



ARTIGO DE REVISÃO

## Cardiotoxicidade na terapêutica com antraciclinas: estratégias de prevenção



Margarida Cruz<sup>a</sup>, Joana Duarte-Rodrigues<sup>b</sup>, Manuel Campelo<sup>b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

<sup>b</sup> Serviço de Cardiologia, Hospital de S. João, Porto, Portugal

<sup>c</sup> Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde (CINTESIS), Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

Recebido a 27 de julho de 2015; aceite a 20 de dezembro de 2015

Disponível na Internet a 31 de maio de 2016

### PALAVRAS-CHAVE

Antraciclinas;  
Cardiotoxicidade;  
Prevenção;  
Quimioterapia

### KEYWORDS

Anthracyclines;  
Cardiotoxicity;  
Prevention;  
Chemotherapy

**Resumo** O crescente uso de antraciclinas, aliado ao aumento da sobrevida dos doentes oncológicos, motiva a necessidade de monitorizar os efeitos tóxicos destes fármacos. Para que a sua cardiotoxicidade possa ser detetada, prevenida ou atenuada, torna-se essencial que todos os doentes sejam, do ponto de vista cardiovascular, submetidos a uma rigorosa avaliação inicial e a um estreito acompanhamento. Diversos ensaios clínicos comprovaram o efeito cardioprotetor produzido por medidas não farmacológicas como o exercício físico, a adoção de um estilo de vida saudável, o controlo de fatores de risco e o tratamento de comorbilidades; foi também verificado um efeito cardioprotetor com estratégias farmacológicas como o uso de bloqueadores-beta, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, antagonistas do receptor da angiotensina, estatinas, dexrazoxane ou derivados lipossomais. No entanto, atualmente não existe qualquer diretriz científica que oriente as estratégias de prevenção nestes doentes. Com esta revisão propomo-nos abordar o estado da arte relativo à avaliação, monitorização e, principalmente, à prevenção da cardiotoxicidade provocada pelas antraciclinas.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

### Cardiotoxicity in anthracycline therapy: Prevention strategies

**Abstract** The increasing use of anthracyclines, together with the longer survival of cancer patients, means the toxic effects of these drugs need to be monitored. In order to detect, prevent or mitigate anthracycline-induced cardiomyopathy, it is essential that all patients undergo a rigorous initial cardiovascular assessment, followed by close monitoring. Several clinical trials have shown the cardioprotective effect of non-pharmacological measures such as exercise, healthy lifestyles, control of risk factors and treatment of comorbidities;

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [mcampelo@hotmail.com](mailto:mcampelo@hotmail.com) (M. Campelo).

a cardioprotective effect has also been observed with pharmacological measures such as beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor antagonists, statins, dexrazoxane and liposomal formulations. However, there are currently no guidelines for managing prevention in these patients. In this review the authors discuss the state of the art of the assessment, monitoring, and, above all, the prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity. © 2016 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introdução

Segundo os dados da Organização Mundial de Saúde, as patologias do foro oncológico constituem, na atualidade, a segunda maior causa de morte no mundo<sup>1</sup>. Os enormes e contínuos desenvolvimentos verificados a nível terapêutico nas últimas décadas permitiram um aumento da sobrevivência destes doentes; todavia, os efeitos adversos causados pelos quimioterápicos, nomeadamente a nível cardíaco, passaram a constituir uma importante causa de morbimortalidade. Estima-se que a taxa de mortalidade entre doentes oncológicos que desenvolvem cardiotoxicidade seja elevada, com valores superiores a 60% a dois anos<sup>2</sup>; no entanto, o prognóstico pode ser positivamente alterado se houver uma prevenção e uma deteção precoce.

As antraciclina como a doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina, mitoxantrona e idarrubicina são os quimioterápicos mais usados na terapêutica farmacológica do cancro e constituem uma reconhecida causa de cardiotoxicidade (Tabela 1). Os efeitos agudos ou subagudos que se podem manifestar sob a forma de alterações eletrocardiográficas, arritmias ventriculares e supraventriculares, perturbação da condução cardíaca (bloqueios auriculoventriculares ou bloqueios de ramo), disfunção ventricular, aumento do peptídeo natriurético cerebral (BNP) (marcador do aumento da pré-carga e de insuficiência cardíaca [IC]), miocardite e pericardite, podem ocorrer desde o início do tratamento até duas semanas após o término do mesmo. Estes eventos são relativamente incomuns e, na sua maioria, revertem uma semana após a suspensão do tratamento. Já a cardiotoxicidade crónica pode ser de início precoce, se decorrer no período de um ano após o término da quimioterapia, ou de início tardio, se ocorrer depois deste período. Em qualquer um dos casos, pode verificar-se disfunção ventricular sistólica ou diastólica (Tabela 2), que poderá evoluir para cardiomiopatia grave e, inclusivamente, ser causa de morte<sup>3</sup>. Embora alguns estudos sugiram a possibilidade de, através das lesões agudas no miocárdio<sup>4</sup>, se prever o risco de desenvolvimento e gravidade de disfunção ventricular, ainda não está esclarecida a relação entre a toxicidade aguda e a crónica. A questão do diagnóstico de disfunção cardíaca relacionada com a terapêutica oncológica, que tem sido abordada em algumas publicações<sup>3,5</sup>, baseia-se, sobretudo, na avaliação de: sintomatologia de IC, exame físico e parâmetros de função ventricular esquerda; uma dessas publicações<sup>5</sup> poderá ser considerada referência nesta área.

Existe uma proposta de classificação para a cardiomiopatia associada ao uso de quimioterápicos, que divide os

agentes antineoplásicos em dois tipos: o tipo I, onde se encontram inseridos fármacos, como as antraciclina, que provocam essencialmente lesões irreversíveis dependentes da dose utilizada, e o tipo II, que abrange agentes como o trastuzumab, que não se encontra dependente da dose utilizada e que é, habitualmente, reversível após a descontinuação do tratamento<sup>6</sup>. Este segundo tipo não será objeto de abordagem neste artigo.

Neste trabalho, propomo-nos a abordar possíveis estratégias a aplicar em doentes submetidos a tratamento com antraciclina, para prevenir ou minorar os seus principais efeitos adversos a nível do cardíaco.

## Avaliação inicial

Dada a cardiotoxicidade das antraciclina, todos os doentes candidatos à instituição de um tratamento quimioterápico devem ser avaliados do ponto de vista cardíaco para estabelecer um padrão basal cardiovascular, que permita a comparação durante o regime terapêutico. Esta avaliação deve incluir: elaboração de história clínica e exame físico; realização de um eletrocardiograma (avaliação do ritmo cardíaco e deteção de sinais de isquemia); exame de imagem cardíaca, habitualmente ecocardiograma transtorácico com estudo *Doppler* completo (Tabelas 3 e 4). Nos casos em que o ecocardiograma não seja esclarecedor, recomenda-se a realização de ressonância magnética cardíaca (RMC). Os níveis basais de troponinas também devem ser obtidos para futuras comparações<sup>5</sup>.

