

Antagonistas do Sistema Renina-Angiotensina e Betabloqueadores na Prevenção da Cardiotoxicidade por Antraciclinas: Revisão Sistemática e Metanálise

Renin-angiotensin System Antagonists and Beta-blockers in Prevention of Anthracycline Cardiotoxicity: a Systematic Review and Meta-analysis

Monica Samuel Avila,¹  Suellen Rodrigues Rangel Siqueira,¹ Lucas Waldeck,¹ Silvia Moreira Ayub-Ferreira,¹ Richard Takx,² Marcio Sommer Bittencourt,³ Edimar Alcides Bocchi¹

Departamento de Insuficiência Cardíaca – Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Departamento de Radiologia – University Medical Center Utrecht,² Utrecht – Holanda

Centro de Pesquisas Clínicas e Epidemiológicas – Hospital Universitário – Universidade de São Paulo,³ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: As evidências que embasam o uso de inibidores do sistema-renina-angiotensina aldosterona (SRAA) e betabloqueadores para prevenção de cardiomiopatia induzida por antraciclinas são controversas.

Objetivo: Realizamos uma metanálise para avaliar a eficácia desses medicamentos na prevenção da cardiotoxicidade.

Métodos: A metanálise incluiu estudos prospectivos e randomizados com adultos submetidos à quimioterapia com antraciclina e comparou o uso de terapias SRAA ou betabloqueadores versus placebo com seguimento de 6 a 18 meses. O desfecho primário foi alteração da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) durante a quimioterapia. Os desfechos secundários foram: a incidência de insuficiência cardíaca, mortalidade por todas as causas e alterações na medida do diâmetro diastólico final. A avaliação da heterogeneidade foi realizada por estratificação e meta-regressão. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$.

Resultados: A busca resultou em 17 estudos, totalizando 1.530 pacientes. A variação (delta) da FEVE foi avaliada em 14 estudos. A terapia neuro-hormonal foi associada a um menor delta na FEVE pré-terapia versus pós-terapia (diferença média ponderada 4,42 [intervalo de confiança de 95% 2,3 a 6,6]) e maior FEVE final ($p < 0,001$). O tratamento resultou em menor incidência de insuficiência cardíaca (risk ratio 0,45 [intervalo de confiança de 95% 0,3 a 0,7]). Não houve efeito na mortalidade ($p = 0,3$). Para a análise da FEVE, foi documentada heterogeneidade substancial, não explicada pelas variáveis exploradas no estudo.

Conclusão: O uso de inibidores do SRAA e betabloqueadores para prevenção da cardiotoxicidade induzida por antraciclinas foi associado a redução menos pronunciada da FEVE, maior FEVE final e menor incidência de insuficiência cardíaca. Não foram observadas alterações na mortalidade. (CRD PROSPERO 42019133615)

Palavras-chave: Tratamento farmacológico; Insuficiência Cardíaca; Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina; Antagonistas de Receptores de Mineralocorticoides; Antraciclinas.

Abstract

Background: The evidence supporting the use of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors and beta-blockers for the prevention of anthracycline-induced cardiomyopathy is controversial.

Objective: We performed a meta-analysis to assess the effectiveness of these drugs in preventing cardiotoxicity.

Methods: The meta-analysis included prospective, randomized studies in adults receiving anthracycline chemotherapy and compared the use of RAAS inhibitors or beta-blockers versus placebo with a follow-up of 6 to 18 months. The primary outcome was change in left ventricular ejection fraction (LVEF) during chemotherapy. Secondary outcomes were the incidence of heart failure, all-cause mortality, and changes in end-diastolic measurement. Heterogeneity was assessed by stratification and meta-regression. A significance level of $p < 0.05$ was adopted.

Correspondência: Monica Samuel Avila •

Rua Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-900, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: mo_avila@hotmail.com

Artigo recebido em 26/04/2022, revisado em 23/01/2023, aceito em 15/02/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220298>

Results: The search resulted in 17 studies, totaling 1,530 patients. The variation (delta) in LVEF was evaluated in 14 studies. Neurohormonal therapy was associated with a lower delta in pre- versus post-therapy LVEF (weighted mean difference 4.42 [95% confidence interval 2.3 to 6.6]) and higher final LVEF ($p < 0.001$). Treatment resulted in a lower incidence of heart failure (risk ratio 0.45 [95% confidence interval 0.3 to 0.7]). There was no effect on mortality ($p = 0.3$). For analysis of LVEF, substantial heterogeneity was documented, which was not explained by the variables explored in the study.

Conclusion: The use of RAAS inhibitors and beta-blockers to prevent anthracycline-induced cardiotoxicity was associated with less pronounced reduction in LVEF, higher final LVEF, and lower incidence of heart failure. No changes in mortality were observed. (CRD PROSPERO 42019133615)

Keywords: Drug Therapy; Heart Failure; Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors; Mineralocorticoid; Receptor Antagonists Anthracyclines.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Figura Central: Antagonistas do Sistema Renina-Angiotensina e Betabloqueadores na Prevenção da Cardiotoxicidade por Antraciclina: Revisão Sistemática e Metanálise

