

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra

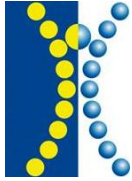
Mestrado em Cardiopneumologia

Especialização em Arritmologia

**CARVEDIOL COMO UM PROTECTOR DE
CARDIOTOXIDADE INDUZIDA PELA
DOXORRUBICINA - UMA METANÁLISE**

Liudneila Esmeralda de Carvalho Francisco

Coimbra, janeiro de 2015



Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra

Mestrado em Cardiopneumologia

Especialização em Arritmologia

**CARVEDIOL COMO UM PROTECTOR DE
CARDIOTOXIDADE INDUZIDA PELA
DOXORRUBICINA - UMA METANÁLISE**

Aluna: Liudneila Esmeralda de Carvalho Francisco

Orientador: Professor Doutor Telmo Pereira

Coimbra, janeiro de 2015

“... Se conhecermos melhor o inimigo, não só deixaremos de ter medo dele, como também saberemos qual é a forma mais efetiva de o enfrentar.”

Salvador Macip

Agradecimentos

Agradeço a Jeová Deus, pela dádiva da vida e pela provisão que nunca me tem faltado. Aos meus pais Alexandre e Elizete, agradeço o amor, dedicação e por serem sempre o meu porto seguro.

Ao meu marido Hélder Gomes, estou grata por dividir todos os momentos comigo, por ser o meu amparo nas horas difíceis, pelo amor e amizade e por estar sempre ao meu lado, apesar da distância; e aos meus filhos Eliúde e Josefa pelo amor incondicional.

Aos meus irmãos Manuel, Jusimar, Hildair e Alexandre Júnior agradeço o carinho e apoio inigualáveis.

Ao meu orientador, Professor Doutor Telmo Pereira, agradeço todos os esclarecimentos, críticas e sugestões que foram fundamentais no desenvolvimento do trabalho, a sua total disponibilidade para a discussão e o apoio no tratamento de dados.

À Carla Bizarro e família, agradeço a sincera amizade, paciência e o facto de terem estado sempre disponíveis para me apoiar no que foi sendo necessário.

A todos os meus amigos e colegas, agradeço a permanente ajuda ou as simples palavras de conforto e incentivo naquele momento que faz a diferença.

A todos os que contribuíram direta ou indiretamente para a concretização deste trabalho, o meu

Muito Obrigado!

Índice

Agradecimentos	II
Lista de abreviaturas	V
SMD – Diferença Média Padronizada	VI
Índice de figuras	VII
Índice de tabelas	VIII
Resumo.....	IX
Abstract.....	XI
INTRODUÇÃO	12
Parte I – Enquadramento Teórico	14
Capítulo I – Doenças neoplásicas e cardiotoxicidade	15
1. Doenças neoplásicas	15
1.1. Definição e classificação.....	15
1.2. Aspectos Epidemiológicos	16
1.3. Caracterização etiopatogénica e fisiopatológica.....	17
1.4. Opções terapêuticas.....	18
2. Cardiotoxicidade da doxorubicina	19
2.1. Mecanismo de ação.....	20
2.2. Classificação da cardiotoxicidade.....	21
3. Carvedilol	23
3.1. Ação dos beta-bloqueantes.....	23
3.2. Efeitos terapêuticos.....	24
3.2.1. Interações medicamentosas.....	24
Capítulo II – A Ecocardiografia na cardiotoxicidade.....	25
1. Recomendações internacionais.....	25
1.1. Ecocardiografia	25
Parte II – CONTRIBUTO PESSOAL	29
Capítulo I – Concetualização do estudo.....	30
Capítulo II – Material e métodos.....	31
1. Estratégia de pesquisa.....	31
2. Seleção e avaliação da qualidade dos estudos.....	31
3. Extração de dados.....	32
4. Critérios de inclusão e exclusão.....	32

5. Desfechos clínicos	33
6. Análise estatística.....	33
Capítulo III - Resultados.....	35
1. Resultados da pesquisa.....	35
2. Características da amostra	36
3. Apresentação dos resultados.....	37
Mortalidade.....	37
Fração de ejeção.....	39
Fração de encurtamento.....	40
Velocidade da onda E	41
Velocidade da onda A.....	42
Tempo de relaxamento isovolumétrico.....	44
Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo.....	45
Relação DSVE.....	46
Volume da aurícula esquerda.....	48
Capítulo IV – Discussão e conclusão.....	49
Referências Bibliográficas.....	52
Anexos.....	56
Anexo I – <i>Checklist</i> para seleção dos estudos	56

Lista de abreviaturas

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

ANT – Antraciclina

ARN – Ácido Ribonucleico

ATP – Adenosina Trifosfato

CMP – Cardiomiopatia

CV – Carvedilol

DDVE – Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo

DSVE – Diâmetro Sistólico do Ventrículo Esquerdo

DOX – Doxorrubicina

ECO – Ecocardiograma

ECR – Estudo Clínico Randomizado

ERO – Espécies Reativas de Oxigênio

EU – União Europeia

FC – Frequência Cardíaca

FEVE – Fração de Ejeção Ventricular Esquerda

FE – Fração de Ejeção

FS – Função Sistólica

HTA – Hipertensão Arterial

Ic – Insuficiência Cardíaca

IC – Intervalo de Confiança

IECA – Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina

IARC – Agência Internacional de Pesquisa em Cancro (sigla em inglês),

LLA – Leucemia Linfoblástica Aguda

NIH – Instituto Nacional de Saúde Americano

NYHA – *New York Heart Association*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PTD – Doppler Pulsado Tecidual

QT – Quimioterapia

ROS – Reactive Oxygen Species

RR – Risco Relativo

RUV – Radiação Ultravioleta

SE – Standardized Error

SMD – Standardized Mean Difference

TRIV – Tempo de Relaxamento Isovolumétrico

UE – Estados Membros da União Europeia

VAE – Volume da Aurícula Esquerda

VE – Ventrículo Esquerdo

VDVE – Volume Diastólico do Ventrículo Esquerdo

VSVE – Volume Sistólico do Ventrículo Esquerdo

SMD – Diferença Média Padronizada

Índice de figuras

	<i>págs.</i>
Figura 1 - Incidência e mortalidade de cancro em Portugal em 2008	16
Figura 2 - Estrutura química da doxorubicina	19
Figura 3 - Diagrama de fluxo da seleção dos artigos	34
Figura 4 - Metanálise comparando a mortalidade total em doentes do grupo de controlo e doentes do grupo de intervenção	37
Figura 5 - Metanálise comparando o efeito da FEVE em doentes do grupo de controlo e doentes do grupo de intervenção	38
Figura 6 - Metanálise comparando o efeito de FS em doentes do grupo de controlo e doentes do grupo de intervenção	39
Figura 7 - Metanálise comparando a velocidade da Onda E em doentes do grupo de controlo e do grupo de intervenção	40
Figura 8 - Metanálise comparando a velocidade da Onda A em doentes do grupo de controlo e doentes do grupo de intervenção	41
Figura 9 - Metanálise comparando a relação E/A em doentes do grupo de controlo e doentes do grupo de intervenção	42
Figura 10 - Metanálise comparando o TRIV em doentes do grupo de controlo e doentes do grupo de intervenção	44
Figura 11 - Metanálise comparando o DDVE em doentes do grupo de controlo e doentes do grupo de intervenção	45
Figura 12 - Metanálise comparando o DSDE em doentes do grupo de controlo e doentes do grupo de intervenção	46
Figura 13 - Metanálise comparando o VAE em doentes do grupo de controlo e doentes do grupo de intervenção	47

Índice de tabelas

	<i>págs.</i>
Tabela 1 – Principais tipos de cancro: classificação anatómopatológica	15
Tabela 2 – Classificação da cardiotoxicidade segundo a FEVE	21
Tabela 3 – Características basais dos estudos incluídos na metanálise	36

Resumo

Introdução: Nas últimas décadas o cancro e as doenças cardiovasculares têm constituído as principais causas de mortalidade e morbidade. Com os avanços recentes no tratamento do cancro foi possível aumentar a taxa de sobrevivência. Porém, o aparecimento de doenças cardiovasculares nesta população também é maior devido ao efeito da quimioterapia.

O Doxorrubicina (DOX) é um antineoplásico que atua especificamente ao nível das mitocôndrias cardíacas com a consequente produção de espécies reativas de oxigénio (ERO). O seu uso está frequentemente associado à ocorrência de cardiotoxicidade. As evidências disponíveis mostram que o benefício da (DOX) é maior quando é co-administrado um protetor cardíaco. O carvedilol (CV) é um b-bloqueante não seletivo que, para além das suas propriedades neuro, vasculo e cardioprotetoras, é também um excelente antioxidante.

Objetivo: Combinar os resultados de melhor evidência científica de forma a avaliar os efeitos da cardiotoxicidade em doentes neoplásicos, causada pela indução da DOX e determinar a influência do CV na proteção cardíaca deste grupo de doentes.

Métodos: A pesquisa realizou-se nas bases de dados eletrónicas da PubMed, B-On e CENTRAL e de forma manual, incluindo ensaios clínicos controlados randomizados até novembro de 2013. Analisou-se a mortalidade total, cardiovascular, as alterações na linha de base da FEVE, FS, a relação E/A e outros valores ecocardiográficos avaliados.

Resultados: Foram incluídos 5 estudos que envolveram 336 pacientes: 157 pacientes do grupo de controlo de DOX e 179 do grupo de intervenção com o CV. O grupo de controlo com DOX apresenta maior risco de mortalidade total e cardiovascular, comparativamente com o grupo de intervenção em CV (RR = 0,317; IC 95% (0,121 - 0,831), $p = 0,019$). Obteve-se desta forma um valor de SMD de 0,1619 ($SE=0,791$). Pela análise do intervalo de confiança de 95% (0,0615-3,176) e do valor do teste *t de Student* ($t=2,046$) verificou-se que existem diferenças significativas nos valores da fração de ejeção em ambos os grupos, sendo este um resultado estatisticamente significativo já que $p < 0,05$ ($p=0,042$). Relativamente à fração de encurtamento, verificou-se que não existem diferenças estatisticamente significativas em relação a cada grupo ($t=0,700$; $p=0,485$). Quanto à relação E/A, obteve-se um SMD = 0,0350

($SE = 0,152$), a que corresponde o intervalo de confiança de 95%, ($0,264$ a $0,334$). As diferenças encontradas nos grupos não são estatisticamente significativas já que o valor obtido ($t=0,230$; $p=0,818$) é superior a $0,05$.

Conclusão: Os pacientes do grupo de controlo de DOX apresentaram a maior probabilidade de morte por todas as causas, comparativamente com os pacientes do grupo de intervenção com CV. Contudo, o benefício do CV foi significativamente maior em relação aos valores ecocardiográficos avaliados, como FEVE, FS e relação E/A.

Palavras-chave: Cancro, Cardioprotetor, Cardiotoxicidade, Doxorubicina, Carvedilol, Metanálise e Ecocardiografia

Abstract

Background: Cancer and cardiovascular diseases have constituted the main causes of mortality and morbidity in recent decades. With the recent advances in cancer treatment it was possible to increase the survival rates. However, the incidence of cardiovascular disease in this population is increased due to the use of chemotherapy. The Doxorubicin (DOX) is an antineoplastic that acts specifically at the cardiac mitochondria level with the consequent production of reactive oxygen species (ROS). Its use is often associated with the occurrence of cardio-toxicity. The available evidence shows that the benefit of (DOX) is higher when co-administered to a heart protector. The Carvedilol (CV) is a non-selective b-blocker that, in addition to its neuro-protective, cardio-protective and vascular-protective properties, is also an excellent antioxidant.

Objective: Combine the results of the best scientific evidence to assess the effects of cardio-toxicity in cancer patients caused by the induction of DOX and determine the influence of CV for cardiac protection of this patients group.

Methods: The study was performed in the electronic databases of PubMed, CENTRAL, B-On and manually, including randomized controlled trials until November 2013. The total and the cardiovascular mortality, the changes in baseline LVEF, FS, E/A and other echocardiographic values were analyzed.

Results: Five studies involving 336 patients were included (157 patients in the control group of DOX and 179 in the intervention group with CV). The control group with DOX showed higher risk of total mortality compared with the intervention group CV ($RR = 0.317$; 95% (from 0.121 to 0.831); $p = 0.019$). A value of 0.1619 SMD ($SE = 0.791$) was obtained in this way. By the analysis of the IC of 95% (0.0615 to 3.176) and the value of the t test there was found significant differences in the values of ejection fraction in both groups ($t = 2.046$; $p = 0.042$). In fractional shortening there was no statistically significant differences in each group ($t = 0.700$, $p = 0.485$). In the E/A was obtained a SMD = 0.0350 ($SE = 0.152$) corresponding to a IC of 95% from - 0.264 to 0.334. The differences in the groups are not statistically significant ($t = 0.230$, $p = 0.818$).

Conclusion: The patients in the control group of DOX showed the highest likelihood of death from all causes, compared with patients in the intervention group with CV.

However, the benefit of the CV was significantly higher compared to the values assessed as echocardiographic LVEF, FS and E/A ratio.

Keywords: Cancer, Cardio-Protective, Cardio-Toxicity, Doxorubicin, Carvedilol, Meta-Analysis, Echocardiography

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares e as neoplásicas tornaram-se, nos últimos anos, temas prioritários na maioria dos países, pelo impacto na mortalidade, morbidade, nos custos decorrentes da assistência médica e nos aspetos socioeconómicos em geral.

De acordo com relatórios publicados pela Organização Mundial de Saúde (OMS), as taxas de doenças oncológicas duplicarão até 2020. Assim, prevê-se um aumento na incidência e prevalência destas doenças em relação às doenças cardiovasculares. Atualmente são diagnosticados, a cada ano, mais de 10 milhões de novos casos de cancro no mundo, e a tendência para a próxima década é de que esse número ultrapasse os 20 milhões anuais.

Com os avanços científicos tornou-se possível desenvolver, durante os últimos anos, diversos tipos de tratamento para os vários tipos de cancro, levando ao franco aumento da sobrevivência e da qualidade de vida dos doentes. Surge no entanto uma nova preocupação relacionada com o aumento do risco de doenças cardiovasculares. O seu tratamento precoce acarreta múltiplos benefícios com maior eficácia do tratamento antineoplásico, e a prevenção a longo prazo acarreta efeitos indesejados como a cardiotoxicidade.

A cardiotoxicidade é um dos efeitos adversos mais consideráveis do tratamento oncológico, sendo responsável por uma considerável morbimortalidade. Entre os efeitos lesivos dos fármacos quimioterápicos no sistema cardiovascular, destaca-se, pela sua maior frequência e gravidade, a ocorrência de insuficiência cardíaca (Ic) com disfunção ventricular sistólica. Outros efeitos tóxicos cardiovasculares são a hipertensão arterial, a doença tromboembólica, as doenças pericárdicas, as arritmias e a isquemia miocárdica.