## Monitorização terapêutica

Durante os regimes terapêuticos é importante monitorizar os sinais e sintomas de cardiotoxicidade (Tabela 5). O *eletrocardiograma* de 12 derivações pode ser rotineiramente utilizado na monitorização de arritmias cardíacas decorrentes do efeito tóxico das antraciclina. No que diz respeito ao acompanhamento e esclarecimento da etiologia de síncope, que se presume decorrentes de arritmias ou de bloqueios auriculoventriculares avançados, o recurso ao registo de *Holter clássico* (24 h) ou ao *registo de eventos* poderá ser útil<sup>7</sup>. A monitorização da função cardíaca, nomeadamente com *ecocardiograma*, é aconselhada nos doentes que se encontram a cumprir regimes com antraciclina. O *global longitudinal strain* (GLS), obtido através da metodologia *2D strain-speckle tracking*, tem-se revelado um preditor mais sensível de IC do que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)<sup>8</sup>, uma vez que,

**Tabela 1** Cardiotoxicidade, farmacocinética e utilização terapêutica das antraciclinas

Mecanismos de cardiotoxicidade	Mecanismos de ação	Antraciclinas	Utilização terapêutica	Cardiotoxicidade
Principais mecanismos: - topoisomerase II beta - peroxidação lipídica - stress oxidativo - apoptose e necrose das células cardíacas	A formação de um complexo com DNA por conjugação dos anéis planos com pares de bases de nucleótidos provoca inibição dos ácidos nucleicos (DNA e RNA) e a síntese de proteínas. Esta conjugação desencadeia a clivagem do DNA pela topoisomerase II, resultando em	Doxorrubicina	Ca avançado do estômago Ca bexiga Ca mama Ca ovários Ca pequenas células do pulmão Ca tiroide Doença de <i>Hodgkin</i> Leucemia aguda Linfoma não- <i>Hodgkin</i> Neuroblastoma Sarcoma Tumor de <i>Wilms</i>	<i>Aguda</i> : hipotensão Arritmias Taquicardia Tromboembolismo <i>Subaguda</i> : pericardite Miocardite <i>Crônica</i> : cardiomiopatia dilatada Disfunção contrátil Insuficiência cardíaca congestiva
Comprometimento da síntese de DNA, RNA e proteínas, e de fatores de transcrição envolvidos na regulação de genes específicos do coração	Inibem a atividade da helicase impedindo a clivagem enzimática da cadeia dupla de DNA, interferindo, assim, com a sua replicação e transcrição	Daunorrubicina	Leucemia linfoblástica aguda Leucemia mieloide aguda	<i>Agudas</i> : taquicardia sinusal Taquiarritmias Extrassístoles ventriculares Bloqueio AV <i>Crônica</i> : cardiomiopatia dilatada Disfunção contrátil Insuficiência cardíaca congestiva
Balço negativo das proteínas sarcoméricas, nas células cardíacas provocado pela diminuição da expressão proteica e pelo aumento da degradação de miofilamentos. Utilização de terapêuticas combinadas potencia a redução miofilamentar	Estão envolvidas em reações de oxidação/redução através da formação de radicais livres citotóxicos	Epirubicina	Ca avançado do ovário Ca estômago Ca mama Ca pulmão	<i>Aguda</i> : taquicardia ventricular Bloqueio auriculoventricular Bloqueio de ramo Bradycardia Tromboembolismo <i>Crônica</i> : cardiomiopatia dilatada Disfunção contrátil Insuficiência cardíaca congestiva
Lesões no DNA e alteração da bioenergética ao nível mitocondrial.		Idarrubicina	Leucemia linfocítica aguda Leucemia mieloide aguda	<i>Aguda</i> : arritmias Fibrilação auricular Enfarte agudo do miocárdio Tromboembolismo <i>Crônica</i> : cardiomiopatia dilatada Disfunção contrátil Insuficiência cardíaca congestiva
Desequilíbrio na regulação dinâmica da função cardíaca, com alterações na atividade adrenérgica, na adenilciclase e na homeostasia do cálcio.		Mitoxantrona	Ca avançado da mama Leucemia mieloide aguda em adultos Linfomas não- <i>Hodgkin</i>	<i>Aguda</i> : arritmias Miocardite Hipertensão arterial Isquemia miocárdica <i>Crônica</i> : cardiomiopatia dilatada Disfunção contrátil Insuficiência cardíaca congestiva

Adaptado de Adao et al.<sup>24</sup>, Liu e Wang<sup>58</sup>, Machado et al.<sup>59</sup>.  
Ca: carcinoma.

**Tabela 2** Critérios utilizados para confirmar ou classificar um diagnóstico preliminar de disfunção cardíaca, definidos pelo Comitê de Avaliação e Revisão Cardíaca

A presença de um dos critérios apresentados é suficiente para que se estabeleça o diagnóstico de cardiotoxicidade

Presença de cardiomiopatia com redução da FEVE, com compromisso global ou com alterações segmentares mais evidentes na região septal;  
Sintomatologia associada a IC;  
Deteção de galope S3, taquicardia, ou ambos;  
Redução da FEVE de, pelo menos, 5% para níveis inferiores a 55%, com sinais ou sintomas de IC, ou uma queda na FEVE de, pelo menos, 10% para níveis inferiores a 55%, na ausência de sinais ou sintomas, comparativamente com os valores basais do indivíduo

Adaptado de Albini et al.<sup>3</sup>, Seidman et al.<sup>60</sup>.

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

durante o tratamento com antraciclina, a alteração do primeiro precede a diminuição do segundo<sup>5</sup>. Não obstante, na prática clínica a fração de encurtamento e a FEVE têm sido os parâmetros mais amplamente utilizados<sup>9</sup>; no entanto, pela sua «fragilidade», a fração de encurtamento tem vindo a ser menos validada neste contexto. Estas medidas, por se encontrarem dependentes da pré e pós-carga, não são tão sensíveis na deteção precoce da doença cardíaca pré-clínica. Diversos estudos sugerem que a avaliação da função diastólica por *eco-Doppler* pode constituir um método de deteção precoce de cardiotoxicidade<sup>10,11</sup>. Na presença de uma FEVE < 53% e GLS abaixo do limite do normal (Tabela 6), e/ou níveis aumentados de troponinas, é aconselhável o encaminhamento para consulta de Cardiologia, para que seja efetuada uma avaliação conjunta do risco versus benefício do tratamento antineoplásico<sup>5</sup>. No decorrer do regime terapêutico com antraciclina, considera-se que uma diminuição da FEVE em relação ao valor basal se encontra associada ao aumento do risco de eventos cardíacos. Já no que diz respeito ao GLS, apesar de uma redução, relativa ao valor basal, de -8% parecer desprovida de significado, uma redução superior a -15% é, muito provavelmente, sinónimo de cardiotoxicidade<sup>5</sup>. No entanto, para comprovar o diagnóstico, torna-se essencial a sua confirmação, por repetição do estudo duas a três semanas após primeira deteção. Com o uso da RMC é possível detetar alterações miocárdicas subtis e aumento do volume extracelular, achados consistentes com edema ou fibrose difusa. Apesar de este ser um método bastante sensível e reprodutível para a medição da função cardíaca e caracterização do tecido miocárdico, tem disponibilidade limitada e custo elevado<sup>12</sup>. Já a *angiografia com radionuclídeos* é um método disponível e reprodutível mas, como expõe os doentes a radiações ionizantes, contribuindo para um aumento da dose cumulativa de radiação, especialmente quando a medição periódica é requerida, e fornece informação limitada da função diastólica e da morfologia valvular, não deverá ser o método de eleição<sup>12</sup>. A *biópsia endomiocárdica* surge como o exame de maior sensibilidade e especificidade na deteção e monitorização dos efeitos adversos provocados pelas antraciclina<sup>5</sup>. Com este método é possível visualizar-