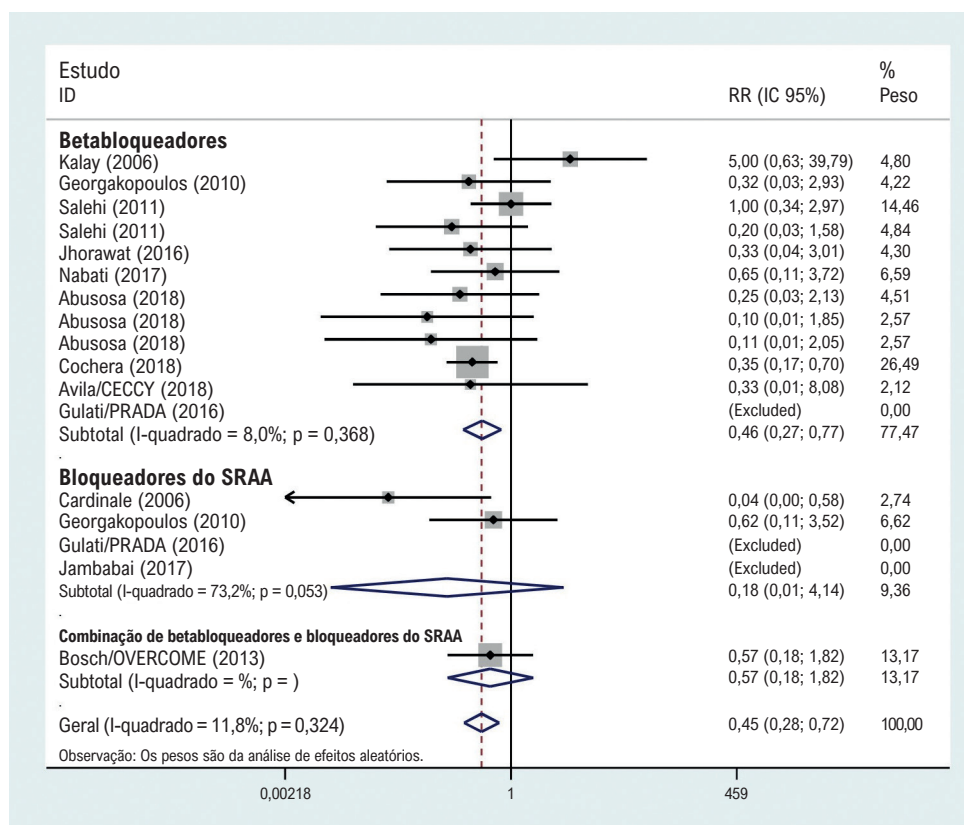


Figura refeita, verificar.

Arq Bras Cardiol. 2023; 120(5);e20220298

Impacto dos medicamentos cardioprotetores na fração de ejeção do ventrículo esquerdo. IC: intervalo de confiança; RR: risk ratio; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Introdução

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo.¹ A incidência de sobrevida em pacientes com câncer melhorou nos últimos anos, principalmente devido ao sucesso do tratamento quimioterápico.² No entanto, o prognóstico desses pacientes permanece limitado devido às complicações do tratamento, como a cardiotoxicidade das antraciclina, resultando em insuficiência cardíaca.³

Várias estratégias para a prevenção primária da cardiotoxicidade induzida por antraciclina têm sido propostas.

A prevenção envolve abordagens que minimizam a exposição da droga, resultando em menor risco de cardiotoxicidade potencial e na decisão de iniciar drogas cardioprotetoras. O uso de drogas cardiovasculares, como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueador do receptor de angiotensina (BRA), antagonista do receptor de mineralocorticoide (ARM) e betabloqueadores é baseado em poucos ensaios clínicos com resultados controversos. O uso de tratamento preventivo com IECA, BRA, ARM ou terapia com betabloqueadores em pacientes em quimioterapia com

antraciclínas com baixo risco cardiovascular basal permanece incerto, e nenhuma recomendação pode ser feita atualmente.⁴

Existem poucas metanálises publicadas avaliando terapias com antagonistas neuro-hormonais na prevenção da cardiotoxicidade. Alguns estudos incluíram populações pediátricas^{5,6} e outras intervenções como estatinas, dexrazoxano ou N-acetilcisteína,⁷⁻¹⁰ enquanto outros estudos incluíram apenas betabloqueadores¹¹⁻¹⁵ ou apenas antagonistas do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).^{16,17} Recentemente, Vaduganathan et al. publicaram uma metanálise avaliando IECA, BRA, ARM e betabloqueadores na prevenção da cardiotoxicidade relacionada à quimioterapia, incluindo antraciclina e trastuzumabe.¹⁸ Conforme estabelecido, os mecanismos cardiotoxicos das antraciclínas e terapias anti-HER2 são distintos, o que poderia ser um fator de confusão para o real impacto da prevenção da cardiotoxicidade por antagonistas neuro-hormonais.

Diante de evidências controversas que apoiam o uso de inibidores do sistema da angiotensina e betabloqueadores apenas para prevenção primária da cardiotoxicidade induzida por antraciclínas, realizamos uma revisão sistemática e metanálise para avaliar a eficácia desses agentes como drogas profiláticas para início precoce de cardiotoxicidade.

Métodos

Busca da literatura

Seguimos a declaração Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), e a lista de verificação PRISMA é apresentada no Material Suplementar.¹⁹ Nosso protocolo de estudo pré-especificado foi registrado no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO CRD 42019133615). Pesquisamos sistematicamente PubMed, EMBASE, ClinicalTrials.Gov e Cochrane Central Register of Controlled Trials para ensaios controlados randomizados de drogas cardioprotetoras, como betabloqueadores, IECA, BRA e ARM, em pacientes sob quimioterapia com antraciclina para avaliar a eficácia desses medicamentos na prevenção da cardiotoxicidade. A lista de termos utilizados na busca é apresentada no Material Suplementar. Limitamos a busca a artigos em inglês. Além disso, pesquisamos as referências de todos os artigos identificados. Incluímos todos os ensaios controlados randomizados usando medicamentos cardioprotetores no braço ativo (IECA, betabloqueador, BRA ou ARM) comparados com placebo ou tratamento usual, com seguimento de 6 a 18 meses, que relataram a função cardíaca avaliada por ecocardiograma ou ressonância magnética cardíaca, diâmetros cardíacos e/ou desfechos clínicos (morte, insuficiência cardíaca). Excluímos resumos, estudos com períodos de seguimento mais curtos, população pediátrica, estudos sem braço controle e estudos não randomizados. Nenhum paciente foi incluído, e todos os dados do estudo são anônimos; portanto, não foi necessária aprovação do comitê de ética ou conselho de revisão institucional.