Segundo Colombo, A. et al. (2013), o tratamento da cardiotoxicidade associado ao uso de agentes quimioterápicos, betabloqueadores e inibidores de enzima de conversão de angiotensina (IECA) parece ser eficaz. Neste sentido é importante associar ao tratamento um β -bloqueante não seletivo que, para além de propriedades neuro e vasculoprotetoras, seja um cardioprotetor e antioxidante, como o Carvedilol (CV).

Esta revisão visa fornecer dados adicionais aos atualmente existentes na literatura e reforçar uma base científica para a orientação clínica destes doentes, para o planeamento e definição de políticas e programas a serem implementados neste

subgrupo de pacientes. A adição de uma nova evidência científica é muito pertinente, dado o reduzido número de estudos realizados bem como o facto dos existentes apresentarem uma amostra de tamanho reduzido e, ainda, o interesse crescente sobre a temática.

PARTE I – ENQUADRAMENTO TEÓRICO

Capítulo I – Doenças neoplásicas e cardiotoxicidade

1. Doenças neoplásicas

1.1. Definição e classificação

Neoplasia é uma palavra de origem grega que significa “neos” novo e “plasia” crescimento. Cancro é originário da palavra grega “cancer” e do termo grego “karkínos” (caranguejo). Ambos são termos designados para o crescimento descontrolado e excessivo das células. Classicamente é definida por Pérez-Tamayo e Robbins (1987,1984) como uma proliferação anormal do tecido, que foge parcial ou totalmente ao controlo do organismo e tende a ser persistente e perpétua, com efeito agressivo sobre o hospedeiro (Pinto et al., 2007). As doenças neoplásicas incluem mais de 200 tipos conhecidos, cuja característica comum é a ocorrência de alterações nos processos de divisão das células do corpo, desenvolvendo um grupo de células malignas que se espalha por outros tecidos, Teixeira (2011). As doenças neoplásicas classificam-se de acordo com o tipo anatomopatológico (a localização primária e extensão anatómica). Considerando que os diferentes tipos de cancro podem ser distinguidos, entre sólidos e hemopáticos, foi feita a seguinte classificação (Macip, 2012):

Tabela 1. - Principais tipos de cancro: classificação anatomopatológica.

Cancro Sólido	Definição/Exemplos
Carcinoma	É o cancro que tem a sua origem nas células epiteliais e que representa cerca de 80 a 90% de todos os casos de cancro em adultos. Ex: cancros da próstata, da mama, do pulmão, do cólon, do estômago, da pele, etc.
Sarcoma	É o cancro que se origina de células do tecido conjuntivo, que se desenvolvem em fibras, músculos, ossos e cartilagens. São os mais raros.
Blastoma	É o cancro de origem embrionária, composto por formações indiferenciadas como o neuroblastoma, comum em crianças.
Cancro Hemopático	Definições
Linfoma	É o cancro que se origina nos nódulos linfáticos que desenvolvem os tumores malignos não-Hodgkin e a doença de Hodddkin.
Leucemia	É o cancro que tem a sua origem nas células hematopoiéticas da medula e constitui a principal modalidade de cancro em crianças.

1.2 Aspetos Epidemiológicos

Nas últimas décadas ocorreu uma conseqüente modificação no perfil epidemiológico mundial, fruto do grande processo de urbanização, influências ambientais, mudanças no estilo de vida e aumento da sobrevivência (esperança de vida). O cancro deve ser analisado como um relevante problema de saúde coletiva. Constitui a segunda principal causa de morte por doença no mundo, (Pimentel & Francisco, 2006). Em 2008, 7,6 milhões de pessoas morreram de cancro, o que representa a nível mundial, 13% do total de mortes. Nos países desenvolvidos este número sobe até 25%, (Macip, 2012).

O estudo da Agência Internacional de Pesquisa em Cancro (IARC, na sigla em inglês), órgão ligado à Organização Mundial de Saúde (OMS), estima que o número de casos de cancro no mundo deverá aumentar em 75% até 2030. Essa taxa pode ser ainda mais alta e chegar a 90% em países em desenvolvimento, (Bray, Freddie et al., 2012).

Nos estados membros da União Europeia (EU) estima-se que ocorrerão 20 milhões de novos diagnósticos em 2020, o que totaliza uma incidência de mais de 400 novos casos por 100 000 habitantes a cada ano, permitindo-nos afirmar que o risco de um individuo vir a desenvolver um cancro durante a vida é de cerca de 50% e desta ser a causa de morte em 25% dos casos, (Pimentel, 2006). Em Portugal, diagnosticam-se anualmente entre 40 a 45 mil novos casos com predomínio da incidência para o sexo masculino. Verificou-se em 2008 que, no território nacional, o cancro da mama é o mais frequente no sexo feminino e o cancro da próstata no sexo masculino, sendo, no entanto, a principal causa da morte o cancro do pulmão, (figura 1).

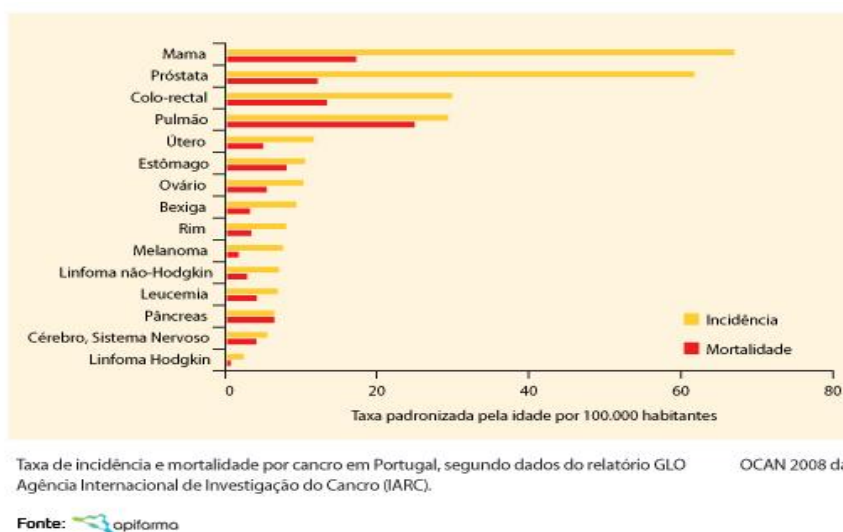


Figura 1. Incidência e mortalidade por tipo de cancro em Portugal, em 2008.

1.3. Caracterização etiopatogénica e fisiopatológica

Hoje, após anos de investigação, os cientistas conhecem melhor as causas das doenças neoplásicas, sendo que na maioria dos casos em humanos, não é simplesmente uma sequela determinada geneticamente, mas sim um conjunto multifatorial que geralmente se enquadra nos grupos seguintes:

- **Carcinogénios Ambientais:** atuam de duas formas principais - induzindo lesões nos genes responsáveis por regular a proliferação celular, ou seja pelas mutações, ou favorecendo o crescimento das células tumorais.

Nos países desenvolvidos a alimentação (rica em gorduras e açúcares mas pobre em fibras) e o tabagismo, causam mais de 65% dos cancros mortais; nos países subdesenvolvidos a poluição e as causas infecciosas assumem um papel cada vez mais importante.

Os carcinogénios ambientais podem ser agentes químicos, físicos ou biológicos. No que diz respeito aos químicos, para que o cancro se desenvolva é habitualmente necessário haver uma prolongada exposição aos mesmos, o que explica o facto de a maioria das neoplasias ocorrer numa faixa etária mais elevada. Ainda que uma determinada população esteja exposta a um mesmo composto, existe variação na sua incidência devido ao sistema de defesa do individuo. (Pinto et al., 2013; Macip, 2013).

Há agentes físicos que podem induzir a formação de cancro por lesões diretas do ADN (ácido desoxirribonucleico) e também pela supressão de defesas anti tumorais. Muitos dos agentes físicos são resultantes de fatores como as radiações ionizantes (geralmente de origem industrial ou médica) e as radiações ultravioletas (RUV), energia que advém da radiação solar.

Dos agentes biológicos, os vírus são responsáveis por um em cada sete casos de cancro, sendo 80% destes resultados geralmente por infeção de dois tipos de vírus: o papilomavírus que é normalmente associado a determinados tumores específicos como o carcinoma do colo do útero e o vírus da hepatite B. Pinto et al., 2013

- **Genes Herdados:** o número de cancros transmitidos diretamente por deficiência genética é reduzido, correspondendo a 5% dos cancros mortais. No entanto, alguns tipos de cancro ocorrem mais frequentemente em algumas famílias do que no resto da população. Por exemplo, o melanoma, o cancro da mama, do

ovário, da próstata e do cólon, são muitas vezes de origem hereditária, e estão ligados às alterações genéticas.

A suscetibilidade hereditária para o desenvolvimento das neoplasias é em muitos casos associada aos seguintes fatores de risco: envelhecimento da população, uso do tabaco, consumo de álcool, obesidade, má nutrição (dieta pobre em nutrientes e excesso de gordura), sedentarismo, exposição a determinadas substâncias (químicas, radiação solar, ionizante, hormonas) e alguns vírus e bactérias.

A progressão do cancro é causada por mutação ou ativação anormal de genes que controlam o crescimento celular (os oncogenes), resultado da inativação de genes responsáveis pela regulação do ciclo (os antioncogenes). (Pinto et al., 2013)

1.4. Opções terapêuticas

O objetivo primordial da terapêutica das doenças neoplásicas é a remoção ou destruição das células neoplásicas seletivamente, evitando lesar as normais. Para tal, têm sido usadas várias técnicas que podem ser manipuladas isoladamente ou em associação. É frequentemente utilizada a remoção cirúrgica combinada, na maioria dos casos, com radioterapia, como por exemplo no cancro da próstata, da mama, do colon do útero ou da laringe. A radioterapia é o tratamento de primeira linha em casos onde está contra indicada a cirurgia, ou seja, quando se trata de cancro localmente avançado (não localizado ao órgão). (Altena R. et al 2009; Pinto et al., 2013;)

A hormonoterapia, que consiste na redução do cancro pela privação de hormonas, é usada no tratamento de alguns casos de cancro da mama e da próstata.

A quimioterapia é o método que utiliza compostos químicos no tratamento de doenças causadas por agentes biológicos. Quando aplicada ao cancro, esta terapia é chamada de antineoplásica e pode ser executada com a aplicação de um ou mais quimioterápicos. O uso de drogas isoladas (monoquimioterapia) mostrou-se ineficaz na maioria dos cancros. (Khakoo Y. et al 2008) Por isso, tem atualmente um uso restrito, ao contrário da poliquimioterapia, cuja eficácia está comprovada e tem como objetivo atuar nas células em diferentes fases do seu ciclo, usando a ação sinérgica das drogas citotóxicas e desta forma diminuindo a resistência e promovendo uma maior resposta por dose administrada, habitualmente por via sistémica, o que impede a replicação do

ADN. Esta é usada, na maioria das vezes, de forma combinada com a cirurgia ou com a radioterapia, sendo frequentemente usada nas doenças disseminadas (metastáticas).

É importante salientar que os tratamentos referidos não são eficazes para todos os vários tipos de cancro. Por este motivo, é hoje aceite por todos que a melhor abordagem para os doentes oncológicos é a prevenção, e quando detetado o cancro a intervenção deve ser feita por uma equipa multidisciplinar, constituída por várias especialidades, de forma a reduzir a mortalidade e morbilidade (Pinto et al. 2013; Macip, 2013).

2. Cardiotoxicidade da doxorubicina

A Doxorubicina (DOX), é um antibiótico que pertence ao grupo das antraciclínas (ANT) e é um anti-neoplásico citotóxico de grande utilidade em diversas áreas da oncologia médica. Contudo, a sua utilização tem levado a alterações cardíacas que resultam no aparecimento de cardiomiopatias, como a insuficiência cardíaca, o que está diretamente relacionado com a sua dose acumulativa. (Antena R. et al. 2009; Mukai Y. et al 2004)

Foi obtida pela primeira vez em 1969, a partir da fermentação aeróbia da bactéria *streptomyces peucetius caesius* e atualmente pode ser sintetizada quimicamente a partir de uma outra ANT, a daunorrubicina (fig.2).

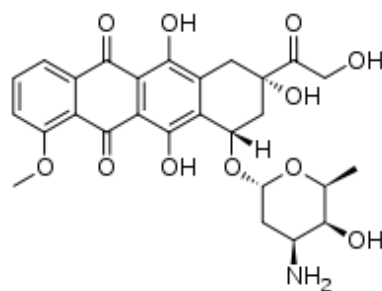


Figura. 2 - Estrutura química da Doxorubicina.

O risco de desenvolver cardiotoxicidade após uso da DOX é de 4%, sendo este substancialmente maior com uma dose acima de 550 mg/m², tempo de infusão (administração em bolus) e doses elevadas administradas de forma não fracionada. A disfunção diastólica devido à toxicidade cumulativa pode ser observada com dose acumulativa equivalente a 200mg/m², enquanto que a disfunção sistólica é observada

usualmente com doses acima de 400 mg/m² com variabilidade segundo limiar individual, (Hunt SA et al., 2009; Hajjar et al., 2012).

2.1.Mecanismo de ação

A atuação da DOX baseia-se na inserção das suas moléculas entre as bases da cadeia de ácido desoxirribonucleico (ADN), ligando-se esta estrutura ao nível da ligação açúcar-fosfato da cadeia. Deste modo vai bloquear-se a síntese de ADN, assim como a síntese de ácido ribonucleico (ARN). Por outro lado, a intercalação da DOX com a dupla hélice interfere com a atividade enzimática da topoisomerase II, promovendo quebras irreparáveis do ADN. Esta é uma das mais potentes drogas anti-neoplásicas utilizada atualmente e é aplicada para os diversos tipos de neoplasias sólidas e hematológicas (ginecológicas, uro-genitais, gastrointestinais, leucemias entre outras) (Machado et al., 2008).

As mitocôndrias cardíacas desempenham um papel importante no funcionamento do coração, em grande parte pela sua elevada quantidade e por participar na síntese de adenosina trifosfato (ATP), na citosólica, que é a modulação da sinalização do cálcio (Ca²⁺). Além disso, participa na morte celular. Assim, durante e após uma agressão cardíaca é importante proteger a função mitocondrial aumentando desse modo a probabilidade da sobrevivência dos miócitos. Tem sido demonstrado que a toxicidade da DOX causa rutura da estrutura dos miócitos, o que inclui lesão dos microtúbulos, vacuolização, rutura do sarcómero, dilatação do retículo sarcoplasmático, perda de miofibrilhas e lesão mitocondrial. Têm sido sugeridos vários mecanismos para explicar a cardiotoxicidade induzida pelo DOX. Todavia, a resposta exata permanece desconhecida. Os dados disponíveis favorecem a hipótese de que a DOX provoca a formação de ERO, que oxidam proteínas, ácidos nucleicos e estimulam a peroxidação lipídica, alterando desta forma a integridade da membrana celular, (Minotti et al., 2004; Machado et al., 2008).

