco estão intimamente relacionados com a cardiotoxicidade precoce e tardia, e não com a que surge de forma aguda³.

Mecanismos fisiopatológicos

Vários mecanismos têm sido sugeridos para explicar a fisiopatologia da cardiotoxicidade induzida pelas antraciclina, embora ainda sejam desconhecidas as razões pelas quais estes afetam preferencialmente os cardiomiócitos. Os principais processos propostos envolvem a peroxidação lipídica e o *stress* oxidativo nos cardiomiócitos²². Como consequência do próprio mecanismo de ação das antraciclina, está comprometida a síntese de DNA, RNA e proteínas²³, bem como de importantes fatores de transcrição envolvidos na regulação de genes cardioespecíficos^{24,25}. Esta diminuição na expressão proteica acoplada a um aumento da degradação de miofilamentos leva a um balanço negativo das proteínas sarcoméricas, como a titina, nas células cardíacas (sarcomenia cardíaca)²⁶. Por outro lado, a redução miofilarmentar pode ser potenciada com a utilização de terapias combinadas (antraciclina e o anticorpo monoclonal *trastuzumab*)¹⁶. O uso desta terapêutica também poderá, a nível mitocondrial, afetar a bioenergética²⁷ e induzir lesões no DNA²⁸. Além disso, as antraciclina causam um desequilíbrio na regulação dinâmica da função cardíaca, promovendo alterações na atividade adrenérgica, na adenilato ciclase²⁹ e na homeostasia do cálcio^{27,30}. Dados clínicos e experimentais sugerem como mecanismo alternativo de cardiotoxicidade a indução de morte nas células cardíacas, por apoptose ou necrose, após cada exposição às antraciclina. Dada a capacidade limitada de regeneração do músculo cardíaco, a redução cumulativa do número de cardiomiócitos promove a remodelagem ventricular²². Mais recentemente, de Angelis et al. demonstraram que a cardiomiopatia promovida pela DOX também pode ser mediada pela redução de células estaminais cardíacas e revertida através da recuperação funcional das células progenitoras³¹.

Estratégias para limitar a cardiotoxicidade

Embora não exista nenhum método clinicamente aceite, têm sido adotadas diversas estratégias com o intuito de limitar ou prevenir a cardiotoxicidade das antraciclina. Entre elas, destacam-se a síntese de análogos de compostos naturais, o desenvolvimento de formulações específicas para determinado tumor e o uso clínico de agentes cardioprotetores³². *Síntese de análogos dos compostos naturais.* A alteração estrutural de antraciclina tem resultado em compostos com baixos níveis de cardiotoxicidade, permitindo a

administração de doses terapêuticas mais elevadas²². A EPI³³ e a idarrubicina (IDA)³⁴ surgem atualmente, na terapêutica oncológica, como alternativas úteis ao uso de DOX e DNR, respetivamente. Outras antraciclina, como a pirarrubicina e aclarrubicina, embora já tenham sido registadas em alguns países, ainda não desempenham um papel significativo em termos globais³⁵.

Epirrubicina. A EPI é um epímero semissintético da DOX com um espectro oncológico idêntico³⁶. Embora possua um mecanismo de ação idêntico à DOX, algumas propriedades físico-químicas e farmacocinéticas estão alteradas³². Comparada com a DOX, a cardiotoxicidade da EPI é significativamente menor quando administrada em doses que resultam em níveis idênticos de mielossupressão³⁶.

Idarrubicina. A IDA é um análogo estrutural da DNR, que se intercala ao DNA, interage com a topoisomerase II e tem um efeito inibidor sobre a síntese do ácido nucleico³². Este composto possui uma elevada lipofilicidade, permitindo uma elevada absorção celular³². A IDA pode ser administrada por via intravenosa ou oralmente. Contudo, atualmente têm sido postas em causa as vantagens deste agente antineoplásico na diminuição dos efeitos cardiotoxicos^{32,37}.

Formulações específicas para determinado tumor. De forma a limitar a absorção das antraciclina no tecido cardíaco têm sido desenvolvidas novas técnicas no transporte dos agentes antineoplásicos³⁸.

Atualmente, a incorporação lipossômica de DOX e DNR representa o principal método de condução passiva das antraciclina ao tumor alvo³⁹. Este procedimento oferece uma cardioproteção substancial, aumentando o tamanho molecular do fármaco através de encapsulação e prolongando o seu tempo de eliminação, de modo a permanecer no organismo com menos efeitos adversos. Além disso, a incorporação lipossômica permite a fixação da droga longe de órgãos que possuem junções capilares normais, penetrando facilmente em locais com um sistema vascular imaturo, como nas neoplasias³⁸.

Por outro lado, as pró-drogas de antraciclina, ao contrário dos compostos lipossômicos, conseguem atingir o tecido tumoral por uma via ativa. Várias pró-drogas têm sido obtidas por um processo de conjugação com péptidos, hidratos de carbono, anticorpos, proteínas séricas ou polímeros sintéticos³⁵. Estes conjugados são incapazes de penetrar em células normais, sendo ativadas especificamente por células neoplásicas^{35,40}.

Agentes cardioprotetores. Na comunidade médica é cada vez mais premente o estabelecimento de estratégias farmacológicas que protejam o sistema cardiovascular, sem interferir com os mecanismos antineoplásicos associados ao uso de antraciclina^{32,41}.

Atualmente, tendo em conta o papel patogénico das espécies reativas de oxigénio (ERO) e do *stress* oxidativo na cardiotoxicidade induzida pelas antraciclina, têm-se estudado drogas e compostos naturais capazes de melhorar as defesas antioxidantes dos cardiomiócitos⁴¹. Várias classes de fármacos, incluindo antioxidantes, agentes quelantes de ferro e drogas hipolipemiantes, foram testadas, tanto em modelos animais como em doentes humanos⁴¹⁻⁴³. No entanto, a eficácia cardioprotetora de alguns compostos é bastante questionável^{42,43}. O *dexrazoxane* (Cardioxane[®]) é a única droga certificada para uso clínico para a prevenção dos efeitos cardiotoxicos induzidos pelas antraciclina⁴⁴.

Porém, a sua utilização é atualmente controversa, tendo sido associada a um eventual comprometimento da eficácia oncológica e a um possível aumento de neoplasias secundárias, pelo que o seu uso foi restrito pela *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) a doentes adultos⁴⁵.

Tipo II - *Trastuzumab*

Os anticorpos monoclonais são um dos paradigmas da terapia-alvo oncológica e são amplamente utilizados no tratamento antineoplásico. No cancro da mama, aproximadamente 15 a 25% dos pacientes apresentam amplificação do gene HER2, resultando na sobre-expressão do recetor HER2 (recetor-2 do fator de crescimento epidérmico humano). O *trastuzumab* liga-se especificamente ao domínio extracelular do HER2, resultando na inibição da respetiva transdução do sinal⁷. Regimes de quimioterapia sem antraciclina apresentam taxas menores de disfunção cardíaca quando comparados com regimes de uso combinado de *trastuzumab* e antraciclina. Por outro lado, a associação de *trastuzumab* com vinorelbina, gemcitabina ou DOX lipossomal não demonstra um risco significativo de cardiotoxicidade⁴⁶.