Extração de dados e desfechos

Dois investigadores (M.S.A. e S.R.R.S.) extraíram dados de forma independente usando um formulário padronizado, incluindo características do estudo (desenho, critérios de inclusão e exclusão), características da intervenção (medicamento cardioprotetor), características do paciente (idade, sexo, fatores de risco cardíaco, malignidade) e desfechos. Para os desfechos, definimos a priori o desfecho primário de alteração (delta) na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) desde a linha de base até o final do estudo. Desfechos secundários definidos a priori incluíram mortes por todas as causas, insuficiência cardíaca e alterações (delta) na medição do diâmetro diastólico final por ecocardiografia.

Síntese de dados

Realizamos uma síntese narrativa dos achados dos estudos incluídos, que compreendia descrição do tipo de tratamento, características da população, desfechos e conteúdo da intervenção. Fornecemos resumos dos efeitos da intervenção para cada estudo, calculando as *odds ratios* para resultados dicotômicos e diferenças médias ponderadas para os desfechos contínuos. Para estudos que não relataram as diferenças longitudinais nas mudanças dos parâmetros ecocardiográficos ao longo do tempo, usamos as diferenças relatadas com desvios-padrão, erros-padrão ou intervalos de confiança. Para os estudos que não relataram nenhuma das medidas de dispersão para a alteração (delta), os erros-padrão foram derivados do desvio-padrão das pré- e pós-medidas, inserindo os valores das correlações entre o pré-teste e o pós-teste, com base na correlação derivada de outros estudos nos quais tivemos acesso a dados individuais do nível do paciente para derivar os coeficientes. A descrição dos resultados dos ensaios e os critérios de inclusão/exclusão estão detalhados no Material Suplementar.

Estratificação e análise de sensibilidade

Imaginamos que um grande número de estudos com diferentes desfechos e intervenções pudesse resultar em uma alta heterogeneidade, assim, realizamos todas as análises usando modelos de efeitos aleatórios. Além disso, quando a heterogeneidade medida pelo teste χ^2 e o I^2 era superior a 50%, indicando heterogeneidade substancial, realizávamos análises adicionais de acordo com a qualidade do estudo, data do estudo, tipo de medicamento usado para tratamento, dose de antraciclina e características dos pacientes incluídos no estudo. Esta análise foi realizada usando metanálises estratificadas para preditores categóricos e meta-regressão para preditores contínuos. Também avaliamos evidências de vies de publicação usando gráficos de funil. A análise estatística foi realizada no Stata 17.0 (StataCorp, Estados Unidos), e o nível de significância foi definido como $p < 0,05$.

Avaliação de qualidade

Dois investigadores (M.S.A. e S.R.R.S.) avaliaram independentemente a qualidade dos estudos usando a ferramenta da Cochrane Collaboration para avaliar o risco de vies em ensaios randomizados.²⁰ As discordâncias foram resolvidas por consenso.

Qualidade dos ensaios

Dois investigadores (M.S.A. e S.R.R.S.) avaliaram a qualidade dos estudos usando a Ferramenta de Risco de Viés Cochrane. Em particular, a avaliação considerou: geração de sequência aleatória, ocultação de alocação, ocultação de participantes e da equipe, ocultação de desfecho e avaliação, avaliação de dados e outros vieses. A qualidade do estudo é detalhada no Material Suplementar.

Resultados

A busca sistemática resultou em 355 artigos potencialmente relevantes. Após a remoção dos ensaios que não atendiam aos critérios de inclusão, com período de seguimento inferior a 6 meses, ensaios não randomizados, sem controle com placebo e população pediátrica, foram incluídos 17 ensaios na análise. O diagrama para a seleção dos estudos é mostrado na Figura 1. Os estudos incluídos de 2006 a 2018 com 1.530 pacientes tiveram critérios de inclusão semelhantes, exceto pelo tipo de câncer, embora o câncer de mama tenha sido a doença mais frequente. As características dos estudos incluídos e os dados demográficos basais dos pacientes estão presentes na Tabela 1. Sete estudos eram duplo-cegos, enquanto 3 eram simples-cegos e 7 não eram cegos. O seguimento foi de 6 meses em 13 ensaios clínicos e de 12 meses em 3 ensaios. Dez dos estudos testaram a influência de betabloqueadores (carvedilol, metoprolol ou nebivolol); dois testaram IECA (enalapril); um testou BRA (telmisartan ou candesartan); um avaliou o antagonismo da aldosterona (espironolactona); dois analisaram a associação de IECA e betabloqueador, e um testou a associação de BRA e betabloqueador.

Todos os 17 estudos avaliaram a função ventricular esquerda, e 10 estudos analisaram o diâmetro diastólico

final do ventrículo esquerdo (DDFVE) para a detecção de cardiotoxicidade por ecocardiografia. A doxorubicina foi a quimioterapia com antraciclina mais frequentemente incluída nos ensaios, e a dose cumulativa mediana (faixa interquartil) foi de 241 (240 a 369) mg/m² no grupo placebo e 286 (254,2 a 383) no grupo dos medicamentos cardioprotetores.

Alteração absoluta na fração de ejeção do ventrículo esquerdo

Catorze estudos analisaram o delta da fração de ejeção. Os valores de FEVE e DDVE desde a linha de base até o final dos estudos estão resumidos na Tabela 2. Os resultados agrupados mostraram que os pacientes que receberam betabloqueadores e bloqueadores do SRAA apresentaram alterações menos acentuadas na FEVE do que o grupo controle (diferença média ponderada do delta da FEVE: 4,42; intervalo de confiança de 95% 2,27 a 6,57; p = 0,0001; Figura Central). No entanto, foi observada heterogeneidade significativa, mesmo após a estratificação por medicamento usado no tratamento (I² = 92,7%), embora os tamanhos de efeito fossem comparáveis para todos os medicamentos. Metarregressões adicionais usando idade, dose cumulativa de antraciclina ou ano do estudo não foram capazes de identificar qualquer fator associado à heterogeneidade.