2.2. Classificação da cardiotoxicidade

A cardiotoxicidade induzida pelo DOX está classificada em:

- Cardiotoxicidade aguda e subaguda - cardiotoxicidade ocorrida durante o ciclo de quimioterapia, podendo perceber-se alterações isquémicas, modificações súbitas no padrão de repolarização ventricular, síndromes coronarianas agudas, arritmias, miocardite, pericardite, sendo que a aguda ocorre desde o início até 14 dias após o tratamento quimioterápico, e a subaguda ocorre após este período e não tem valores rígidos de tempo que a defina;

Cardiotoxicidade crónica - é a toxicidade ocorrida fora do ciclo de quimioterapia, que pode ser considerada tardia, quando ocorre no período de 10 a 15 anos após o final do tratamento. A disfunção ventricular quer seja sistólica ou diastólica pode ocorrer com insuficiência cardíaca clinicamente manifesta, com toda a sua morbimortalidade, como fruto de uma cardiomiopatia (CMP). Esta é uma das principais e mais temidas complicações do tratamento associado a DOX. (Guyton C. et al ,2002; Pinto et al, 2013; Macip, 2013).

Segundo o Instituto Nacional de Saúde Americano (NIH), a cardiotoxicidade nos ensaios clínicos em oncologia é baseada nas medidas da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e a avaliação é feita através do ecocardiograma (ECO) antes, durante e após o fim do tratamento com a DOX de acordo com a tabela 2.

Tabela 2. – Classificação da cardiotoxicidade segundo a FEVE.

Classificação	Sintomas
Grau I	Redução assintomática da FEVE entre 10 e 20%
Grau II	Redução da FEVE abaixo de 20%
Grau III	Insuficiência cardíaca sintomática

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de disfunção ventricular esquerda relacionada são: extremos de idade (menos de 15 e mais de 70 anos), raça (negro > branco), sexo feminino, disfunção ventricular prévia, hipertensão arterial, diabetes, uso de associação de quimioterápicos, história prévia de doença cardíaca, trissomia 21, radioterapia mediastinal e suscetibilidade genética, (Machado et al., 2008; Sá et al., 2009; Hajjar et al., 2012).

3. Carvedilol

3.1. Ação dos beta-bloqueantes

Os bloqueadores dos recetores adrenérgicos β são substâncias farmacológicas que inibem competitivamente os efeitos das catecolaminas circulantes sobre os recetores adrenérgicos β . Eles impedem a penetração de Ca^{2+} através dos canais acoplados aos recetores β adrenérgicos e β . (Hashimoto I. et al, 1999; Machado et al., 2008), Estes são formados pelos seguintes recetores:

- Recetores β_1 que se localizam predominantemente no músculo cardíaco. A sua inibição resulta num decréscimo do inotropismo (contractilidade), cronotropismo (frequência cardíaca), dromotropismo (velocidade de condução do estímulo elétrico) e batmotropismo (excitabilidade das células do tecido de condução);

- Recetores β_2 localizados sobretudo na árvore brônquica e músculo liso vascular. A sua inibição provoca broncoconstrição e vasoconstrição periférica.

O CV é um β -bloqueante de terceira geração, de dupla ação, que proporciona benefício na atividade estabilizadora da membrana, fornece proteção contra certos radicais livres, apresenta propriedades neuroprotetoras, cardioprotetoras, vasculoprotetoras, antioxidantes e anti-apoptóticas. Em relação os restantes β -bloqueantes clássicos o CV tem um importante papel como antioxidante pelo facto de inibir as ações diretas citotóxicas das ERO, prevenir a ativação de fatores reguladores da transcrição e de genes associados ao processo inflamatório, por parte das ERO, bloquear a capacidade das ERO para impedir a vasodilatação mediada por óxido nítrico e proteger os mecanismos endógenos de defesa antioxidantes, prevenindo a disfunção orgânica resultante de condições fisiopatológicas como isquemia-reperfusão, (Machado, 2002).

3.2. Efeitos terapêuticos

O CV reduz a pressão arterial, sem aumento da resistência periférica total, reduz a frequência cardíaca, tem propriedades anti isquêmicas e antiarrítmicas, reduz a pré e a pós carga ventricular, proporcionando a fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) em doentes com disfunção miocárdica. Além de ter um efeito cardioprotetor contra a cardiotoxicidade, também, permite o controlo da hipertensão arterial essencial e primária, sendo também utilizado no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva e na prevenção do enfarte agudo do miocárdio. (Machado, 2002).

3.2.1. Interações medicamentosas

O CV pode interagir com fármacos que apresentem grande ligação às proteínas plasmáticas, tais como anticoagulantes orais, digitálicos e alguns antiepiléticos. Pode ainda melhorar os efeitos de outros fármacos, tais como anti-hipertensores, insulina, antidiabéticos orais e alguns fármacos de atividade antirrítmica. Porém a sua coadministração com os antidepressivos tricíclicos pode potencializar o seu efeito. (Machado, 2002).

Capítulo II – A Ecocardiografia na cardiotoxicidade

1.Recomendações internacionais

A cardiotoxicidade relacionada com o tratamento antineoplásico, representa uma das principais causas de complicações na população oncológica, podendo determinar a interrupção do tratamento quimioterápico e comprometer a cura ou o adequado controlo do cancro. A cardiotoxicidade induzida pela DOX, em particular, ocorre em aproximadamente 18 a 26% dos casos e caracteriza-se por uma disfunção ventricular esquerda, que está relacionada a doses cumulativas, (Eidem BW, 2008).

Atualmente é de fundamental importância prevenir a função cárdica mesmo antes da apresentação dos sintomas (< FEVE, Ic). Várias associações como a *American Heart Association* e *American College of Cardiology*, recomendam neste grupo de pacientes, uma avaliação da fração de ejeção em intervalos variáveis, de acordo com o risco basal de cardiotoxicidade e o uso precoce de um betabloqueador associado, sempre que possível. Os IECA melhoram o prognóstico, possibilitando assim a recuperação da FE e a redução das complicações cardiovasculares significativas, (Singal PK., 1998; Hunt A. et al 2009; Watanabe K. et al 2011).

1.1.Ecocardiografia

É um método de diagnóstico por imagem, não invasivo, de baixo custo e fácil realização, com a finalidade de avaliar o desempenho da função (sistólica e diastólica). Inicialmente a avaliação é feita à função sistólica, com cálculos da FE, FS, das dimensões cavitárias e dos volumes ventriculares, fornecendo desta forma um importante auxílio na deteção precoce da disfunção do ventrículo esquerdo. (Geiger S. et al., 2010).

A ecocardiografia é frequentemente usada para o rastreio de possíveis lesões cardíacas nos casos de cardiotoxicidade. Em geral as *guidelines* recomendam a sua realização periodicamente (de 3 em 3 meses) antes e durante o tratamento, independentemente da dose do antineoplásico. Após este período, os pacientes devem ser seguidos e examinados anualmente ou sempre que apresentarem sinais de Ic na procura de possíveis lesões tardias. Com a inclusão de novas técnicas, como o Doppler tecidual, o Strain rate e o Strain bidimensional, a deteção precoce tornou-se mais eficaz (Braunwald et al 2006 ; Jassal et al 2009; Migrino D. et al 2008).

Na maioria das vezes os pacientes que apresentam prévia disfunção cardíaca e fazem terapia com DOX são classificados como um subgrupo de alto risco e devem ter a FE avaliada previamente a cada ciclo do tratamento. No entanto, em alguns casos devem avaliar-se os critérios aceitos e validados para suspensão do tratamento. Por exemplo, quando a FE for normal ou apresentar uma redução menor que 10% dos valores iniciais é possível manter o tratamento. Porém, se a redução for maior que 10 % ou a FE for menor que 50%, em valores absolutos, o tratamento deve ser suspenso pois já existem sinais indicativos de disfunção e deterioração miocárdica. A utilização desses critérios implicou uma redução substancial do risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca clínica. Um dos pilares mais importantes no tratamento da cardiotoxicidade por DOX é a detecção precoce do diagnóstico e a administração prévia de cardioprotetores (CV) associados aos IECA (Enalapril), que estão indicados em todos os estágios da IC e nos casos em que o paciente se encontra assintomático (Erdogan I. et al 2009; Geiger S. et al., 2010).

Contudo, o ecocardiograma não é tão sensível e depende de alguns fatores como pré-carga cardíaca, qualidade da imagem e experiência do examinador. Além disso, existe uma frequente subestimação do real dano cardíaco, uma vez que, mecanismos compensatórios permitem o adequado desempenho sistólico do ventrículo esquerdo mesmo na presença de disfunção dos miócitos. Na cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos, alterações na função diastólica podem preceder a disfunção sistólica. Anormalidades nos parâmetros ecocardiográficos que avaliam a função diastólica, como o padrão de fluxo mitral, fluxo venoso pulmonar e, mais recentemente, o Doppler tecidual, podem representar um sinal precoce de disfunção ventricular esquerda neste grupo de pacientes, (Cottin Y. et al., 2000; Hashimoto I. et al., 1999; Porea TJ. et al., 2001; Hunt A. et al, 2009).

O primeiro ensaio clínico sobre o uso profilático do carvedilol na cardiomiopatia induzida por antraciclina foi realizado por Kalay et al. em 2006. Este avaliou 50 pacientes submetidos a QT com ANT e dividiu-os aleatoriamente para o uso de CV (12,5 mg diário) num grupo de intervenção e placebo e num grupo de controlo, por 6 meses. Ambos os grupos foram avaliados com ecocardiografia antes e após a quimioterapia. O resultado mostrou que no grupo do CV a FE média era semelhante à linha basal, variando entre 70,5 a 69,7, sendo $p = 0,3$. Comparando com o grupo de controlo, os valores são significativamente menores, variando de 68,9 a 52,3, sendo $p <$

0,001. Além disso, ambos os diâmetros, sistólico e diastólico, foram significativamente aumentados em relação às medidas basais no grupo controlo. No estudo, na avaliação com Doppler, a velocidade da onda E no grupo carvedilol diminuiu. As velocidades E e a relação E/A foram significativamente reduzidas no grupo de controlo. No que respeita à mortalidade, entre os dois grupos, não houve diferenças significativas ($p=0.7$). Tal facto pode ser provavelmente justificado pela reduzida dimensão da amostra estudada.

Salehi et al., em 2011, avaliaram 66 pacientes submetidos a quimioterapia, que foram divididos aleatoriamente em três grupos. O primeiro grupo recebeu placebo e os dois restantes CV, em doses diferentes (12,5 mg e 25 mg) durante 4 meses. No final do estudo os resultados foram analisados por ecocardiograma e Doppler tecidual (antes e após o tratamento). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas, entre o grupo de controlo e o de estudo, nos diâmetros sistólico e diastólico ($p = 0,284$) e na mortalidade.

Eli-Shitany et al., no estudo realizado em 2012, tinham como objetivo investigar o possível papel protetor do CV sobre a disfunção ventricular esquerda induzida pela DOX em 50 crianças com Leucemia Linfooblástica Aguda (LLA). As crianças foram igualmente distribuídas aleatoriamente em dois grupos. No grupo de intervenção foi administrado CV uma semana antes do início da terapia com DOX e foi prolongada até ao final da terapia. Os dois grupos foram avaliados com exame ecocardiográfico convencional e Doppler Pulsado Tecidual (PTD) antes e após a terapia. Como resultado ocorreu uma redução significativa na função sistólica do grupo de controlo, avaliada por uma diminuição significativa da FS (variando entre 40 a 33,5) e um aumento significativo no grupo de intervenção, FS (variando entre 39,4 a 34). Os resultados do presente estudo demonstraram que a administração de carvedilol antes do tratamento com DOX preserva a função sistólica do ventrículo esquerdo não existindo relato de morte em ambos os grupos.

Ali Elitok et al. em 2013 realizaram um estudo prospetivo e randomizaram as 80 pacientes aleatoriamente em grupos iguais, em que a FEVE, FS e outros parâmetros estavam dentro dos limites normais. Ao grupo de intervenção foi-lhe administrada uma dose de 12,5 mg antes e durante o tratamento. Como resultado não houve nos dois grupos relatos de morte dos pacientes ou suspensão da QT pela indução da DOX. A avaliação ecocardiografia mostrou que a FE média e a FS foram semelhantes em ambos

os grupos após os 6 meses. Houve porém uma redução significativa da função sistólica no grupo de controlo em comparação com o grupo de intervenção com CV.

Bosch et al. em 2013, procuraram avaliar a eficácia do Enalapril e do Carvedilol para prevenir a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo por indução de DOX. Dos 90 pacientes do estudo, 45 foram aleatoriamente designados para um grupo que recebeu Enalapril e Carvedilol e os restantes 45 constituíram o grupo de controlo. Após 6 meses da randomização a FEVE não se alterou no grupo de intervenção, mas diminuiu significativamente no grupo controlo, resultando numa diferença absoluta de -3,1%, avaliada por ecocardiografia ($p = 0,035$). Em comparação com o grupo de controlo, os pacientes do grupo de intervenção tiveram uma menor incidência na taxa de mortalidade e de insuficiência cardíaca e com tendência para uma diminuição de menos de 10% da FEVE.

PARTE II – CONTRIBUTO PESSOAL

Capítulo I – Concetualização do estudo

O objetivo geral da metanálise foi fazer uma combinação concisa do resultado obtido da melhor evidência científica disponível de forma a compreender os efeitos do CV na proteção cardíaca em doentes neoplásicos, com cardiotoxicidade, causada pela indução da DOX.

Como objetivos específicos foram definidos os seguintes:

- Estudar a mortalidade por todas as causas;
- Avaliar a eficácia do CV na função sistólica com base nos seguintes parâmetros: fração ejeção, fração de encurtamento e diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DSVE);
- Comparar a influência do CV com base nos valores médios dos parâmetros da função diastólica seguintes: velocidade da onda A, relação E/A, tempo de relaxamento isovolumétrico, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) e volume da auricular esquerda (VAE).

Os estudos randomizados existentes nesta área sugerem um eventual benefício do CV nos doentes neoplásicos que desenvolveram cardiotoxicidade pela indução DOX pois o CV desempenha um papel importante na proteção da função cardíaca e não reduz o efeito terapêutico do DOX. No entanto, ainda é de certa forma controverso o seu grau de benefício pois tem sido questionado quanto à estratégia de avaliação (monitorização), prevenção e tratamento a longo prazo, visto que tem crescido a taxa de sobrevida nesta população. Nasce a necessidade de pesquisas adicionais a fim de se obter um consenso geral acerca desta temática, permanecendo assim um tema em discussão.

Assim sendo, com o tema escolhido pretende-se de uma forma concisa e sistematizada alicerçar a utilização do CV durante a terapia com DOX de modo a poder futuramente caracterizar de forma prévia os doentes que apresentam risco acrescido de desenvolver cardiotoxicidade. Aumenta-se desta forma a probabilidade de resposta favorável à terapêutica com o DOX com o intuito de melhorar a qualidade de vida destes pacientes e de reduzir os episódios cardiovasculares. Neste sentido, espera-se com esta metanálise poder contribuir para o desenvolvimento de regras de orientação clínica, reunindo informação e resultados disponíveis de forma a contribuir para uma prática excelente com base nas melhores evidências científicas recentes.