**Tabela 3** Recomendações para o protocolo ecocardiográfico cardio-oncológico

#### Ecocardiografia transtorácica padrão

- De acordo com as *guidelines* ASE/EAE e IAC-Echo

#### Aquisição de imagem 2D strain

- Incidência apical: três, quatro e duas câmaras
- Obter  $\geq 3$  ciclos cardíacos
- Imagens obtidas simultaneamente mantendo o mesmo *frame rate* e profundidade
  - \**Frame rate* entre 40-90 *frames/segundo* ou  $\geq 40\%$  da frequência cardíaca
- Integral velocidade-tempo aórtico (tempo/período de ejeção aórtico)

#### Análise da imagem 2D strain

- Quantificar a *strain* segmentar e global (GLS)
- Mostrar as curvas de *strain* segmentar na incidência apical num formato quadrangular
- Mostrar o *strain* global em perspetiva *bull's-eye*

#### Artefactos da imagem 2D strain

- Ectopia
- Respiração

#### Aquisição de imagem 3D

- Apical de quatro câmaras, volume total, para avaliar o volume ventricular esquerdo e calcular a FEVE
- Resolução espacial e temporal otimizadas para batimentos únicos ou múltiplos

#### Relatório

- Momento da ecocardiografia em relação à infusão iv (número de dias antes ou depois)
- Sinais vitais (FC, PA)
- 3D FEVE/2D método de *Simpson* biplano
- GLS (ecocardiógrafo, *software* e versão utilizadas)
- Na ausência de GLS, medição do MAPSE medial e lateral
- Ventrículo direito: TAPSE

Adaptado de Plana et al.<sup>5</sup>.

ASE: American Society of Echocardiography; EAE: European Association of Echocardiography; FC: frequência cardíaca; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; GLS: *global longitudinal strain*; IAC-Echo: *Intersocietal Accreditation Commission Echocardiography*; MAPSE: excursão sistólica do plano do anel mitral; PA: pressão arterial; TAPSE: excursão sistólica do plano do anel tricúspide.

-se a perda de miofibrilas, a vacuolização do citoplasma, dilatação do retículo sarcoplasmático, aumento do número de lisossomas e edema das mitocôndrias<sup>12</sup>. No entanto, o carácter invasivo deste procedimento limita o seu uso na prática clínica. Os *biomarcadores* têm sido validados em diversos estudos, uma vez que constituem não só métodos específicos de deteção de dano cardiovascular, mas também permitem a determinação da extensão e reversibilidade do mesmo. Assim, enquanto o aumento dos níveis de troponina T e I é um indicador de lesão nos cardiomiócitos, os níveis de BNP e de porção N-terminal do proBNP (NT-proBNP) podem refletir um aumento do *stress* miocárdio<sup>13,14</sup>. Daí que, segundo a literatura, a elevação das troponinas pode ser considerada uma medida precoce de deteção de cardiotoxicidade, ao passo que o BNP parece ser menos consistente.

**Tabela 4** Avaliação ecocardiográfica da função sistólica e diastólica num doente com cancro**Função sistólica ventricular esquerda**

- O ecocardiograma é o método de eleição para a avaliação dos doentes antes, durante e após tratamento oncológico
- Devem ser realizados cálculos precisos da FEVE através do melhor método disponível no laboratório de ecocardiografia (idealmente Eco3D)
- Quando utilizado o Eco2D, o método biplano de Simpson modificado deve ser a técnica de escolha
- A FEVE deve ser combinada com o cálculo do *wall motion score index*
- Na ausência do GLS por *speckle-tracking*, é recomendado quantificar a função longitudinal do VE usando a excursão sistólica do plano do anel mitral e/ou o pico de velocidade sistólica ( $s'$ ) do anel mitral por *Doppler* tecidual pulsado
- A FEVE calculada por Eco2D falha frequentemente na deteção de pequenas alterações da contratilidade do VE

**Função diastólica**

- Apesar dos parâmetros diastólicos não terem valor prognóstico comprovado na cardiomiopatia induzida por terapêutica com antraciclina, a avaliação convencional da função diastólica VE, incluindo a estimativa não invasiva das pressões de enchimento do VE, deve ser acrescentada à avaliação da função sistólica VE, segundo as recomendações da ASE/EAE para avaliação da função diastólica com ecocardiografia

Adaptado de Plana et al.<sup>5</sup>.

ASE: *American Society of Echocardiography*; EAE: *European Association of Echocardiography*; Eco2D: ecocardiograma 2D; Eco3D: ecocardiograma 3D; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VE: ventrículo esquerdo.

Por último, refere-se que, no caso de a dose de antraciclina administrada exceder os 240 mg/m<sup>2</sup>, é aconselhável a realização de avaliações cardíacas antes da administração de ciclos adicionais (Figura 1).

## Prevenção da cardiotoxicidade

A redução da cardiotoxicidade das antraciclina associada à manutenção da eficácia terapêutica pode ser obtida através de medidas de prevenção não farmacológicas e farmacológicas.

### Prevenção não farmacológica

Os fatores de risco cardiovascular devem ser detetados e adequadamente tratados aquando do diagnóstico de doença neoplásica. Os doentes devem ser incentivados a adotar um estilo de vida saudável, composto por uma dieta com baixo teor em gorduras saturadas e com restrição salina até 2,5g de sódio por dia, a evitar o consumo de agentes tóxicos como álcool e tabaco, e a manter o índice de massa corporal em valores próximos dos 25 kg/m<sup>2</sup>. A prática de atividade física, de alta ou baixa intensidade, durante o tratamento com antraciclina aumenta

a reserva cardiovascular<sup>15</sup>. Estudos, em modelos animais, têm demonstrado que o exercício pode reduzir a cardiotoxicidade destes agentes<sup>16</sup>. Embora o exercício físico se tenha mostrado promissor na melhoria da função cardiopulmonar em sobreviventes de cancro da mama<sup>17,18</sup>, ainda não existem ensaios clínicos no homem que comprovem o seu papel cardioprotetor. Outra estratégia envolve reduzir, ou mesmo evitar, o uso de fármacos que provocam prolongamento do intervalo QT, nomeadamente antagonistas da 5-hidroxitriptamina (frequentemente utilizados na prevenção de efeitos adversos da quimioterapia como náuseas ou vômitos), e de anti-histamínicos<sup>19,20</sup>. Salienta-se, também, a importância de minimizar a exposição à radiação, da correção de distúrbios hidroeletrólitos e do tratamento de comorbilidades (Tabela 7)<sup>21</sup>.