Insuficiência cardíaca e mortalidade

Doze estudos relataram a influência de drogas neuro-hormonais e betabloqueadores na incidência de insuficiência cardíaca e onze na morte. No entanto, após agrupar os resultados dos doze estudos, a presença de medicamentos cardioprotetores foi associada a menos sintomas de

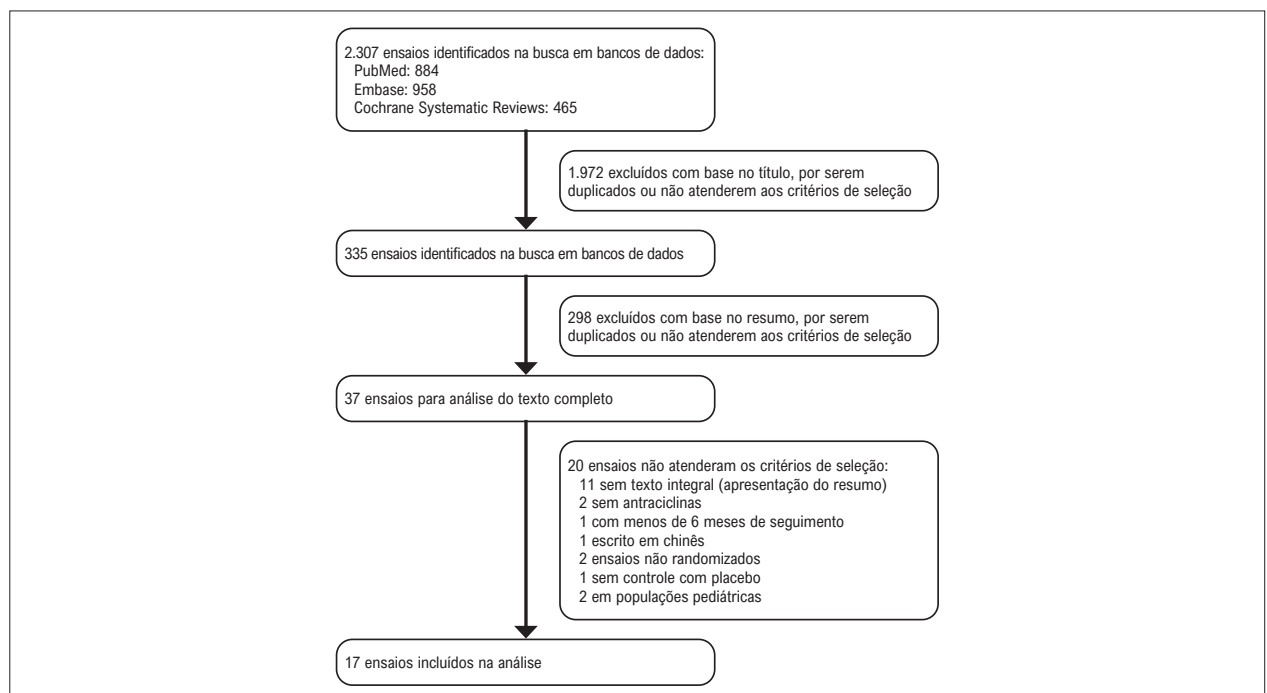


Figura 1 – Processo de seleção dos ensaios para a revisão sistemática.

Tabela 1 – Características basais dos estudos randomizados. Estudos que utilizaram mais de um medicamento cardioprotetor foram desmembrados para melhor análise. Todos os estudos adotaram significância estatística de 5%

Estudo	Ano	MCPT	FEM, CTL n°	FEM, MED n°	Idade, CTL (anos)+	Idade, MED (anos)+	Ptis, CTL n°	Ptis, CTL n°	Malignidade		ANT	HPTN, cit n° (%)	DM, cit n° (%)	DM, MED n° (%)	HLP, CTL n° (%)	HLP, MED n° (%)	Fumante, CTL n° (%)	Fumante, MED n° (%)	Radiação, CTL n° (%)	Radiação, MED n° (%)	Seguimento (meses)
									LIN, CM	DOX, EPI											
Kalay ²¹	2006	CVDL	21	22	49	46,8	25	25	LIN, CM	DOX, EPI	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0	6
Cardinale ²²	2006	ENLP	39	33	44	47	58	56	LA, CM, SE, LH, MLM, LNH	EPI, IDA, DAU	4 (7)	3 (5)	1 (2)	2 (3)	2 (4)	NA	NA	18 (31)	19 (34)	12	
Georgakopoulos ²⁶	2010	MTPL	19	20	49,1	51	40	42	LH, LNH	DOX	6 (15)	10 (24)	6 (15)	10 (24)	14 (33)	16 (40)	17 (40)	9 (23)	8 (19)	12	
Georgakopoulos	2010	ENLP	19	21	49,1	47,4	40	43	LH, LNH	DOX	6 (15)	14 (33)	6 (15)	10 (25)	11 (26)	16 (40)	20 (46)	9 (23)	9 (21)	12	
Salehi ²⁷	2011	CVDL*	14	32	43,5	43,5	22	44	LIN, CM	DOX, EPI	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0	4	
Dessi ²⁸	2011	TMST	18	19	53	52,9	24	25	LNH, CM, outras	EPI	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	0	0	12
Kaya ²⁹	2013	NBVL	18	27	50,5	51,4	18	27	CM	DOX, EPI	4 (22)	6 (22)	2 (11)	2 (7)	NA	NA	NA	NA	5 (28)	7 (26)	6
Bosch/ OVERCOME ³⁰	2013	ENLP, CVDL	21	18	50,9	49,7	45	45	LA, LH, LNH	IDA, DAU	8 (18)	6 (13)	3 (7)	1 (2)	3 (7)	4 (9)	13 (29)	4 (9)	4 (9)	12 (27)	6
Eitok ³¹	2014	CVDL	40	40	52,9	54,3	40	40	CM	DOX	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6
Akpek ³²	2014	ESPL	40	43	50,6	50	40	43	CM	DOX, EPI	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6
Gulati/PRADA ²³	2016	CDST, MTPL	32	32	50,8	50	32	32	CM	EPI	0	1 (3)	0	0	NA	NA	7 (22)	6 (20)	23 (72)	18 (60)	6
Gulati/PRADA	2016	CDST	32	33	50,8	51,7	32	33	CM	EPI	0	5 (16)	0	1 (3)	NA	NA	7 (22)	7 (22)	23 (72)	19 (60)	6
Gulati/PRADA	2016	MTPL	32	32	50,8	50,5	32	32	CM	EPI	0	2 (6)	0	1 (3)	NA	NA	7 (22)	5 (16)	23 (72)	22 (69)	6
Jhorawat ³³	2016	CVDL	9	4	38,7	43,89	27	27	LNH, LH, LA	DOX	NA	NA	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6