Capítulo II – Material e métodos

1. Estratégia de pesquisa

A identificação dos estudos foi feita através da pesquisa com recurso às bases de dados eletrónicas PubMed, B-On, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Para além desta pesquisa, foram consultadas manualmente listas de referências em resumos de artigos e revistas relevantes e atas de conferências/congressos. A estratégia de pesquisa utilizada incluiu as seguintes palavras-chave, isoladas ou em combinação: “*carvedilol and chemotherapy*”; “*carvedilol*”, “*echocardiography*”, “*anthracycline*”; “*anthracycline carvedilol*”; “*adriamycin carvedilol*”; “*carvedilol adriamycin cardiotoxicity*” e “*carvedilol prevention anthracycline*”.

Foram utilizados os operadores booleanos AND e OR para combinar os termos a fim de evitar a perda de estudos que eventualmente tivessem a descrição dos resultados de interesse apenas no artigo completo. Não foram aplicadas palavras referentes aos desfechos de interesse.

Foram considerados para inclusão estudos realizados em seres humanos escritos em Inglês ou Português e publicados até outubro de 2013. Além disso, foram realizadas pesquisas em referências bibliográficas de estudos selecionados

2. Seleção e avaliação da qualidade dos estudos

Os estudos resultantes foram identificados em três etapas. Inicialmente foram avaliados os títulos dos artigos obtidos utilizando a estratégia de pesquisa, através dos quais se excluíram alguns. Numa segunda fase, através do resumo, um investigador fez a seleção dos artigos que se enquadravam no objetivo do estudo. Os artigos que pareceram preencher os critérios para a sua inclusão foram obtidos. Tendo em conta os critérios de inclusão e exclusão quanto ao tipo de estudo, tipo de participantes e tipo de intervenção, dois investigadores analisaram independentemente as publicações completas selecionando os artigos a incluir na metanálise. Estudos com critérios de inclusão pouco claros foram excluídos. Na dúvida sobre a inclusão, ou não, de um

estudo numa das fases, a decisão foi tomada na fase seguinte. As discordâncias foram resolvidas através de consenso.

De modo a minimizar a margem de erro e manter a qualidade dos estudos incluídos, foi feita uma lista (*checklist*) pelos revisores (Anexo I) para o processo de avaliação e análise dos dados relevantes como método usado, população alvo, tipo de intervenção e desfecho clínico. Os estudos apresentam validade interna quanto a diferenças entre os grupos e o tratamento, e validade externa que está relacionada com a possibilidade de generalizar os resultados estudados para outro tipo de amostra para além da população-alvo, envolvendo uma variedade de pacientes e características diversas.

3. Extração de dados

A qualidade e elegibilidade dos artigos foram analisadas por um investigador e confirmadas por outro, procedendo conjuntamente à seleção dos estudos. Todos os textos, tabelas e figuras foram revistos para extração de dados. Para cada estudo, foram analisados e extraídos dados relativos a: características da população estudada, desenho do estudo, critérios metodológicos, intervenções, desfechos de interesse e resultados.

Foram recolhidos dados de ensaios clínicos controlados e prospetivos que avaliaram o efeito do CV em pacientes tratados com DOX, comparando um grupo de indivíduos do grupo controlo e outro de intervenção.

A avaliação dos resultados do CV, nos diversos estudos, foi efetuada através da realização de ecocardiograma (FEVE, diâmetros e volumes). Os dados colhidos incluem também o número de pacientes apresentados nos dois grupos e a mortalidade pelas diversas causas, incluindo a causa cardíaca.

4. Critérios de inclusão e exclusão

Foram definidos como critérios de inclusão:

- a) Desenho de estudo: ensaios clínicos randomizados, controlados, aleatorizados, prospetivos;
- b) Participantes: indivíduos com o diagnóstico oncológico e sujeitos de cardiotoxicidade por DOX em grau I e II;

- c) Metodologia: comparação entre indivíduos do grupo de controlo (DOX) e do grupo de intervenção (CV);
- d) Intervenção: DOX e CV;
- e) Resultados de interesse: mortalidade total, mortalidade cardiovascular, alterações nos parâmetros ecocardiográficos (FE, FS, relação E/A, diâmetros e volumes);
- f) Follow-up \geq 1 mês;
- g) Estudos originais.

Concomitantemente, consideraram-se como critérios de exclusão:

- a) Estudos que não apresentassem em separado os resultados dos grupos em DOX e em CV;
- b) Indivíduos com cardiotoxicidade de grau III e IC prévia;
- c) Artigos que não registassem nenhum dos eventos de mortalidade;
- d) Artigos que não cumprissem os critérios anteriormente referidos.

5 . Desfechos clínicos

O *endpoint* primário foi a mortalidade por todas as causas. Os *outcomes* secundários incluíram alterações nos parâmetros ecocardiográficos (FEVE, diâmetro e volume das cavidades).

6. Análise estatística

A análise estatística dos dados recolhidos teve por base o software estatístico *Review Manager* (RevMan), versão 5.0.

Nos desfechos clínicos dicotómicos determinou-se a SMD (*Standardized Mean Difference*) com nível de significância de 95%. A análise de desfechos expressos como variáveis contínuas foi qualitativa.

Em relação à variável mortalidade foi realizado o teste para o efeito geral (Z) com respetivo valor de significância (p), juntamente com a estimativa do efeito e intervalo de confiança de 95% para o efeito geral.

Para a avaliação de possíveis diferenças de médias entre grupos de variáveis quantitativas recorreu-se ao teste *t de Student (t)* com o respetivo valor de significância (*p*), e ainda ao intervalo de confiança de 95% para o valor em causa.

A heterogeneidade estatística foi quantificada através do teste *Q* com a apresentação dos respetivos graus de liberdade (*df*) e do valor de *p*. Para avaliar a extensão da inconsistência entre os resultados dos estudos foi utilizada a estatística I^2 . Quando I^2 apresentou valor superior a 25, 50 e 75%, considerou-se que existia heterogeneidade pequena, moderada e grande, respetivamente, (J. P. Higgins, Thompson, Deeks & Altman, 2003). Utilizou-se o modelo de efeito aleatório para a estimativa do efeito do tratamento.

Para efeitos de análise estatística, foi sempre tomado como nível de significância o valor $p < 0,05$.

Capítulo III - Resultados

1. Resultados da pesquisa

A pesquisa resultou na identificação de 129 artigos de potencial interesse. A primeira etapa de seleção pelos títulos excluiu 63 artigos. Dos 66 estudos considerados, foram excluídos 48 artigos através da revisão dos resumos. O texto completo das restantes 18 publicações foi examinado com mais detalhe. Constatou-se que 13 não preenchiam os critérios de inclusão. Os restantes 5 estudos foram incluídos nesta metanálise (Fig.3).

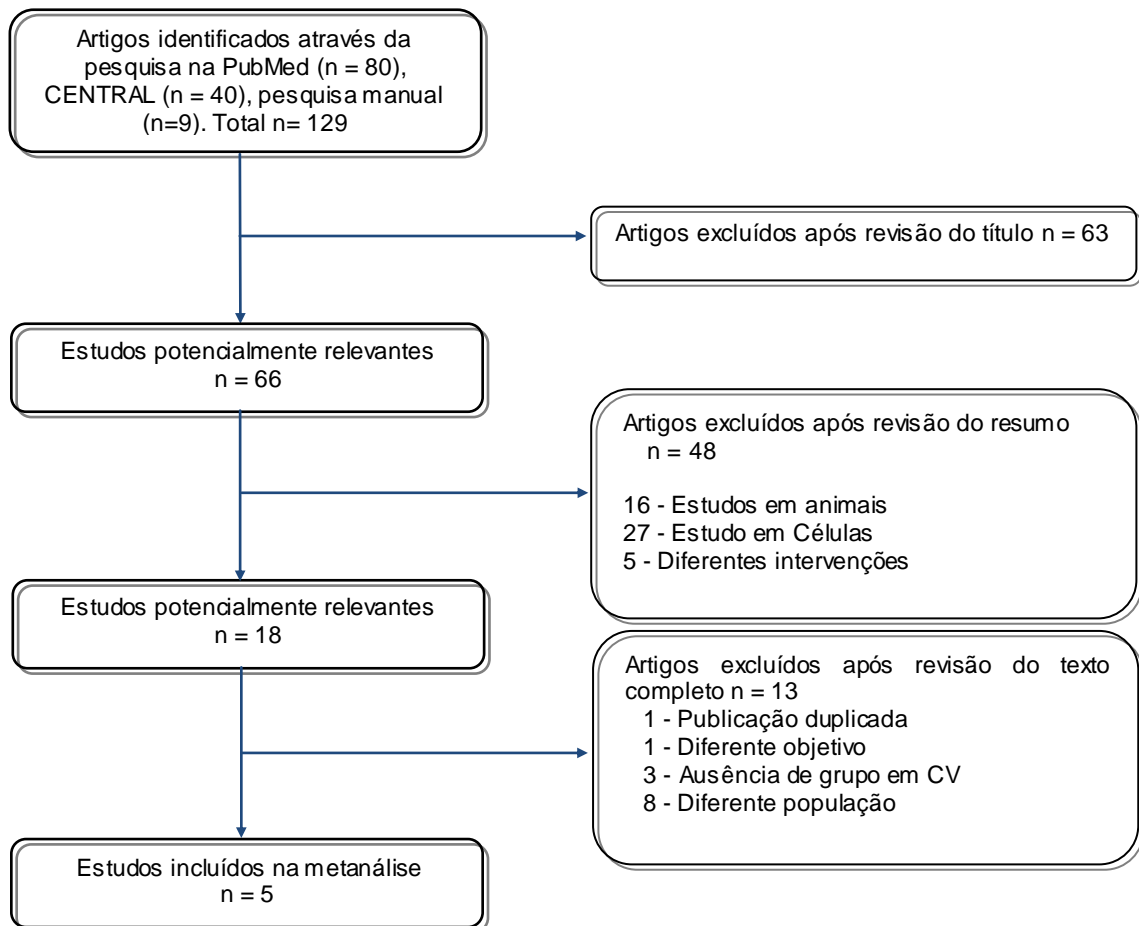


Fig.3 - Diagrama de fluxo da seleção dos artigos.

O tamanho dos estudos variou consideravelmente, desde pequenas amostras (Kalay et al., 2006; El-Shitany et al., 2012) a amostras com maior número de participantes (Bosch, 2013). A qualidade do estudo está limitada pelo facto de existirem escassos estudos clínicos testando a eficácia do carvedilol na prevenção da cardiotoxicidade induzida por antraciclinas.

2. Caraterísticas da amostra

Os 5 estudos que cumpriram os critérios de inclusão foram publicados entre 2006 e 2013 e incluem no total 336 participantes, sendo que 157 (46,7%) pertencem ao grupo de controlo (DOX) e os restantes 179 (53,2%) pertencem ao grupo de intervenção (DOX com coadministração de CV).

As principais caraterísticas da amostra encontram-se sumariadas na Tabela 3. Outras informações adicionais sobre os estudos incluídos encontram-se no Anexo II.

A idade média do participantes do grupo de controlo é de 41,16 anos e em média, as idades variam entre os 10 e os 53 anos. No grupo de intervenção com CV, a média de idades é de 40,56 anos, com variação entre os 9 e os 50 anos.

Comparando os pacientes dos dois grupos, a proporção dos indivíduos do sexo feminino (63,1%) é maior que a do sexo masculino (36,9%).

O tipo de cancro da maior parte dos pacientes foi o da mama, seguido pela leucemia e linfomas.

O tempo médio de *follow-up* foi de 4,6 meses, variando entre 1 a 6 meses. O momento de avaliação dos resultados foi variável, incluídas avaliações semanais, compreendidas entre o período antes, durante e após o término da terapia.

A dose média total ministrada de DOX no grupo de controlo foi de 36,96 mg/m² e as doses variaram entre 540,28 mg/m² e 30 mg/m². A dose média total ministrada de DOX no grupo de intervenção foi de 38,42 mg/m² tendo as doses variado entre os mesmos valores referidos para o grupo de controlo.

A maioria dos participantes de ambos os grupos era assintomática em relação à cardiotoxicidade, sendo classificados por pacientes de Grau I de acordo com a medida da FEVE (Tabela 2).

Tabela 3.- Características basais dos estudos incluídos na metanálise.

Estudo	Desenho	Nº de pacientes		Idade média (anos)		Sexo fem. (%)		Fração ejeção (média)	
		GC	GI	GC	GI	GC	GI	GC	GI
		Kalay et al. 2006	ECR	25	25	49.0± 9.8	46.8±14	84	88
Salehi et al. 2011	ECR	22	44	43.50 ± 15.27	43.50± 15.27	77	64	58.56±3.62	58.56±3.62
Eli-Shitany et al. 2012	ECR	25	25	9.5± 2.6	8.5 ± 2.9	52	56	–	–
Ali Elitok et al. 2013	ECR	40	40	52.9±11.2	54.3±9.3	100	100	65±4.5	66±6.1
Bosch et al. 2013	Prospetivo	45	45	50.9±13,2	49.7±13.2	40	47	63±5.9	62±5.9