Fatores de risco

Um dos principais fatores de risco cardiotoxícos associados ao uso antineoplásico de *trastuzumab* é a utilização de elevadas doses cumulativas de antraciclina (> 300 mg/m²)⁴⁷. Outros importantes fatores de risco incluem a disfunção ventricular esquerda associada ou não ao uso concomitante de antraciclina, a pré-existência de hipertensão arterial sistémica, um índice de massa corporal superior a 25 e a idade avançada dos doentes. Por outro lado, o uso terapêutico simultâneo de irradiação torácica com *trastuzumab* é clinicamente viável⁴⁸.

Além disso, dados recentes demonstraram que doentes oncológicos idosos (≥ 70 anos) com historial de doença cardíaca e/ou diabetes apresentam um aumento da incidência de efeitos cardiotoxícos associados ao uso de *trastuzumab* no tratamento do cancro da mama. Segundo Serrano et al., deve-se manter uma monitorização cuidada e contínua desta população⁴⁹.

Mecanismos fisiopatológicos

Embora ainda não sejam conhecidos os mecanismos intracelulares exatos associados à ação fisiopatológica do *trastuzumab*, acredita-se que estes estejam intimamente relacionados com a sua ação inibitória sobre a sinalização cardíaca do HER2. Diversos estudos evidenciaram o importante papel do HER2 na sobrevivência e no desenvolvimento dos cardiomiócitos^{50,51}. De facto, ratos manipulados geneticamente com níveis reduzidos de HER2 desenvolvem cardiomiopatia dilatada, menor capacidade adaptativa a condições de sobrecarga de pressão e maior sensibilidade à toxicidade associada ao uso de antraciclina^{52,53}. Por outro lado, a sobre-expressão de HER2 e/ou ativação da via de sinalização HER2/HER4 promovida pela neuregulina (NRG) confere, a nível celular, maior proteção face ao *stress* oxidativo e impede a ocorrência de apoptose⁵⁴. Na verdade, foram determinados elevados níveis séricos de HER2 em indivíduos com insuficiência cardíaca crónica⁵⁵ e, mais recentemente,

foi demonstrado em ensaios clínicos que a administração de NRG-1 recombinante humana no tratamento de IC crónica estável melhora a função cardíaca, para além de ser bem tolerada pelos doentes⁵⁶. De acordo com estes dados, se, por um lado, o *stress* cardíaco promove o aumento da expressão de HER2 e a ativação da via HER2/HER4 pela NRG, por outro, a inibição do HER2 pelo *trastuzumab* induz o desenvolvimento de disfunção ventricular⁵⁷ (Figura 1).

Contudo, o mecanismo fisiopatológico associado ao uso de *trastuzumab* é provavelmente mais complexo, não envolvendo apenas a inibição do HER2. De facto, dados recentes revelaram o aparecimento de níveis de toxicidade mínimos após o uso clínico de *lapatinib*, um inibidor da tirosinacínase com dupla ação sobre a HER2 e o fator de crescimento epidérmico (EGF)⁵⁸. Vários fatores poderão contribuir para a ocorrência de diferentes perfis cardiotoxícos entre estes dois fármacos. Estudos específicos analisaram o efeito das reações imunitárias citotóxicas promovidas pelo domínio IgG1 do *trastuzumab* nas lesões dos cardiomiócitos. Os dados mostraram que a indução de citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC) em células tumorais estava intimamente relacionada com a cardiotoxicidade⁵⁹. Outro mecanismo proposto envolve uma resposta intracelular única após ativação do HER2 nos cardiomiócitos. Após ligar-se ao HER2, o *trastuzumab* regula a integridade mitocondrial através da família de proteínas BCL-x, promovendo a depleção de ATP e a consequente disfunção contrátil nos cardiomiócitos. Curiosamente, alguns estudos indicam que o *lapatinib* promove o efeito oposto, reduzindo a citotoxicidade do *trastuzumab* quando os dois fármacos são administrados concomitantemente^{60,61}. Isto deve-se às diferentes ações que as drogas têm sobre a funcionalidade da proteína cínase ativada pelo AMP (AMPK): enquanto o *trastuzumab* inibe a AMPK, diminuindo a quantidade de ATP intracelular, o *lapatinib*, por sua vez, promove a sua atividade, aumentando a produção de ATP por vias oxidativas⁶¹.

Cardiotoxicidade *trastuzumab*-antraciclina

Atualmente, os mecanismos cardiotoxícos associados ao uso concomitante de *trastuzumab* e de antraciclina são de particular interesse, dada a utilização frequente de terapias combinadas no tratamento do cancro da mama⁶². O uso deste tipo de terapia conduz a um aumento intracelular de ERO e a uma redução de compostos antioxidantes, promovendo a ocorrência de *stress* oxidativo que leva a disfunção cardíaca e consequente sobre-expressão de angiotensina II (Ang II). Os níveis elevados de Ang II inibem a ação da NRG, impedindo a sua ligação aos recetores HER e a posterior ativação de vias de sinalização antiapoptóticas. Além disso, a inibição destes recetores pode contribuir para o aumento de produção de ERO. Outro efeito da Ang II prende-se com a ativação e/ou regulação positiva de NADPH oxidase^{63,64}. A Ang II interage com o recetor AT1, associado a proteínas G, que ativam a NADPH oxidase através da proteína cínase C (PKC)⁶³. A NADPH oxidase, por sua vez, produz radicais aniões superóxidos que são ERO potentes. Finalmente, a sinalização do recetor AT1 está relacionada com a ativação da cínase 1 reguladora do sinal apoptótico (ASK1), membro da família das MAPK, conduzindo a morte celular e disfunção cardíaca⁶⁵.