Artigo Original

Tabela 2 – Alterações da FEVE e DDFVE. Estudos que utilizaram mais de um medicamento cardioprotetor foram desmembrados para melhor análise

Estudo	Ano	DCANT, CTL (mg/m ²)	DCANT, MED (mg/m ²)	FEVE basal, CTL (%)	FEVE basal, MED (%)	FEVE final do estudo, CTL (%)	FEVE final do estudo, MED (%)	DDFVE basal, CTL (mm)	DDFVE basal, MED (mm)	DDFVE final do estudo, CTL (mm)	DDFVE final do estudo, MED (mm)
Kalay ²¹	2006	513,6	525,3	69,7 ± 7,3	70,6 ± 8	52,3 ± 14	69,7 ± 6	45,6 ± 5	47,6 ± 5,6	50,9 ± 5,6	47,4 ± 3,7
Cardinale ²²	2006	338 ± 167	332 ± 191	62,8 ± 3,4	61,9 ± 2,9	51,9 ± 7,9	61,3 ± 3,9	NA	NA	NA	NA
Georgakopoulos ²⁶	2010	386,4 ± 5,7	387,5 ± 6,8	67,6 ± 7,1	65,7 ± 5	66,6 ± 6,7	63,3 ± 7,4	48 ± 6	47 ± 5	48 ± 5	49 ± 4
Georgakopoulos	2010	386,4 ± 5,7	373,1 ± 6,3	67,6 ± 7,1	65,2 ± 7,1	66,6 ± 6,7	63,9 ± 7,5	48 ± 6	49 ± 4	48 ± 5	50 ± 5
Salehi ²⁷ Carvedilol 12.5 mg	2011	540,2 ± 31,1	531,5 ± 29,9	58,56 ± 3,62	60,5 ± 5,07	53,9 ± 3,8	53,1 ± 7,76	41,3 ± 0,6	41,7 ± 0,39	45,6 ± 0,57	45 ± 0,46
Salehi Carvedilol 25 mg	2011	540,2 ± 31,1	521,14 ± 38,97	58,56 ± 3,62	61 ± 7,06	53,9 ± 3,8	56,8 ± 6,2	41,3 ± 0,6	39,3 ± 0,34	45,6 ± 0,57	40,9 ± 0,37
Dessi ²⁸	2011	400	400	66 ± 5	66 ± 7	65 ± 7	68 ± 4	NA	NA	NA	NA
Kaya ²⁹	2013	235 ± 48	527 ± 29	66,6 ± 5	65,6 ± 4,8	57,5 ± 5,6	66,6 ± 5,5	47,2 ± 3,8	47 ± 4,4	52 ± 4,6	47,1 ± 4
Bosch Overcome ³⁰	2013	241 ± 162	290 ± 189	62,59 ± 5,38	61,67 ± 5,11	59 ± 6	62 ± 5	NA	NA	NA	NA
Elitok ³¹	2014	523,3	535,6	65 ± 4,5	66 ± 6,1	63,3 ± 4,8	64,1 ± 5,1	44,3 ± 3,1	45 ± 14,2	44,1 ± 4,1	44,6 ± 3,2
Akpek ³²	2014	394,2	430,2	67,7 ± 6,3	67 ± 6,1	53,6 ± 6,8	65,7 ± 7,4	46 ± 5	46 ± 4	52 ± 4	49 ± 4
Gulati PRADA ²³ candesartam +metoprolol	2016	301,3 ± 75,57	297,3 ± 72,5	63,6 ± 4,1	62,2 ± 4,4	60,3	61,1	NA	NA	NA	NA
Gulati PRADA candesartan	2016	301,3 ± 71,57	297,5 ± 71,8	63,6 ± 4,1	62,3 ± 5,3	60,3	61,63	NA	NA	NA	NA
Gulati PRADA metoprolol	2016	301,3 ± 75,57	301,3 ± 72,5	63,6 ± 4,1	63,5 ± 5,0	60,3	60,8	NA	NA	NA	NA
Jhorawat ³³	2016	252,6 ± 77,82	267,3 ± 76,1	67,56 ± 5,98	63,19 ± 7,22	60,82 ± 11,28	63,88 ± 8,56	47,24 ± 5,13	46,35 ± 7,71	48,5 ± 5,75	47,95 ± 5,28
Beheshti ³⁴	2016	240	240	59,41 ± 4,20	61,31 ± 3,21	59,30 ± 4,29	61,06 ± 3,39	NA	NA	NA	NA
Nabati ³⁵	2017	359,9 ± 27,1	348,5 ± 34,8	61,13 ± 4,97	58,72 ± 4,69	51,67 ± 6,01	57,44 ± 7,52	NA	NA	NA	NA
Janbabai ³⁶	2017	266,6 ± 21,7	363,3 ± 34,8	59,61 ± 5,70	59,39 ± 6,95	46,31 ± 7,04	59,93 ± 7,83	NA	NA	NA	NA
Abuosa ³⁷ Carvedilol 6.25 mg	2018	265,6 ± 98,5	252 ± 65	62,0 ± 4,6	61,4 ± 3,9	58,2 ± 6,6	61,4 ± 3,9	45,3 ± 5,3	46,0 ± 5,1	45,9 ± 7,5	46,8 ± 4,0
Abuosa Carvedilol 12.5 mg	2018	265,6 ± 98,5	282 ± 78	62,0 ± 4,6	60,0 ± 4,2	58,2 ± 6,6	60,0 ± 4,1	45,3 ± 5,3	44,8 ± 4,3	45,9 ± 7,5	46,0 ± 3,7
Abuosa Carvedilol 25 mg	2018	265,6 ± 98,5	261 ± 101	62,0 ± 4,6	60,5 ± 4,2	58,2 ± 6,6	60,4 ± 4,2	45,3 ± 5,3	44,6 ± 6,3	45,9 ± 7,5	45,5 ± 5,3