3. Apresentação dos resultados

Mortalidade

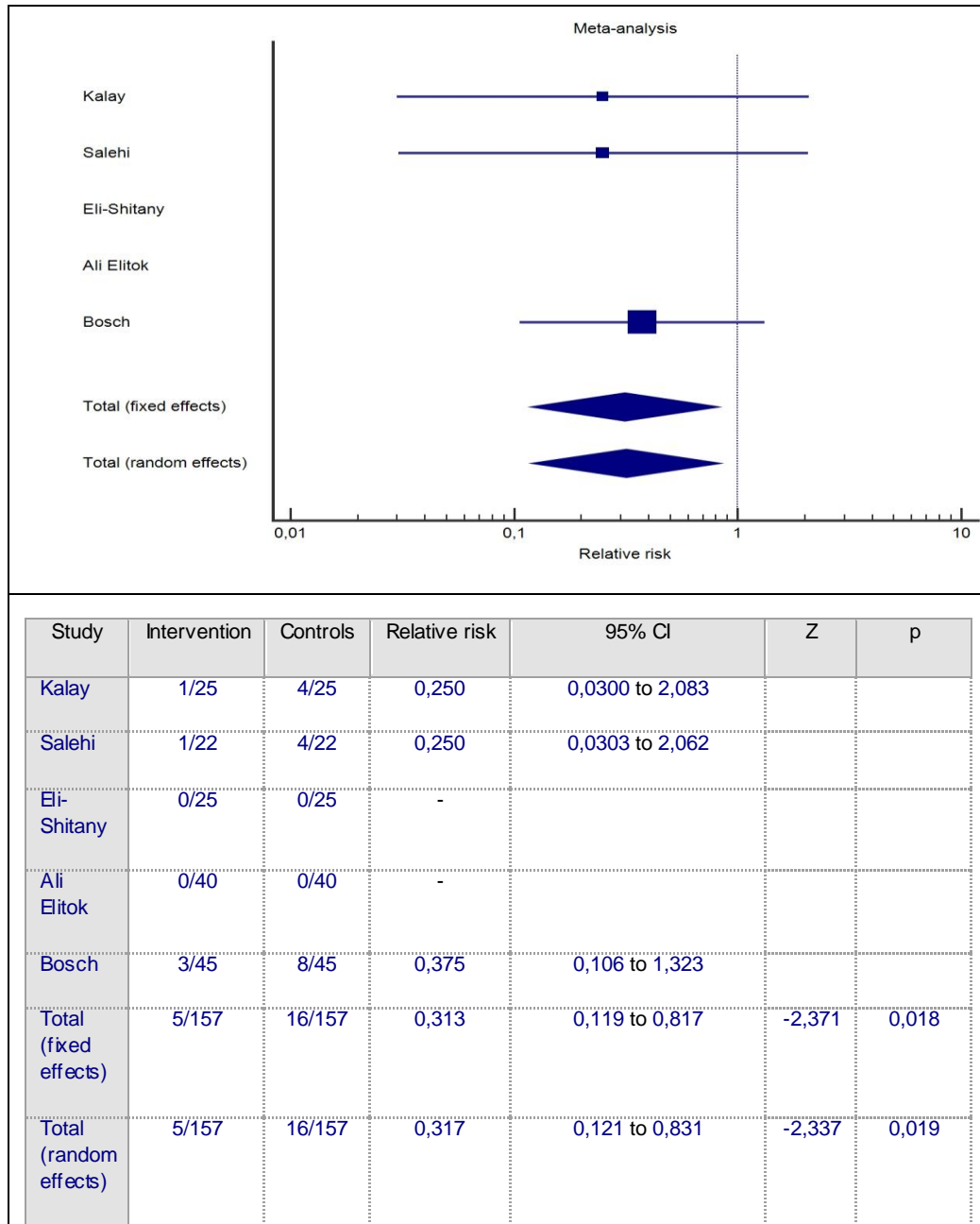
Os dados da mortalidade foram obtidos recorrendo a 5 estudos que envolveram um total de 314 participantes distribuídos de igual forma pelos grupos de intervenção e de controlo (Fig.4).

É de referir que, entre os estudos considerados, em dois deles os autores não registaram qualquer tipo de morte: Eli-Shitany et al. (2012), que justificou tal facto recorrendo ao tempo curto de *follow-up*, que consequentemente não permitiu verificar as fases crónica e tardia do tratamento com o DOX e CV; Ali Elitok et al. (2013), por sua vez, direcionaram o estudo principalmente para a função sistólica do ventrículo esquerdo estando todos os pacientes envolvidos dentro dos limites normais (FEVE e FS) antes e depois das respetivas intervenções o que provavelmente pode ter afetado os resultados obtidos.

Observou-se um risco relativo de 0,317 revelando que a taxa de mortalidade é superior no grupo de controlo. Pela análise do intervalo de confiança a 95% (0,121 - 0,831) e do teste de efeito global ($z=-2,337$) verificou-se que esta diferença de mortalidade entre os grupos é estatisticamente significativa já que o valor de p é inferior a 0,05 ($p = 0,019$).

Relativamente ao teste de heterogeneidade, verifica-se ainda que os estudos são homogéneos uma vez que $I^2=0,00\%$ ($Q(2)=0,1658$; $p = 0,9204$). Este valor não é, no

entanto, estatisticamente significativo já que $p > 0,05$ (resultados apresentados na figura 4).

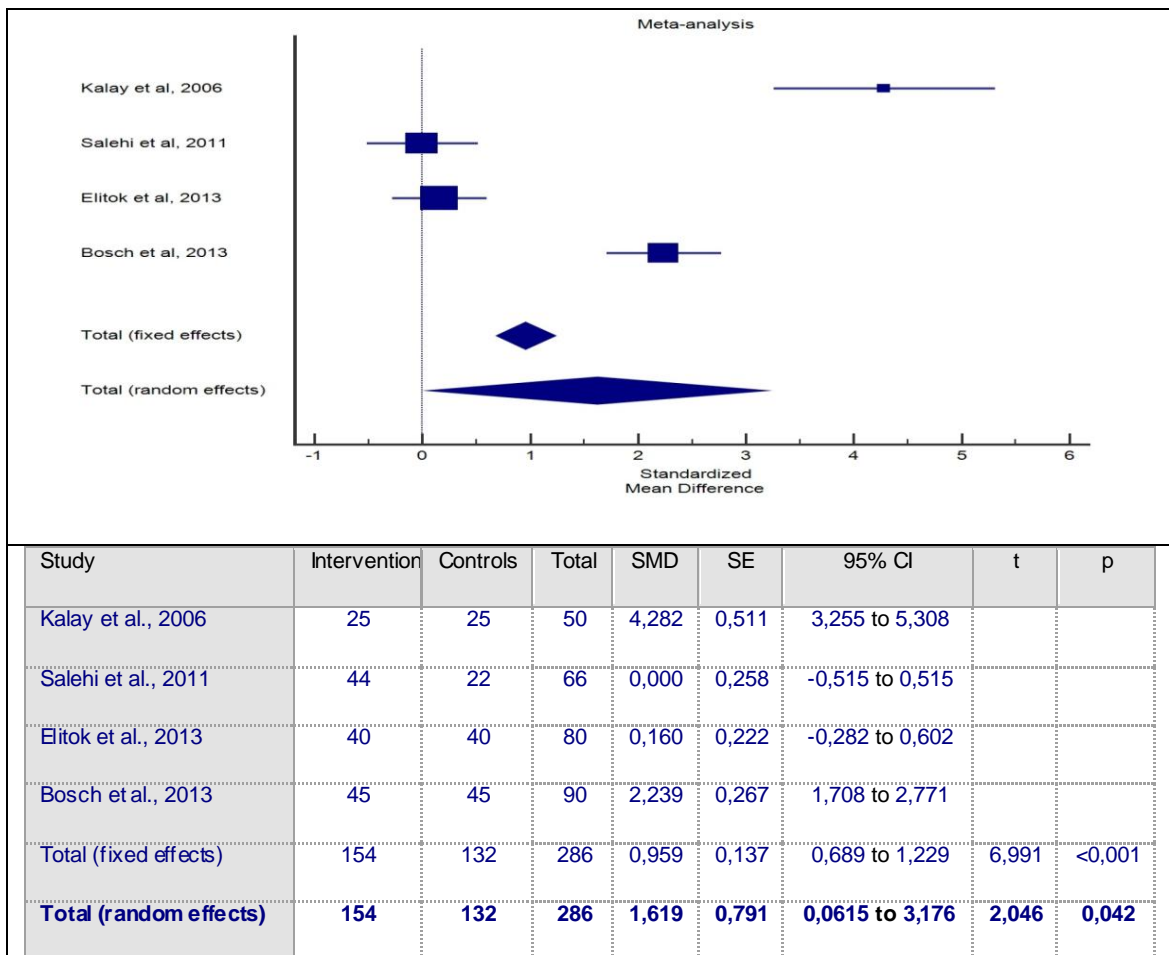


Teste de Heterogeneidade: $Q = 0.1658$; $p = 0.9204$; $I^2 = 0.00\%$

Fig 4. Metanálise comparando a mortalidade total em pacientes do grupo de controle e pacientes do grupo de intervenção.

Fração de ejeção

A análise relativa aos valores da fração de ejeção foi realizada tendo em conta 4 estudos envolvendo 286 participantes dos quais 154 são do grupo de intervenção e 132 do grupo de controlo (Fig. 5). Obteve-se desta forma um valor de SMD de 0,1619 ($SE=0,791$). Pela análise do intervalo de confiança de 95% (0,0615-3,176) e do valor do teste *t de Student* ($t=2,046$) verifica-se que existem diferenças significativas nos valores da fração de ejeção em ambos os grupos, sendo este um resultado estatisticamente significativo já que $p<0,05$ ($p=0,042$). Em relação ao teste de heterogeneidade verifica-se que a mesma é grande uma vez que $I^2 = 96,74\%$ ($Q(3)= 92,0294$, $p<0,0001$).

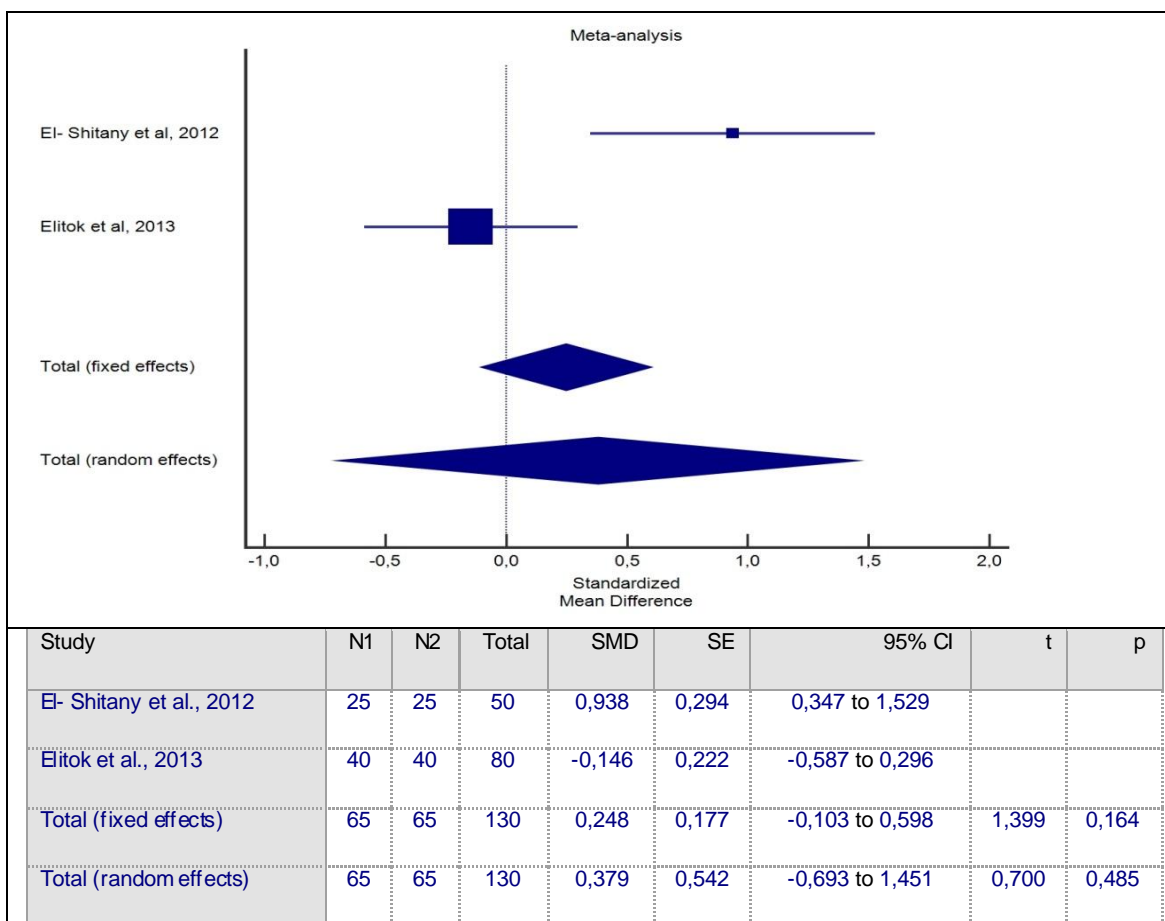


Teste de Heterogeneidade: $Q = 92.03$; $p<0.0001$; $I^2=95.74\%$

Fig.5 – Metanálise comparando o efeito da FEVE em pacientes do grupo de controlo e pacientes do grupo de intervenção.

Fração de encurtamento

Foram comparados os resultados de 2 estudos envolvendo 130 participantes que se distribuem de forma uniforme pelo grupo de intervenção e pelo grupo de controlo (Fig. 6), tendo-se obtido um valor de SMD 0,379 ($SE=0,542$). Pela análise do intervalo de confiança de 95% (-0,693 a 1,451) e do valor do teste t de Student ($t=0,700$), verifica-se que não existem diferenças estatisticamente significativas na fração de encurtamento em relação a cada um dos grupos ($t=0,700$; $p=0,485$) já que o valor p é superior a 0,05. Pela análise do valor I^2 verifica-se uma heterogeneidade grande entre os estudos uma vez que $I^2 = 88,47\%$ ($Q(1)=8,6702$ $p=0,0032$), sendo este valor estatisticamente significativo ($p<0,05$).



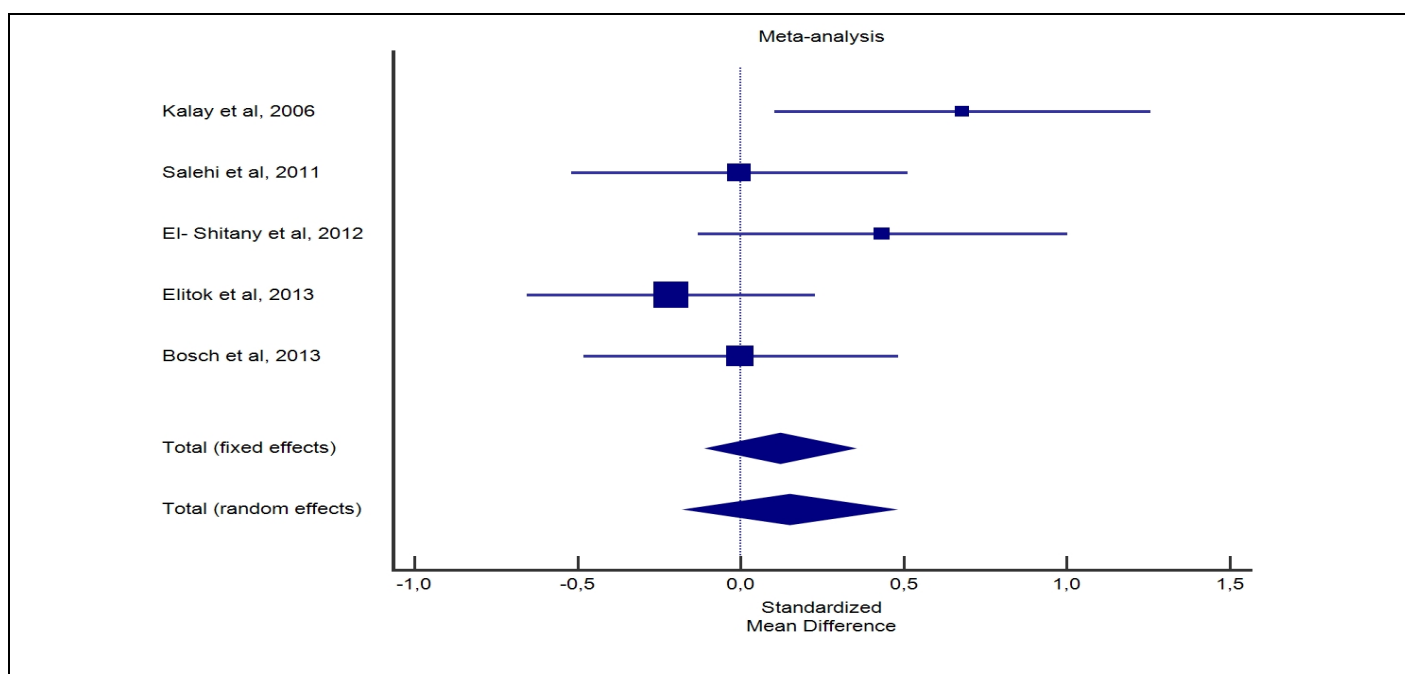
Teste de Heterogeneidade: $Q = 8.6702$; $p=0.0032$; $I^2=88.47\%$

Fig. 6 - Metanálise comparando o efeito de FS em pacientes do grupo de controlo e pacientes do grupo de intervenção.