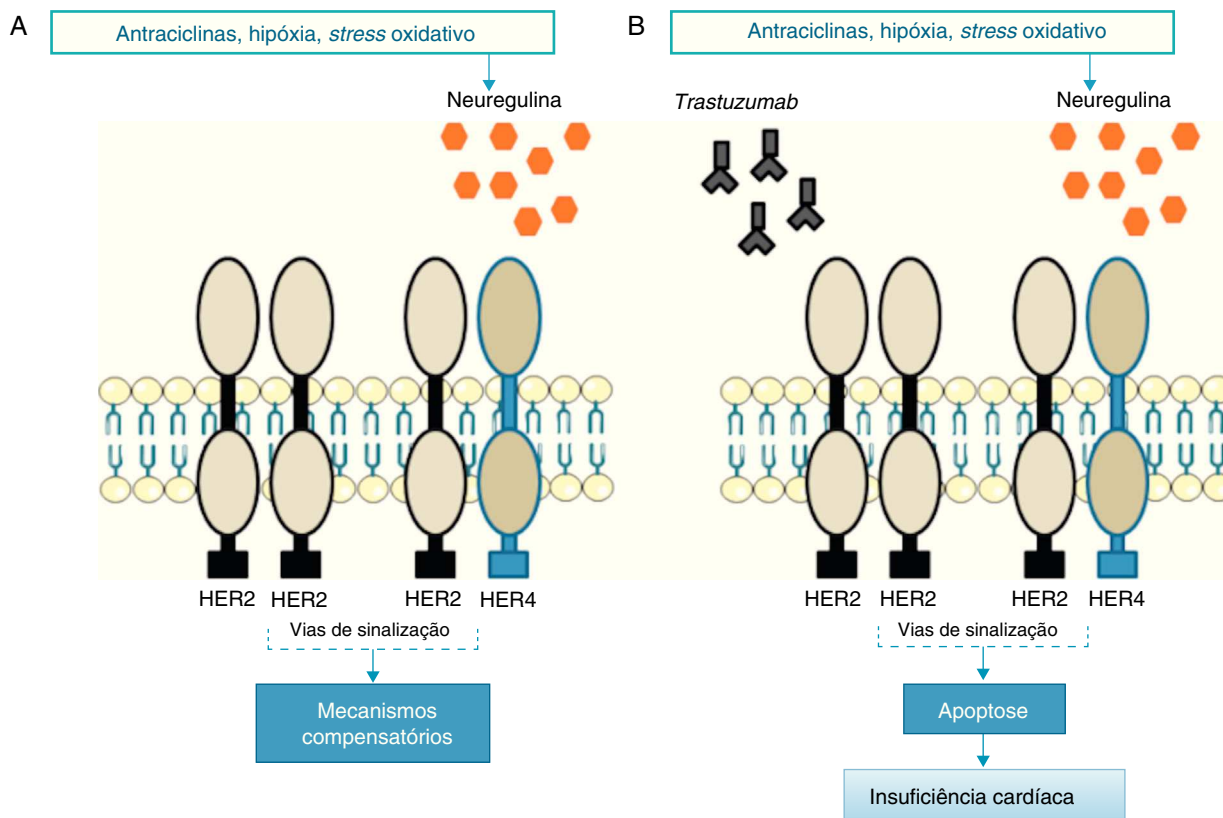


Figura 1 Em resposta ao *stress* oxidativo, a NRG ativa mecanismos compensatórios através dos recetores HER2 (A); Na presença de *trastuzumab*, tanto os dímeros HER2/HER2 como HER2/HER4 estão bloqueados e os mecanismos compensatórios não atuam, promovendo a apoptose e IC (B) [Adaptado de: Di Cosimo⁵⁷].

Em suma, a ação do *trastuzumab* pode inibir diretamente as vias de sinalização antiapoptóticas, ou por outro lado, estimular a sobre-expressão de Ang II, que promove a produção de ERO e a inibição da ação da NRG⁶⁶ (Figura 2).

Estratégias para limitar a cardiotoxicidade

Várias estratégias clínicas têm sido postas em prática com o objetivo de atenuar a cardiotoxicidade do *trastuzumab* sem comprometer significativamente a sua eficácia terapêutica. Estas incluem a utilização de combinações otimizadas de quimioterapia, o encurtamento do tratamento e o acompanhamento rigoroso dos doentes tratados⁵⁷.

Trastuzumab sem antraciclina. O estudo *Breast Cancer International Research Group (BCIRG) 006* foi o primeiro a testar um procedimento terapêutico adjuvante sem o uso de antraciclina. Este ensaio comprovou que um regime quimioterápico com *trastuzumab* e sem antraciclina, no tratamento do cancro da mama, tem uma eficácia antineoplásica equivalente e com menor incidência de eventos cardiotoxícos, quando comparado com regimes terapêuticos adjuvantes com *trastuzumab* e antraciclina⁶⁷. Embora outros ensaios confirmem a eficácia desta estratégia terapêutica⁶⁸, atualmente, ainda existem opiniões controversas sobre o papel das antraciclina no tratamento combinado antineoplásico⁶⁹.

Conjugados *trastuzumab*-toxinas. Os anticorpos podem ser utilizados de forma a dirigir os agentes citotóxicos para antígenos específicos de tumores alvo. Esta ligação química confere um maior controlo apoptótico a anticorpos

monoclonais que são específicos do tumor, mas não suficientemente citotóxicos, para além de promover maior seletividade na sua ação⁷⁰. De facto, Phillips et al. demonstraram que o uso de *trastuzumab* associado à toxina fúngica maitansina DM1 desenvolve baixos índices de toxicidade⁷¹. Mais recentemente, ensaios clínicos têm comprovado a eficácia e tolerância do uso terapêutico do conjugado *trastuzumab*-DM1 em pacientes com cancro da mama⁷².

Regimes de tratamento de curto prazo. Este tipo de abordagem suscita grande interesse na comunidade médica, dado o perfil de segurança do seu uso e a relação custo-benefício³. O estudo *FinHER (Finland Herceptin)* comparou o uso de docetaxel com vinorelbina, administrados com ou sem *trastuzumab*, como tratamento adjuvante do cancro da mama precoce. Neste estudo, o *trastuzumab* foi administrado antes de outras terapias cardiotoxícas e concomitantemente com docetaxel-vinorelbina durante apenas nove semanas para testar a hipótese de que este regime iria limitar a cardiotoxicidade e manter a eficácia antineoplásica. A ocorrência de baixas taxas de cardiotoxicidade estava intimamente relacionada com o uso de regimes de tratamento curtos com *trastuzumab*⁷³.

Uso individualizado de antraciclina. A topoisomerase-II α (TOP2A) é um dos alvos moleculares da ação das antraciclina e tem sido considerada como um possível marcador preditivo de resposta a estes agentes. A amplificação do gene TOP2A, localizado próximo do gene HER2, é mais frequente em tumores com amplificação do HER2 (34-90%) do que em tumores sem amplificação do HER2 (5-10%).