Cochera ³⁸	2018	519 ± 9	521 ± 6	61± 2	62± 4	60 ± 3	61 ± 3	44,8 ± 4,2	45,1± 4,2	46,1 ± 3,5	46,2 ± 2,9
Avila CECCY ²⁴	2018	240	240	65,2 ± 3,6	64,8 ± 4,7	63,9 ± 5,2	63,9 ± 3,8	44,9 ± 3,6	44,1 ± 3,3	46,4 ± 4,0	45,2 ± 3,2

CTL: grupo controle; DCANT: dose cumulativa de antraciclínas; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; MED: grupo que recebeu o tratamento medicamentoso; NA: não se aplica; No: número de pacientes. + A avaliação da FEVE foi realizada por ressonância magnética cardíaca. ** O estudo testou as doses de 6,25 mg, 12,5 mg e 25 mg.

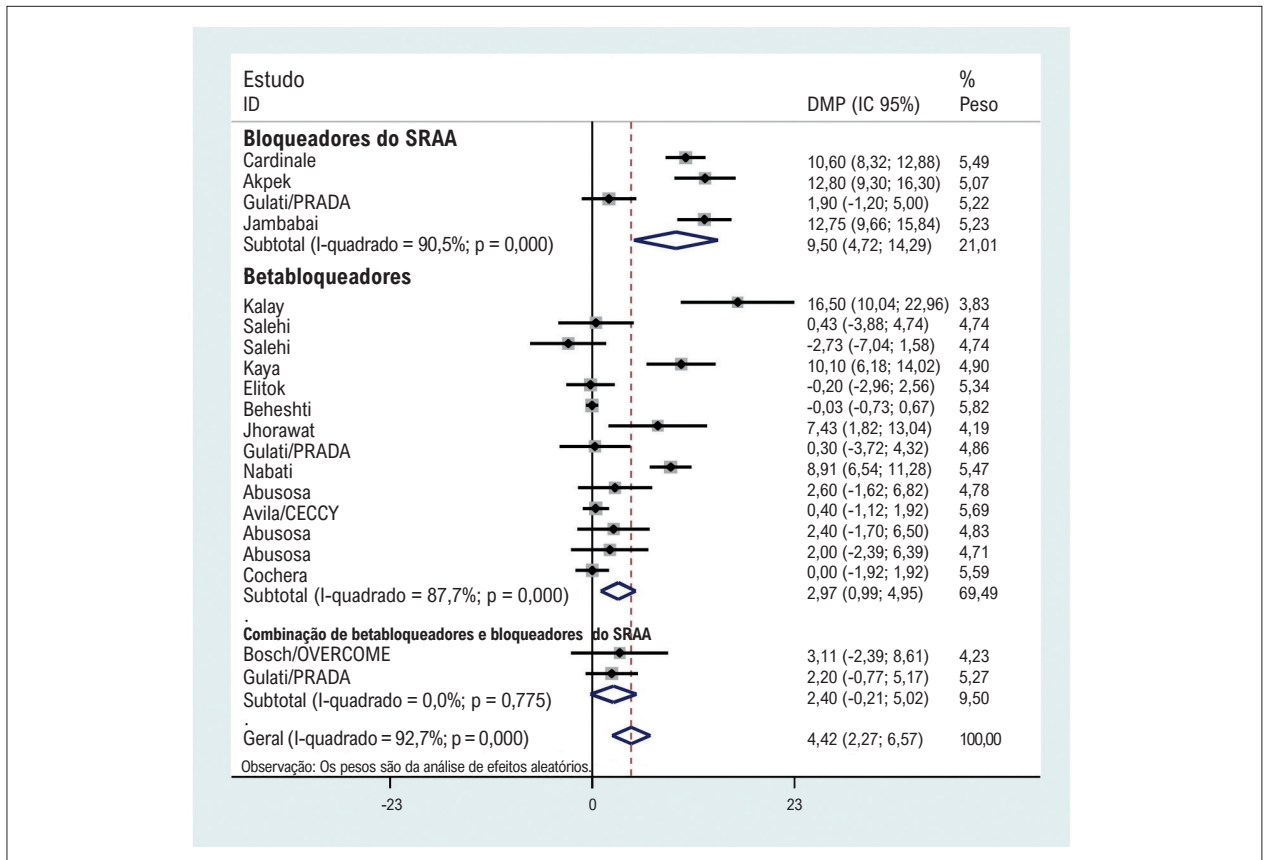


Figura 2 – Impacto dos medicamentos cardioprotetores na ocorrência de insuficiência cardíaca. DMP: diferença média ponderada; IC: intervalo de confiança; RAAS: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Algumas metanálises avaliaram o impacto da terapia neuro-hormonal na cardiotoxicidade induzida por antraciclínas. Kheiri et al. avaliaram o impacto do carvedilol na prevenção da cardiotoxicidade induzida por ANT e demonstraram um possível benefício atenuando a diminuição da FEVE. No entanto, este estudo não incluiu inibidores de RAAS.¹¹ Recentemente Caspani et al. publicaram uma metanálise que avaliou as terapias neuro-hormonais nesse cenário, incluindo um número menor de ensaios e tamanho amostral. Encontraram benefício na prevenção da redução da FEVE no braço que recebeu o medicamento, mas não encontraram impacto do medicamento cardioprotetor na insuficiência cardíaca.²⁵ Vaduganathan et al. publicaram uma metanálise avaliando IECA, BRA, ARM e betabloqueadores na prevenção da cardiotoxicidade relacionada à quimioterapia, incluindo antraciclina e trastuzumabe. Os autores concluíram que as terapias neuro-hormonais tiveram um impacto positivo