Velocidade da onda E

Os valores da velocidade da onda E nos dois grupos considerados foram comparados com base em 5 estudos envolvendo 313 participantes dos quais 166 são do grupo de intervenção e 147 do grupo de controlo. Observou-se um valor de $SMD = 0,150$ ($SE = 0,160$) para um intervalo de confiança de 95% (-0,165 a 0,465).

Por análise do valor do teste *t* de Student, não se observaram diferenças estatisticamente significativas nos valores em relação aos grupos já que $p > 0,05$ ($t = 0,936$; $p = 0,350$). Os estudos revelaram uma heterogeneidade moderada ($I^2 = 48,70\%$; $Q(4) = 7,7966$; $p = 0,0993$). No entanto, este valor não se revelou estatisticamente significativo já que $p > 0,05$. Os resultados podem ser observados na figura seguinte.



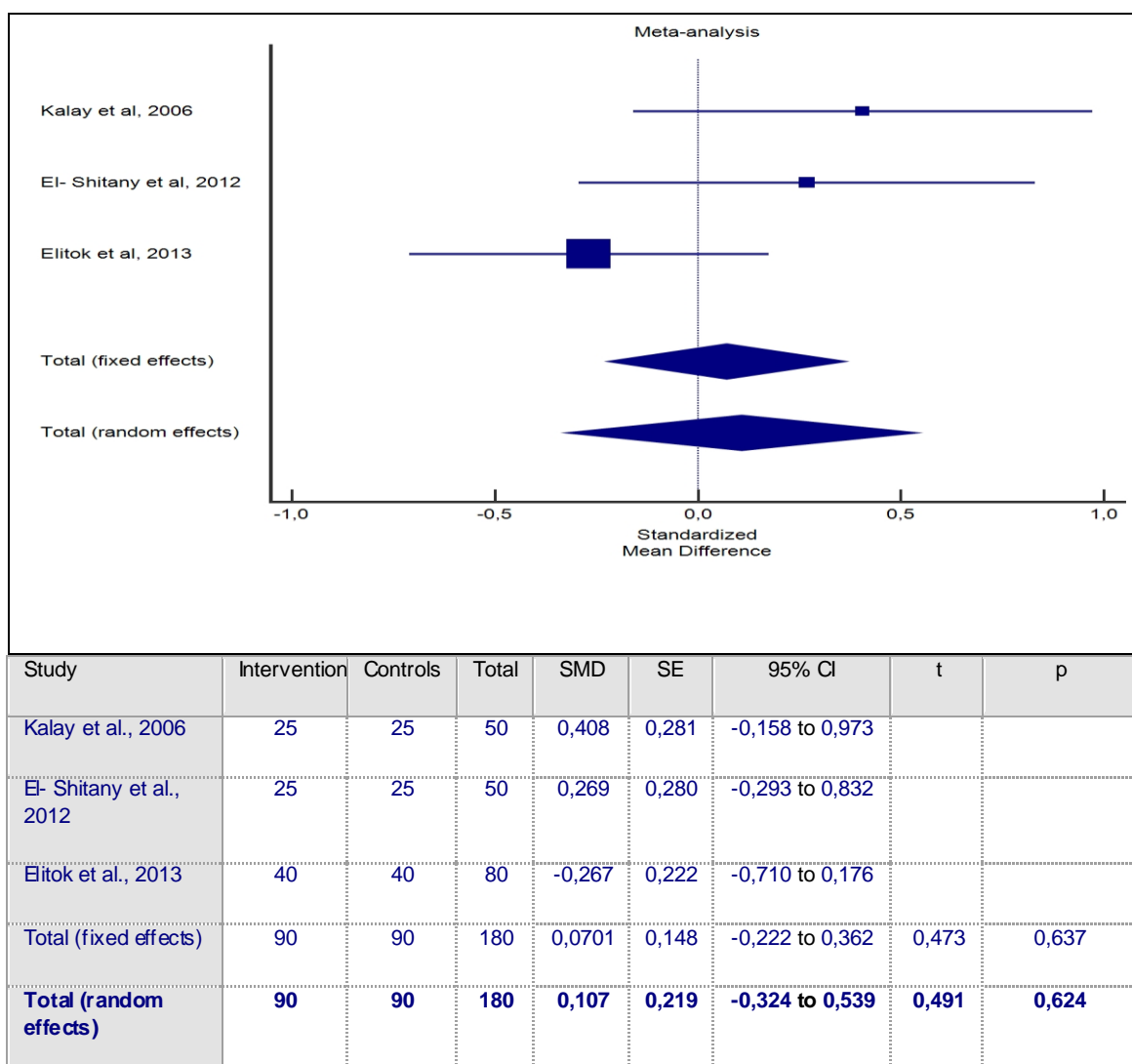
Study	Intervention	Controls	Total	SMD	SE	95% CI	t	p
Kalay et al., 2006	25	25	50	0,680	0,287	0,104 to 1,257		
Salehi et al., 2011	44	22	66	-0,00369	0,258	-0,519 to 0,512		
El-Shitany et al., 2012	25	25	50	0,435	0,282	-0,132 to 1,001		
Elitok et al., 2013	40	40	80	-0,213	0,222	-0,655 to 0,229		
Bosch et al., 2013	32	35	67	0,000	0,242	-0,483 to 0,483		
Total (fixed effects)	166	147	313	0,122	0,114	-0,102 to 0,346	1,068	0,286
Total (random effects)	166	147	313	0,150	0,160	-0,165 to 0,475	0,936	0,350

Teste de Heterogeneidade: $Q = 7,7966$; $p = 0,0993$; $I^2 = 48,70\%$

Fig. 7 - Metanálise comparando a velocidade da Onda E em doentes do grupo de controlo e do grupo de intervenção

Velocidade da onda A

Os valores referentes à velocidade da onda A, nos grupos, foram comparados por recurso a 3 estudos a que correspondem 180 participantes distribuídos de igual modo pelos dois grupos (intervenção e controlo). Observou-se um valor para $SMD=0,107$ ($SE = 0,219$) a que corresponde um intervalo de confiança de 95% (-0,324 a 0,539). As diferenças encontradas não são, contudo, estatisticamente significativas ($t=0,491$; $p=0,624$) já que o valor de p é superior a 0,05. Os estudos revelaram-se moderadamente heterogêneos uma vez que $I^2=52,83\%$ ($Q(2)=4,2401$; $p=0,120$), não tendo este valor relevância estatística uma vez que $p > 0,05$. Os resultados apresentam-se de seguida.



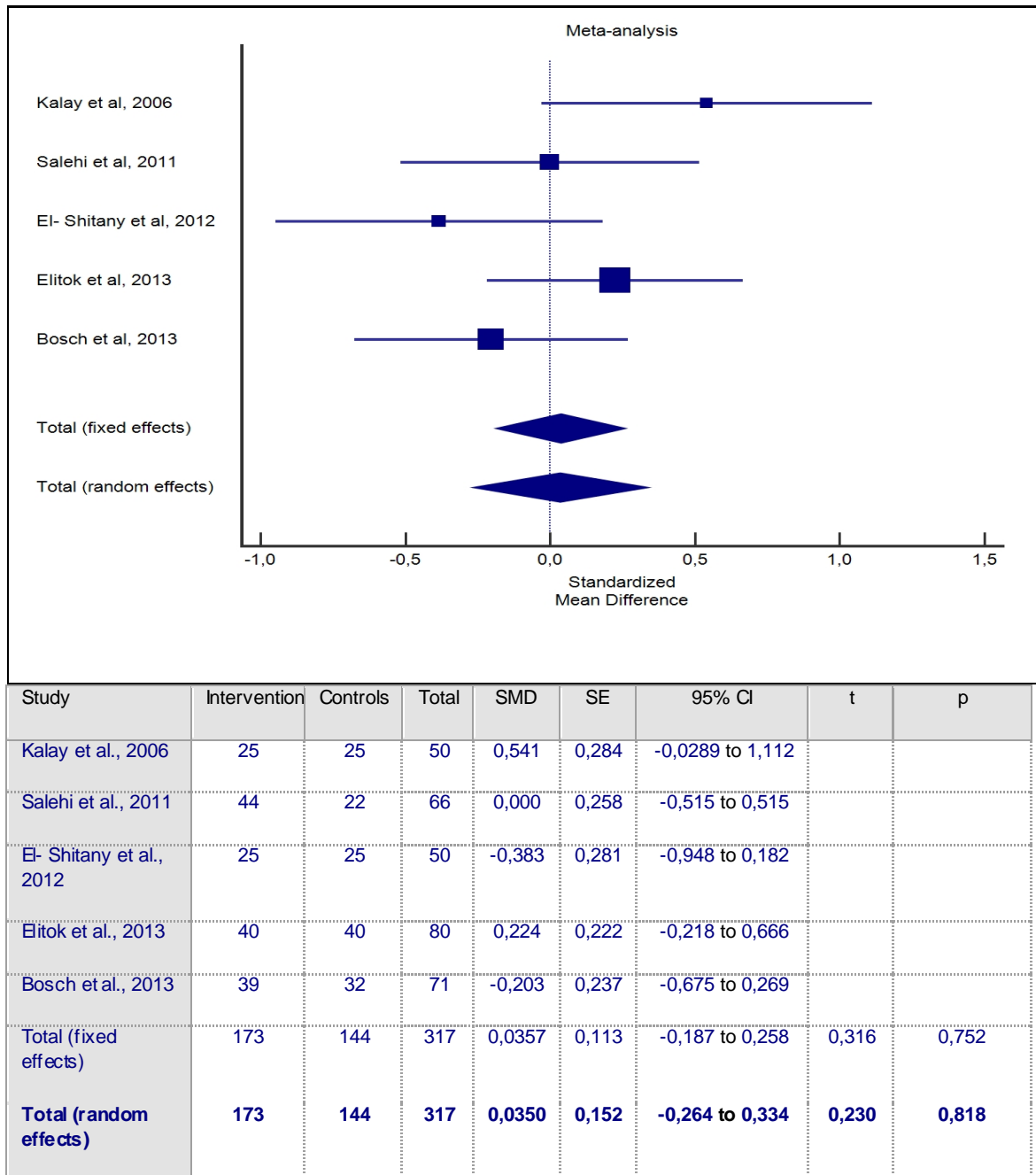
Teste de Heterogeneidade: $Q = 4.2401$; $p=0.1200$; $I^2=52.83\%$

Fig. 8 - Metanálise comparando a velocidade da Onda A em doentes do grupo de controlo e doentes do grupo de intervenção.

Relação E/A

A relação E/A foi comparada recorrendo a cinco estudos que envolveram 317 participantes (173 no grupo de intervenção e 144 no grupo de controlo).

Obteve-se um $SMD = 0,0350$ ($SE = 0,152$), correspondendo a um intervalo de confiança de 95% (-0,264 a 0,334) (Fig. 9).



Teste de Heterogeneidade: $Q = 7.1527$; $p = 0.1280$; $I^2 = 44.08\%$

Fig. 9 - Metanálise comparando a relação E/A em doentes do grupo de controlo e doentes do grupo de intervenção.

As diferenças encontradas nos grupos não são estatisticamente significativas já que o p - valor correspondente ao teste t de Student realizado é superior a 0,05 ($t=0,230$; $p=0,818$).

Os estudos revelaram uma heterogeneidade moderada $I^2=44,08\%$ ($Q(4)=7,1527$; $p=0,280$), valor que não revela significância estatística já que o p valor correspondente ao teste realizado é superior a 0,05.

Tempo de relaxamento isovolumétrico

Baseia-se na fase de relaxamento miocárdio, que ocorre após o pico sistólico, no período entre o fecho da valva aórtica e a abertura da valva mitral, no qual o ventrículo esquerdo não altera seu volume (Nishimura RA, et al., 1989).

Este foi avaliado por comparação dos resultados relativos a dois estudos que envolveram 130 participantes igualmente distribuídos pelos dois grupos (intervenção e controlo).

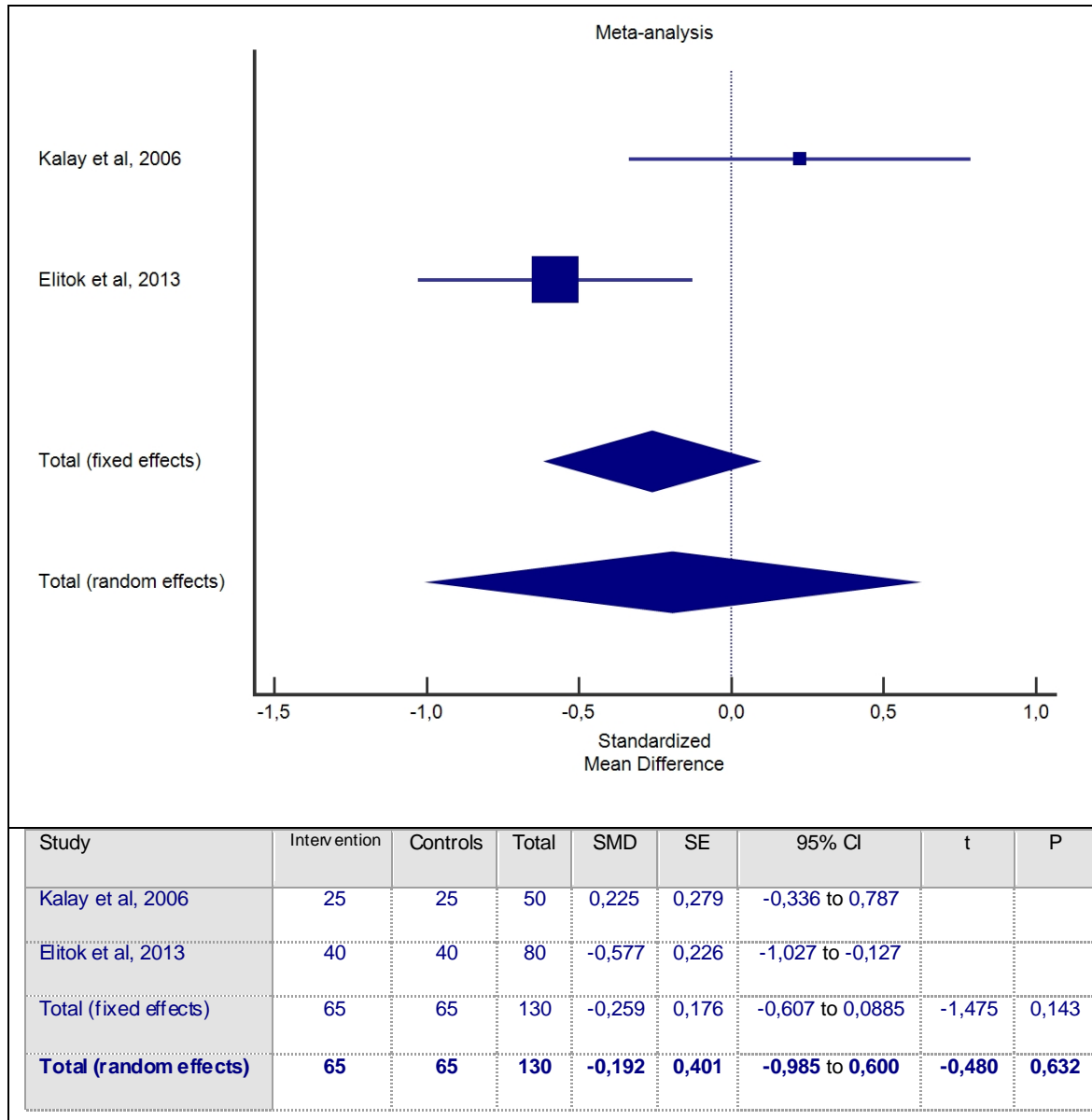
Obteve-se $SMD= -0,192$ ($SE = 0,401$).

O intervalo de confiança de 95% obtido, foi de $-0,985$ a $0,600$, não se verificando diferenças estatisticamente significativas neste valor entre os grupos já que o $p > 0,05$ ($t = -0,480$; $p = 0,632$).

Os estudos revelaram uma heterogeneidade grande uma vez que $I^2= 79,93\%$ ($Q(1)=4,9818$; $p=0,0256$).

Este resultado é significativo do ponto de vista estatístico ($p=0,0256$).

Os resultados são os que se apresentam na figura 10.



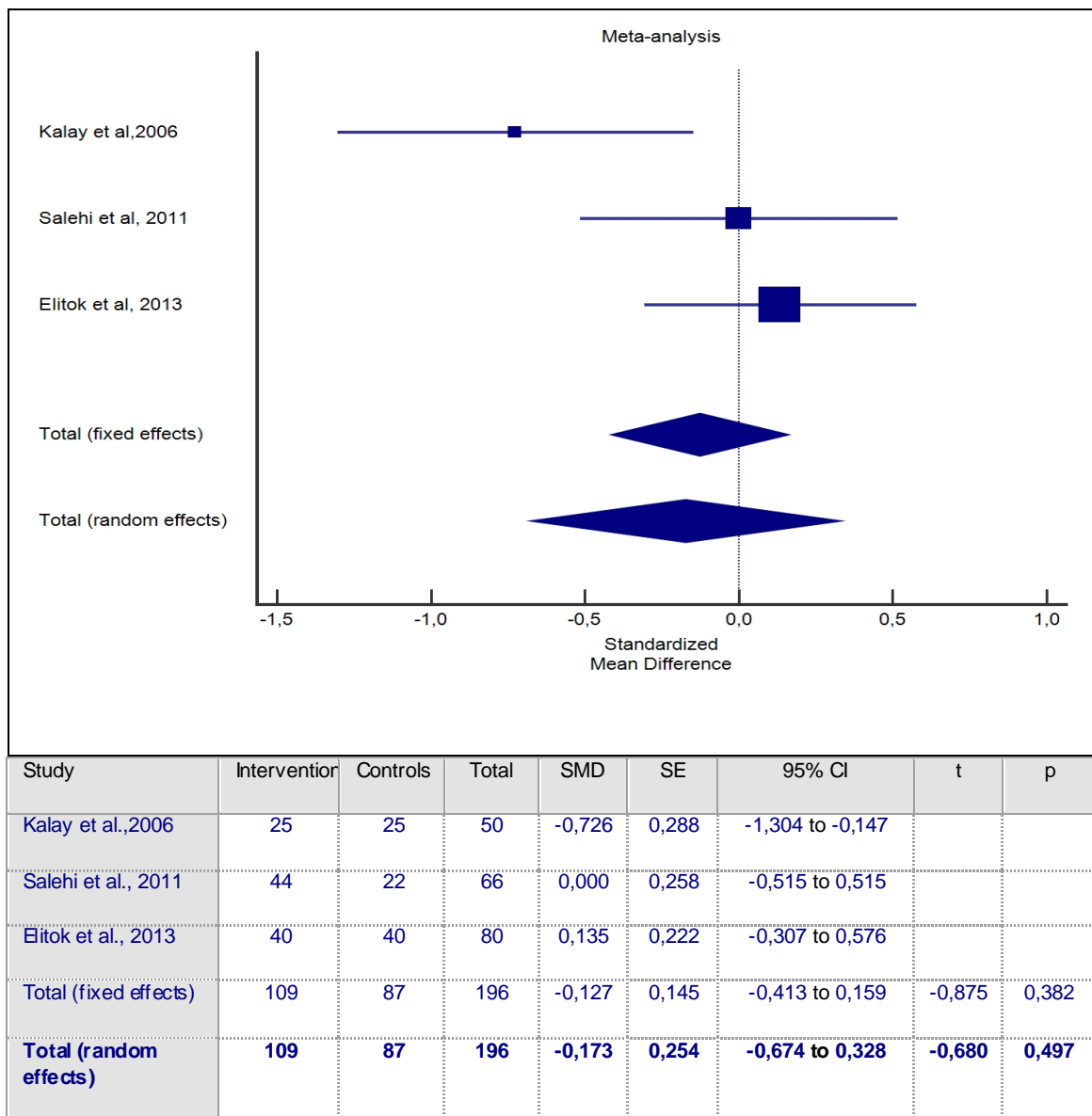
Teste de Heterogeneidade: $Q = 4.918$; $p = 0,0256$; $I^2 = 79.93\%$

Fig. 10 - Metanálise comparando o TRIV em doentes do grupo de controlo e doentes do grupo de intervenção.

Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

Os valores do DDVE foram analisados recorrendo à comparação de três estudos que envolveram 196 participantes dos quais 109 correspondem ao grupo de intervenção e 87 ao grupo de controlo. Obteve-se um valor para $SMD = -0,173$ ($SE = 0,254$). O intervalo de confiança de 95% foi de $-0,674$ a $0,328$. Não se registaram, no entanto, diferenças estatisticamente significativas entre os grupos neste parâmetro pois o *p*-valor do teste *t de Student* revelou-se superior a $0,05$ ($t = 0,680$; $p = 0,497$). Os estudos

revelaram uma heterogeneia grande já que se obteve $I^2 = 66,49\%$ ($Q(2)=5,9677$; $p=0,0506$) não se revelando estes valores estatisticamente significativos uma vez que $p > 0,05$. Os resultados podem observar-se na figura seguinte.



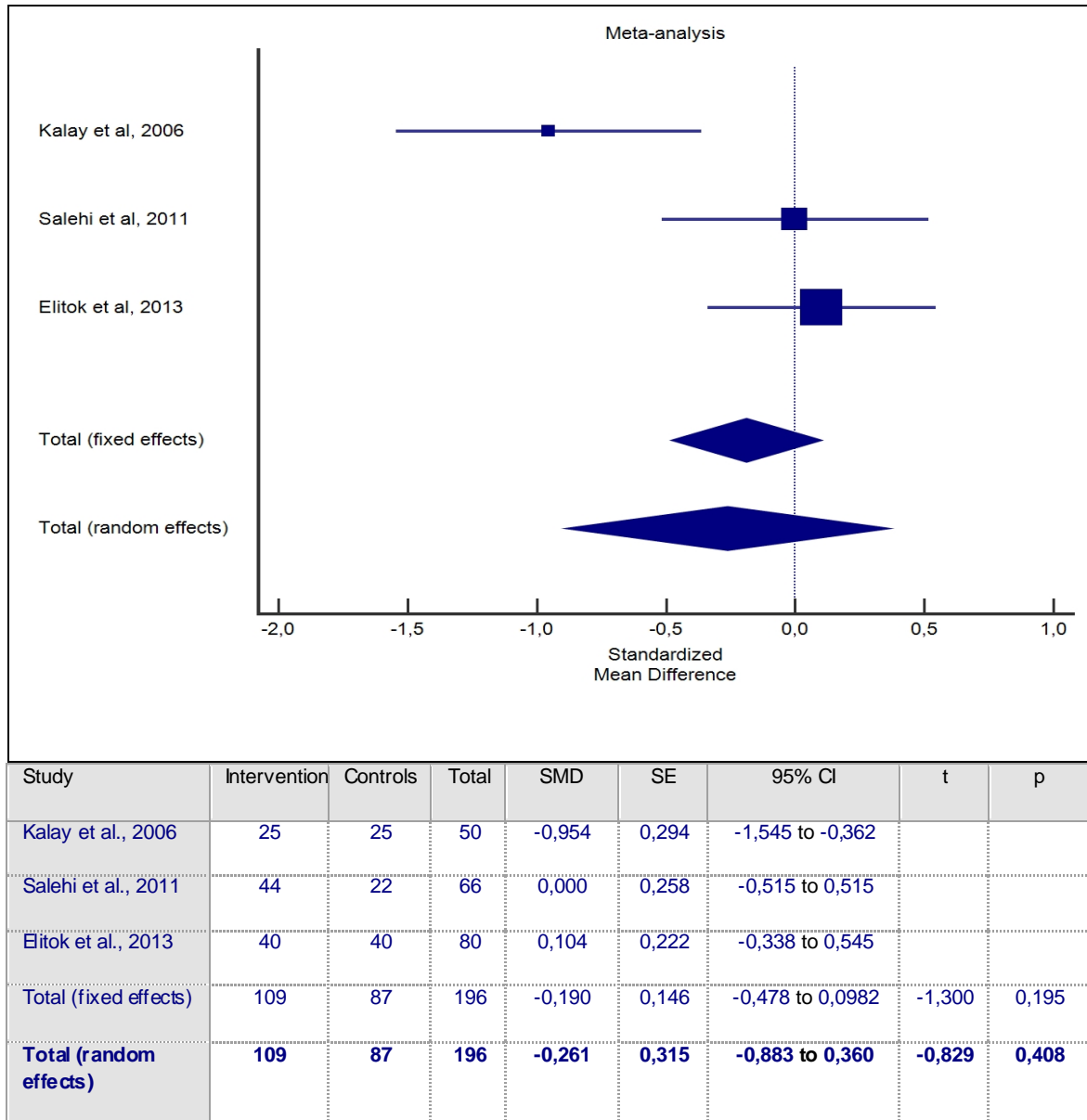
Teste de Heterogeneidade: $Q = 5,9677$; $p=0,0506$; $I^2=66,49\%$

Fig. 11 - Metanálise comparando o DDVE em doentes do grupo de controlo e doentes do grupo de intervenção.

Relação DSVE

A relação DSVE foi avaliada comparando o resultado de três estudos que envolveram 146 participantes (109 do grupo de intervenção e 87 do grupo de controlo). Obteve-se um $SMD = -0,261$ ($SE = 0,315$) a que corresponde um intervalo de confiança

de 95% (-0,883 a 0,360). As diferenças registadas nos valores deste parâmetro entre os grupos não são estatisticamente significativas já que o *p*-valor do teste de *t de Student* é superior a 0,05 ($t = -0,829; p = 0,408$). Os estudos revelaram uma grande heterogenia já que $I^2=77,86\%$ ($Q(2)=9,0346; p=0,0109$) verificando-se que este valor é estatisticamente significativo ($p<0,05$). Os resultados podem ser observados na figura seguinte.

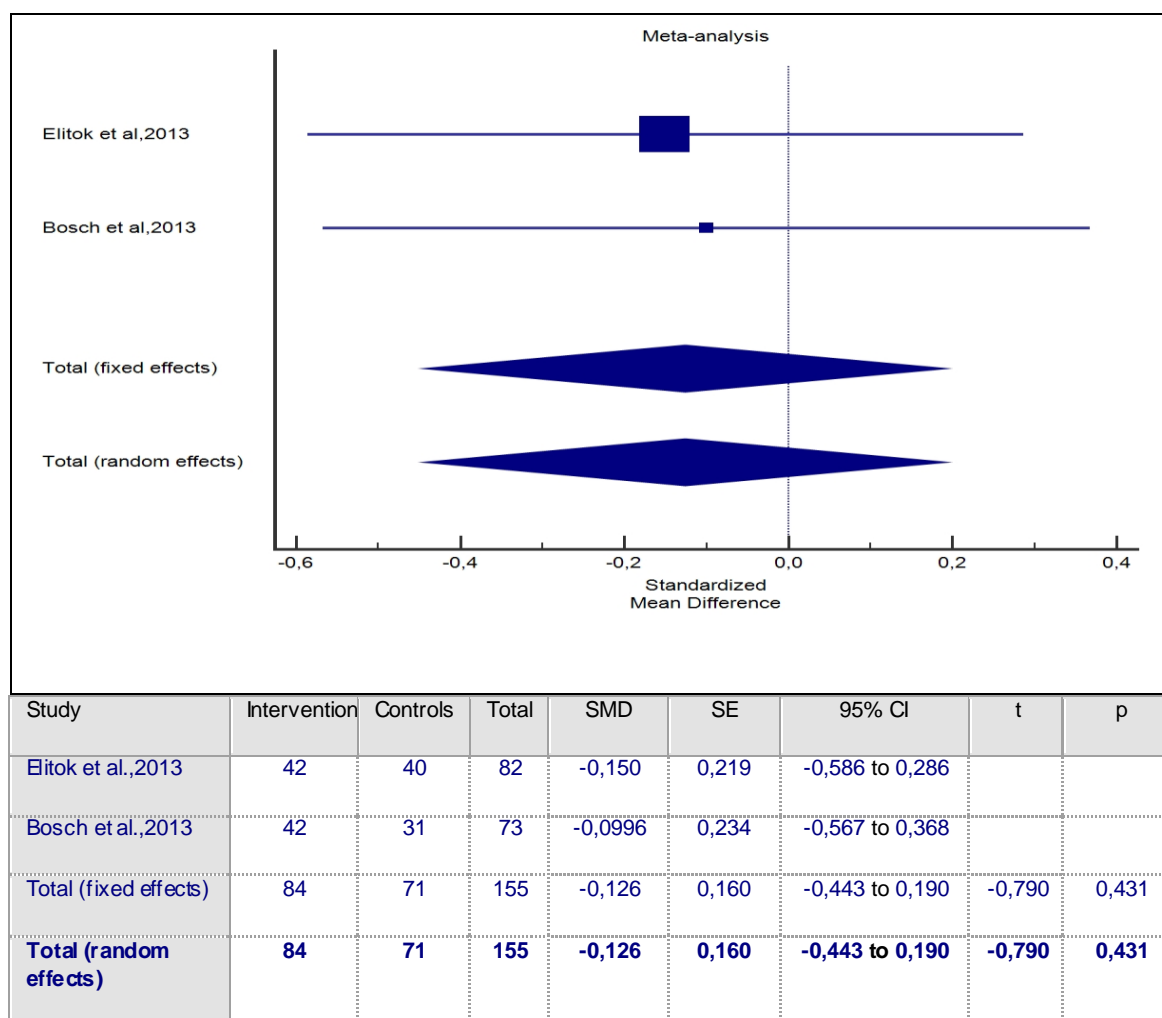


Teste de Heterogeneidade: $Q = 9.0346; p0.0109; I^2 = 77.86\%$

Fig. 12 - Metanálise comparando a DSDE em doentes do grupo de controlo e doentes do grupo de intervenção.

Volume da aurícula esquerda

A VAE foi analisada de acordo com os resultados de dois estudos que envolveram 155 participantes dos quais 84 pertencem ao grupo de intervenção e os restantes 71 ao grupo de controlo. Obteve-se $SMD=-0,126$ ($SE = 0,160$) correspondendo-lhe um intervalo de confiança de 95% (-0,443 a 0,190). As diferenças registadas neste parâmetro entre os grupos foram determinadas recorrendo a um teste *t* de Student e não podem ser consideradas estatisticamente significativas já que $p > 0,05$ ($t=-0,790$; $t=0,431$). Os estudos considerados revelaram-se homogêneos pois $I^2=0,00\%$ ($Q(1)=0,02454$; $p = 0,8755$). Este resultado não pode, no entanto, ser considerado estatisticamente significativo, uma vez que $p>0,05$. Os resultados podem ser observados na figura 12.



Teste de Heterogeneidade: $Q = 0.02454$; $p=0.8755$; $I^2=0.00\%$

Fig. 13 - Metanálise comparando o Volume da Aurícula Esquerda em doentes do grupo de controlo e doentes do grupo de intervenção

Capítulo IV – Discussão e conclusão

Nos últimos anos, no mundo inteiro, milhões de pacientes com cancro foram tratados com DOX o que permitiu aumentar o número de sobreviventes a essa doença. No entanto, o aparecimento da cardiotoxicidade nesta população está associado a altos índices de morbidade e mortalidade (Steinherz LJ. et al., 1991; Bosch et al., 2013). A presente metanálise teve como objetivo sintetizar os estudos científicos, realizados a respeito do efeito do Carvedilol na proteção cardíaca em pacientes neoplásicos com cardiotoxicidade causada pela indução da DOX.

Analisado o desfecho primário, os dados em comparação demonstram que as taxas de mortalidade dos dois grupos não foram estatisticamente diferentes. Porém, os valores encontrados sugeriram maior associação da mortalidade ao grupo de pacientes tratados simplesmente com DOX (grupo controlo), em relação aos pacientes submetidos ao tratamento com o carvedilol. Estes resultados foram obtidos com 314 pacientes, baseados em 5 estudos e verificando-se estatisticamente que, há homogeneidade entre os estudos.

Uma possível razão para a insignificância estatística entre as taxas de mortalidade pode ser atribuída ao número limitado de pacientes dos estudos. Este resultado está em concordância com Packer M. et al. (1996) que demonstraram o efeito benéfico do carvedilol na diminuição da mortalidade, independentemente das causas, em pacientes com IC. Jonsson O. et al., em 1999, reforçaram que o CV é importante pelo facto de a sua coadministração não reduzir o efeito da ANT.

Ao longo dos anos vários autores têm tentado separar a sístole da diástole e diferentes definições foram propostas. Recentemente aceita-se que o coração é funcionalmente uma bomba integrada ao invés de apenas um órgão contrátil. Neste contexto, a contração e o relaxamento estão agrupados em conjunto sob a definição de sístole, baseados no conceito de que durante esse período uma tensão miocárdica ativa (aumentando ou diminuindo) está presente (Brutsaert DL. et al., 1985). Clinicamente o relaxamento é considerado como um evento diastólico.

Neste estudo a fração de ejeção foi observada tendo em conta 4 estudos que envolveram 286 participantes. Os valores médios para os dois grupos mostraram existir diferenças significativas da FEVE em ambos os grupos, sendo este um resultado

estatisticamente significativo. Verificou-se existir grande heterogeneidade nos estudos analisados. Em relação aos valores da fração de encurtamento (FS) foram comparados os resultados de 2 estudos envolvendo 130 participantes, tendo-se verificado que não existem diferenças estatisticamente significativas na FS nos dois grupos. No entanto, existe grande heterogeneidade entre os estudos.

Desta forma, os resultados são também sugeridos pelo tamanho da amostra. Outro possível fator que contribui para a maior sensibilidade da tensão da FEVE, FS, pode ser a diferença na variabilidade dos diferentes observadores. Porém, os valores encontrados foram significativamente menores nos pacientes do grupo controle em relação ao grupo de intervenção com CV. Estes parâmetros estão de acordo com os resultados encontrados por Ganame et al. (2007), no seu estudo sobre o tratamento induzido pelas ANT no grupo de crianças.

Em 2013, Salgado et al., afirmaram que a cardiomiopatia induzida pelos quimioterápicos pode levar primeiro ao surgimento de alterações na função diastólica (e mais tarde na função sistólica), tais como o aumento do tempo de relaxamento isovolumétrico do VE, a diminuição da velocidade de enchimento precoce (velocidade da onda E), a diminuição da relação da velocidade de enchimento rápido precoce de VE pela velocidade diastólica tardia, o tempo de contração da aurícula esquerda e de desaceleração da onda E (relação E/A).

No entanto, neste estudo os valores da velocidade da onda E foram comparados com base em 5 estudos envolvendo 313 participantes. Não se observaram diferenças estatisticamente significativas nos valores em relação aos grupos, o que revelou uma heterogeneidade moderada entre os estudos favorecendo o grupo de intervenção. No que diz respeito aos valores da velocidade da onda A, foram comparados com recurso a 3 estudos com 180 participantes e os resultados são semelhantes aos da onda E.

Foi comparada a relação E/A com base em cinco estudos que envolveram 317 participantes. As diferenças encontradas nos grupos não são estatisticamente significativas e a heterogeneidade entre os estudos é moderada.

O TRIV foi avaliado com base em dois estudos envolvendo 130 participantes. As diferenças encontradas não são estatisticamente significativas entre os grupos. Verificou-se, no entanto, grande heterogeneidade entre eles, beneficiando o grupo de controle. Estes resultados devem-se, possivelmente, ao baixo número de pacientes estudados.

O diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE), avaliado por análise de três estudos que envolveram 196 participantes, e o diâmetro sistólico do mesmo ventrículo (DSVE), avaliado comparando o resultado de três estudos que envolveram 146 participantes, mostraram que não há diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. No entanto, a heterogeneidade entre os grupos é grande, em ambas as situações.

De uma forma geral, no nosso estudo concordamos com Shapiro & Rech (2008) para quem a cardiotoxicidade é o maior fator limitante para o uso prolongado do DOX. A sua administração está comumente associada à ligeira dilatação do VE e a disfunção sistólica global leva-nos a concluir que a coadministração de carvedilol prévia e durante o tratamento preserva a função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo.

Erdogan Iet al., em 2009 defenderam não haver consenso geral sobre a dose apropriada de carvedilol em pacientes com doenças cardiovasculares porque o efeito protetor do fármaco em cardiomiopatia, causada pela quimioterapia, ainda não foi exaustivamente estudado. Em 2004, Mukai et al. verificaram os efeitos de carvedilol com uma dose inicial de 2 mg por dia, aumentando posteriormente para 10-20 mg, ocorrendo uma melhoria nos sintomas dos pacientes e a manutenção da função ventricular diastólica e sistólica. Confirmamos este resultado pelo facto dos 5 estudos que constituem esta metanálise relatarem variadas doses (12,5 mg - 25 mg) em que o efeito protetor do CV foi eficaz na função sistólica e diastólica, sendo também confirmado em modelos com animais (Santos et al., 2002).

Referências Bibliográficas

Altena R, Perik PJ, van Veldhuisen DJ, de Vries EG, Gietema JA (2009). A toxicidade cardiovascular causada pelo tratamento contra o câncer: estratégia para a detecção precoce. *Lancet Oncol.* 10 (4):391-9.

Bosch X, et al (2013). 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). *JACC Vol. 61*, No. 23.

Braunwald E, et al; Braunwald (2006). *Tratado de doenças cardiovasculares*, 7 edição, cap 83, (pp. 2117- 2124). Elsevier.

Brutsaert DL, et al. (1985). Analysis of relaxation in the evaluation of ventricular function of the heart. *Prog Cardiovasc Dis* 28:143.

Cottin Y, Lhuillier I, Casasnovas O et al. (2000). Dobutamine stress echocardiography identifies anthracycline cardiotoxicity. *Eur J Echocardiogr* 1: 180-3.

Eidem BW. (2008). Identification of anthracycline cardiotoxicity: left ventricular ejection fraction is not enough. *J Am Soc Echocardiogr.* 21(12):1290-2.

Elitok A, et al; *Effect of carvedilol on silent anthracycline-induced cardiotoxicity assessed by strain imaging: A prospectiverandomized controlled study with 6-month follow-up DOI: 10.5603/CJ.a2013.0150.*

EL-SHITANY N, et al (2012). Protective Effect of Carvedilol on Adriamycin-Induced Left Ventricular Dysfunction in Children With AcuteLymphoblastic Leukemia. *Journal of Cardiac Failure Vol. 18* No. 8.

El-Shitany NA, Toba DA, Elshanshory ME, El-Hawary EE (2012). Efeito protector do carvedilol na Disfunção ventricular esquerda induzida por adriamicina em crianças com leucemia linfoblástica aguda. *J Card Fail* 18:607-13

Erdogan I, Ozer S, Karagoz T, et al. (2009). Treatment of dilated cardiomyopathy with carvedilol in children. *Turk J Pediatr.* 51:354–60.

Guyton C.A, Hall E.J. (2002). *Tratado de fisiologia medica*, 10ª edição, editora Guanabara Koogan, cap 3, pag 34,35.

Hashimoto I, Ichida F, Miura M et al. (1999). Automatic border detection identifies subclinical anthracycline cardiotoxicity in children with malignancy. *Circulation* 11; 99: 2367-70.

Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. (2009). American College of Cardiology Foundation; American Heart Association 2009 atualização Focused incorporada no ACC / AHA 2005 Guidelines para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca em Adultos A Relatório do American College of Cardiology Foundation/American Heart Task Force Association on Practice Guidelines desenvolvido em colaboração Com a Sociedade Internacional de Transplante Cardíaco. *J Am Coll Cardiol.* 53 (15): e1-e90.

Jassal DS, Han SY, Hans C, Shharma A, Fang T, Ahmadie R.(2009). Utility of tissue Doppler and strain rate imaging in the early detection of trastuzumab and anthracycline mediated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 22(4):418-24.

Kalay N, et al (2006). Protective Effects of Carvedilol Against Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. *JACC*, Vol. 48, No. 11, 2006; doi:10.1016/j.jacc.2006.07.052.

Khakoo AY, Yeh ET. (2008). Terapia insight: Gestão de cardiovascular doença em pacientes com câncer e complicações cardíacas da terapia do câncer. *Nat Clin Oncol Pract.* 5 (11):655-67.

Machado V. et al. (2008). O Carvedilol como protector da cardiotoxicidade induzida pelas Antraciclina (Doxorrubicina). *Rev Port Cardiol* 27 (10):1277-1296.

Macip s (2013). *Cancro guia fundamental para conhecer, confortar, vencer a doenças dos nossos dias.* (pp. 34- 114). 1ª edição. Editora Vogais.

Mukai Y, Yoshida T, Nakaie R, et al. (2004). Five cases of anthracycline induced cardiomyopathy effectively treated with carvedilol, *Intern Med* 43:1087–8.

Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, et al. (1989). Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography. Part II: Clinical studies. *Mayo Clin Proc* 64:181-204.

Pimentel F. (2006). *Qualidade de Vida e Oncologia*, 1ª edição, (pp. 11-27). Almedina.

Pinto et al (2013). *Fisiopatologia fundamentos e aplicações*, 2ª edição, cap 19, (pp. 293- 315). Lidel.

Porea TJ, Dreyer ZE, Bricker JT, Mahoney DH Jr. (2001). Evaluation of left ventricular function in asymptomatic children about to undergo anthracycline-based chemotherapy for acute leukemia: an outcome study. *J Pediatr hematol oncol* 23: 420-3.

RQ Migrino, D. Aggarwal, E. Konorev, T. Brahmhatt, M. Brilhante e B. Kalyanaraman (2008). Detecção de cardiomiopatia doxorubicina usando a ecocardiografia 2-dimensional de tensão. *Ultrasound in Medicine and Biology*, vol. 34, n. 2, pp 208-214.

Salehi R, et al (2011). Protective Effect of Carvedilol in Cardiomyopathy Caused by Anthracyclines in Patients Suffering from Breast Cancer and Lymphoma. *Am Heart Hosp J*. 9(2):95–8.

Shapiro CL, Recht A. (2001). Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*.344(26):1997-2008.

Singal PK, Iliskovic N. A doxorubicina cardiomiopatia induzida (1998). *N Engl J Med.*;339 (13): 900-5.

Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. (1991). Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 266(12):1672-7.

Stephanie L. et al.(may 1995). Carvedilol Improves Left Ventricular Functon and Symptoms in Chronic Heart Failure: A Double-Blind Randomized Study. *JACC*, vol.25, No.6:1225-31.

Watanabe K et al. (2011). The role of carvedilol in treatment of dilated and anthracyclines- induced cardiomyopathy. *Pharmaceuticals* 4,770-781;doi:10.3390/ph4050770.

Anexos

Anexo I – Checklist para seleção dos estudos

		Sim	Não
Pacientes:	Estuda pacientes sujeitos a cardiotoxicidade induzidas pelas ANT (DOX)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Estuda o efeito do CV em pacientes tratados com DOX?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Todos os participantes têm FEVE $\geq 35\%$?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Todos os participantes estão no Grau – I?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervenção:	Os grupos receberam DOX e a combinação DOX e CV?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Metodologia:	Os critérios de inclusão e exclusão são especificados?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	O follow-up é ≥ 1 meses?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eventos:	Inclui algum dos seguintes eventos: mortalidade total parâmetros ecocardiográficos, (FEVE, FS, relação A/E)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Resultados:	Compara os indivíduos do grupo controle DOX e de intervenção CV?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Desenho:	É um ensaio clínico controlado Randomizado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