A diminuição da dose de antraciclina administrada é uma das formas de reduzir a incidência de disfunção sistólica ventricular esquerda (DSVE), como comprovam os resultados obtidos pelo estudo realizado com doses de doxorubicina de 400, 500 e 550 mg/m<sup>2</sup>, onde se verificaram incidências de 5, 16 e 26%, respetivamente<sup>22</sup>. Apesar de as antraciclina parecerem ter um efeito cardiotoxico independente da dose administrada, vários estudos comprovam que a administração de doses inferiores, e de forma contínua, durante 24-92 h<sup>23</sup>, reduz o risco de lesões cardíacas, sendo inclusivamente descrita como a medida mais efetiva<sup>24</sup>. O aumento do tempo de duração da infusão reduz a cardiotoxicidade sem comprometer a eficácia do tratamento oncológico<sup>25</sup>, mas uma infusão com duração superior a 96 h está associada a maior incidência de estomatite. A única exceção, onde a infusão contínua de doxorubicina parece não ter um efeito cardioprotetor comparativamente com a dose intravenosa rápida, verifica-se em crianças com leucemia linfoblástica aguda (LLA)<sup>26</sup>. Outros ensaios clínicos avaliaram, através de biópsia endomiocárdica, os danos provocados pela administração de antraciclina em diferentes esquemas e concluíram que a perfusão contínua provocava danos muito menos significativos, quando comparada com a administração intravenosa rápida<sup>27</sup>. Estes ensaios clínicos mostraram, também, que os doentes que receberam doses contínuas tiveram maior tolerância para doses cumulativas superiores de doxorubicina. Embora estudos em modelos animais tenham demonstrado que as concentrações de antraciclina em tecidos tumorais eram as mesmas, independentemente do método de administração, contínua ou intravenosa rápida, o mesmo não se verificava no tecido cardíaco, onde a infusão rápida atingia concentrações superiores, provocando maior toxicidade<sup>28</sup>.

### Prevenção farmacológica

#### Antioxidantes

Apesar de os antioxidantes terem a capacidade de neutralizar a formação de radicais livres provocada pelas antraciclina e, teoricamente, reduzirem ou prevenirem a cardiotoxicidade, ensaios clínicos com N-acetilcisteína, coenzima Q, L-carnitina, feniletilamina, amifostina e combinação de vitamina E, vitamina C e N-acetilcisteína não foram capazes de comprovar o efeito cardioprotetor<sup>29</sup>. Já a eritropoetina e o iloprost<sup>30</sup> mostraram, *in vitro*, ser protetoras contra os efeitos cardiotoxicos da doxorubicina, sem



**Tabela 5** Vantagens e desvantagens dos exames auxiliares de diagnóstico na avaliação da cardiotoxicidade por antraciclina

Exames auxiliares de diagnóstico	Vantagens	Desvantagens
<i>Eletrocardiograma</i>	Não invasivo; Baixo custo; Permite a avaliação do intervalo QT; o seu prolongamento é um reconhecido marcador de cardiotoxicidade;	Não avalia a FEVE; Variabilidade intra e interobservador na avaliação do intervalo QT;
<i>Ecocardiograma/Doppler</i>	Não invasivo; Baixo custo; Permite a avaliação funcional e morfológica de parâmetros diastólicos (padrão do fluxo venoso pulmonar, razão E/A, tempo de relaxamento isovolumétrico), sistólicos (espessamento da parede durante a sístole, FEVE, fração de encurtamento do VE) e a avaliação da estrutura valvular e do pericárdio;	Variabilidade inter e intraobservador; Avaliação da FEVE sujeita a variabilidade e é dependente da qualidade de imagem; Valor preditivo pouco claro na deteção precoce de lesões subclínicas;
<i>Doppler tecidual</i>	Excelente resolução temporal; Permite deteção precoce de lesões subclínicas (através da combinação com marcadores inflamatórios/ <i>stress</i> oxidativo); Permite a avaliação funcional das pressões de enchimento (razão E/e'), velocidades, deformação ( <i>strain</i> ) e taxa de deformação das paredes ventriculares ( <i>strain rate</i> ) na sístole e na diástole; Permite a deteção de disfunção diastólica isolada;	Tempo de análise superior;
<i>2D strain/speckle tracking – GLS</i>	Superioridade em relação à FEVE na previsão de mortalidade cardiovascular na população geral; Melhor estratificação de risco em pacientes com IC; Capacidade de reconhecer disfunção VE precoce em doentes submetidos a terapêutica cardiotoxicidade Reprodutível quando realizado por operador experiente;	Grande dependência da qualidade de imagem do Eco2D; Carência de ensaios clínicos a longo prazo que avaliem a capacidade do GLS prever decréscimos persistentes da FEVE ou IC sintomática;
<i>Ecocardiograma de stress</i>	Permite a avaliação da reserva contrátil do miocárdio;	Semi-invasivo; Dados controversos e limitados na deteção precoce de cardiotoxicidade;
<i>Angiografia de radionuclídeos</i>	Alta reprodutibilidade; Baixa variabilidade interobservador e intraobservador; Validado na determinação da fração de ejeção;	Exposição a radiação; Baixa resolução espacial e temporal; Volumes ventriculares subestimados; FEVE é sobrestimada em ventrículos com dimensões mais pequenas (crianças e mulheres); Não avalia a função valvular; Informações parcas sobre a função diastólica; Valor preditivo limitado na deteção precoce de lesões subclínicas e de alterações na FEVE;

Tabela 5 (Continuação)

Exames auxiliares de diagnóstico	Vantagens	Desvantagens
<i>Ressonância magnética</i>	Reprodutível; Ausência de exposição a radiação; Permite a avaliação da perfusão e função miocárdica, pericárdio e detecção de massas miocárdicas; Útil em doentes com má janela ecocardiográfica; <i>Gold standard</i> para o cálculo dos volumes do VE e da FEVE; Sequência T2: sensível a aumentos segmentares ou globais do teor de água miocárdico resultante de inflamação, lesão microvascular e dos miócitos; Sequência T1: fornece informação relativa à lesão miocárdica e fibrose; Contraste (gadolínio) sequência T1: detecção de alterações histopatológicas (vacuolização intracelular), que permitem prever redução da FEVE subsequente; Realce tardio (gadolínio): detecção de fibrose miocárdica associada a prognóstico adverso em doentes com DAC, cardiomiopatia hipertrófica e doenças infiltrativas;	Custo elevado; Disponibilidade limitada; Contraindicado em doentes com dispositivos não compatíveis com ressonância ( <i>pacemakers</i> , dispositivos de ressincronização cardíaca e desfibriladores implantáveis); Risco de nefrotoxicidade do contraste em doentes com insuficiência renal (TFG < 30 ml/min)
<i>Tomografia computadorizada</i>	Imagem com boa acuidade; Permite identificar calcificação ou espessamento pericárdico em doentes submetidos a radiação ou cirurgia; Permite visualização das artérias coronárias e avaliação da sua calcificação.	Exposição a radiação; Presença de calcificação coronária prévia ao tratamento antineoplásico não se mostrou preditora de risco CV nos doentes submetidos a quimioterapia Pouco utilizado para seguimento e detecção de alterações subclínicas da função CV
<i>Cintigrafia</i>	Não invasiva; Permite a avaliação funcional e estrutural;	Exposição a radiação; Disponibilidade limitada; Baixa resolução temporal; Natureza dos dados limitada; Valor preditivo indefinido;
<i>Biomarcadores</i>	Não invasivo; Baixa variabilidade interobservador; Permite a avaliação da função cardiovascular e de potenciais sinais de lesão cardíaca; Promissores marcadores na detecção precoce de lesão miocárdica;	
<i>Biópsia endomiocárdica</i>	Permite detetar evidências histológicas de lesão cardíaca: perda de miofibrilas, vacuolização do citoplasma, dilatação do retículo sarcoplasmático, aumento do número de lisossomas e edema das mitocôndrias;	Invasivo; Interpretação histológica requer especialista; Não fornece informação funcional; Limitação dos resultados pela quantidade e qualidade da amostra recolhida; Valor preditivo desconhecido;
<i>Despiste lesão endotelial</i>	Avaliação alternativa da toxicidade cardiovascular através parâmetros alternativos como as citocinas, as moléculas de adesão e a relação íntima/média da artéria carótida	
<i>Análise genética</i>	Minimamente invasiva; Permite a avaliação da suscetibilidade individual à cardiotoxicidade	Valor preditivo desconhecido

Adaptado de Plana et al.<sup>5</sup>, Raschi et al.<sup>12</sup>, Kongbundansuk e Hundley<sup>61</sup>.

CV: cardiovascular; DAC: doença arterial coronária; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; TFG: taxa de filtração glomerular; VE: ventrículo esquerdo.

**Tabela 6** Variação do GLS em função do género, da idade e do ecógrafo

	Idade						p
	0-19	20-29	30-39	40-49	50-59	≥ 65	
<b>V1</b>							
Global	-22,1 ± 2,4	-21,2 ± 1,9	-21,1 ± 2,1	-21,4 ± 2,0	-21,0 ± 2,2	-20,3 ± 1,9	0,0218
Homem	-21,7 ± 3,1	-20,9 ± 1,9	-20,6 ± 1,9	-20,9 ± 1,8	-21,0 ± 1,9	-19,7 ± 1,4	0,1982
Mulher	-22,4 ± 1,6	-22,3 ± 1,6	-22,8 ± 1,8	-22,6 ± 2,1	-23,3 ± 1,9	-20,9 ± 2,1	0,0348
p (homem vs. mulher)	0,4292	0,0316	< 0,0001	0,0178	0,0029	0,1381	
<b>V2</b>							
Global	-19,9 ± 2,5	-19,0 ± 2,1	-19,5 ± 2,2	-18,2 ± 2,5	-17,6 ± 2,5	-16,7 ± 2,1	< 0,0001
Homem	-19,4 ± 2,7	-18,8 ± 2,0	-19,1 ± 2,3	-17,9 ± 2,8	-16,9 ± 2,3	-15,8 ± 1,4	0,0019
Mulher	-20,5 ± 2,2	-20,6 ± 2,3	-20,2 ± 2,0	-19,3 ± 0,9	-20,4 ± 1,5	-17,3 ± 2,3	0,0002
p (homem vs. mulher)	0,1349	0,0248	0,1083	0,4316	0,0294	0,0928	
<b>V3</b>							
Global	-21,4 ± 1,7	-20,2 ± 2,1	-20,4 ± 2,3	-19,4 ± 2,2	-18,5 ± 2,6	-17,8 ± 2,8	< 0,0001
Homem	-21,6 ± 2,0	-20,2 ± 2,0	-20,4 ± 2,2	-19,8 ± 2,3	-18,7 ± 2,6	-16,3 ± 3,1	< 0,0001
Mulher	-21,2 ± 1,5	-20,2 ± 2,4	-20,4 ± 2,8	-18,7 ± 1,8	-18,3 ± 2,8	-18,6 ± 2,3	0,0141
p (homem vs. mulher)	0,6076	0,9787	0,9201	0,1415	0,7374	0,0668	

Adaptado de Takigiku et al.<sup>62</sup>.

V1: Vivid 7 ou Vivid E9 (GE Healthcare); V2: iE33 (Philips Medical Systems); V3: Artida ou Aplio (Toshiba Medical Systems).

afetar a sua eficácia antitumoral. Será, no entanto, necessário documentar o seu papel cardioprotetor *in vivo*.

## Derivados lipossomais

Uma das opções para a redução dos efeitos adversos cardíacos das antraciclina é a alteração da apresentação do fármaco ou a associação com outras substâncias, como, por exemplo, os derivados lipossomais<sup>31</sup>. Em estudos que compararam a eficácia da doxorubicina com a doxorubicina

encapsulada em lisossomas, apesar de não se observarem diferenças na taxa de resposta tumoral, na sobrevida global ou no tempo livre de progressão, verificou-se que a incidência de IC e de DSVE era inferior nos doentes tratados com a formulação lipossomal. Para além disso, este grupo apresentava menor incidência de outros efeitos adversos, nomeadamente de neutropenia, náuseas, vômitos e diarreia<sup>32</sup>. Dado o seu elevado custo, estes fármacos não são utilizados com frequência e a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a sua administração apenas para o cancro do ovário, sarcoma de Kaposi associado à síndrome

**Tabela 7** Fatores de risco de cardiotoxicidade com antraciclina

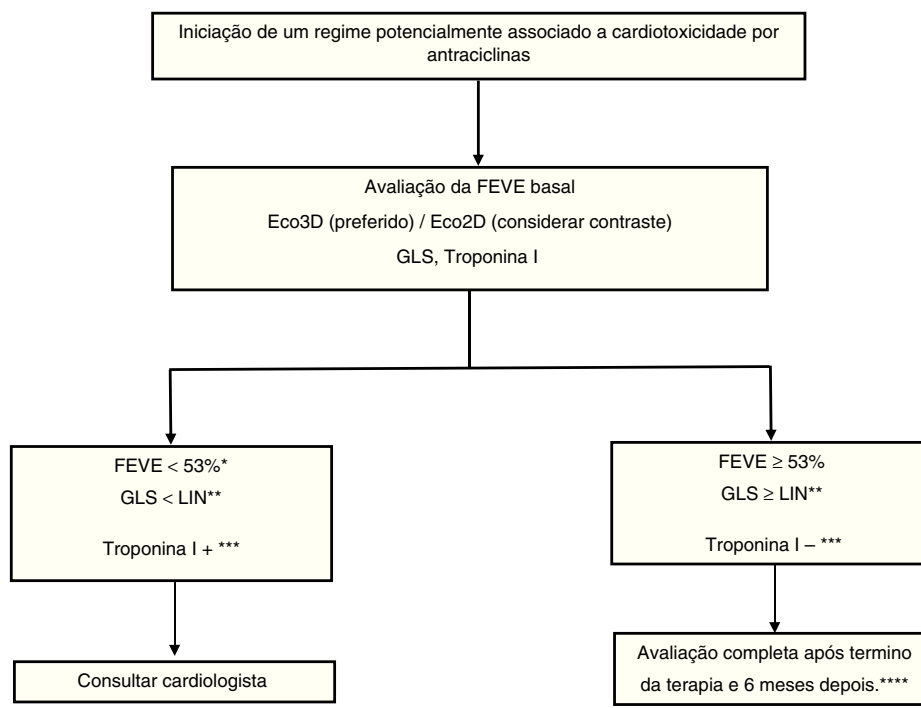
Doses cumulativas excedentes	Doses máximas recomendadas (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>*</sup>
	Doxorubicina 400-550
	Daunorubicina 550-800
	Epirubicina 900-1000
	Idarubicina 150-225
	Mitoxantrona 100-140
Doenças CV pré-existent	Diabetes
	Doença vascular periférica
	Doença arterial coronária
	Hipertensão arterial
Predisposição genética: sexo feminino, raça negra	
Terapêutica com irradiação mediastínica prévia ou concomitante	
Administração intravenosa em bólus	
Combinação com outros agentes, tais como: ciclofosfamida, trastuzumab e paclitaxel	
Período de tempo decorrido desde a conclusão da quimioterapia	
Distúrbios eletrolíticos: hipocalcemia e hipomagnesemia	
Hemocromatose (mutação C282Y)	
Hipertermia	
Hepatopatia	

\* Doentes com mais de 65 anos ou crianças que podem desenvolver cardiotoxicidade com doses cumulativas inferiores.

Adaptado de Raschi et al.<sup>12</sup>, Adao et al.<sup>24</sup>.

CV: cardiovasculares.





\*Considerar confirmação com ressonância magnética cardíaca

\*\* Recorrer a tabela 6 para consulta dos valores de referência do GLS para o gênero e idade.

\*\*\* O valor de troponina I deve ser avaliado 24h antes e/ou após cada ciclo de quimioterapia.

\*\*\*\* Se doses  $\geq$  a  $240 \text{ mg/m}^2$  (ou equivalentes), recomenda-se avaliação da FEVE, da GLS e do valor de troponina I previamente a cada dose adicional de  $50 \text{ mg/m}^2$ .

Adaptado da referência<sup>5</sup>

**Figura 1** Iniciação de um regime potencialmente associado a cardiotoxicidade por antraciclina.

Eco2D: ecocardiograma 2D; Eco3D: ecocardiograma 3D; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; GLS: *global longitudinal strain*; LIN: limite inferior do normal.

da imunodeficiência adquirida e mieloma múltiplo após um ano de tratamento não responsivo a outros fármacos<sup>33</sup>.

## Dexrazoxane

A administração concomitante de dexrazoxane nos regimes terapêuticos antitumorais manifesta-se como um mecanismo cardioprotetor, prevenindo o aumento das troponinas e reduzindo a incidência de IC<sup>34</sup>. Alguns autores atribuíam o efeito cardioprotetor deste quelante do ferro à redução da quantidade de ferro intracelular, o que poderia reduzir a formação de radicais livres induzida pela administração de antraciclina<sup>34</sup>. No entanto, estudos efetuados com outros quelantes do ferro não se demonstraram eficazes na cardioproteção<sup>35,36</sup>. Tem, também, sido sugerido que o efeito cardioprotetor do dexrazoxane se deve, não só à antagonização da formação do complexo de clivagem da topoisomerase II, como também à rápida degradação da topoisomerase II beta, sugerindo o envolvimento desta enzima na cardiotoxicidade induzida pela doxorubicina<sup>37</sup>. Quando se avaliou a eficácia da dexrazoxane num estudo com mais 200 crianças com LLA, verificou-se que limitava a elevação da troponina T em ambos os sexos<sup>38</sup>, e que tinha efeito atenuador na redução da fração de encurtamento do

VE e na manutenção do rácio espessura-dimensão do VE a cinco anos, mas apenas em crianças do sexo feminino<sup>39</sup>. Mais recentemente, foram reportados três casos de adultos que realizavam tratamento antineoplásico para o cancro da mama em combinação com dexrazoxane e que desenvolveram leucemia mieloide aguda. No entanto, dois estudos comparativos, placebo *versus* dexrazoxane, em crianças com LLA seguidas durante cinco e dez anos, não revelaram diferenças na incidência de malignidade secundária<sup>40,41</sup>. Apesar disso, e tendo por base os efeitos adversos detetados, a FDA e a *European Medicines Agency* restringiram o uso de dexrazoxane a adultos do sexo feminino, com cancro da mama metastático, tratados com doses cumulativas de doxorubicina superiores a  $300 \text{ mg/m}^2$  e que beneficiariam de tratamento adicional com antraciclina<sup>42</sup>.

## Bloqueadores-beta

A cardioproteção conferida pelos bloqueadores-beta (BB) sobre a toxicidade da quimioterapia parece advir do seu efeito antioxidante e das suas propriedades antiapoptóticas, sendo um exemplo de destaque o carvedilol<sup>43</sup>. Este fármaco tem mostrado resultados promissores na diminuição da incidência de cardiomiopatia induzida por antraciclina,

**Tabela 8** Ensaios clínicos em curso

Autor (referências)	Tipo de estudo	Doença	Quimioterápico	Intervenção	Número	Período de seguimento	Dados preliminares	Data prevista de conclusão
Mavrudis D ClinicalTrials.gov NCT01120171	Distribuição aleatória fase 2	Ca mama	Antraciclina	Ciclofosfamida <i>versus</i> doxorubicina lipossomal encapsulada	48	4 anos	TC e RM	Maio 2015
Campbell k ClinicalTrials.gov NCT02006979	Cego fase 2	Ca mama	Antraciclina	Prática de exercício físico agudo 24 h antes da infusão de antraciclina	24	1 ano	<i>Global longitudinal strain</i>	Dezembro 2015
Cipolla C ClinicalTrials.gov NCT01968200	Distribuição aleatória fase 3	Cancro	Antraciclina	Enalapril após aparecimento de lesão cardíaca <i>versus</i> enalapril concomitante à quimioterapia	268	Até um ano após o término tratamento antineoplásico	Níveis de troponinas cardíacas	Julho 2016
Virani S ClinicalTrials.gov NCT01708798	Duplamente cego fase 2, 3	Ca mama	Antraciclina	Eplerenona <i>versus</i> placebo	78	6 meses	FDVE	Maio 2015
Bocchi E ClinicalTrials.gov NCT01724450	Duplamente cego fase 3	Ca mama	Antraciclina	Carvedilol <i>versus</i> placebo	200	2 anos	DSVE (10% redução FEVE)	Outubro 2016
Livi L ClinicalTrials.gov NCT02236806	Cego fase 3	Ca mama	Antraciclina e Trastuzumab	Bisoprolol <i>versus</i> ramipril Bisoprolol <i>versus</i> placebo Ramipril <i>versus</i> placebo	480	1 ano	FEVE	Novembro 2017
Smith K ClinicalTrials.gov NCT02096588	Distribuição aleatória fase 2	Ca mama	Antraciclina	Sinvastatina	90	5 anos	<i>Global longitudinal strain</i>	Abril 2021

Ca: cancro; DSVE: disfunção sistólica ventricular esquerda; FDVE: função diastólica do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada.

preservando a função sistólica e diastólica. Em crianças, o carvedilol limitou a elevação da troponina I e aumentou, quer a fração de encurtamento quer o pico sistólico de *strain rate* global<sup>44</sup>. Segundo alguns estudos, os BB e os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), dos quais falaremos de seguida, poderiam prevenir a remodelação verificada na IC através da redução da resposta adrenérgica<sup>45,46</sup>. Contudo, não foram observados efeitos cardioprotectores, quer no tratamento com metoprolol quer no tratamento com enalapril<sup>47</sup>.

### Inibidores da enzima de conversão da angiotensina e antagonistas do recetor da angiotensina

Os IECA e os antagonistas do recetor da angiotensina (ARA) têm mostrado propriedades cardioprotetoras, através de mecanismos potenciais, como a redução do *stress* oxidativo, a limitação da remodelação do ventrículo esquerdo (VE) e a diminuição da apoptose<sup>48</sup>. Em crianças, e quando administrado por pelo menos dois anos após o término do regime antineoplásico, o enalapril não demonstrou benefícios na limitação do *stress* telessistólico da parede ventricular esquerda, nem na diminuição da fração de encurtamento em crianças com DSVE provocada por antraciclina<sup>49</sup>. Contrariamente, em adultos tratados com altas doses de antraciclina, este fármaco revelou eficácia na prevenção da IC e na prevenção do declínio de parâmetros de avaliação da função cardíaca como a FEVE<sup>50</sup>. Estudos em ratos *knock-out* para o gene do recetor tipo I da angiotensina tipo II evidenciaram que a doxorubicina não provoca cardiotoxicidade neste animais e que a administração de ARA em ratos pode prevenir a cardiomiopatia induzida pela daunorubicina<sup>48</sup>. Apesar de só serem conhecidos dois estudos aleatorizados abordando a função dos ARA, foi demonstrado que o valsartan é capaz de prevenir o prolongamento agudo do intervalo QT corrigido, a dilatação diastólica do VE e a elevação do BNP, durante uma semana de quimioterapia, embora sem efeitos na FEVE<sup>51</sup> e que o telmisartan é capaz de prevenir a diminuição do pico de *strain rate* durante a administração de altas doses de antraciclina<sup>52</sup>. No entanto, são necessários mais estudos, com tempo de seguimento superior, para que essa eficácia seja comprovada.

### Estatinas

As estatinas têm mostrado propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias<sup>53</sup>. Estudos em modelos animais revelaram que a fluvastatina é capaz de atenuar o efeito cardiotoxígeno induzido pelas antraciclina, reduzindo o *stress* oxidativo, aumentando a expressão da enzima antioxidante mitocondrial superóxido dismutase 2, contribuindo, assim, para menor inflamação cardíaca<sup>53</sup>. Num ensaio clínico, onde foi avaliada a eficácia do tratamento contínuo com estatinas em doentes com cancro da mama, em tratamento com antraciclina, verificou-se que a incidência de IC era inferior com o uso desses fármacos<sup>54</sup>. Noutro estudo efetuado em doentes com FEVE previamente normal, que foram submetidos a tratamento antineoplásico com antraciclina, observou-se, após seis meses, que a FEVE se mantinha inalterada nos

doentes tratados com atorvastatina, em comparação com redução de 8% no grupo controlo<sup>55</sup>.

Deve, e como ideia final, ser salientado que a evidência da eficácia da prevenção farmacológica é, atualmente, ainda pouco consistente, pelo que a principal estratégia preventiva continua a residir na adequada avaliação prévia dos doentes e na monitorização, seleção e adaptação da dose da terapêutica antioncológica.

### Tratamento de insuficiência cardíaca

Após o desenvolvimento de sinais ou sintomas de IC ou da diminuição da FEVE, decorrentes da cardiotoxicidade, o tratamento deve ser feito com base nas *guidelines* das sociedades científicas<sup>56</sup>. Apesar da seleção do tratamento a ser aplicado nestas circunstâncias ser importante, um estudo demonstrou que o fator preponderante no sucesso diz respeito ao intervalo de tempo decorrido entre o tratamento antineoplásico e o início da instituição da terapêutica para a IC, uma vez que, se este intervalo for superior a seis meses, parece não se verificar recuperação completa da FEVE<sup>57</sup>.

### Perspetivas futuras

Encontram-se, atualmente, em curso diversos estudos com o objetivo de avaliar o grau de proteção conferido por determinadas estratégias terapêuticas, farmacológicas ou não, na prevenção da toxicidade induzida por antraciclina (Tabela 8). Será necessário, no entanto, um período de alguns anos para que sejam conhecidos os respetivos resultados. Torna-se, ainda, premente a criação de *guidelines*, cientificamente reconhecidas, que orientem na avaliação e monitorização clínica destes doentes.

### Conclusão

O aumento da sobrevivência dos doentes submetidos a tratamentos antineoplásicos e o conseqüente incremento da incidência de cardiotoxicidade induzida pelas antraciclina estimulam a necessidade de investigar e comprovar os exatos mecanismos que levam a efeitos adversos verificados a nível cardíaco, para que estes sejam evitados. A investigação adicional permitirá que planos de prevenção, específicos e validados, sejam estabelecidos.

### Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

### Bibliografia

1. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3:e442.
2. Lancellotti P, Anker SD, Donal E, et al. EACVI/HFA Cardiac Oncology Toxicity Registry in breast cancer patients: rationale, study design, and methodology (EACVI/HFACOT Registry) - EURObservational Research Program of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;16:466-70.
3. Albini 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.

4. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:517.
5. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27:911–39.
6. Saidi A, Alharethi R. Management of chemotherapy induced cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rev*. 2011;7:245–9.
7. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:982–91.
8. Truong J, Yan AT, Cramarossa G, et al. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: detection, prevention, and management. *Can J Cardiol*. 2014;30:869–78.
9. Haq MM, Legha SS, Choksi J, et al. Doxorubicin-induced congestive heart failure in adults. *Cancer*. 1985;56:1361–5.
10. Ewer MS, Ali MK, Gibbs HR, et al. Cardiac diastolic function in pediatric patients receiving doxorubicin. *Acta Oncol*. 1994;33:645–9.
11. Marchandise B, Schroeder E, Bosly A, et al. Early detection of doxorubicin cardiotoxicity: interest of Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling dynamics. *Am Heart J*. 1989;118:92–8.
12. 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.
13. Schwartz RG, Jain D, Storozynsky E. Traditional and novel methods to assess and prevent chemotherapy-related cardiac dysfunction noninvasively. *J Nucl Cardiol*. 2013;20:443–64.
14. Lombard JM, Paterson R. Early detection of treatment induced cardiac toxicity - can we do better? *Asia Pac J Clin Oncol*. 2013;9:97–8.
15. Scott JM, Khakoo A, Mackey JR, et al. Modulation of anthracycline-induced cardiotoxicity by aerobic exercise in breast cancer: current evidence and underlying mechanisms. *Circulation*. 2011;124:642–50.
16. Chicco AJ, Hydock DS, Schneider CM, et al. Low-intensity exercise training during doxorubicin treatment protects against cardiotoxicity. *J Appl Physiol* (1985). 2006;100:519–27.
17. Courneya KS, Mackey JR, Bell GJ, et al. Randomized controlled trial of exercise training in postmenopausal breast cancer survivors: cardiopulmonary and quality of life outcomes. *J Clin Oncol*. 2003;21:1660–8.
18. Jones LW, Eves ND, Haykowsky M, et al. Exercise intolerance in cancer and the role of exercise therapy to reverse dysfunction. *Lancet Oncol*. 2009;10:598–605.
19. Strevel EL, Ing DJ, Siu LL. Molecularly targeted oncology therapeutics and prolongation of the QT interval. *J Clin Oncol*. 2007;25:3362–71.
20. Becker TK, Yeung SCJ. Drug-induced QT interval prolongation in cancer patients. *Oncol Rev*. 2010;4:223–32.
21. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23 SUPPL. 7:vii155–66.
22. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97:2869–79.
23. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*. 2004;109:3122–31.
24. Adão R, de Keulenaer G, Leite-Moreira A, et al. Cardiotoxicity associated with cancer therapy: pathophysiology and prevention strategies. *Rev Port Cardiol*. 2013;32:395–409.
25. Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med*. 1982;96:133–9.
26. Lipshultz SE, Miller TL, Lipsitz SR, et al. Continuous versus bolus infusion of doxorubicin in children with ALL: Long-term cardiac outcomes. *Pediatrics*. 2012;130:1003–11.
27. Valdivieso M, Burgess MA, Ewer MS, et al. Increased therapeutic index of weekly doxorubicin in the therapy of non-small cell lung cancer: a prospective, randomized study. *J Clin Oncol*. 1984;2:207–14.
28. Pacciarini MA, Barbieri B, Colombo T, et al. Distribution and anti-tumor activity of adriamycin given in a high-dose and a repeated low-dose schedule to mice. *Cancer Treat Rep*. 1978;62:791–800.
29. Van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, et al. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(6):CD003917, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003917.pub4>.
30. Hamed S, Barshack I, Luboshits G, et al. Erythropoietin improves myocardial performance in doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2006;27:1876–83.
31. Muggia FM. Clinical efficacy and prospects for use of pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of ovarian and breast cancers. *Drugs*. 1997;54 Suppl 4:22–9.
32. Van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, et al. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3):CD005006, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005006.pub3>.
33. U.S. Food and Drug Administration. Drug safety and availability. FDA statement on DOXIL® (doxorubicin HCl liposome injection) for intravenous infusion [citado 27 Jan 2015]. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/050718s043lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/050718s043lbl.pdf)
34. Hensley ML, Schuchter LM, Lindley C, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants. *J Clin Oncol*. 1999;17:3333–55.
35. Martin E, Thougard AV, Grauslund M, et al. Evaluation of the topoisomerase II-inactive bisdioxopiperazine ICRF-161 as a protectant against doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Toxicology*. 2009;255:72–9.
36. Hasinoff BB, Patel D, Wu X. The oral iron chelator ICL670A (deferriroxo) does not protect myocytes against doxorubicin. *Free Radic Biol Med*. 2003;35:1469–79.
37. Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP, et al. Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res*. 2007;67:8839–46.
38. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2004;351:145–53.
39. Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, et al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:950–61.
40. Salzer WL, Devidas M, Carroll WL, et al. Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984-2001: a report from the children's oncology group. *Leukemia*. 2010;24:355–70.
41. Vrooman LM, Neuberger DS, Stevenson KE, et al. The low incidence of secondary acute myelogenous leukaemia in children

- and adolescents treated with dexrazoxane for acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium. *Eur J Cancer*. 2011;47:1373–9.
42. FDA Statement on Dexrazoxane 2011 [citado 28 Feb 2015]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm263729.htm>
  43. Spallarossa P, Garibaldi S, Altieri P, et al. Carvedilol prevents doxorubicin-induced free radical release and apoptosis in cardiomyocytes in vitro. *J Mol Cell Cardiol*. 2004;37:837–46.
  44. El-Shitany NA, Tolba OA, El-Shanshory MR, et al. Protective effect of carvedilol on adriamycin-induced left ventricular dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Card Fail*. 2012;18:607–13.
  45. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *J Am Med Assoc*. 1995;273:1450–6.
  46. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: The metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *J Am Med Assoc*. 2000;283:1295–302.
  47. Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, et al. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: a prospective, parallel-group, randomized, controlled study with 36-month follow-up. *Am J Hematol*. 2010;85:894–6.
  48. Toko H, Oka T, Zou Y, et al. Angiotensin II type 1a receptor mediates doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Hypertens Res*. 2002;25:597–603.
  49. Silber JH, Cnaan A, Clark BJ, et al. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *J Clin Oncol*. 2004;22:820–8.
  50. 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.
  51. Nakamae H, Tsumura K, Terada Y, et al. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer*. 2005;104:2492–8.
  52. Cadeddu C, Piras A, Mantovani G, et al. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment. *Am Heart J*. 2010;160(487):e1–7.
  53. Riad A, Bien S, Westermann D, et al. Pretreatment with statin attenuates the cardiotoxicity of Doxorubicin in mice. *Cancer Res*. 2009;69:695–9.
  54. Seicean S, Seicean A, Plana JC, et al. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2384–90.
  55. Acar Z, Kale A, Turgut M, et al. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:988–9.
  56. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2010;21 SUPPL. 5:v277–82.
  57. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy. Clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:213–20.
  58. Liu LF, Wang JC. Supercoiling of the DNA template during transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84:7024–7.
  59. Machado V, Cabral A, Monteiro P, et al. Carvedilol as a protector against the cardiotoxicity induced by anthracyclines (doxorubicin). *Rev Port Cardiol*. 2008;27:1277–96.
  60. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 2002;20:1215–21.
  61. Kongbundansuk S, Hundley WG. Noninvasive imaging of cardiovascular injury related to the treatment of cancer. *J Am Coll Cardiol Img*. 2014;7:824–38.
  62. Takigiku K, Takeuchi M, Izumi C, et al. Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) study. *Circ J*. 2012;76:2623–32.