na redução do declínio da função ventricular esquerda com alta heterogeneidade, o que é consistente com nossa análise. Apesar disso, a inclusão de um estudo com trastuzumabe pode ser um fator de confusão, já que o mecanismo de cardiotoxicidade é diferente das antraciclínas.¹⁸

Nossos resultados revelam a necessidade de estudos com populações maiores, com maior potencial para mostrar o real benefício dos medicamentos cardioprotetores na cardiotoxicidade.

Limitações do estudo

Nossa metanálise tem várias limitações importantes. A maioria dos estudos incluídos avaliou a FEVE usando ecocardiografia padrão, e poucos incluíram a estrutura do ventrículo esquerdo. Alterações na FEVE são uma medida muito heterogênea, e não foi

relatada a variabilidade interobservador em todos os estudos. Em relação ao desfecho de insuficiência cardíaca, há dados ausentes em alguns artigos, o que pode comprometer os resultados para esse desfecho. Em relação à dose de antraciclina, alguns artigos relataram a dose total de antraciclina e não relataram a dose em mg/m². Além disso, como os estudos incluíram diferentes antraciclina, as doses foram diferentes entre os ensaios. Os tamanhos de amostra limitados em alguns estudos e dados ausentes sobre fatores de risco cardiovascular podem impedir análises de subgrupos por risco cardiovascular.

Conclusão

Concluímos que antagonistas do SRAA e betabloqueadores para prevenção da cardiotoxicidade induzida por antraciclina foram associados à redução menos pronunciada da FEVE, maior FEVE final e menor incidência de insuficiência cardíaca. Não foram observadas alterações na mortalidade. Foi observada heterogeneidade significativa entre os estudos na avaliação do delta da fração de ejeção, o que potencialmente reflete a variação na população dos estudos. É necessário realizar mais estudos com populações maiores, com resultados consistentes e significativos que demonstrem o benefício dos medicamentos cardioprotetores na cardiotoxicidade.

Referências

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Alfano CM, et al. Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(5):363-85. doi: 10.3322/caac.21565.
3. Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L, et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging. *Circ Heart Fail*. 2016;9(1):e002661. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002661.
4. Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on Cancer Treatments and Cardiovascular Toxicity Developed Under the Auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Kardiol Pol*. 2016;74(11):1193-233. doi: 10.5603/KP.2016.0156.
5. Kalam K, Marwick TH. Role of Cardioprotective Therapy for Prevention of Cardiotoxicity with Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49(13):2900-9. doi: 10.1016/j.ejca.2013.04.030.
6. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective Interventions for Cancer Patients Receiving Anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD003917. doi: 10.1002/14651858.CD003917.pub3.
7. Li X, Li Y, Zhang T, Xiong X, Liu N, Pang B, et al. Role of Cardioprotective Agents on Chemotherapy-Induced Heart Failure: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pharmacol Res*. 2020;151:104577. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104577.
8. Abdel-Qadir H, Ong G, Fazelzad R, Amir E, Lee DS, Thavendirathan P, et al. Interventions for Preventing Cardiomyopathy Due to Anthracyclines: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Ann Oncol*. 2017;28(3):628-33. doi: 10.1093/annonc/mdw671.
9. Chasemi K, Vaseghi G, Mansourian M. Pharmacological Interventions for Preventing Anthracycline-Induced Clinical and Subclinical Cardiotoxicity:

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Avila MS, Siqueira SRR, Waldeck L, Ayub-Ferreira SM, Takx R, Bittencourt MS, Bocchi EA; Obtenção de dados: Avila MS, Siqueira SRR, Waldeck L; Análise e interpretação dos dados: Avila MS, Siqueira SRR, Ayub-Ferreira SM, Bittencourt MS, Bocchi EA; Análise estatística: Takx R, Bittencourt MS; Redação do manuscrito: Avila MS, Siqueira SRR; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Waldeck L, Takx R, Bittencourt MS, Bocchi EA.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

- A Network Meta-Analysis of Metastatic Breast Cancer. *J Oncol Pharm Pract*. 2021;27(2):414-27. doi: 10.1177/1078155220965674.
10. Alizadehasl A, Ghadimi N, Kaveh S, Maleki M, Ghavamzadeh A, Noohi F, et al. Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Int J Clin Pharm*. 2021;43(1):25-34. doi: 10.1007/s11096-020-01146-6.
11. Kheiri B, Abdalla A, Osman M, Haykal T, Chahine A, Ahmed S, et al. Meta-Analysis of Carvedilol for the Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Am J Cardiol*. 2018;122(11):1959-64. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.08.039.
12. Ma Y, Bai F, Qin F, Li J, Liu N, Li D, et al. Beta-Blockers for the Primary Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2019;20(1):18. doi: 10.1186/s40360-019-0298-6.
13. Xu L, Long Y, Tang X, Zhang N. Cardioprotective Effects and Duration of Beta Blocker Therapy in Anthracycline-Treated Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiovasc Toxicol*. 2020;20(1):11-9. doi: 10.1007/s12012-019-09558-1.
14. Huang S, Zhao Q, Yang ZG, Diao KY, He Y, Shi K, et al. Protective Role of Beta-Blockers in Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Carvedilol. *Heart Fail Rev*. 2019;24(3):325-33. doi: 10.1007/s10741-018-9755-3.
15. Zhan T, Daniyal M, Li J, Mao Y. Preventive Use of Carvedilol for Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Herz*. 2020;45(Suppl 1):1-14. doi: 10.1007/s00059-018-4779-y.
16. Fang K, Zhang Y, Liu W, He C. Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor/Angiotensin Receptor Blocker Use on Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Heart Fail Rev*. 2021;26(1):101-9. doi: 10.1007/s10741-019-09906-x.
17. Lin H, Liang G, Wu Y, Chen L. Protective Effects of ACEI/ARB on Left Ventricular Function in Anthracycline-Induced Chronic Cardiotoxicity: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiology*. 2021;146(4):469-80. doi: 10.1159/000512848.