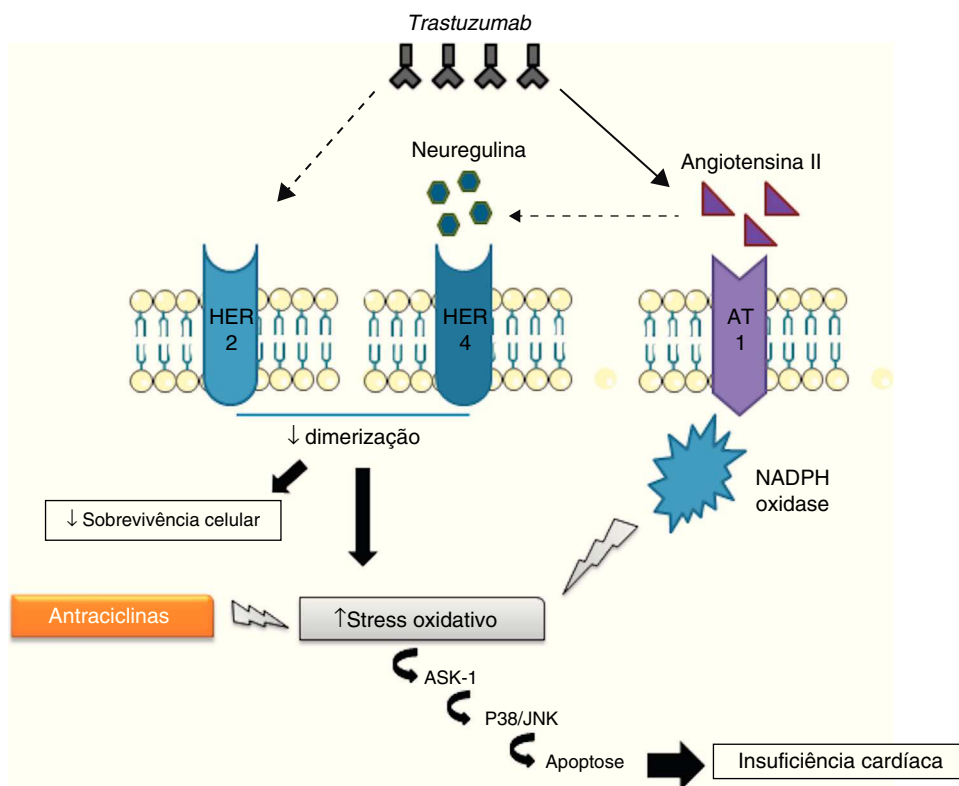


Figura 2 Interação dos mecanismos cardiotoxicos das antraciclina com os do *trastuzumab*.

Diversos relatórios e investigações clínicas retrospectivas encontraram uma taxa de eficácia adicional após o uso de regimes terapêuticos que contém antraciclina no tratamento do cancro da mama HER2 positivo, propondo a redução do uso de antraciclina em doentes com tumores HER2 negativo⁷⁴⁻⁷⁶. Por outro lado, resultados opostos foram obtidos em diferentes ensaios clínicos⁷⁷. Assim sendo, o uso de regimes adjuvantes com antraciclina no tratamento de doentes com coamplificação dos genes HER2 e TOP2A permanece controverso³.

Outros efeitos cardiotoxicos

Isquemia miocárdica

Os indivíduos com cancro apresentam, atualmente, uma taxa de sobrevivência mais favorável, o que resulta numa maior exposição a fatores de risco associados à ocorrência de doenças ateroscleróticas⁷⁸. O aparecimento de doença coronária em doentes oncológicos tem sido associado ao uso terapêutico de alguns fármacos antineoplásicos, particularmente a capecitabina, 5-fluoracilo (5-FU) e *bevacizumab*. No entanto, outras drogas estão relacionadas com o aparecimento de eventos isquémicos como os agentes antimicrotúbulos (paclitaxel e docetaxel), os inibidores da tirosina-cinase (*sorafenib*, *sunitinib*) e os alcaloides da vinca (vincristina, vinorelbina)^{2,79}.

O vasoespasmio coronário é o mecanismo fisiopatológico isquémico relacionado com a administração de 5-FU, ou da sua pró-droga fluoropirimidina, a capecitabina. Muitos dos indivíduos afetados possuem doença arterial coronária prévia, o que pode aumentar o potencial isquémico de 5-FU.

Com o evento isquémico controlado, o tratamento deve ser realizado continuamente e com maior atenção na prevenção de recidivas⁸⁰.

Além disso, o *bevacizumab* é um anticorpo monoclonal contra o fator de crescimento vascular endotelial (FCVE) e demonstra uma atividade antitumoral significativa quando combinado com quimioterapia. O uso deste agente terapêutico está associado, raramente, a eventos trombóticos arteriais, incluindo a ocorrência de enfarte agudo do miocárdio em 0,6-1,5% dos doentes^{7,81}. Os mecanismos de ação responsáveis pela sua cardiotoxicidade ainda não foram completamente elucidados⁸².

Arritmias

A taxa de incidência de arritmias no doente oncológico ainda não está bem determinada e é variável de acordo com o tratamento antineoplásico utilizado⁸³. Fatores de risco preponderantes incluem a idade avançada do doente, o uso de radiação cardíaca, a ocorrência de infiltrações amilóides e qualquer outra anomalia subjacente ao sistema de condução². Por outro lado, o cancro gera por si só um ambiente pró-arritmogénico, independentemente de outros fatores de risco⁸³. A fibrilação auricular é a arritmia mais prevalente em doentes com cancro. Segundo Onaitis et al., esta é responsável por significativa morbidade após cirurgia oncológica, com uma taxa de incidência de até 12,6%⁸⁴.

Atualmente, existe uma grande dificuldade em determinar a relação causal dos eventos arritmicos com cada um dos fármacos utilizados clinicamente. Os quimioterápicos mais conhecidos por causar arritmias são as antraciclina (DOX, EPI), os agentes antimicrotúbulos (paclitaxel e docetaxel),

os antimetabólitos (capecitabina, 5-fluoracilo, e gemcitabina), os agentes alquilantes (cisplatina e ciclofosfamida), os inibidores da tirosina-cinase (*trastuzumab* e *cetuximab*), o trióxido de arsénio, a talidomida e a interleucina-2⁸³.

Hipertensão arterial sistémica

Alguns agentes quimioterápicos que inibem a angiogénese, como o *bevacizumab*, *sutinib* e *sorafenib*, *vatalanib*, *pazopanib*, *mosetamib*, *axitinib* e *aflibercept* agravam ou induzem o aumento da pressão arterial sistémica^{85,86}. Antes da introdução deste tipo de fármacos, a prevalência de hipertensão arterial nos doentes oncológicos era semelhante à da população adulta em geral⁸⁵. No entanto, com a maior sobrevivência dos doentes e o aumento da utilização de quimioterápicos que interferem com pressão arterial sistémica, a hipertensão arterial tem sido diagnosticada mais frequentemente nestes indivíduos^{85,86}.

Os agentes antineoplásicos inibidores da angiogénese diminuem a atividade da tirosina-cinase do recetor do fator de crescimento endotelial vascular, que é responsável pela produção de óxido nítrico, aumento da permeabilidade capilar e proliferação das células endoteliais^{85,86}. A hipertensão arterial preexistente nos doentes com cancro é um importante fator de risco para a ocorrência, mais tarde, de graves sequelas hipertensivas. Uma forte intervenção anti-hipertensiva, antes e durante o uso de fármacos antiangiogénicos, é um componente essencial no tratamento dos doentes².

Tromboembolismo

O tromboembolismo venoso é uma das principais causas de morte nos doentes oncológicos. A doença tromboembólica venosa tem sido associada ao uso de drogas antiangiogénicas, talidomida, lenalidomida, *bevacizumab* e terapias hormonais (tamoxifeno)⁸⁷.

A talidomida é o agente antineoplásico mais comumente relacionado com os eventos tromboembólicos². O uso monoterapêutico desta droga está associado a uma incidência de 5% de fenómenos trombóticos⁸⁸. Por outro lado, a lenalidomida é um análogo da talidomida com um perfil de toxicidade geral favorável. Contudo, o risco de eventos tromboembólicos relacionados com a sua utilização também é alto⁸⁹. O mecanismo trombogénico destas drogas envolve uma ação direta nas células endoteliais e o aumento da agregação plaquetária².

O tamoxifeno, antagonista do recetor do estrogénio, está associado a um aumento da incidência de complicações tromboembólicas⁹⁰. Por outro lado, os inibidores da aromatase, como o anastrozol e letrozol, que bloqueiam a conversão de androgénios para estrogénio em mulheres na pós-menopausa, foram associados a uma maior incidência de efeitos nefastos a nível cardíaco⁹¹ (Tabela 4).

Cardiotoxicidade associada à radioterapia

Atualmente, estima-se que mais de 50% dos doentes oncológicos sejam tratados com radioterapia. Juntamente com o desenvolvimento de novos agentes quimioterápicos, a radioterapia tem revolucionado o prognóstico de indivíduos com vários tipos de cancro. No entanto, são detetados frequentemente efeitos tardios a nível cardiovascular após o

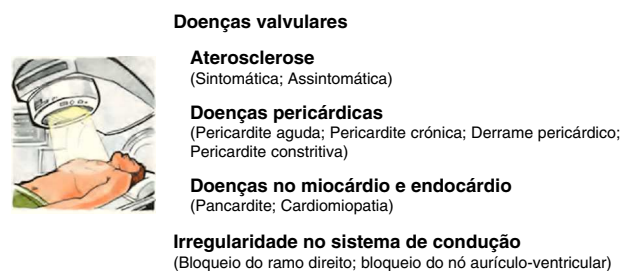


Figura 3 Toxicidade cardiovascular associada à radioterapia.

uso deste método terapêutico⁹². A maioria das informações clínicas obtidas sobre a cardiotoxicidade da irradiação torácica é baseada em estudos de indivíduos com cancro da mama ou doença de Hodgkin, que desenvolveram doença sintomática durante o tratamento ou monitorização⁹³. As doenças pericárdicas são manifestações patológicas frequentemente associadas ao uso de radioterapia. Contudo, outras poderão surgir, meses ou anos após a irradiação, como a fibrose miocárdica e a cardiomiopatia, a doença arterial coronária acelerada, as irregularidades no sistema de condução e a disfunção valvular (Figura 3). A ocorrência e manifestação dos fenómenos cardiotoxícos dependem essencialmente da dose de radiação utilizada, da área do coração exposta e da técnica específica de aplicação. Outros fatores de risco, tais como a idade do doente no momento da exposição, também têm um papel fulcral neste contexto, sendo os doentes jovens (< 20 anos) mais suscetíveis a lesões cardíacas⁹⁴.

Monitorização e deteção precoce

Durante o desenvolvimento de fármacos

Antes da autorização comercial de todos os compostos, é geralmente aceite pela comunidade médica que os dados pré-clínicos obtidos deverão orientar a monitorização cardíaca durante os estudos subsequentes em humanos³. No entanto, ainda não se conhecem os mecanismos moleculares exatos associados à cardiotoxicidade de certos fármacos, o que dificulta a sua previsão e deteção precoce durante a fase de pré-comercialização. As culturas primárias de células cardíacas são frequentemente usadas como modelos em testes toxicológicos. Por outro lado, os cardiomiócitos derivados de células estaminais embrionárias representam modelos promissores neste contexto, que poderão ampliar recursos e melhorar a preditividade dos testes não-clínicos⁹⁵. Embora tenham sido desenvolvidas várias abordagens alternativas, os modelos animais apenas esclarecem a base molecular inerente ao aparecimento de disfunção cardíaca, não prevenindo resultados clínicos⁹⁶.

Durante a aplicação clínica

Em doentes tratados com um regime de antraciclina, a necessidade de monitorização, mesmo após o término da terapia, depende de aspetos específicos que os médicos possam enfrentar na prática clínica, como a idade do doente oncológico, a dose de radiação utilizada e a dose cumulativa de antraciclina⁹⁷. Além disso, deve avaliar-se a

Tabela 5 Principais técnicas usadas na monitorização da cardiotoxicidade na prática clínica: vantagens e desvantagens

Técnica	Vantagens	Desvantagens
Não usado atualmente		
<i>Biópsia endomiocárdica</i>	Tradicionalmente aceite como método padrão (embora erradamente) Evidências histológicas de lesão cardíaca	Invasivo Requer especialista para realizar e interpretar resultados Pequena quantidade de amostra miocárdica Não fornece informação funcional
Padrão atual		
<i>Ecocardiografia</i>	Inofensivo e de baixo custo Avaliação morfológica e funcional: parâmetros sistólicos (FEVE, fração de encurtamento do VE, espessamento da parede em sístole) e diastólicos (razão E/A, tempo de relaxamento isovolumétrico, padrão do fluxo venoso pulmonar) Dados sobre a estrutura valvular e do pericárdio Bem validada na determinação da fração de ejeção Alta reprodutibilidade Variabilidade inter- e intra-observador baixa	Dependente do operador (variabilidade intra-observador e inter-observador) A avaliação da FEVE é dependente da qualidade da imagem e sujeito a variabilidade Valor preditivo pouco claro na deteção precoce de lesões subclínicas Subestima volumes ventriculares Sobrestima a fração de ejeção em ventrículos mais pequenos (crianças e mulheres) Exposição a radiação Baixa resolução temporal e espacial Não fornece informação sobre a função valvular Poucas informações sobre a função diastólica Valor preditivo limitado na deteção precoce de lesões subclínicas Nenhuma informação sobre a FEVE
<i>Angiografia de radionuclídeos</i>		Valor preditivo pouco claro na deteção precoce de lesões subclínicas Subestima volumes ventriculares Sobrestima a fração de ejeção em ventrículos mais pequenos (crianças e mulheres) Exposição a radiação Baixa resolução temporal e espacial Não fornece informação sobre a função valvular Poucas informações sobre a função diastólica Valor preditivo limitado na deteção precoce de lesões subclínicas Nenhuma informação sobre a FEVE
<i>Eletrocardiografia</i>	Inofensivo e de baixo custo no rastreio de arritmias Prolongamento do intervalo QT é reconhecido como marcador de cardiotoxicidade	Variabilidade intra- e inter-sujeito em valores QT Problemas na medição, análise e interpretação do intervalo QT
Técnicas promissoras		
<i>Doppler tecidual</i>	Permite detetar disfunção diastólica isolada Deteção precoce de lesões subclínicas (combinado com marcadores inflamatórios/ <i>stress</i> oxidativo) Excelente resolução temporal Avaliação funcional: pressões de enchimento (razão E/A) velocidades, deformação (<i>strain</i>) e taxas de deformação (<i>strain rate</i>) sistólica e diastólica das paredes ventriculares Avaliação da reserva contrátil do miocárdio	Experiência limitada Análise mais demorada
<i>Ecocardiograma de stress</i>		Dados limitados e controversos na deteção precoce de cardiotoxicidade em doentes oncológicos Natureza semi-invasiva Baixa resolução temporal
<i>Ressonância magnética</i>	Altamente reprodutível Avaliação funcional e da perfusão miocárdica: identificação de cicatrizes pós-enfarte e de miocárdio viável Caracterização tecidual Útil em pacientes com janela ecocardiográfica limitada Boa qualidade de imagem (semelhante à RM)	Custo elevado, principalmente pela necessidade de exames repetidos Disponibilidade limitada Evidências ainda preliminares sobre o valor preditivo Alta dose de radiação
<i>Tomografia computadorizada</i>		

Tabela 5 (Continued)

Técnica	Vantagens	Desvantagens
<i>Cintigrafia</i>	Natureza não invasiva Avaliação estrutural e funcional	Disponibilidade limitada Baixa resolução temporal Dados limitados Não usado rotineiramente na prática clínica Radiação
<i>Biomarcadores</i>	Não invasivo Baixa variabilidade interobservador Avaliação da função cardiovascular e de potenciais sinais de lesão cardíaca cTnT, PNC e glicogénio fosforilase-BB são promissores marcadores na deteção precoce de lesão miocárdica (alta sensibilidade e especificidade)	Valor preditivo indefinido Não usado rotineiramente na prática clínica
<i>Lesão endotelial</i>	As citocinas, moléculas de adesão e a relação íntima/média da artéria carótida são potenciais parâmetros alternativos na avaliação da toxicidade cardiovascular	Valor preditivo desconhecido
<i>Análise genética</i>	Minimamente invasivo Avaliação da suscetibilidade individual	Valor preditivo desconhecido

Adaptado de: Raschi et al.³

cTnT: troponina T cardíaca; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PNC: peptídeo natriurético cerebral; RM: ressonância magnética.

suscetibilidade individual (p. ex. *background* genético) de forma a identificar os doentes oncológicos mais vulneráveis e usar um tratamento personalizado. A identificação de subgrupos de risco e a sua incorporação nos sistemas de monitorização é fortemente recomendada^{3,98}.

Relativamente a fármacos como o *trastuzumab*, pouco se sabe sobre os seus efeitos cardíacos a longo prazo e a reversibilidade do fenómeno cardiotoxíco. A principal limitação está associada ao seguimento a médio prazo (2 a 3 anos para o *trastuzumab*), em que não existem dados que indiquem se o tratamento da insuficiência cardíaca crónica promove uma recuperação permanente do doente ou diminui o risco de disfunção cardíaca tardia. Além disso, não tem sido realizada uma análise e identificação sistemática dos fatores de risco associados à cardiotoxicidade deste tipo de compostos. Contudo, é recomendada uma cuidadosa avaliação da função cardíaca em todos os doentes elegíveis, especialmente em casos clínicos de reserva miocárdica reduzida³.

A FEVE, avaliada por angiografia de radionuclédeos ou ecocardiografia, é o índice mais comumente utilizado para a monitorização da função cardíaca durante o tratamento oncológico⁹⁹. No entanto, esta pode subestimar a lesão cardiotoxíca, dada a capacidade adaptativa do miocárdio, que permite manter este parâmetro dentro dos limites da normalidade, mesmo na presença de disfunção miocárdica¹⁰⁰. Assim sendo, outros métodos de monitorização alternativos têm sido estudados para avaliar a função cardíaca durante a terapêutica oncológica. A análise prévia da suscetibilidade individual, a deteção de eventos cardiotoxícos temporários (p. ex. libertação de peptídeos natriuréticos) ou a identificação de alterações subclínicas, tais como variações nos parâmetros diastólicos, poderão ser úteis na deteção precoce de cardiotoxicidade⁹⁹ (Tabela 5).

Embora existam diretrizes disponíveis para a monitorização dos efeitos cardiotoxícos, o tempo necessário para acompanhamento médico, após o término da terapia, permanece desconhecido⁹⁹.

Assim sendo, há uma necessidade cada vez mais premente na monitorização cardiovascular dos indivíduos com cancro, a fim de detetar precocemente efeitos cardiotoxícos da terapêutica antineoplásica.

Conclusão

O uso extensivo de agentes quimioterápicos e radioterapia, na prática clínica, tem vindo a gerar uma enorme controvérsia, devido aos seus potenciais efeitos adversos a nível cardiovascular nos doentes oncológicos tratados que sobrevivem. Estes efeitos incluem cardiomiopatia, isquemia, arritmias, hipertensão arterial, doenças pericárdicas e doença tromboembólica. No entanto, não existe um consenso na comunidade médica que permita padronizar a monitorização da função miocárdica nesses doentes, assim como ainda não foram desenvolvidos modelos preditivos precisos que possibilitem estimar esse mesmo risco de toxicidade com maior eficácia.

De uma perspetiva farmacológica e conforme recomendado por muitos especialistas da área, há uma necessidade urgente em compreender os mecanismos responsáveis pela cardiotoxicidade. Uma boa gestão e avaliação do perfil de segurança cardíaco destes doentes são essenciais, sendo necessário um estudo mais rigoroso dos efeitos a longo prazo das várias estratégias terapêuticas. Neste contexto, é cada vez mais importante o estabelecimento de uma parceria dinâmica entre a área da Oncologia e da Cardiologia, de forma a reduzir o risco de mortalidade e melhorar a

qualidade de vida destes indivíduos, sem interferir, se possível, no tratamento específico antineoplásico.

Em suma, a cardiotoxicidade induzida por tratamentos antineoplásicos deve ser encarada como um problema multidisciplinar, com uma abordagem que engloba a ciência básica, oncológica e cardiovascular.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Financiamento

Este trabalho foi financiado por Fundos FEDER através do Programa Operacional Fatores de Competitividade – COMPETE e por Fundos Nacionais através da FCT – Fundação para a Ciência e a Tecnologia no âmbito do projeto «n.º FCOMP-01-0124-FEDER-011051 (Ref. FCT PTDC/SAU-FCF/100442/2008)», pela Bolsa de Estudo João Porto 2008 e pelos Projetos Pluridisciplinares para Estímulo à Iniciação à Investigação na Universidade do Porto/Santander Totta, edições 2009 e 2010. Carmen Brás-Silva é investigadora ao abrigo Programa Ciência 2008.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Agradecimentos

Este trabalho foi financiado por Fundos FEDER através do Programa Operacional Fatores de Competitividade – COMPETE e por Fundos Nacionais através da FCT – Fundação para a Ciência e a Tecnologia no âmbito do projeto «n.º FCOMP-01-0124-FEDER-011051 (Ref. FCT PTDC/SAU-FCF/100442/2008)», pela Bolsa de Estudo João Porto 2008 e pelos Projetos Pluridisciplinares para Estímulo à Iniciação à Investigação na Universidade do Porto/Santander Totta, edições 2009 e 2010. Carmen Brás-Silva é investigadora ao abrigo Programa Ciência 2008.

Bibliografia

1. Minami M, Matsumoto S, Horiuchi H. Cardiovascular side-effects of modern cancer therapy. *Circ J.* 2010;74:1779–86.
2. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: Incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:2231–47.
3. Raschi E, Vasina V, Ursino MG, et al. Anticancer drugs and cardiotoxicity: Insights and perspectives in the era of targeted therapy. *Pharmacol Ther.* 2010;125:196–218.
4. Araújo A, Barata F, Barroso S, et al. Cost of cancer care in Portugal. *Acta Med Port.* 2009;22:525–36.
5. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer.* 2010;46:765–81.
6. Viale PH, Yamamoto DS. Cardiovascular toxicity associated with cancer treatment. *Clin J Oncol Nurs.* 2008;12:627–38.
7. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: What the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7:564–75.
8. López Medrano F, Sánchez Muñoz A, Sánchez Sánchez V, et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil: Ischemia or myocardial toxicity? *Rev Clin Esp.* 2001;201:106–7.
9. Lestuzzi C. Neoplastic pericardial disease: Old and current strategies for diagnosis and management. *World J Cardiol.* 2010;2:270–9.
10. Barbey JT, Soignet S. Prolongation of the QT interval and ventricular tachycardia in patients treated with arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *Ann Intern Med.* 2001;135:842–3.
11. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: A position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:1–10.
12. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol.* 2002;20:1215–21.
13. Albin A, Pennesi G, Donatelli F, et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: The need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:14–25.
14. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, et al. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer.* 1973;32:302–14.
15. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: Time to recognize a new entity. *J Clin Oncol.* 2005;23:2900–2.
16. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: New insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol.* 2005;23:7820–6.
17. Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity: Calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol.* 2007;25:3525–33.
18. Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, et al. Epirubicin cardiotoxicity: An analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16:3502–8.
19. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2005;23:2629–36.
20. Hortobagyi GN, Frye D, Buzdar AU, et al. Decreased cardiac toxicity of doxorubicin administered by continuous intravenous infusion in combination chemotherapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer.* 1989;63:37–45.
21. Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, et al. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: Long-term follow-up study. *J Clin Oncol.* 2001;19:191–6.
22. Sawyer DB, Peng X, Chen B, et al. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: Can we identify strategies for cardioprotection? *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53:105–13.
23. Olson RD, Mushlin PS. Doxorubicin cardiotoxicity: Analysis of prevailing hypotheses. *FASEB J.* 1990;4:3076–86.
24. Ito H, Miller SC, Billingham ME, et al. Doxorubicin selectively inhibits muscle gene expression in cardiac muscle cells in vivo and in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87:4275–9.
25. Jeyaseelan R, Poizat C, Wu HY, et al. Molecular mechanisms of doxorubicin-induced cardiomyopathy. Selective suppression of Rhes iron-sulfur protein, ADP/ATP translocase, and

- phosphofructokinase genes is associated with ATP depletion in rat cardiomyocytes. *J Biol Chem.* 1997;272:5828–32.
26. Lim CC, Zuppinger C, Guo X, et al. Anthracyclines induce calpain-dependent titin proteolysis and necrosis in cardiomyocytes. *J Biol Chem.* 2004;279:8290–9.
 27. Takahashi S, Denvir MA, Harder L, et al. Effects of in vitro and in vivo exposure to doxorubicin (adriamycin) on caffeine-induced Ca²⁺ release from sarcoplasmic reticulum and contractile protein function in 'chemically-skinned' rabbit ventricular trabeculae. *Jpn J Pharmacol.* 1998;76:405–13.
 28. Lebrecht D, Kokkori A, Ketelsen UP, et al. Tissue-specific mtDNA lesions and radical-associated mitochondrial dysfunction in human hearts exposed to doxorubicin. *J Pathol.* 2005;207:436–44.
 29. Fu M, Matoba M, Liang QM, et al. Properties of G-protein modulated receptor-adenylyl cyclase system in myocardium of spontaneously hypertensive rats treated with adriamycin. *Int J Cardiol.* 1994;44:9–18.
 30. Dodd DA, Atkinson JB, Olson RD, et al. Doxorubicin cardiomyopathy is associated with a decrease in calcium release channel of the sarcoplasmic reticulum in a chronic rabbit model. *J Clin Invest.* 1993;91:1697–705.
 31. De Angelis A, Piegari E, Cappetta D, et al. Anthracycline cardiomyopathy is mediated by depletion of the cardiac stem cell pool and is rescued by restoration of progenitor cell function. *Circulation.* 2010;121:276–92.
 32. Mordente A, Meucci E, Silvestrini A, et al. New developments in anthracycline-induced cardiotoxicity. *Curr Med Chem.* 2009;16:1656–72.
 33. Ganzina F. 4'-epi-doxorubicin, a new analogue of doxorubicin: A preliminary overview of preclinical and clinical data. *Cancer Treat Rev.* 1983;10:1–22.
 34. Ganzina F, Pacciarini MA, di Pietro N. Idarubicin (4-demethoxydaunorubicin). A preliminary overview of preclinical and clinical studies. *Invest New Drugs.* 1986;4:85–105.
 35. Kratz F, Warnecke A, Schmid B, et al. Prodrugs of anthracyclines in cancer chemotherapy. *Curr Med Chem.* 2006;13:477–523.
 36. van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, et al. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;CD005006.
 37. Cortés-Funes H, Coronado C. Role of anthracyclines in the era of targeted therapy. *Cardiovasc Toxicol.* 2007;7:56–60.
 38. Slingerland M, Guchelaar HJ, Gelderblom H. Liposomal drug formulations in cancer therapy: 15 years along the road. *Drug Discov Today.* 2012;17:160–6.
 39. Abraham SA, Waterhouse DN, Mayer LD, et al. The liposomal formulation of doxorubicin. *Methods Enzymol.* 2005;391:71–97.
 40. Sessa C, Valota O, Geroni C. Ongoing phase I and II studies of novel anthracyclines. *Cardiovasc Toxicol.* 2007;7:75–9.
 41. Wouters KA, Kremer LC, Miller TL, et al. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: A review of the most promising strategies. *Br J Haematol.* 2005;131:561–78.
 42. Myers C, Bonow R, Palmeri S, et al. A randomized controlled trial assessing the prevention of doxorubicin cardiomyopathy by N-acetylcysteine. *Semin Oncol.* 1983;10:53–5.
 43. Ladas EJ, Jacobson JS, Kennedy DD, et al. Antioxidants and cancer therapy: A systematic review. *J Clin Oncol.* 2004;22:517–28.
 44. Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ, et al. 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2002;20:2895–903.
 45. Swain SM. Adult multicenter trials using dexrazoxane to protect against cardiac toxicity. *Semin Oncol.* 1998;25:43–7.
 46. Martin M, Esteva FJ, Alba E, et al. Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: Review and expert recommendations. *Oncologist.* 2009;14:1–11.
 47. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, et al. Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy. *J Clin Oncol.* 1997;15:1333–40.
 48. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1659–72.
 49. Serrano C, Cortés J, de Mattos-Arruda L, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: A role for cardiovascular risk factors. *Ann Oncol.* 2011;23:897–902.
 50. Lee KF, Simon H, Chen H, et al. Requirement for neuregulin receptor erbB2 in neural and cardiac development. *Nature.* 1995;378:394–8.
 51. Zhao YY, Sawyer DR, Baliga RR, et al. Neuregulins promote survival and growth of cardiac myocytes. Persistence of ErbB2 and ErbB4 expression in neonatal and adult ventricular myocytes. *J Biol Chem.* 1998;273:10261–9.
 52. Ozcelik C, Erdmann B, Pilz B, et al. Conditional mutation of the ErbB2 (HER2) receptor in cardiomyocytes leads to dilated cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99:8880–5.
 53. Crone SA, Zhao YY, Fan L, et al. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med.* 2002;8:459–65.
 54. Lemmens K, Doggen K, de Keulenaer GW. Role of neuregulin-1/ErbB signaling in cardiovascular physiology and disease: Implications for therapy of heart failure. *Circulation.* 2007;116:954–60.
 55. Perik PJ, de Vries EG, Gietema JA, et al. Serum HER2 levels are increased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:173–7.
 56. Jabbour A, Hayward CS, Keogh AM, et al. Parenteral administration of recombinant human neuregulin-1 to patients with stable chronic heart failure produces favourable acute and chronic haemodynamic responses. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:83–92.
 57. Di Cosimo S. Heart to heart with trastuzumab: A review on cardiac toxicity. *Target Oncol.* 2011;6:189–95.
 58. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:2733–43.
 59. Sliwkowski MX, Lofgren JA, Lewis GD, et al. Nonclinical studies addressing the mechanism of action of trastuzumab (Herceptin). *Semin Oncol.* 1999;26:60–70.
 60. Shell SA, Lyass L, Trusk PB, et al. Activation of AMPK is necessary for killing cancer cells and sparing cardiac cells. *Cell Cycle.* 2008;7:1769–75.
 61. Spector NL, Yarden Y, Smith B, et al. Activation of AMP-activated protein kinase by human EGF receptor 2/EGF receptor tyrosine kinase inhibitor protects cardiac cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:10607–12.
 62. Albin A, Cesana E, Donatelli F, et al. Cardio-oncology in targeting the HER receptor family: The puzzle of different cardiotoxicities of HER2 inhibitors. *Future Cardiol.* 2011;7:693–704.
 63. Nakagami H, Takemoto M, Liao JK. NADPH oxidase-derived superoxide anion mediates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol.* 2003;35:851–9.
 64. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation.* 2006;114:2474–81.
 65. Lemarié CA, Paradis P, Schiffrin EL. New insights on signaling cascades induced by cross-talk between angiotensin II and aldosterone. *J Mol Med (Berl).* 2008;86:673–8.

66. Zeglinski M, Ludke A, Jassal DS, et al. Trastuzumab-induced cardiac dysfunction: A 'dual-hit'. *Exp Clin Cardiol.* 2011;16:70-4.
67. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:2786-92.
68. Glück S, McKenna Jr EF, Royce M. XeNA: Capecitabine plus docetaxel, with or without trastuzumab, as preoperative therapy for early breast cancer. *Int J Med Sci.* 2008;5:341-6.
69. Castrellon AB, Glück S. Adjuvant therapy for HER2 positive breast cancer: Are anthracyclines still necessary? *Clin Adv Hematol Oncol.* 2008;6:666-72.
70. Chari RV. Targeted cancer therapy: Conferring specificity to cytotoxic drugs. *Acc Chem Res.* 2008;41:98-107.
71. Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res.* 2008;68:9280-90.
72. Burris 3rd HA, Rugo HS, Vukelja SJ, et al. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J Clin Oncol.* 2011;29:398-405.
73. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;354:809-20.
74. Muss HB, Thor AD, Berry DA, et al. C-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med.* 1994;330:1260-6.
75. Di Leo A, Gancberg D, Larsimont D, et al. HER-2 amplification and topoisomerase IIalpha gene aberrations as predictive markers in node-positive breast cancer patients randomly treated either with an anthracycline-based therapy or with cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil. *Clin Cancer Res.* 2002;8:1107-16.
76. Villman K, Sjöström J, Heikkilä R, et al. TOP2A and HER2 gene amplification as predictors of response to anthracycline treatment in breast cancer. *Acta Oncol.* 2006;45:590-6.
77. Bartlett JM, Munro A, Cameron DA, et al. Type 1 receptor tyrosine kinase profiles identify patients with enhanced benefit from anthracyclines in the BR9601 adjuvant breast cancer chemotherapy trial. *J Clin Oncol.* 2008;26:5027-35.
78. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 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 Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons; endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation.* 2007;116:e148-304.
79. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: Diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation.* 2004;109:3122-31.
80. Kosmas C, Kallistratos MS, Kopterides P, et al. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: A prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2008;134:75-82.
81. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1232-9.
82. Zambelli A, della Porta MG, Eleuteri E, et al. Predicting and preventing cardiotoxicity in the era of breast cancer targeted therapies. Novel molecular tools for clinical issues. *Breast.* 2011;20:176-83.
83. Guglin M, Aljaye M, Saiyad S, et al. Introducing a new entity: Chemotherapy-induced arrhythmia. *Europace.* 2009;11:1579-86.
84. Onaitis M, D'Amico T, Zhao Y, et al. Risk factors for atrial fibrillation after lung cancer surgery: Analysis of the Society of Thoracic Surgeons general thoracic surgery database. *Ann Thorac Surg.* 2010;90:368-74.
85. Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol.* 2009;20:807-15.
86. Scartozzi M, Galizia E, Chiellini S, et al. Arterial hypertension correlates with clinical outcome in colorectal cancer patients treated with first-line bevacizumab. *Ann Oncol.* 2009;20:227-30.
87. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007;5:632-4.
88. Rodeghiero F, Elice F. Thalidomide and thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003;33:15-8.
89. Hirsh J. Risk of thrombosis with lenalidomide and its prevention with aspirin. *Chest.* 2007;131:275-7.
90. Deitcher SR, Gomes MP. The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma: a systematic review. *Cancer.* 2004;101:439-49.
91. Ewer MS, Glück S. A woman's heart: the impact of adjuvant endocrine therapy on cardiovascular health. *Cancer.* 2009;115:1813-26.
92. Yusuf SW, Sami S, Daher IN. Radiation-induced heart disease: A clinical update. *Cardiol Res Pract.* 2011;2011:317659.
93. Veinot JP, Edwards WD. Pathology of radiation-induced heart disease: A surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum Pathol.* 1996;27:766-73.
94. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA.* 1993;270:1949-55.
95. Kettenhofen R, Bohlen H. Preclinical assessment of cardiac toxicity. *Drug Discov Today.* 2008;13:702-7.
96. Barros TP, Alderton WK, Reynolds HM, et al. Zebrafish: An emerging technology for in vivo pharmacological assessment to identify potential safety liabilities in early drug discovery. *Br J Pharmacol.* 2008;154:1400-13.
97. Shankar SM, Marina N, Hudson MM, et al. Monitoring for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: Report from the Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group. *Pediatrics.* 2008;121:e387-96.
98. Trachtenberg BH, Landy DC, Franco VI, et al. Anthracycline-associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Pediatr Cardiol.* 2011;32:342-53.
99. Altena R, Perik PJ, van Veldhuisen DJ, et al. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: Strategies for early detection. *Lancet Oncol.* 2009;10:391-9.
100. Lester SJ, Tajik AJ, Nishimura RA, et al. Unlocking the mysteries of diastolic function: Deciphering the Rosetta Stone 10 years later. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:679-89.