18. Vaduganathan M, Hirji SA, Qamar A, Bajaj N, Gupta A, Zaha V, et al. Efficacy of Neurohormonal Therapies in Preventing Cardiotoxicity in Patients with Cancer Undergoing Chemotherapy. *JACC CardioOncol.* 2019;1(1):54-65. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.006.
19. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 Statement: An Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
20. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's Tool for Assessing Risk of Bias in Randomised Trials. *BMJ.* 2011;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928.
21. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A, et al. Protective Effects of Carvedilol Against Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(11):2258-62. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.052.
22. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of High-Dose Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. *Circulation.* 2006;114(23):2474-81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635144.
23. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy (PRADA): A 2 × 2 Factorial, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial of Candesartan and Metoprolol. *Eur Heart J.* 2016;37(21):1671-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehw022.
24. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, Wanderley MRB Jr, Cruz FD, Brandão SMG, Rigaud VOC, et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(20):2281-90. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.049.
25. Caspani F, Tralongo AC, Campiotti L, Asteggiano R, Guasti L, Squizzato A. Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intern Emerg Med.* 2021;16(2):477-86. doi: 10.1007/s11739-020-02508-8.
26. Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, Karavidas A, Anagnostopoulos N, Marinakis T, 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(11):894-6. doi: 10.1002/ajh.21840.
27. Salehi R, Zamani B, Esfehiani A, Ghafari S, Abasnezhad M, Goldust M. Protective Effect of Carvedilol in Cardiomyopathy Caused by Anthracyclines in Patients Suffering from Breast Cancer and Lymphoma. *Am Heart Hosp J.* 2011;9(2):95-8. doi: 10.15420/ahhj.2011.9.2.95.
28. Dessì M, Piras A, Madeddu C, Cadeddu C, Deidda M, Massa E, et al. Long-Term Protective Effects of the Angiotensin Receptor Blocker Telmisartan on Epirubicin-Induced Inflammation, Oxidative Stress and Myocardial Dysfunction. *Exp Ther Med.* 2011;2(5):1003-9. doi: 10.3892/etm.2011.305.
29. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, Akkaya H, Kaya EG, Akpek M, et al. Protective Effects of Nebivolol Against Anthracycline-Induced Cardiomyopathy: A Randomized Control Study. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):2306-10. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.023.
30. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, Caralt TM, et al. Enalapril and Carvedilol for Preventing Chemotherapy-Induced Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients with Malignant Hemopathies: The OVERCOME Trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(23):2355-62. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.072.
31. Elitok A, Oz F, Cizgici AY, Kilic L, Ciftci R, Sen F, et al. Effect of Carvedilol on Silent Anthracycline-Induced Cardiotoxicity Assessed by Strain Imaging: A Prospective Randomized Controlled Study with Six-Month Follow-Up. *Cardiol J.* 2014;21(5):509-15. doi: 10.5603/CJ.a2013.0150.
32. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, Inanc M, Dogan A, Yazici C, et al. Protective Effects of Spironolactone Against Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(1):81-9. doi: 10.1002/ehfj.196.
33. Jhorawat R, Kumari S, Varma SC, Rohit MK, Narula N, Suri V, et al. Preventive Role of Carvedilol in Adriamycin-Induced Cardiomyopathy. *Indian J Med Res.* 2016;144(5):725-9. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1323_14.
34. Beheshti AT, Toroghi HM, Hosseini G, Zariifan A, Shandiz FH, Fazlinezhad A. Carvedilol Administration Can Prevent Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: A Double-Blind Randomized Trial. *Cardiology.* 2016;134(1):47-53. doi: 10.1159/000442722.
35. Nabati M, Janbabai G, Baghyari S, Esmaili K, Yazdani J. Cardioprotective Effects of Carvedilol in Inhibiting Doxorubicin-induced Cardiotoxicity. *F J Cardiovasc Pharmacol.* 2017 May;69(5):279-85. doi: 10.1097/FJC.0000000000000470.
36. Janbabai G, Nabati M, Faghihinia M, Azizi S, Borhani S, Yazdani J. Effect of Enalapril on Preventing Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. *Cardiovasc Toxicol.* 2017;17(2):130-9. doi: 10.1007/s12012-016-9365-z.
37. Abuosa AM, Elshiekh AH, Qureshi K, Abrar MB, Kholeif MA, Kinsara AJ, et al. Prophylactic Use of Carvedilol to Prevent Ventricular Dysfunction in Patients with Cancer Treated with Doxorubicin. *Indian Heart J.* 2018;70 Suppl 3(Suppl 3):S96-S100. doi: 10.1016/j.ihj.2018.06.011.
38. Cochera F, Dinca D, Bordejevic DA, Citu IM, Mavrea AM, Andor M, et al. Nebivolol Effect on Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Breast Cancer. *Cancer Manag Res.* 2018;10:2071-81. doi: 10.2147/CMAR.S166481.

*Material suplementar

Para informação adicional, por favor, clique aqui.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons