

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

ARIANE VIEIRA SCARLATELLI MACEDO

**EFICÁCIA DO DEXRAZOXANO NA PREVENÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE EM
PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA EXPOSTOS À QUIMIOTERAPIA COM
ANTRACICLINA, ASSOCIADO OU NÃO AO TRASTUZUMABE
revisão sistemática e metanálise**

Belo Horizonte

2018

ARIANE VIEIRA SCARLATELLI MACEDO

**EFICÁCIA DO DEXRAZOXANO NA PREVENÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE EM
PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA EXPOSTOS À QUIMIOTERAPIA COM
ANTRACICLINA, ASSOCIADO OU NÃO AO TRASTUZUMABE
revisão sistemática e metanálise**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ciências Aplicadas a Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde do Adulto.

Orientador: Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Coorientadora: Angélica Nogueira Rodrigues

Belo Horizonte

2018

Macedo, Ariane Vieira Scarlatelli.

M141e Eficácia do dexrazoxano na prevenção de cardiotoxicidade em pacientes com câncer de mama expostos a quimioterapia com antraciclina, associado ou não ao trastuzumabe [manuscrito]: revisão sistemática e meta-análise. / Ariane Vieira Scarlatelli Macedo. -- Belo Horizonte: 2018. 110f.: il.

Orientador: Antônio Luiz Pinho Ribeiro.

Coorientador: Angêlica Nogueira Rodrigues.

Área de concentração: Saúde do Adulto.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Neoplasias da Mama. 2. Cardiotoxicidade. 3. Antraciclina/uso terapêutico. 4. Dexrazoxano. 5. Trastuzumab. 6. Quimioterapia. 7. Insuficiência Cardíaca. 8. Dissertações Acadêmicas. I. Ribeiro, Antônio Luiz Pinho. II. Rodrigues, Angêlica Nogueira. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WP 870

Bibliotecária Responsável: Cibele de Lourdes Buldrini Filogônio Silva CRB-6/999

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: *Profa. Sandra Regina Goulart Almeida*

Vice-Reitor: *Prof. Alessandro Fernandes Moreira*

Pró-Reitor de Pós-Graduação: *Prof. Fabio Alves da Silva Junior*

Pró-Reitor de Pesquisa: *Prof. Mário Fernando Montenegro Campos*

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: *Prof. Humberto José Alves*

Vice-Diretora: *Profa. Alamanda Kfoury Pereira*

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: *Prof. Tarcizo Afonso Nunes*

Chefe do Departamento de Clínica Médica: *Profa. Valéria Maria Augusto*

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

Coordenadora: *Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari*

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto:

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Prof. Paulo Caramelli

Profa. Sarah Teixeira Camargos

Prof. Eduardo Garcia Vilela

Profa. Gilda Aparecida Ferreira

Profa. Suely Meireles Rezende

Discente Titular: *Letícia Lemos Jardim*

Discente Suplente: *Ricardo Mesquita Camelo*



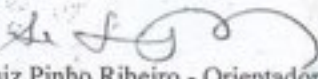
FOLHA DE APROVAÇÃO

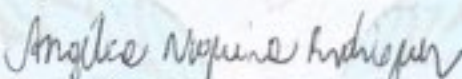
EFICÁCIA DO DEXRAZOXANO NA PREVENÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA EXPOSTOS A QUIMIOTERAPIA COM ANTRACICLINA, ASSOCIADO OU NÃO AO TRASTUZUMABE. REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

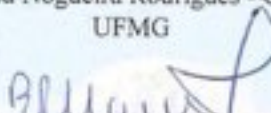
ARIANE VIEIRA SCARLATELLI MACEDO

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO.

Aprovada em 28 de maio de 2018, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro - Orientador
UFMG


Profa. Angélica Nogueira Rodrigues - Coorientadora
UFMG


Prof. Bruno Ramos Nascimento
UFMG


Profa. Andreia Cristina de Melo
INCA

Belo Horizonte, 28 de maio de 2018.

Aos meus pais pelo exemplo de vida e amor incondicional.
Aos meus filhos Marina, Bruno e Letícia que Iluminam minha vida.
Ao meu marido Francisco pelo apoio e compreensão.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me dar a fé que sempre me ajudou a enfrentar e vencer as dificuldades.

Ao orientador Prof. Dr. Antônio Luiz Pinho Ribeiro, pela oportunidade, orientação, paciência e pelos inúmeros ensinamentos e por disponibilizar seu valioso tempo em momentos tão importantes.

A coorientadora Profa. Dra Angêlica Nogueira Rodrigues, amiga e irmã que a vida me deu, grande aliada nesta caminhada.

A Profa Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar, pela orientação, idéias e ajuda na execução desta empreitada.

Aos amigos Carlos Ornelas e Henrique Patrus pela compreensão e apoio nos momentos que mais precisei.

Ao Dr. Bruno Lemos Ferrari, pelos ensinamentos e introdução ao mundo da oncologia e por me permitir cuidar dos seus pacientes.

Aos colegas de trabalho Rita, Patrícia, Luciana, Tatiana e Augusto pelo companheirismo e ajuda em todos os momentos.

À Yolanda pela assistência, amizade e contribuição na execução deste estudo.

Às minhas irmãs Aline e Amanda, parceiras e amigas em todos os momentos.

Aos meus pais pelo amor, apoio e por serem exemplos para mim.

Ao meu marido, que nestes quase 25 anos sempre esteve junto, me apoiando e incentivando. Obrigada pela compreensão nos períodos de ausência.

Aos meus filhos Marina, Bruno e Letícia, por me mostrarem o real sentido da vida e me fazerem querer ser cada dia melhor.

Queres que vos ensine o modo de chegar a ciência verdadeira?

Aquilo que se sabe, saber que se sabe;
aquilo que não se sabe, saber que não se sabe;
na verdade, é este o saber.

Confúcio

RESUMO

Antecedentes: As antraciclinas configuram entre os agentes mais eficazes no tratamento do câncer de mama, mas seu uso é limitado por uma cardiotoxicidade dose-dependente. Estudos clínicos sugerem que o dexrazoxano poderia contribuir para a redução da toxicidade, mas não está claro se o efeito é mantido durante o tratamento adjuvante seguido por trastuzumabe. O dexrazoxano é frequentemente utilizado no contexto do câncer de mama metastático, quando são necessárias doses cumulativas mais elevadas de antraciclina, mas é frequentemente omitido quando a antraciclina é utilizada na terapia adjuvante. O objetivo deste estudo é conduzir revisão sistemática e metanálise de estudos que avaliaram a eficácia do dexrazoxano como cardioprotetor em pacientes com câncer de mama, em todos os estágios que receberam quimioterapia baseada em antraciclina, seguida ou não de trastuzumabe.

Métodos: Foram realizadas revisão sistemática e metanálise. A revisão foi registrada no banco de dados PROSPERO (CRD42017077462). Realizou-se revisão sistemática de artigos relevantes publicados entre 1990 e agosto de 2017 no Cochrane Central Register de Ensaio Controlados, Google Scholar, MEDLINE/Pubmed, LILACS, Web of Science, referências de artigos e procedimentos da ASCO. Os estudos que avaliaram insuficiência cardíaca congestiva ou evento cardíaco (alterações da função cardíaca sem sintomas cardíacos ou hospitalização por motivos cardíacos) foram incluídos como desfechos primários. Desfechos secundários foram potenciais efeitos adversos de dexrazoxano na resposta oncológica (sobrevida completa ou parcial, global e livre de progressão). Dois revisores realizaram independentemente a seleção dos estudos, a avaliação do risco de viés e a extração de dados. A metanálise foi feita usando o modelo de efeito aleatório para estimativa do efeito do tratamento. Foram avaliados viés de publicação, análise de sensibilidade e heterogeneidade, além de análises de subgrupo e metarregressão.

Resultados: Nove estudos foram identificados, incluindo 1.545 pacientes. Dexrazoxano reduziu a incidência de insuficiência cardíaca (RR 0,182, IC 95%: 0,080-0,413, $p < 0,0001$) e eventos cardíacos (RR 0,262, IC 95%: 0,169-0,407, $p < 0,0001$), sem impacto na taxa de resposta (RR 0,897, IC 95%: 0,780-1,032, $p=0,129$), sobrevida geral (RR 1,008, IC 95%: 0,86-1,17, $p=0,91$) e sobrevida livre de progressão (RR 0,97, IC 95%: 0,75-1,25, $p=0,81$). Realizamos análises de subgrupos de estudos que utilizaram trastuzumabe após antraciclina e estudos com exposição prévia à antraciclina. Em ambas as

análises, o benefício geral do dexrazoxano foi mantido. A metarregressão, utilizando como modelo a dose média de antraciclina nos estudos e a idade dos estudos, não demonstrou correlação significativa entre as covariáveis e o efeito global do dexrazoxano na redução de eventos cardíacos. Conclusões: Em pacientes com câncer de mama, o uso de dexrazoxano retardou e reduziu a toxicidade cardíaca induzida pela antraciclina, com ou sem trastuzumabe. O uso associado de dexrazoxano não interferiu na eficácia antitumoral das antraciclina. Esses achados podem ter implicações significativas para a prática clínica.

Palavras-chave: Cardiotoxicidade. Antraciclina. Dexrazoxano. Câncer de mama. Cardioproteção.

ABSTRACT

Background: Anthracyclines continue to rank among the most effective agents in breast cancer (BC) treatment, but its use is limited by a dose-dependent cardiotoxicity. Clinical studies have suggested that dexrazoxane could reduce this toxicity, however it is unclear whether the effect is maintained during an adjuvant treatment followed by trastuzumab. Dexrazoxane is frequently used in the metastatic setting, when higher anthracycline cumulative doses are needed, but is often omitted in adjuvancy. We aimed to analyse whether dexrazoxane is cardioprotective in all BC stages in patients receiving anthracycline-based chemotherapy followed or not by trastuzumab.

Methods: We performed a systematic review and meta-analysis. The review was registered in PROSPERO database (CRD42017077462). We searched data from 1990 to August 2017 in Cochrane Central Register of Controlled Trials, Google Scholar, MEDLINE/Pubmed, LILACS, Web of Science, articles references and ASCO proceedings. Studies assessing congestive heart failure or cardiac event (cardiac function alterations without cardiac symptoms or hospitalization for cardiac reasons) as primary endpoints were included. Secondary outcomes were potential adverse effects of dexrazoxane on oncologic response (complete or partial, overall and progression free survivals). Two reviewers independently performed the studies selection, risk of bias assessment and data extraction. Meta-analysis was done using random effect model for estimation of treatment effect. Heterogeneity was assessed by visual inspection of forest plots and by Q test.

Results: Nine studies were identified, including 1545 patients. Dexrazoxane reduced heart failure incidence (RR 0.182, CI 95%: 0.080-0.413, $p < 0.0001$) and cardiac events (RR 0.262, CI 95%: 0.169-0.407, $p < 0.0001$) without impact on response rate or survival. In a subgroup analysis of studies using trastuzumab after anthracycline, the overall benefit and safety of dexrazoxane was maintained.

Conclusions: dexrazoxane delayed and reduced anthracycline induced cardiac toxicity, with or without trastuzumab. Its use did not interfere with the anthracycline antitumoral efficacy. These findings may have significant implications for clinical practice.

Keywords: Cardiotoxicity. Anthracyclines. Dexrazoxane. Breast cancer. Cardioprotection.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Diagrama de PRISMA	45
Figura 2 – <i>Forest plot</i> para o efeito da intervenção sobre o controle para insuficiência cardíaca clínica	60
Figura 3 – <i>Forest plot</i> para o efeito da intervenção sobre o evento cardíaco	62
Figura 4 – <i>Forest plot</i> para o efeito da intervenção sobre a taxa de resposta oncológica	64
Figura 5 – <i>Forest plot</i> para o efeito da intervenção sobre a sobrevida global.....	66
Figura 6 – <i>Forest plot</i> para o efeito da intervenção sobre a sobrevida livre de progressão.....	67
Quadro 1 – Características gerais dos estudos incluídos.....	46
Quadro 2 – Escala GRACE de risco de viés para estudos de coorte observacionais.....	57
Quadro 3 – Ferramenta de Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BNP	peptídeo natriurético tipo B
CTC	critérios comuns de toxicidade
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
GRACE	<i>Good Research for Comparative Effectiveness</i>
FDA	US Food and Drug Administration
FE	fração de ejeção
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HR	<i>hazard ratio</i>
HER	fator de crescimento epidermal humano
HER2	fator de crescimento epidermal humano 2
HERA	<i>Herceptin Adjuvant</i>
IC	insuficiência cardíaca
ICC	insuficiência cardíaca clínica
IECA	inibidores da enzima conversora de angiotensina
IV	intravenosa
LLA	leucemia linfoblástica aguda
MUGA	ventriculografia radioisotópica (<i>multigated acquisition scan</i>)
NIH	<i>National Institute of Health</i>
NT-proBNP	N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	razão de chances (<i>odds ratio</i>)
PICO	população, intervenção, comparação e desfecho
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RMC	ressonância magnética cardíaca
RR	risco relativo
SLG	<i>strain longitudinal global</i>
ST	<i>speckle tracking</i>
Top	topoisomerase

LISTA DE SÍMBOLOS

T	tau
T^2	<i>tau square</i>
I^2	inconsistência
AND	Operador booleano de interseção
OR	Operador booleano de união de conjuntos
mg/m^2	miligrama por metro quadrado
ng/mL	nanograma/mililitro
Q	qui-quadrado

SUMÁRIO

	CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	15
1	INTRODUÇÃO	17
1.1	Cardiotoxicidade das antraciclinas	19
1.2	Cardiotoxicidade do trastuzumabe.....	22
1.3	Monitoramento e tratamento da cardiomiopatia induzida por quimioterápicos.....	24
1.4	Prevenção da cardiotoxicidade por quimioterápicos.....	29
1.4.1	<i>Dexrazoxano</i>	30
2	JUSTIFICATIVA.....	35
3	OBJETIVOS	36
3.1	Objetivo primário.....	36
3.2	Objetivo secundário	36
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	37
4.1	Identificação dos estudos relevantes.....	37
4.2	Critérios de inclusão e exclusão.....	39
4.3	Extração de dados e análise crítica	40
4.4	Análise de qualidade dos estudos (risco de viés).....	40
4.5	Análise estatística	41
4.6	Avaliação de heterogeneidade.....	42
4.7	Avaliação de sensibilidade de subgrupos e metarregressão.....	43
5	RESULTADOS.....	44
5.1	Resultados da busca.....	44
5.2	Avaliação da qualidade metodológica dos estudos e risco de viés ...	57
5.3	Análise de desfechos primários.....	59
5.3.1	<i>Insuficiência cardíaca clínica</i>	59
5.3.1.1	<i>Análise de subgrupos: insuficiência cardíaca clínica</i>.....	60
5.3.2	<i>Evento cardíaco</i>.....	61

5.3.2.1	<i>Análise de subgrupos: evento cardíaco</i>	62
5.3.2.2	<i>Metarregressão: evento cardíaco</i>	63
5.4	Análise de desfechos secundários	63
5.4.1	<i>Taxa de resposta oncológica</i>	63
5.4.1.1	<i>Análise de subgrupos: taxa de resposta oncológica</i>	65
5.4.2	<i>Sobrevida global</i>	65
5.4.2.1	<i>Análise de subgrupos: sobrevida global</i>	66
5.4.3	<i>Sobrevida livre de progressão</i>	67
5.4.3.1	<i>Análise de subgrupos: sobrevida livre de progressão</i>	68
6	DISCUSSÃO	69
7	CONCLUSÃO	75
	REFERÊNCIAS	76
	APÊNDICE A – Lista de estudos não selecionados para revisão e razões de exclusão	85
	APÊNDICE B – Características gerais dos estudos incluídos	90
	APÊNDICE C – Glossário de termos de perguntas D1-D6 e M1-M5 ...103	
	APÊNDICE D – Ferramenta de colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados	105

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Com o avanço das terapias para tratamento do câncer, as preocupações relacionadas à segurança cardiovascular durante o tratamento oncológico têm requerido colaboração entre oncologistas e cardiologistas, em um trabalho multidisciplinar. A melhora das opções de tratamento oncológico tem resultado em aumento significativo da sobrevida, criando uma verdadeira mudança no paradigma da abordagem do paciente, que passa a ser cada vez mais compreendido como tendo uma doença de evolução crônica e, portanto, suscetível a várias complicações clínicas durante seu acompanhamento de longo prazo. O manejo das complicações cardiovasculares no paciente oncológico também apresenta particularidades que necessitam de uma abordagem terapêutica específica, diversa da utilizada na rotina cardiológica geral.

É nesse cenário de particularidades clínicas desse grupo de pacientes que se desenvolveu a área da cardio-oncologia, em uma colaboração mútua entre duas especialidades em benefício do paciente oncológico.

Em 2010, participei da primeira diretriz brasileira de cardio-oncologia, em uma iniciativa pioneira de informar e orientar cardiologistas e oncologistas sobre estratégias de prevenção, detecção e tratamento das complicações cardiovasculares no paciente com câncer. Desde então, a oportunidade de trabalhar a cardiologia em um aspecto multidisciplinar me fascinou, e tenho me dedicado à área de cardio-oncologia com grande entusiasmo e paixão. Dentre os diversos grupos de pacientes oncológicos, os com câncer de mama me despertaram um interesse particular, dada a frequência com que intercorrências cardiológicas interferem na continuidade do tratamento oncológico. A disfunção ventricular esquerda, sintomática ou não, secundária ao uso de quimoterápico, é uma das mais graves manifestações de cardiotoxicidade secundária ao tratamento no câncer de mama. O paciente que desenvolve insuficiência cardíaca durante a quimioterapia pode ter seu tratamento oncológico interrompido de maneira provisória ou permanente. A cardiotoxicidade tardia pode interferir na qualidade de vida e pode ser a causa de morte não relacionada à recorrência do câncer. Diante desse cenário veio o questionamento: quais seriam as estratégias mais efetivas para a prevenção de cardiotoxicidade no tratamento do câncer de mama?

O presente estudo almeja contribuir para a prática clínica de oncologistas e cardiologistas que tratam pacientes com câncer de mama com terapias de potencial cardiotoxíco. Estratégias efetivas de cardioproteção permitirão que os pacientes recebam a quimioterapia proposta com a intenção de cura, de prolongar a sobrevida ou oferecer o tratamento paliativo, reduzindo morbidade e mortalidade da cardiotoxicidade do tratamento do câncer de mama.

1 INTRODUÇÃO

Na última década, o tratamento do câncer avançou consideravelmente pela introdução de novas terapias que aumentaram as taxas de cura e de controle, transformando alguns tipos de câncer em doença crônica (TODARO et al., 2013). Espera-se, portanto, que exista um grupo de pacientes que viverá o suficiente para desenvolver os efeitos tóxicos tardios do tratamento oncológico no sistema cardiovascular. Isto se torna particularmente relevante para o câncer de mama, o câncer mais comum em mulheres no mundo e no Brasil. Estima-se que, em 2018, serão diagnosticados 59.700 novos casos de câncer de mama no país, com um risco estimado de 56,3 casos a cada 100 mil mulheres (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2018). No Brasil estima-se que, nos casos de câncer de mama *in situ* ou com acometimento linfonodal, a taxa de sobrevida em 5 anos seja de 98 e 84%, respectivamente (REDE INTERAGENCIAL DE INFORMAÇÃO PARA A SAÚDE, 2008). No entanto, estes ganhos de sobrevivência vêm à custa do aumento dos efeitos colaterais, sendo a cardiotoxicidade um dos mais significativos. Potencialmente fatal, esse efeito colateral pode afetar drasticamente a qualidade de vida e ser um determinante de mortalidade precoce (BOWLES et al., 2012). Um paciente com câncer de mama inicial (por exemplo, estágio 1a-b N0M0 – segundo critérios de Hortobagyi et al. (2017) apresenta mais chance de morrer de causas cardíacas do que em decorrência do câncer (HANRAHAN et al., 2007).

A cardiotoxicidade pode se manifestar por insuficiência cardíaca (IC), quedas assintomáticas da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), hipertensão, arritmias, prolongamento do intervalo QT, doenças pericárdicas, trombozes e isquemia miocárdica. Uma das mais graves manifestações de cardiotoxicidade relacionada ao tratamento do câncer é a disfunção ventricular esquerda sintomática, que pode apresentar mortalidade 3,5 vezes maior que a cardiomiopatia dilatada idiopática, sendo considerada uma cardiomiopatia de mau prognóstico (FELKER et al., 2000).

A cardiomiopatia por quimioterápicos é um espectro de doença que vai desde o desenvolvimento de insuficiência cardíaca com sintomas e sinais clínicos, até o declínio assintomático na função sistólica, quantificada pela medição da ejeção do ventrículo esquerdo. Não existe um consenso sobre os critérios para definição de

cardiotoxicidade, fazendo que a medida de sua incidência ao longo do tempo seja um desafio, assim como uma comparação entre as taxas encontradas nos estudos clínicos. As diversas definições incluem quedas assintomáticas de 10 a 15% no valor da fração de ejeção (FE), ainda dentro do valor considerado normal; quedas sintomáticas ou assintomáticas da FEVE para valor abaixo do valor normal; desenvolvimento de sintomas de insuficiência cardíaca; morte de causa cardíaca (YEH et al., 2009). Atualmente, a definição mais aceita foi proposta pela Sociedade Europeia de Cardiologia e considera como disfunção ventricular por quimoterápicos a associação de dois fatores: a) queda da FEVE acima de 10 pontos percentuais em relação ao basal; e b) valor absoluto da FEVE < 50% (ZAMORANO et al., 2016).

Embora diversas quimioterapias usadas para câncer de mama tenham potencial para causar cardiotoxicidade (JONES et al., 2007), merecem destaque a antraciclina e o trastuzumabe (PLANA et al., 2014), amplamente utilizados nas terapias adjuvante (BROWER, 2013) e paliativa. Dados de ensaios clínicos indicam que o uso de antraciclinas está associado com aumento de aproximadamente 2% na incidência de disfunção ventricular sistólica, sintomática ou não. Quando antraciclina é seguida por trastuzumabe, o risco de cardiomiopatia aumenta para cerca de 4% (BOWLES et al., 2012).

Várias tentativas foram feitas para tentar classificar a cardiotoxicidade. Ewer e colaboradores (EWER et al., 2005) propuseram classificar cardiotoxicidade em dois tipos, com base no tipo de extensão de anormalidades estruturais e no grau de reversibilidade. A cardiotoxicidade de agentes tipo I (por exemplo, antraciclinas) pode causar morte celular direta, levando a danos irreversíveis, ao passo que agentes do tipo II (por exemplo, trastuzumabe) causam disfunção ventricular, reversível quando a droga é retirada, e não causam anormalidades na estrutura do miócito. Apesar dos mecanismos e resultados da toxicidade cardíaca dessas classes de medicamentos diferirem claramente, com antraciclinas como exemplo de cardiotoxicidade tipo I e trastuzumabe como exemplo de cardiotoxicidade tipo II, deve-se ter cautela com a utilização desses termos (WITTELES et al., 2015). Essa classificação não reflete a realidade da prática clínica, na qual as antraciclinas e o trastuzumabe raramente são administrados como agentes únicos e são geralmente precedidos ou seguidos de drogas pertencentes a outras classes terapêuticas. Portanto, é provável que o efeito

cardiotóxico resulte de uma ação sinérgica entre as drogas. Embora antraciclina e trastuzumabe sejam diferentes em seus mecanismos de cardiotoxicidade, o reconhecimento precoce e a iniciação do tratamento com antagonistas neuro-hormonais podem reverter a disfunção ventricular em ambos os casos. Portanto, é mais apropriado compreender os mecanismos biológicos de cardiotoxicidade e as características clínicas em diferentes fases de apresentação do que se ater a classificações simplificadas de cardiotoxicidade (WITTELES et al., 2015).

1.1 Cardiotoxicidade das antraciclina

As antraciclina (como doxorubicina, epirubicina e daunorubicina), habitualmente em combinação com ciclofosfamida, são comumente usadas no tratamento adjuvante e paliativo do câncer de mama e podem causar dano direto ao miocárdio. Os primeiros relatos de complicações cardíacas relacionadas ao uso da antraciclina ocorreram poucos anos após a introdução da daunorubicina nos regimes de quimioterapia (TAN et al., 1967). Em 1979, foi publicado o trabalho clássico que correlacionava a dose da droga com a toxicidade cardíaca, identificada por sinais e sintomas clínicos de disfunção ventricular (VON HOFF et al., 1979). A incidência de insuficiência cardíaca encontrada foi de 3,7 e 18% dos pacientes que haviam recebido doses cumulativas de doxorubicina de 400, 550 ou 700 mg/m², respectivamente. Desde então, oncologistas passaram a limitar as doses acumuladas de antraciclina ao máximo de 550 mg/m² (LEFRAK et al., 1973). A posterior introdução dos exames de imagem, permitindo a detecção da toxicidade cardíaca, mesmo na fase assintomática, levou à constatação de que a cardiotoxicidade induzida pela antraciclina era mais alta do que previamente relatado. Estudo publicado em 2003 (SWAIN; WHALEY; EWER, 2003) apontou a incidência de toxicidade cardíaca relacionada à antraciclina em taxas de 5, 16 e 26% para doses acumuladas de antraciclina de 400, 500 e 550 mg/m², respectivamente, resultando em uma modificação no limite de dose para 400 a 450 mg/m². No entanto, essas taxas parecem estar subestimadas.

Dois estudos em tratamento adjuvante de câncer de mama (TAN-CHIU et al., 2005) encontraram resultados com uma incidência de 7,6% de disfunção sistólica de ventrículo esquerdo (148 de 1.936 doentes) após 240 mg/m² de doxorubicina. Estudos em crianças (LIPSHULTZ et al., 2005) mostram que mais da metade de todos

os pacientes expostos a antraciclina desenvolverá anormalidades na estrutura e função cardíaca dentro dos 6 anos seguintes; eles apresentam 5 vezes mais chance de desenvolver IC ou disfunção ventricular esquerda assintomática do que pacientes não tratados com antracíclicos.

No passado, a hipótese mais aceita para a cardiomiopatia induzida por antraciclina era a geração de espécies reativas de oxigênio em excesso, pela troca de elétrons entre a molécula da antraciclina e as moléculas de oxigênio e outros doadores de elétrons (DOROSHOW, 1983). Além disso, a droga, ao se ligar à molécula de ferro, forma complexos que geram radicais de oxigênio pelo mecanismo de oxirredução (LINK et al., 1996). Embora estudos *in vivo* e *in vitro* confirmem o aumento na produção de radicais livres nos cardiomiócitos, após a terapia com antraciclina, nenhuma terapia antioxidante foi capaz de reduzir a cardiotoxicidade (DRESDALE et al., 1982; HASINOFF; PATEL; WU, 2003).

A topoisomerase (Top) 2 foi recentemente revelada como um agente mediador chave na cardiotoxicidade induzida por antraciclina (HANG et al., 2012). Em humanos, há dois tipos de enzimas Top2: Top2a e Top2b (DRAKE et al., 1987). A Top2a é encontrada, predominantemente, em células proliferativas, sendo essencial para o processo de replicação do DNA, e é, hoje, considerada a base molecular da atividade antitumoral das antraciclina (TEWEY et al., 1984). Em contraste, a Top2b está presente em todas as células quiescentes, incluindo cardiomiócitos (APRANICO et al., 1992). A inibição da Top2 pela antraciclina provoca quebra na dupla hélice do DNA, que pode levar à morte do cardiomiócito (HANG et al., 2012).

Há, ainda, outros mecanismos relacionados com a Top2b e a cardiotoxicidade induzida pela antraciclina, como ativação do gene supressor tumoral *P53* e da via de apoptose (ZHU et al., 2009). A Top2b é necessária para ativação do *P53*, em resposta ao dano do DNA pela antraciclina. Além disso, foi demonstrado, em modelos animais, que a retirada da Top2b de corações de ratos confere proteção contra a toxicidade cardíaca, o que coloca a Top2b como o principal mediador da cardiotoxicidade por antracilina (HANG et al., 2012).

Além da dose cumulativa de antraciclina, sexo feminino, ascendência africana, idade inferior a 18 anos e superior a 65 anos, insuficiência renal e exposição prévia à

radioterapia torácica são fatores relacionados a maior risco de cardiotoxicidade. Doenças cardíacas preexistentes, como hipertensão e doença valvar, também aumentam o risco de insuficiência cardíaca (ZAMORANO et al., 2016). Mais recentemente, fatores genéticos têm sido estudados como determinantes de suscetibilidade individual à cardiotoxicidade por antraciclina. Sabe-se que doenças que aumentam a concentração de ferro tecidual poderiam aumentar o risco de cardiotoxicidade, dado o papel dos complexos antraciclina-ferro. A hemocromatose hereditária é uma condição genética associada à sobrecarga de ferro tecidual, e portadores da mutação do gene da hemocromatose C282Y HFE apresentam maior susceptibilidade à cardiotoxicidade por antracíclicos (LIPSHULTZ et al., 2013).

Uma vez que a supressão específica de Top2b nos cardiomiócitos foi capaz de prevenir cardiotoxicidade em ratos (HANG et al., 2012), poderíamos esperar que uma baixa expressão de Top2b cardíaca seria igualmente protetora em pacientes. Com base nessa hipótese, foi medida a dosagem de Top2b leucocitária em sangue periférico, como um biomarcador para susceptibilidade individual à toxicidade por antraciclina (VEJPONGSA et al., 2013). Os níveis de Top2b foram comparados entre 21 pacientes considerados sensíveis à antraciclina (cardiotoxicidade mesmo com baixas doses de antraciclina), contra 15 pacientes considerados antraciclina-resistentes (sem cardiotoxicidade mesmo com altas doses de antraciclina). A Top2b foi significativamente mais alta nos pacientes antraciclina-sensíveis do que no grupo resistente. Todos os níveis de Top2b, no grupo antraciclina-resistente, ficaram abaixo do ponto de corte de 0,5 ng/mL. Embora sejam necessários estudos prospectivos maiores para confirmar, esses resultados ilustram o potencial de, no futuro, podermos prever a susceptibilidade individual à antraciclina e, assim, fazermos recomendações precisas para evitar ou titular sua dosagem nos esquemas de quimioterapia.

A cardiomiopatia induzida por antraciclina é classicamente dividida em aguda, subaguda e tardia (ZAMORANO et al., 2016). A cardiotoxicidade aguda é rara (inferior a 1% dos casos) e geralmente reversível. Manifesta-se, principalmente, por arritmias supraventriculares logo após a infusão da droga. A forma subaguda apresenta incidência de 1,6 a 2,1% dos casos, é caracterizada por disfunção ventricular que se desenvolve durante o tratamento e é, geralmente, irreversível. A cardiotoxicidade tardia é a forma mais frequente, com incidência de 1,6 a 5%, e comumente irreversível.

As primeiras manifestações ocorrem no primeiro ano de tratamento e os sintomas mais pronunciados ocorrem no 7º ano após o tratamento. Entretanto, recentemente tem-se questionado essa divisão temporal clássica, atribuindo a cardiotoxicidade induzida por antraciclina a um fenômeno contínuo, que se inicia precocemente, com a agressão do cardiomiócito, com conseqüente progressão para disfunção ventricular com queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e o aparecimento de sintomas. Acredita-se que existam diferentes estágios do fenômeno da cardiotoxicidade, e não duas doenças diferentes. Um estudo (CARDINALE et al., 2015) que envolveu 2.625 pacientes adultos tratados com diferentes regimes contendo antraciclina, acompanhados por uma média de 5 anos, com monitorização da função ventricular com ecocardiograma, encontrou uma incidência de cardiotoxicidade de 9%, dose-dependente e com pico de ocorrência no primeiro ano após o término do tratamento. Outro achado importante foi que a monitorização cardiológica periódica permitiu detecção precoce de cardiotoxicidade e seu tratamento, levando à melhora da FE na maioria dos casos.

1.2 Cardiotoxicidade do trastuzumabe

É sabido que cerca de 20% dos pacientes com câncer de mama expressam o fator de crescimento epidermal humano 2 (HER2) (SLAMON et al., 1987). Anteriormente à introdução das terapias anti-HER2, essas neoplasias eram associadas a um pior prognóstico (SLAMON et al., 1987). O surgimento do anticorpo monoclonal trastuzumabe e sua adição ao regime de quimioterapia em pacientes com câncer de mama que expressam o receptor HER2 aumentou de maneira significativa as taxas de sobrevida (ROMOND et al., 2005). Embora o trastuzumabe geralmente seja bem tolerado, a toxicidade cardíaca é uma das principais preocupações relacionadas ao seu uso, o que pode levar à descontinuidade do tratamento, privando os pacientes dos benefícios terapêuticos (XUE et al., 2014). A principal forma de cardiotoxicidade relacionada aos agentes anti-HER é a disfunção ventricular. Esta pode acontecer como queda assintomática da FE (mais frequente) ou de forma sintomática, com apresentação clínica de insuficiência cardíaca congestiva (menos frequente) (ONITILLO et al., 2014). Em particular, a toxicidade cardíaca relacionada ao trastuzumabe geralmente se desenvolve quando precedida de quimioterapia baseada em antraciclina, agentes com toxicidade cardíaca sabidamente dose-dependente, o

que pode levar à insuficiência cardíaca crônica, reduzindo a qualidade de vida e eventualmente levando à morte (MANTARRO et al., 2016). O risco de cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumabe aumenta com a idade avançada, tratamento prévio com anti-hipertensivos, reduções no valor da FEVE basal e administração concomitante de antraciclinas (SUTER; EWER, 2013).

Nos estudos iniciais com trastuzumabe foi demonstrada uma incidência de 16% de cardiotoxicidade grave (IC sintomática, classe III a IV da classificação da NYHA) quando administrados concomitantemente com antraciclinas (SLAMON et al., 2001). Em estudos posteriores, nos quais o trastuzumabe foi administrado após a conclusão da administração de antraciclina, as taxas de eventos graves foram mais baixas, mas o trastuzumabe ainda foi permanentemente descontinuado em 14,2% dos pacientes que apresentaram declínio assintomático na FEVE e em 4,7% dos pacientes que cursaram com IC sintomática ou outros eventos cardíacos (TAN-CHIU et al., 2005). Em contraste, no estudo *Herceptin Adjuvant* (HERA) (SMITH et al., 2007), foi relatada uma taxa de cardiotoxicidade com descontinuação do tratamento de 4,3% e uma incidência de 3,64% de insuficiência cardíaca sintomática. A diferença nas taxas entre os ensaios é provavelmente atribuível ao fato de que o HERA teve um atraso maior entre o término da antraciclina e início do tratamento com trastuzumabe (KY et al., 2014).

A observação da ocorrência de disfunção ventricular com o uso dessas drogas levou à descoberta e ao entendimento do papel da sinalização HER para manutenção da homeostase cardíaca. Nos cardiomiócitos, a dimerização do receptor HER, mediada pela neuregulina, ativa vias de sinalização. Assim, o bloqueio dessa via gera quebra na homeostase cardíaca por comprometimento dos mecanismos de reparo do cardiomiócito a agressão sofrida (PENTASSUGLIA; SAWYER, 2009). Essa via de sinalização também parece influenciar o tônus vascular, sendo observadas hipertensão e taquicardia nos pacientes tratados com esses agentes. A longo prazo, esse mecanismo pode contribuir para a disfunção ventricular relacionada a essas drogas. O dano cardíaco pela terapia anti-HER é considerado funcional, sem lesão estrutural miocitária associada. Em geral observa-se queda assintomática da FEVE, detectada por exames de monitoramento periódicos, e frequentemente há recuperação após suspensão da droga (RUSSEL et al., 2010). Em algumas situações

não será observada recuperação da FEVE, especialmente em pacientes previamente submetidos a antracíclicos. Nesses casos, parece haver dano prévio subclínico relacionado ao antracíclico, que foi descompensado após perda de mecanismos de reparo com o tratamento anti-HER sequencial (KY et al., 2014)

1.3 Monitoramento e tratamento da cardiomiopatia induzida por quimioterápicos

A avaliação cardiológica basal de pacientes que se submeterão a terapias potencialmente cardiotoxícas deve inicialmente incorporar a realização de anamnese e exame físico, focados para a área cardiovascular, um eletrocardiograma de 12 derivações em repouso e avaliação basal da função ventricular esquerda, preferencialmente pela ecocardiografia ou pela ventriculografia radioisotópica *Multigated Acquisition Scan* (MUGA) (KALIL FILHO et al., 2011).

O monitoramento de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca é aspecto fundamental do manejo de pacientes que se submetem à terapia oncológica cardiotoxíca. Atenção especial deve ser dada às manifestações clínicas precoces de toxicidade, que, embora ocorram raramente, podem se apresentar como quadro clínico de miocardite aguda fulminante e/ou arritmias ventriculares graves. Como a toxicidade pode se manifestar em qualquer momento após o uso de quimioterápicos, até mesmo vários anos após a finalização do tratamento, faz-se necessária vigilância contínua das manifestações clínicas da síndrome, com avaliação de sintomas pouco específicos, como cansaço, fadiga e limitação funcional para as atividades do dia a dia (EWER; EWER, 2010).

Os métodos amplamente aceitos de avaliação da função ventricular são a ecodopplercardiografia bidimensional e a ventriculografia radioisotópica (KALIL FILHO et al., 2011), por meio da medida da FEVE. Ambos são capazes de detectar alterações basais de função cardíaca, sendo opções adequadas de avaliação inicial. Recentemente tem crescido o uso da ressonância magnética cardíaca (RMC) para o diagnóstico de cardiotoxicidade. Para o monitoramento de alterações sequenciais de função ventricular, sugere-se que se mantenha o mesmo método de análise durante o acompanhamento, pois as medidas obtidas entre diferentes técnicas não são intercambiáveis (PLANA et al., 2014).

Apesar de importante e já estabelecida como fator prognóstico, a FEVE tem baixa sensibilidade para o diagnóstico de cardiotoxicidade. É dependente de alguns fatores como pré-carga cardíaca, qualidade da imagem e experiência do examinador. Além disso, pode subestimar o real dano cardíaco, uma vez que mecanismos hemodinâmicos compensatórios podem manter seus valores dentro da normalidade, mesmo que a injúria dos miócitos já esteja presente (ESCHENHAGEN et al., 2011). Assim, a redução da FEVE ocorre frequentemente em momento muito tardio, quando, mesmo com a intervenção terapêutica, a maioria dos pacientes não têm recuperação da função sistólica ventricular (CARDINALE et al., 2010). Dessa forma, novos parâmetros ecocardiográficos estão sendo investigados para a detecção precoce de cardiotoxicidade. Nesse contexto, tem sido crescente o número de publicações que demonstram a utilidade do estudo da deformação miocárdica (*strain*) pelo *speckle tracking* (ST) bidimensional na detecção precoce e subclínica da cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos, especialmente por meio da queda relativa do *strain* longitudinal global (SLG) (SAWAYA et al., 2011).

Recente revisão sistemática envolvendo 1.504 pacientes confirmou o importante valor da análise da deformação miocárdica na detecção precoce de cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos. Em todos os estudos envolvidos, houve alteração do *strain* antes da queda da FEVE. O derivado do ST mostrou-se o parâmetro mais consistente, e a redução de 10 a 15% em relação ao valor basal (pré-quimioterapia) foi o melhor preditor de cardiotoxicidade (THAVENDIRANATHAN et al., 2014).

O cálculo da FEVE por meio da MUGA pode ter maior acurácia do que o ecocardiograma, com maior reprodutibilidade e menor variabilidade intra e interobservador, especialmente em pacientes com imagem ecocardiográfica inadequada e/ou submetidos a cirurgia ou irradiação torácica prévia (BELLENGER et al., 2000). Como desvantagens do método, podem-se destacar a exposição do paciente à radioatividade e a limitação na identificação de outras anormalidades cardíacas estruturais, como disfunção diastólica, valvopatias e pericardiopatias.

A ressonância magnética cardíaca é considerada o método padrão-ouro para a avaliação dos volumes, massa e FE do ventrículo esquerdo. Tem alta reprodutibilidade, com menores taxas de pressuposições geométricas e maior facilidade na demarcação endocárdica, representando uma técnica muito acurada

para a avaliação da função ventricular esquerda em pacientes tratados com quimioterapia (ABBASI et al., 2013).

Em pacientes tratados com antraciclinas e com trastuzumabe, a RMC tem o potencial para detectar alterações miocárdicas e deterioração da função cardíaca do ventrículo esquerdo de maneira precoce (WASSMUTH et al., 2001). A presença de realce tardio após injeção de gadolínio, a variação de sua intensidade e sua extensão correlacionaram-se, tanto em estudos experimentais quanto em seres humanos, com a presença de cardiotoxicidade clínica e subclínica (LIGHTFOOT et al., 2010). Apesar da necessidade de mais estudos que avaliem seu valor prognóstico, a RMC representa uma valiosa ferramenta para a identificação da cardiotoxicidade relacionada aos quimioterápicos. Porém, seu alto custo e disponibilidade ainda limitada tornam o método uma opção de segunda linha, a despeito de sua grande utilidade em circunstâncias específicas.

Uma opção promissora para detecção e monitoramento de toxicidade cardíaca é a utilização de biomarcadores. As vantagens potenciais incluem a facilidade de realização da triagem e a possibilidade de detecção precoce de lesão miocárdica, até mesmo antes da alteração do exame de imagem (ZAMORANO et al., 2016). Biomarcadores cardíacos, incluindo troponina I e peptídeo natriurético tipo B (BNP), têm sido objeto de diversos estudos. A troponina I é um marcador sérico que detecta dano de miofibrilas e cardiomiócitos. Ela identifica lesão aguda por isquemia e também por drogas que induzem a morte celular cardíaca, como antraciclinas.

A troponina pode ser identificada em pacientes tratados com antraciclina, logo após o primeiro ciclo (CARDINALE et al., 2004), mostrando que não há dose segura de antraciclina no que se refere à ocorrência de lesão cardíaca. Apesar dos resultados promissores, a utilização da troponina como biomarcador de predição de cardiotoxicidade por quimioterapia ainda carece de evidências robustas para uma utilização rotineira na prática clínica.

Os resultados de estudos utilizando a troponina I como biomarcador para cardiotoxicidade induzida pelo tratamento são inconsistentes e o consenso da Sociedade Europeia de Cardiologia (ZAMORANO et al., 2016, p. 2778) afirma: “Atualmente não há evidências claras para modificar ou interromper a quimioterapia

[...] com base em um resultado alterado do biomarcador”. As razões para esses resultados inconsistentes incluem medições em populações que recebem diferentes tratamentos (por exemplo, quimioterapia em altas doses *versus* trastuzumabe), coletas de amostras em diferentes momentos do tratamento e o uso de diferentes pontos de corte para valores positivos de troponina I (WITTELES et al., 2015).

A liberação do BNP ocorre em resposta ao estresse hemodinâmico quando os ventrículos se dilatam, sofrem hipertrofia ou estão sujeitos a aumento da tensão da parede. O uso de BNP para detectar disfunção cardíaca subclínica está sob investigação e os resultados dos estudos publicados são inconsistentes (ZAMORANO et al., 2016).

Estudos prospectivos poderão estabelecer a utilidade dos biomarcadores cardíacos usados isoladamente ou em conjunto com exames de imagem na predição e detecção de disfunção miocárdica relacionada à quimioterapia. A frequência e os intervalos com os quais os pacientes devem realizar os exames de imagem variam de acordo com os fatores de risco cardiovasculares, o tipo de quimioterapia e a dosagem planejada. A Sociedade Brasileira de Cardiologia, pela Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia (KALIL FILHO et al., 2011), recomenda que nos pacientes expostos à quimioterapia com antraciclina seja feita uma estratégia de monitoramento de cardiotoxicidade com avaliação da FEVE em diferentes momentos do tratamento: a) antes do início de terapia antineoplásica potencialmente cardiotóxica; b) depois da administração de metade da dose total cumulativa ou após doses específicas de antraciclina ou equivalentes. No seguimento, após a finalização do tratamento oncológico, recomenda-se avaliação da FEVE em intervalos variáveis, de acordo com o risco basal de cardiotoxicidade com base na dose de antraciclina utilizada. Uma vez identificada a disfunção ventricular sistólica significativa, o caso deve ser discutido com a equipe da oncologia, considerando opções terapêuticas com esquemas sem antracíclicos e garantindo o início imediato de tratamento para IC. A detecção precoce da disfunção ventricular e o início dos medicamentos (betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e, quando indicado, espironolactona) frequentemente resultam em boa recuperação funcional (CARDINALE et al., 2010). Por outro lado, os pacientes diagnosticados após o início da disfunção cardíaca

sintomática e insuficiência cardíaca manifestada frequentemente têm manejo mais difícil, sem melhora relevante na qualidade de vida.

Nos pacientes tratados com trastuzumabe, diretrizes recentes vêm tentando padronizar o seguimento. Recomendam realizar ecocardiograma trimestral, principalmente nos primeiros seis meses, sendo possível considerar espaçamento após esse período, caso não seja detectado dano inicial. Na presença de sintomas de IC, independentemente da magnitude da queda da FE, recomenda-se suspensão temporária da droga, início de tratamento medicamentoso para insuficiência cardíaca (com IECA e betabloqueadores, se tolerados) e reavaliação em três semanas a um mês. Se houver recuperação da FE, é indicado tratamento anti-HER com manutenção das medicações cardioprotetoras (KALIL FILHO et al., 2011; ZAMORANO et al., 2016). Caso não haja recuperação da FE, a reintrodução da terapêutica anti-HER é questionável e deve ser decidida caso a caso, pesando o risco *versus* benefício diante do prognóstico oncológico e outras opções terapêuticas. Nos casos de queda de FE assintomática mantendo-se com valores absolutos $> 40\%$, considera-se manter terapia anti-HER com tratamento com IECA e betabloqueadores, especialmente se a queda da FE for < 10 pontos percentuais em relação ao basal (alguns autores sugerem até 15 pontos). Nas situações com valor absoluto da FE $< 40\%$ ou queda de mais de 10-15 pontos percentuais em relação ao basal, deve-se considerar suspensão temporária com reavaliação em três semanas a um mês. Em algumas situações não será observada recuperação da FE, especialmente em pacientes previamente submetidos a antracíclicos. Nesses casos, parece haver dano prévio subclínico relacionado ao antracíclico, que foi descompensado após perda de mecanismos de reparo com o tratamento anti-HER sequencial. Nesse cenário, o tratamento com IECA e betabloqueadores deve ser mantido de forma contínua, e não há previsibilidade sobre a recuperação da FE (ZAMORANO et al., 2016).

Decisões sobre alteração na dosagem ou descontinuação do tratamento oncológico requerem a colaboração entre cardiologistas e oncologistas. É preciso uma estratégia individualizada, na qual devem ser avaliados o risco oncológico do paciente e seu prognóstico.

É importante ressaltar que nem todos os casos de disfunção ventricular esquerda assintomáticas ou IC que se desenvolvem durante ou após a terapia do câncer são

resultado direto do tratamento. É importante incluir a avaliação de causas reversíveis de disfunção miocárdica (como doença isquêmica), principalmente em pacientes de alto risco cardiovascular (HERRMANN et al., 2014).

Para os pacientes que desenvolvem insuficiência cardíaca grave sintomática, estão disponíveis as terapias para IC avançada. Semelhante às terapias para a população com IC não causada pelo tratamento do câncer, as opções terapêuticas incluem implante de cardioversor-desfibrilador, terapia de ressincronização cardíaca, dispositivos de assistência mecânica ventricular e transplante de coração. Em um estudo recente, pacientes com cardiomiopatia induzida por antraciclina apresentaram melhora dos parâmetros clínicos e ecocardiográficos após início de terapia de ressincronização cardíaca, semelhante ao resultado encontrado em outros pacientes com cardiopatia não isquêmica (RICKARD et al., 2010). Em uma série de pacientes não isquêmicos submetidos a transplante cardíaco, cerca de 2,5% dos pacientes apresentavam cardiomiopatia relacionada à quimioterapia, e a sobrevivência foi comparável à de outras etiologias não-isquêmicas (OLIVEIRA et al., 2012).

1.4 Prevenção da cardiotoxicidade por quimioterápicos

No cenário do câncer de mama, apesar de todos os esforços para identificação dos mecanismos de toxicidade cardíaca pela antraciclina e o avanço nas estratégias de estratificação de risco e detecção precoce de toxicidade, os clínicos encaram um dilema: é preciso balancear a excelente eficácia oncológica da antraciclina, com a necessidade de limitação de sua dose, em razão da cardiotoxicidade acumulativa e dose-dependente. A preocupação com a cardiotoxicidade também interfere no tratamento do câncer de mama HER2 positivo, em que antraciclina e trastuzumabe são frequentemente administrados sequencialmente, sendo a exposição prévia à antraciclina o principal fator de risco para o surgimento de disfunção ventricular secundária ao uso de trastuzumabe.

Na tentativa de prevenir ou reduzir o dano cardíaco causado pela quimioterapia que contém antraciclina, diversas pesquisas têm sido dedicadas à identificação de métodos ou drogas capazes de amenizar a toxicidade cardíaca. Dentre as estratégias de prevenção primária, desenvolveram-se drogas com potencial cardiotoxico menor, como os análogos lipossomais das antraciclina (GABIZON, 2001) e métodos de

aplicação da droga que podem minimizar a cardiotoxicidade, como a infusão contínua (VALDIVIESO et al., 1984). Apesar de todos os esforços, a cardiotoxicidade durante o tratamento do câncer de mama permanece um problema.

Uma abordagem para a redução da agressão cardíaca nos esquemas que contêm antraciclina é a utilização, em conjunto com a quimioterapia, de agentes cardioprotetores como bloqueadores neuro-hormonais e o dexrazoxano (WITTELES et al., 2015). Dentre os agentes cardioprotetores estão os betabloqueadores e os que atuam no sistema renina-angiotensina (IECA, bloqueadores do receptor de angiotensina). Vários agentes dessas categorias foram estudados com quimioterapias em estudos prévios e foram capazes de atenuar, em curto prazo, os efeitos subclínicos da cardiotoxicidade induzida por quimioterapia. Entretanto, alguns dos ensaios avaliados não são relevantes para a população atual de mulheres com câncer de mama, com exposição limitada à antraciclina, e alguns dos desfechos clinicamente relevantes de disfunção do ventrículo esquerdo assintomática ou insuficiência cardíaca sintomática não foram avaliados. Além disso, os efeitos cardioprotetores do bloqueio neuro-hormonal foram variáveis, dependendo do agente utilizado. Por esses motivos, não há dados suficientes para sustentar o uso profilático de antagonistas neuro-hormonais em pacientes recebendo quimioterapia potencialmente cardiotoxicidade (ZAMORANO et al., 2016).

Das diversas drogas testadas para cardioproteção, associadas ao tratamento com antracíclicos, apenas o dexrazoxano mostrou-se eficaz em estudos randomizados e com comprovada relação de custo-efetividade (KALIL FILHO et al., 2011).

1.4.1 Dexrazoxano

Dexrazoxano é o único agente cardioprotetor aprovado para cardiotoxicidade induzida por antraciclina pelo FDA (US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2011), pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2013) e pela EMA (European Medicine Agency, 2017). É um agente cardioprotetor eficaz em diversos tipos de cânceres, em crianças e adultos, tratados com antracíclicos (LIPSHULTZ et al., 2010; SPEYER et al., 1992).

A denominação química do cloridrato de dexrazoxano é cloridrato de (S)-4,4'-(1-metil-1,2-etanedil) bis-2,6-piperazinediona, 4,4'-propilendil; é um derivado cíclico do EDTA (ácido etinildiaminotetracético), e apresenta potente ação quelante intracelular. Inicialmente, atribuíam-se o efeito cardioprotetor do dexrazoxano à sua habilidade de quelação do ferro (SCHROEDER; HASINOFF, 2002). Um dos mecanismos relacionados ao efeito cardiotoxico dose-dependente da doxorubicina é atribuído à sobrecarga oxidativa dos radicais livres, cuja geração é mediada pelos íons ferro mediante a formação do complexo ferro-doxorrubicina e consequente liberação dos radicais livres no músculo cardíaco, particularmente susceptível à ação lesiva dos mesmos. Assim, o uso do Dexrazoxano reduziria a toxicidade da antraciclina no miocárdio, por ser capaz de atravessar rapidamente as membranas celulares, sofrendo hidrólise na fibra muscular cardíaca e transformando-se em um quelante de anel aberto, que estabelece ligações com os íons metálicos (MARTIN et al., 2009).

A captação e sucessiva hidrólise do dexrazoxano protege o miocárdio da cardiotoxicidade das antraciclínas, evitando a formação dos complexos com ferro e a liberação dos radicais livres reativos. Entretanto, acredita-se que o mecanismo cardioprotetor do dexrazoxano deva-se não só a sua habilidade como quelante de ferro uma vez que outros agentes quelantes foram testados, como deferasirox e ICRF-161, e não demonstraram cardioproteção (HASINOFF; PATEL; WU, 2003; MARTIN et al., 2009). Lyu e colaboradores (LYU et al., 2007) demonstraram que o dexrazoxano modifica a configuração da Top2b, impedindo a ligação da antraciclina ao complexo Top2b, reduzindo assim a cardiotoxicidade das antraciclínas.

Na população pediátrica, foram descritos achados consistentes do efeito cardioprotetor (WEXLER et al., 1996) com uma incidência de cardiotoxicidade subclínica de 67% no grupo placebo contra 22% no grupo tratado com dexrazoxano. Em outro estudo (LIPSHULTZ et al., 2005) foi demonstrado que, em pacientes com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de alto risco, randomizados para receber doxorubicina associado ou não com dexrazoxano, 30 minutos antes da quimioterapia, após 6 a 8 meses do início do protocolo, quase 50% dos pacientes no grupo controle contra menos de 10% no grupo com dexrazoxano apresentavam elevação de troponina. Durante o acompanhamento de 4 anos desta amostra, observou-se uma menor queda da fração de encurtamento e menor perda da massa ventricular

esquerda e da espessura miocárdica do ventrículo esquerdo no grupo tratado com dexrazoxano (LIPSHULTZ; LIPSTIZ; ORAV, 2007). Tais achados foram significativos na população do sexo feminino e sem diferença no masculino. A hipótese de interferência no resultado do tratamento oncológico, assim como o aumento na incidência de segunda neoplasia, restringe o uso mais frequente do dexrazoxano. Entretanto, em nenhum estudo realizado na população pediátrica foi demonstrada interferência na resposta tumoral quando associado o tratamento com dexrazoxano e em apenas um estudo, com desenho reconhecidamente rebatido pelas evidências de grandes centros, em pacientes com doença de Hodgkin, aventou-se aumento na incidência de segunda neoplasia (VROOMAN et al., 2011). Em outros estudos, tal achado não foi reproduzido, e no acompanhamento de mais de 8 anos de pacientes com LLA, a sobrevida livre de eventos foi semelhante entre os grupos com e sem dexrazoxano, sem aumento do risco de segunda neoplasia (LIPSHULTZ et al., 2010).

Uma revisão sistemática exclusivamente na população pediátrica tratada com antraciclínas demonstrou benefícios favoráveis quanto ao emprego desse cardioprotetor no que se refere à prevenção de lesão miocárdica medida por dosagem de biomarcador (BRYANT et al., 2007).

Em 2013, a Sociedade Brasileira de Cardiologia Pediátrica publicou a I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia pediátrica (SANTOS et al., 2013). Nesse documento é recomendado que, na população pediátrica, o dexrazoxano seja associado ao regime de quimioterapia, preferencialmente desde o início da terapia, na proporção de 10:1, 30 minutos antes da infusão do antracíclico (Classe de recomendação II, nível de evidência A).

Nos pacientes com câncer de mama, diversos estudos têm demonstrado a eficácia do dexrazoxano na redução da toxicidade cardíaca nos regimes contendo antraciclina, tanto no contexto do tratamento adjuvante inicial quanto na doença metastática e avançada, em que se espera utilização de doses maiores ou reexposição à antraciclina. Entretanto, foi aventado que a utilização concomitante de dexrazoxano poderia interferir na eficácia antitumoral da antraciclina (SWAIN et al., 1997a). Estes achados não foram replicados em outros estudos clínicos e, ao contrário, estudos em animais demonstraram sinergismo entre dexrazoxano e antraciclina (PEARLMAN et al., 2003; WADLER; GREEN; MUGGIA, 1986). Em uma metanálise de ensaios

randomizados realizados pelo Grupo Cochrane (VAN DALEN et al., 2011), que combinaram resultados de adultos e crianças, a insuficiência cardíaca ocorreu em 11 de 769 doentes (1,4%) que receberam dexrazoxano mais antraciclina e em 69 dos 792 (8,7%) que receberam apenas antraciclina, indicando o benefício cardioprotetor do dexrazoxano razão de risco (RR), 0,18; IC 95%, 0,10-0,32; $p < 0,001$], sem interferência na resposta oncológica ou sobrevida. Em outra metanálise que também combinou estudos de adultos e crianças, achados semelhantes para o dexrazoxano foram relatados (KALAM; MARWICK, 2013).

A Sociedade Brasileira de Cardiologia recomenda, em sua I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia (KALIL FILHO et al., 2011), o uso de dexrazoxano para prevenção de cardiotoxicidade em pacientes adultos tratados com antracíclicos (Classe II, nível de evidência A). Em mulheres portadoras de câncer de mama metastático em tratamento com antraciclina que tenham doença controlada com o tratamento e que tenham atingido a dose cumulativa de 300 mg/m², o uso do dexrazoxano recebe indicação mais consistente (Classe de recomendação I, nível de evidência A).

Dentre os fármacos cardioprotetores, o dexrazoxano é o agente mais amplamente estudado e com comprovada eficácia cardioprotetora em pacientes sob risco de lesão cardíaca decorrente do uso de antracíclicos. Apesar de comprovadamente eficaz na prevenção de lesão cardíaca por antraciclina, ele raramente é utilizado na prática clínica em pacientes com câncer de mama expostos a doses limitadas de antracíclicos. Sua utilização nos regimes de tratamento atuais do câncer de mama, principalmente associados aos agentes bloqueadores HER2, tem sido estudada e vem apresentando resultados promissores.

Assim, considerando-se que não há dose totalmente segura de antracíclicos, a cardioproteção com dexrazoxano deveria ser avaliada individualmente, mesmo em protocolos terapêuticos com baixa dosagem cumulativa. Essa estratégia poderia expandir o benefício desse agente a uma parcela maior dos pacientes com câncer de mama, exposta a regimes com doses menores de antracíclicos, mas que permanece sob o risco de ter o tratamento oncológico interrompido pela cardiotoxicidade.

As revisões sistemáticas e metanálises disponíveis que abordam a eficácia do dexrazoxano nos pacientes expostos a antraciclina, englobam uma população

heterogênea quanto a faixa etária (adultos e crianças), tipo de neoplasias (por exemplo, sarcomas, mama, leucemias), dose e tipo de antracíclico utilizado (VAN DALEN et al., 2011). Essa heterogeneidade na população estudada e a não inclusão de estudos que reflitam a quimioterapia moderna do câncer de mama podem ser razões da baixa incorporação da cardioproteção com dexrazoxano na prática clínica diária.

Assim, propomos uma revisão sistemática e metanálise para avaliar a eficácia cardioprotetora do dexrazoxano, exclusivamente em pacientes com câncer de mama sob risco de cardiotoxicidade. Esperamos que, ao adicionar estudos que incorporem todos os estágios do tratamento atual do câncer de mama, com uso de antraciclina isolada ou associada ao trastuzumabe, possamos trazer evidências que permitam maior eficácia das medidas de cardioproteção farmacológica.

Esperamos que, um dia, possamos tratar nossos pacientes com câncer de mama com antraciclina, com ou sem trastuzumabe, sem que a cardiotoxicidade seja um efeito colateral tão temido.

2 JUSTIFICATIVA

A cardiotoxicidade é o maior fator limitante para o uso dos regimes baseados em antraciclina no tratamento do câncer de mama. Esse fato tem levado à limitação de dose desse agente, o que pode levar à descontinuação precoce da quimioterapia em pacientes com boa resposta oncológica, privando-os de um tratamento completo (ZAMORANO et al., 2016).

O uso do agente cardioprotetor dexrazoxano tem se mostrado eficaz na redução do risco de dano cardíaco nos regimes contendo antraciclina, não só no câncer de mama, mas também em outros cânceres e com vários tipos de antraciclinas, de modo a permitir o uso da dose realmente necessária para o tratamento oncológico com segurança cardiovascular. As mais importantes sociedades de cardiologia do mundo (American College of Cardiology Foundation, American Heart Association e European Society of Cardiology) e a Sociedade Brasileira de Cardiologia, pela Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia, indicam o uso do dexrazoxano para reduzir a ocorrência e a gravidade da cardiotoxicidade por antraciclina (YANCY et al., 2013; MCMURRAY et al., 2012). Questões referentes à interferência na eficácia do tratamento oncológico, uso no câncer de mama inicial em pacientes de alto risco cardiovascular e questionamentos sobre o uso rotineiro na doença metastática ainda limitam o uso mais amplo do dexrazoxano no tratamento dos pacientes com câncer de mama tratados com antraciclina. Revisões sistemáticas e novos estudos clínicos, abordando a prevenção primária da cardiotoxicidade, são cruciais para validar e expandir o uso das estratégias de cardioproteção.

Trata-se da primeira revisão sistemática que abordará, exclusivamente, pacientes com câncer de mama em todos os estágios da doença, e não somente no contexto da doença metastática. Serão abordados estudos que incluíram pacientes tratados com regimes que contenham antraciclina, com ou sem a associação de agentes anti-HER2. Será avaliada a eficácia do uso de dexrazoxano na prevenção da lesão cardíaca e se existe interferência na eficácia oncológica da antraciclina em relação à taxa de resposta oncológica, sobrevida global e sobrevida livre de progressão.

3 OBJETIVOS

Abaixo enumeramos os objetivos primário e secundário de nossa revisão.

3.1 Objetivo primário

Avaliar, em revisão sistemática e metanálise, a eficácia do agente dexrazoxano na prevenção da lesão cardíaca em pacientes com câncer de mama, em todos os estágios, tratados com antraciclinas com ou sem trastuzumabe, quando comparados com placebo ou nenhum tratamento.

3.2 Objetivo secundário

Determinar possíveis efeitos do uso do dexrazoxano na eficácia antitumoral da quimioterapia, medida pela taxa de resposta oncológica, na sobrevida global e na sobrevida livre de progressão nos pacientes com câncer de mama.

4 MATERIAL E MÉTODOS

A revisão sistemática foi realizada segundo as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (LIBERATI et al., 2009; MOHER et al., 2015) e Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.2.0: updated June 2017 (HIGGINS; ALTMAN; STERNE, 2017). As perguntas da pesquisa foram estruturadas pelo acrônimo PICO (população, intervenção, comparação e desfecho) (FARRUGIA et al., 2010; HULLEY, 2007; WRIGHT et al., 2007).

4.1 Identificação dos estudos relevantes

Foi realizada revisão da literatura englobando todos os artigos publicados de 1990 até dezembro de 2016, sendo realizada nova busca até 30 de junho de 2017, nas bases de dados MEDLINE (acesso pela PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials, LILACS, Web of Science, Google Scholar e Scopus.

Para elaborar as estratégias de busca foram usados os descritores, sinônimos e palavras-chave com a seguinte estratégia utilizada para busca no PubMed:

("Dexrazoxane"[Mesh] OR Dexrazoxane OR Cardioxane OR Cardioxan OR Razoxane OR Zinecard) AND ("Cardiotoxicity"[Mesh] OR Cardiotoxicit* OR Cardiac Toxicit*) AND ("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Breast Neoplasms, Male"[Mesh] OR "Carcinoma, Ductal, Breast"[Mesh] OR "Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome"[Mesh] OR "Inflammatory Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Triple Negative Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Unilateral Breast Neoplasms"[Mesh] OR Breast Neoplasm OR Breast Tumor OR Human Mammary Neoplasm* OR Human Mammary Carcinom* OR Breast Cancer OR Mammary Cancer OR Malignant Neoplasm of Breast OR Malignant Tumor of Breast OR Breast Carcinom*) AND ("Anthracyclines"[Mesh] OR anthracyclin* OR aclarubicin OR daunorubicin OR carubicin OR doxorubicin OR epirubicin OR plicamycin OR aclarubicin OR aclacinomycin OR achacin OR daunorubicin OR daunomycin OR rubomycin OR daunoblastin OR carubicin OR carminomycin OR carminomycin OR doxorubicin OR epirubicin OR idarubicin OR nogalamycin OR menogaril OR plicamycin) AND

((("english"[Language] OR "spanish"[Language] OR "portuguese"[Language]) AND ("1990/01/01"[PDAT] : "2016/10/31"[PDAT]))).

Nas outras bases de dados (Cochrane Central Register of Controlled Trials, LILACS, Web of Science e Scopus), a seguinte combinação de termos para busca e posterior atualização foi utilizada: mh:("Dexrazoxano") OR Dexrazoxane OR Dexrazoxano OR cardioxane OR cardioxan OR razoxane OR zinocard) OR (mh:("Cardiotoxicidade") OR Cardiotoxicidad OR (Toxicidade Cardíaca) OR cardiotoxicity OR (Cardiac Toxicity))) AND (MH:(C04.588.180) OR mh:("Neoplasias da Mama") OR ((Neoplasia OR Cancer OR Tumors OR Carcinoide OR Ductal) AND (Mama OR mamaria OR Seio)) OR ((Neoplasm OR tumor OR cancer OR carcinoide) AND (Breast OR mammary)) OR "Síndrome Hereditária de Câncer de Mama e Ovário") AND (mh:(D02.455.426.559.847.562.050) OR mh:("Antraciclina") OR Antraciclina OR Aclarubicin OR Daunorrubicin OR Carrubicin OR Doxorubicin OR Nogalamycin OR Menogard OR Epirubicin OR Plicamicin OR anthracyclines OR aclarubicin OR daunorubicin OR carubicin OR doxorubicin OR epirubicin OR plicamycin OR aclacinomycin OR achacin OR daunorubicin OR daunomycin OR rubomycin OR daunoblastin OR carminomycin OR doxorubicin OR Nogalamycin) AND la:("en" OR "es" OR "pt") AND (da:201611* OR da:201612* OR da:2017*).

As buscas foram realizadas em inglês, com limite para inclusão de estudos em inglês, português e espanhol. No Google Scholar foram realizadas as buscas em toda a web sem restrição de língua, conforme a seguinte estratégia:

[anthracycline OR aclarubicin OR daunorubicin OR idarubicin OR doxorubicin OR epirubicin OR plicamycin] + [dexrazoxane OR cardioxane OR cardioxane] + [Cardiotoxicity OR "Cardiac Toxicity"] + [Breast] + [Neoplasms OR câncer OR Tumor OR Carcinoma]

No Google Scholar, quando a busca produz mais de 1.000 resultados, apenas os primeiros 1.000 são mostrados.

Também foi feita busca manual das referências nos artigos de interesse.

4.2 Critérios de inclusão e exclusão

Após a identificação dos estudos relevantes, foi realizada a identificação dos estudos que preenchiam os critérios de inclusão. Tais critérios foram definidos antes do início da revisão e a seleção dos estudos foi feita de forma independente por dois revisores. Foram incluídos estudos que comparavam o uso do agente dexrazoxano, concomitantemente ao uso de quimioterapia baseada em antraciclina, em pacientes com câncer de mama, em todos os estágios da doença, comparado a placebo ou nenhum tratamento. O estudo deveria conter também os dados referentes aos desfechos em estudo.

O desfecho principal era surgimento de insuficiência cardíaca sintomática (manifestado por insuficiência cardíaca clínica – conforme definido pelo autor) ou evento cardíaco, manifestado por insuficiência cardíaca subclínica (definida como alteração nos exames histopatológicos, conforme classificação pelo escore de Billingham em amostras de biópsia endomiocárdica ou alteração na função ventricular medida por ecocardiograma ou ventriculografia radioisotópica) ou internação hospitalar por causa cardíaca.

Os desfechos secundários foram as possíveis interferências no tratamento oncológico relacionados ao uso do dexrazoxano, como taxa de resposta oncológica (definida como número de pacientes com resposta completa ou parcial), sobrevida global, sobrevida livre de progressão.

Foram excluídos da revisão estudos que avaliavam outros tipos de tumores ou nos quais os desfechos no grupo de câncer de mama não poderiam ser avaliados separadamente, estudos tipo caso controle, estudos em crianças, estudos em que o uso de dexrazoxano não tinha grupo comparador (placebo ou nenhum tratamento), estudos de revisão, estudos em animais, estudos de farmacocinética, estudos de farmacoeconomia, relatos de casos e estudos em que os desfechos de interesse não foram avaliados.

4.3 Extração de dados e análise crítica

Após realizar a busca na literatura, os estudos que preenchiam os critérios de inclusão foram extraídos de maneira independente por dois revisores. Foram utilizadas as recomendações do PRISMA (MOHER et al., 2009) e o protocolo foi registrado no PROSPERO (registro número: CRD42017077462). Todos os estudos que aparentavam preencher os critérios de inclusão pela análise do título, resumo ou ambos, foram selecionados para leitura detalhada. Discrepâncias foram resolvidas por discussão. Se necessário, um terceiro revisor faria o desempate.

A extração dos dados foi feita de maneira independente por dois revisores, usando formulários-padrão. As características dos participantes (idade, estágio da doença, uso prévio de antraciclina), tratamento utilizado (uso de antraciclina associado ou não a trastuzumabe), intervenções realizadas (via de administração, dose acumulada de antraciclina e dose de antraciclina em cada ciclo de tratamento), medidas dos desfechos e tempo de seguimento foram extraídos dos estudos. Para fins de interpretação dos resultados, a similaridade dos grupos nos estudos em referência aos fatores prognósticos mais importantes também foi medida (idade, terapia cardiotoxicidade prévia, disfunção cardíaca prévia, fatores de risco para doença cardiovascular e estágio da doença). Discrepâncias entre os revisores foram resolvidas por discussão. Se necessário, um terceiro revisor sênior faria o desempate. Foram construídas tabelas com as características dos estudos escolhidos.

4.4 Análise de qualidade dos estudos (risco de viés)

Todos os estudos incluídos na revisão foram submetidos a análise de qualidade por dois examinadores independentes. Para avaliação de estudos não randomizados, utilizamos a escala *Good Research for Comparative Effectiveness (GRACE) checklist* (DREYER et al., 2014). Essa escala consiste em uma lista de 11 elementos a serem avaliados: seis questões relacionadas aos dados (adequação de informações acerca do tratamento, coleta de dados relacionados aos desfechos primários, objetividade na medida dos desfechos primários, validade e aplicabilidade dos desfechos primários para outras populações semelhantes, medida dos desfechos primários nos grupos intervenção e controle apresentando comparabilidade dos dados, avaliação ou ajuste

de possíveis efeitos ou fatores de confusão ou viés) e cinco questões relacionadas aos métodos (análise da população restrita ao grupo de pacientes iniciando o tratamento ou intervenção, uso de grupo controle concorrente e justificativa no estudo nos casos de grupo controle histórico, análise e medida de possíveis fatores de confusão ou medidas de efeito, presença de viés de mortalidade nos grupos interferindo nos resultados finais que dependiam de tempo de seguimento, análise de sensibilidade e fatores de viés ou confusão com repercussão no impacto dos resultados).

Para os estudos randomizados controlados, utilizamos os critérios sugeridos pelo Cochrane Collaboration Group (HIGGINS; ALTMAN; STERNE, 2017). Os critérios utilizados são: presença de randomização oculta dos grupos, cegamento da equipe, cegamento dos pacientes, cegamento do avaliador dos desfechos e seguimento adequado. Em cada critério, são feitas avaliações para um ou mais itens. Em cada item, por sua vez, a avaliação do risco é feita em duas partes. A primeira delas refere-se a uma descrição detalhada do que foi relatado no estudo avaliado para guiar o julgamento a ser feito. A partir daí, deve-se atribuir um risco ao item (risco alto, baixo ou indefinido). O risco de viés nos estudos foi avaliado para sua inclusão na metanálise. Excluímos estudos com alto risco de viés e estudos em que o risco de viés não estava claro o suficiente para comparar os desfechos com estudos com baixo risco de viés.

4.5 Análise estatística

Foi realizado o agrupamento dos estudos de acordo com os desfechos encontrados em cada um deles e analisadas as variáveis de medidas. Desfechos dicotômicos foram relatados como risco usando o risco relativo (RR). De acordo com os tipos de estudos analisados neste trabalho e com as informações provindas de cada um deles, a metanálise foi realizada utilizando como resposta o risco relativo. As razões de chance foram aproximadas para risco relativo, uma vez que as prevalências dos desfechos estudados são baixas.

Os dados foram analisados com auxílio do programa Comprehensive Meta-Analysis versão 3.3.070. Por se tratar de estudos produzidos em diversos locais do mundo, em populações diversas, os resultados foram combinados utilizando modelo de efeitos

aleatórios (*random effects model*), que produz estimativas mais conservadoras (com intervalo de confiança mais amplo) do efeito global (BORENSTEIN et al., 2010).

Os estudos avaliados são uma amostra de um universo de estudos que foram escolhidos de acordo com critérios de inclusão e exclusão bem definidos. Todos os resultados foram apresentados com o intervalo de confiança de 95%. A análise do efeito combinado global foi feita pelo teste Z, que testa a hipótese nula de que não há diferença no desfecho entre os dois grupos (BORENSTEIN et al., 2010).

4.6 Avaliação de heterogeneidade

O efeito combinado global varia de estudo para estudo, sendo parte dessa variação esperada em virtude do erro amostral. Para avaliar se essa variação observada cai em um intervalo que pode ser atribuído simplesmente ao erro amostral (não haveria, assim, evidência de que existe variação no efeito verdadeiro) ou se ultrapassa esse intervalo, utilizamos o teste Q, o qual avalia a hipótese nula de que todos os estudos na análise compartilham o mesmo efeito combinado. Se todos os estudos compartilharem a mesma dimensão de efeito, então o valor esperado de Q é igual ao grau de liberdade (número de estudos menos 1). Para esse teste, rejeita-se a hipótese nula se $p < 0,10$. Quando não é possível concluir que a hipótese nula é verdadeira, podemos estimar a quantidade dessa variação. Para essa estimativa, utilizamos a medida de inconsistência (I^2), que nos diz qual o percentual da variância que é visto na análise dos estudos, refletindo a diferença no efeito verdadeiro. É importante destacar que o I^2 se refere a qual proporção da variação observada é real, mas não nos diz o quanto de variação existe. Para isso, utilizamos o valor de *Tau* (T), que é a estimativa do desvio padrão no tamanho do efeito verdadeiro, e o *Tau square* (T^2) é a estimativa da variância no efeito verdadeiro. Uma vez que sabemos que o tamanho do efeito varia entre os estudos, é importante termos o senso dos valores dessa dispersão. Para isso usamos o cálculo do intervalo de predição (BORENSTEIN et al., 2010).

4.7 Avaliação de sensibilidade de subgrupos e metarregressão

Em análise inicial, foram incluídos todos os estudos que apresentavam os critérios de inclusão e exclusão. Após essa etapa, realizou-se análise de sensibilidade, com o

intuito de verificar se o resultado combinado foi ou não afetado pelos estudos considerados *outliers* potenciais, que apresentavam resultados destoantes do conjunto de estudos em análise, e assim avaliar o grau de confiança dos resultados da metanálise.

Avaliamos o quanto cada estudo contribuiu para o efeito global observando o peso relativo de cada um. Foram realizadas análises de retirada de cada um dos estudos (*one study removed*). Para todos os desfechos foi realizada análise cumulativa (*cumulative analysis*). Foram realizadas análises de subgrupos de acordo com o esquema de quimioterapia (uso associado de trastuzumabe e uso de antracíclico em quimioterapia prévia) utilizado em cada estudo (BORENSTEIN et al., 2010; LIBERATI et al., 2009; MOHER et al., 2009). Para avaliar se o tamanho do efeito da intervenção apresentava variação entre os subgrupos, utilizamos o teste Q, que testa a hipótese nula de que os subgrupos analisados apresentam o mesmo efeito.

Metarregressão consiste em uma forma de análise de sensibilidade em metanálises. Permite avaliar o impacto de covariáveis no resultado metanalisado, por meio de técnicas de regressão (BORENSTEIN et al., 2010). A metarregressão foi utilizada para avaliar se a dose média de antraciclina e a data de publicação dos estudos (covariáveis) interferiam no desfecho evento cardíaco. Para realizar a metarregressão utilizamos o modelo de efeitos aleatórios com auxílio do *software* Comprehensive Meta-Analysis versão 3.3.070.

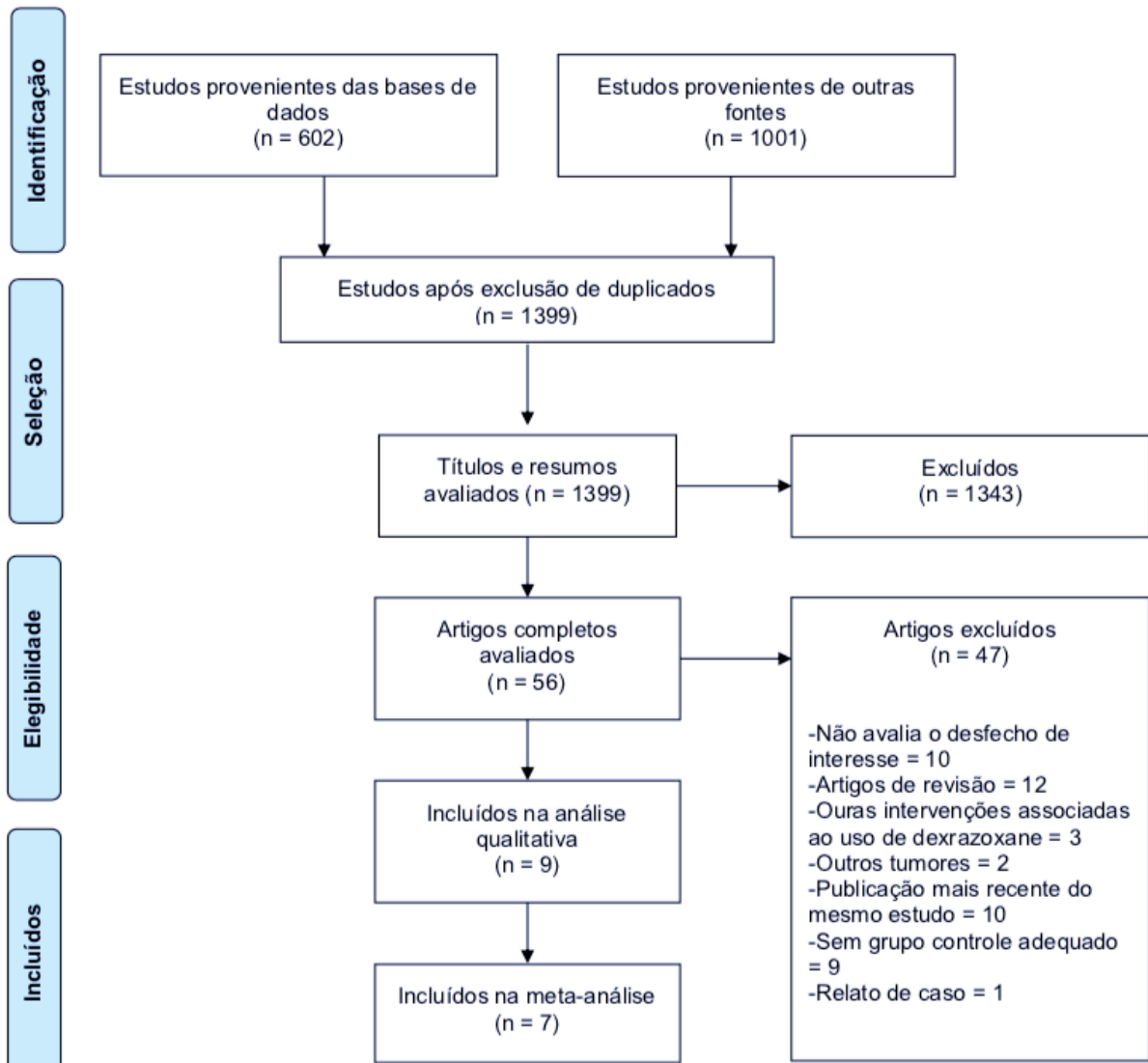
5 RESULTADOS

5.1 Resultados da busca

A partir da análise de 1.603 títulos encontrados (602 das bases Cochrane, Lilacs, Web of Science, Pubmed, Scopus e Medline e 1.001 da base Google Scholar), foram excluídos 204 estudos duplicados, conforme ilustrado no diagrama PRISMA (FIGURA 1). Foram avaliados na íntegra 56 estudos, sendo 9 incluídos na revisão sistemática e 7 incluídos na metanálise.

A relação dos estudos excluídos e o motivo de exclusão estão descritos no Apêndice A.

Figura 1 – Diagrama de PRISMA



Fonte: adaptado de Moher et al. (2009, p. 267).

O número total de participantes foi de 1.545 pacientes, todos do sexo feminino e com câncer de mama, em diferentes estágios da doença. As características gerais dos estudos incluídos encontram-se descritos no Quadro 1 a seguir e mais detalhadamente no Apêndice B.

Quadro 1 – Características gerais dos estudos incluídos

(Continua)

Estudo	Tipo de estudo / número de pacientes/ seguimento	Pacientes idade média e fatores de risco cardiovascular	Estadiamento, antracíclico utilizado e proporção de antracíclico: dexrazoxano	Antraciclina prévia?	Dose cumulativa de antraciclina	Disfunção cardíaca prévia	Desfechos e resultados
Marty et al. (2006)	Randomizado controlado 164 pts ¹ Controle: 79 DEX ² : 85 Tempo de seguimento: 5 anos	Idade média: 52 anos (30-76) Fatores de risco cardiovasculares ³ : Tabagismo: Controle: 9% DEX: 12% Radioterapia torácica prévia: Controle: 78% DEX: 87%	Câncer de mama avançado ou metastático Utilizado doxorubicina e epirrubicina 20:1 DEX:DOX ⁴ 10:1 DEX:EPI ⁴	Sim Tipo de antraciclina utilizada previamente: Controle: 56% DOX 48% EPI DEX: 54% DOX 49% EPI	Corresponde a dose exposta previamente com a dose exposta no estudo Controle: 608 mg (244-900mg) DEX: 669 mg (247-936 mg)	Não Não descrito valores de eco iniciais, mas era critério de inclusão ter ecocardiograma com fração de ejeção acima do limite inferior e não ter tido evento cardiovascular prévio.	Insuficiência cardíaca: Controle: 08 casos /79pts DEX: 1 caso /85 pts Evento cardíaco: Controle: 29 casos/79pts DEX: 10 casos/85 pts Taxa de resposta: Controle: 28 casos/79 pts DEX: 30 casos /85 pts Sobrevida (média): Controle :16 meses (0,5- 25,3) DEX: 13,5 meses (0,2- 27,8)

Quadro 1 – Características gerais dos estudos incluídos

(Continua)

Estudo	Tipo de estudo / número de pacientes/ seguimento	Pacientes idade média e fatores de risco cardiovascular	Estadiamento, antracíclico utilizado e proporção de antracíclico: dexrazoxano	Antraciclina prévia?	Dose cumulativa de antraciclina	Disfunção cardíaca prévia	Desfechos e resultados
Speyer et al. (1992)	Randomizado controlado	Idade média grupo intervenção: 55,5 anos	Câncer de mama estadiamento I a III	Não	Média no grupo intervenção: 558 (50-2.150) mg/m ² Média no grupo controle: 407,4 (25-950) mg/m ²	Não A FEVE basal pelo MUGA deveria ser > 50% e os pacientes não podiam ter história de ICC prévia	Insuficiência cardíaca: Controle: 20 casos/74 pts DEX: 2 casos/76 pts
	150 pts Controle: 74 DEX: 76	Idade média grupo controle: 56,2 anos	Todos pacientes tratados com FAC (5-fluoracil, doxorubicina, ciclofosfamida)				Evento cardíaco: Controle: 37casos/74pts DEX: 6 casos /76 pts
	Tempo de seguimento: 5 anos	Fatores de risco cardiovasculares: Controle: 58% DEX: 54%	20:1 DEX:DOX				Taxa de resposta: Controle: 30 casos/74 pts DEX: 28 casos/76 pts Sobrevida Geral: log (hazard ratio): 0,0901 DP 0,2152 Sobrevida livre de progressão: log (hazard ratio): -0,0508 DP 0,1981

Quadro 1 – Características gerais dos estudos incluídos

(Continua)

Estudo	Tipo de estudo / número de pacientes/ seguimento	Pacientes idade média e fatores de risco cardiovascular	Estadiamento, antracíclico utilizado e proporção de antracíclico: dexrazoxano	Antraciclina prévia?	Dose cumulativa de antraciclina	Disfunção cardíaca prévia	Desfechos e resultados
Venturini et al. (1996)	Randomizado controlado	Idade mediana: 57 anos (32-74)	Câncer de mama metastático, localmente avançado (IIIB) ou inflamatório	Sim	Média no grupo intervenção: 702 mg/m ² (0-1.440)	Não	Insuficiência cardíaca: Controle: 4 casos/78 pts DEX: 2 casos/82 pts
	162 pts Controle: 78 DEX: 84 Tempo de seguimento: NM ⁶	Fatores de risco cardiovasculares: Controle: 38,5% DEX: 38,1%	Doença metastática Controle: 96,2% DEX: 91,6% Epirubicina: Antes da randomização os pacientes eram avaliados se havia tido uso de antraciclina prévia, se sim eram tratados com FEC (flouracil, epirrubicina e ciclofosfamida). Se não, eram tratados com epirrubicina em alta dose. 10:1 DEX:EPI	Antraciclina Prévia: Controle: 14,1% DEX: 16,7%	Média no grupo controle: 713 mg/m ² (120-1.200)	A FEVE basal deveria ser >= 50%, determinada por MUGA.	Evento cardíaco: Controle: 18 casos/78 pts DEX: 6 casos/82 pts Taxa de resposta: Controle: 36 casos/78 pts DEX: 39 casos/82 pts Sobrevida geral: Controle: 35 casos/78 pts DEX: 37 casos/82 pts Sobrevida livre de progressão Controle: 61casos/82 pts DEX: 59 casos/78 pts

Quadro 1 – Características gerais dos estudos incluídos

(Continua)

Estudo	Tipo de estudo / número de pacientes/ seguimento	Pacientes idade média e fatores de risco cardiovascular	Estadiamento, antracíclico utilizado e proporção de antracíclico: dexrazoxano	Antraciclina prévia?	Dose cumulativa de antraciclina	Disfunção cardíaca prévia	Desfechos e resultados
Swain et al. (1997a) (088001)	Randomizado controlado 349 pts 181: Controle 168: DEX Tempo de Seguimento: 3 anos	Idades entre 25 e 84 anos - Idade mediana Controle: 56 anos DEX= 58 anos Doença cardíaca prévia ⁷ : 8 % em ambos os grupos Radioterapia mediastinal prévia: DEX= 12% controle= 8%	Câncer de mama Estágio III ou IV Todos pacientes tratados com FAC (5-fluoracil, doxorubicina, ciclofosfamida) 10:1 DEX:DOX	Não	< 100-2.700 mg/m ² Dose cumulativa de antraciclina em cada grupo não especificada.	Não Pacientes com FEVE basal menor que o limite inferior da normalidade histórico de IC ou arritmia foram excluídos	Insuficiência cardíaca Controle:15 casos/181 pts DEX: 0 casos/168 pts Evento cardíaco Controle: 57casos/181pts DEX: 25 casos/168 pts Taxa de resposta: DEX: 66 casos/141 pts Controle: 92 casos/152 pts Sobrevida geral: HR: 1,02 (IC 95% 0,80-1,31) Sobrevida livre de progressão: HR: 0,86 (IC 95% 0,68-1,10)

Quadro 1 – Características gerais dos estudos incluídos

(Continua)

Estudo	Tipo de estudo / número de pacientes/ seguimento	Pacientes idade média e fatores de risco cardiovascular	Estadiamento, antracíclico utilizado e proporção de antracíclico: dexrazoxano	Antraciclina prévia?	Dose cumulativa de antraciclina	Disfunção cardíaca prévia	Desfechos e resultados
Swain et al. (1997a) (088006)	Randomizado controlado 185 pts Controle: 104 DEX: 81 Tempo de Seguimento: 3 anos	Idades entre 23 e 79 anos Idade mediana DEX: 56 anos Controle: 59,5 anos Doença cardíaca prévia: DEX: 11% Controle: 15% Radioterapia mediastinal prévia: DEX: 4% Controle: 9%	Câncer de mama estágio IIIB ou IV Todos os pacientes tratados com FAC (5-fluoracil, doxorubicina, ciclofosfamida) 10:1 DEX:DOX	Não	< 100-1.750 mg/m ² Dose cumulativa de antraciclina em cada grupo não especificada.	Não Pacientes com FEVE basal menor que o limite inferior da normalidade histórico de IC ou arritmia foram excluídos	Insuficiência cardíaca: DEX: 2 casos/81 pts Controle: 7 casos/104 pts Evento cardíaco: DEX: 11 casos/81 pts Controle: 3 2 casos/104 pts Taxa de resposta: DEX: 29 casos/54 pts Controle: 34 casos/69 pts Sobrevida geral: HR: 0,82 (IC 95% 0,59-1,14) Sobrevida livre de progressão: HR: 0,86 (IC 95% 0,68-1,10)

Quadro 1 – Características gerais dos estudos incluídos

(Continua)

Estudo	Tipo de estudo / número de pacientes/ seguimento	Pacientes idade média e fatores de risco cardiovascular	Estadiamento, antracíclico utilizado e proporção de antracíclico: dexrazoxano	Antraciclina prévia?	Dose cumulativa de antraciclina	Disfunção cardíaca prévia	Desfechos e resultados
Sun et al. (2015)	Randomizado controlado 80 pacientes DEX: 40 Controle: 40 Tempo de seguimento: 126 dias	Idade média DEX: 53,47 anos Controle: 55,11 anos Todos os pacientes diabéticos tipo 2	Câncer de mama estágio I e II Todos pacientes tratados com epirrubicina e ciclofosfamida DEX:EPI:10:1	Não	Dose acumulada de epirrubicina em ambos os grupos: 480 mg/m ²	Não Todos os pacientes apresentavam ecocardiograma basal com FEVE >50%	Insuficiência cardíaca: Nenhum paciente em ambos os grupos
Wang et al. (2013)	Randomizado controlado 126 pts Controle: 61 DEX: 61 Seguimento: NM	Idades entre 18 e 70 anos	Estadiamento não mencionado FEC (5-fluoracil, doxorrubicina, ciclofosfamida) ou ACT (doxorrubicina, ciclofosfamida e taxol) 10:1 DEX:EPI ou DOX	NM	Doxorrubicina < 500 mg/m ² Epirrubicina < 1.000 mg/m ²	Não	Evento cardíaco (não foi possível extrair as taxas de eventos, pois apresenta medidas de FEVE, sem o número de casos) Efeitos adversos
Binggao et al. (2016)	Randomizado controlado 120 pts Controle: 60 DEX: 60 Seguimento: 3 anos	Idades entre 65 e 75 anos	Câncer de mama estágio I, II e III 10:1 DEX:PIR ⁸	NM	NM	Não	Evento cardíaco (Dados fornecidos em medidas ecocardiográficas, não foi possível extrair eventos)

Quadro 1 – Características gerais dos estudos incluídos

(Continua)

Estudo	Tipo de estudo / número de pacientes/ seguimento	Pacientes idade média e fatores de risco cardiovascular	Estadiamento, antracíclico utilizado e proporção de antracíclico: dexrazoxano	Antraciclina prévia?	Dose cumulativa de antraciclina	Disfunção cardíaca prévia	Desfechos e resultados
Kim et al. (2017)	Coorte retrospectiva 175 pts DEX: 44 Controle: 131 Tempo de seguimento: 32,3 meses	Idade mediana 53 anos (22-70) Fatores de risco cardiovasculares: 20% ambos os grupos Tabagismo: Controle: 13% DEX: 6,8%	CA de mama não metastático HER2 + Estágio I: 18,3%% Estágio II: 66,9% Estágio III: 14,9% Tratamento: ACTH (doxorubicina, ciclofosfamida, taxol e trastuzumabe) 10:1 DEX:DOX	Não	Em ambos os grupos: 240 mg/m ²	Não (60% dos pacientes com fração de ejeção menor que 60%, porém maior que 55%).	Evento cardíaco OR: 0,13 (IC 95% 0,02-0,89) p= 0,039 Sobrevida: Dados completos não disponíveis

Quadro 1 – Características gerais dos estudos incluídos

(Continua)

Estudo	Tipo de estudo / número de pacientes/ seguimento	Pacientes idade média e fatores de risco cardiovascular	Estadiamento, antracíclico utilizado e proporção de antracíclico: dexrazoxano	Antraciclina prévia?	Dose cumulativa de antraciclina	Disfunção cardíaca prévia	Desfechos e resultados
Tahover et al. (2017)	Coorte retrospectiva 822 pts DEX: 104 Control: 718 Tempo de seguimento: 7 anos	Pts no DEX eram em média mais velhas (média de 59 anos) que as pts no não tratadas com DEX (média 52 anos)	Câncer de mama não metastático Pacientes tratados com AC (doxorubicina e ciclofosfamida) para tratamento adjuvante Uso de trastuzumabe: 16,8% Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto ao uso de trastuzumabe. Controle: 15% DEX: 28,8% 10:1 DEX:DOX	Não	Mediana de dose em ambos os grupos: 420 mg/m ²	NM	Evento cardíaco (dados coletados de 282 pacientes tinham exames de ecocardiograma disponíveis) Controle: 18/241 pts DEX: 2 casos/41 pts Sobrevida: HR: 0,71 (IC 95% 0,42-1,305)

- Legenda: ¹ Pts: pacientes
² DEX: dexrazoxano
³ Fatores de risco cardiovasculares considerados como fator de risco: idade maior que 75 anos, radioterapia torácica prévia, hipertensão, diabetes ou doença cardíaca definida como arritmia, angina pectoris ou infarto do miocárdio dentro de 1 ano
⁴ DOX: doxorubicina
⁵ EPI: epirrubicina
⁶ NM: não mencionado
⁷ Doença cardíaca prévia (Infarto agudo do miocárdio prévio, arritmias e angina pectoris)
⁸ PIR: pirarrubicina

Em sete estudos, o grupo controle não recebeu qualquer tipo de terapia cardioprotetora; em três estudos (SWAIN et al., 1997a – 088001 e 088006; SUN et al., 2015) o grupo controle recebeu placebo.

Em cinco estudos, a antraciclina utilizada foi doxorubicina (SPEYER et al., 1992; SWAIN et al., 1997a – 088001 e 088006; KIM et al., 2017; TAHOVER et al., 2017); em dois estudos foi utilizada epirubicina (VENTURINI et al., 1996; SUN et al., 2015); doxorubicina ou epirubicina foram utilizadas em outros dois estudos (WANG et al., 2013; MARTY et al., 2006). Em um estudo (BINGGAO et al., 2016), a antraciclina utilizada foi a pirarrubicina.

A relação de dose dexrazoxano/antraciclina utilizada nos estudos variou entre 10:1 e 20:1. Em quatro estudos, não ficou claro se os grupos controle e intervenção receberam doses semelhantes de antraciclina (SWAIN et al., 1997a – 088001 e 088006; WANG et al., 2013; BINGGAO et al., 2016). Em cinco estudos, os pacientes de ambos os grupos receberam doses semelhantes de antracíclicos (MARTY et al., 2006; VENTURINI et al., 1996; TAHOVER et al., 2017; KIM et al., 2017; SUN et al., 2015).

Quatro estudos incluíram pacientes com câncer de mama avançado e/ou metastático, que poderiam ter sido expostas a quimioterapia anteriormente (MARTY et al., 2006; SWAIN et al., 1997a – 088001 e 088006; VENTURINI et al., 1996), mas somente em dois estudos ficou claro o uso de antraciclina previamente à quimioterapia atual (MARTY et al., 2006; VENTURINI et al., 1996).

Em dois estudos (KIM et al., 2017; TAHOVER et al., 2017), ambos coortes retrospectivas, foram utilizados regimes de quimioterapia que incluíram uso de trastuzumabe. Nesses estudos, a quimioterapia baseada em antracilina, associada a trastuzumabe, foi dada no cenário da terapia adjuvante, com doses médias de antracilinas semelhantes entre os dois grupos (240 mg/m² no estudo de Kim et al. (2017) e 420 mg/m² no estudo de Tahover et al. (2017)). Esses estudos representam a quimioterapia mais atual para tratamento de câncer de mama HER2 positivo e adicionaram a esta revisão sistemática um perfil de pacientes até então não representado nos estudos que abordaram a cardioproteção com uso de dexrazoxano, sendo, por esse motivo, incluídos na metanálise.

Com relação aos fatores de risco cardiovasculares clássicos e exposição à radioterapia torácica prévia, que pode ser considerada um fator de risco adicional para surgimento de cardiotoxicidade, oito estudos apresentaram esses fatores de risco bem distribuídos pelos dois grupos (controle e intervenção), sem diferença estatisticamente significativa. No estudo de Tahover et al. (2017), pacientes que receberam dexrazoxano apresentavam idade média superior (59 anos) ao grupo não tratado com terapia cardioprotetora (52 anos), sendo essa diferença significativa ($p < 0,000$).

A Tabela 1 apresenta os estudos classificados por delineamento, intervenção e desfechos avaliados

Tabela 1 – Classificação dos estudos de acordo com delineamento, intervenção e desfechos

Estudo	Delineamento		Intervenção		Desfechos principais				
	Randomizado controlado	Coorte retrospectiva	Dexrazoxano vs. placebo	Dexrazoxano vs. nenhum tratamento	ICC ¹	Evento cardíaco ²	Taxa de resposta (completa ou parcial)	Sobrevida	
								Global	Livre de progressão
Marty et al. (2006)	x			x	x	x	x	x	x
Speyer et al. (1992)	x			x	x	x	x	x	x
Venturini et al. (1996)	x			x	x	x	x	x	x
Swain et al. (1997a) (088001)	x		x		x	x	x	x	x
Swain et al. (1997a) (088006)	x		x		x	x	x	x	x
Sun et al. (2015)	x		x		x				
Wang et al. (2013)	x			x		x			
Binggao et al. (2016)	x			x		x			
Kim et al. (2017)		x		x		x		x	x
Tahover et al. (2017)		x		x		x		x	
Número de estudos	8	2	3	7	6	9	5	7	6

Legenda: 1 ICC: insuficiência cardíaca congestiva (definida conforme critério do autor).

2 Evento cardíaco (insuficiência cardíaca subclínica detectada por exames de ecocardiograma ou MUGA ou internação por causa cardíaca).

Fonte: dados da pesquisa, 2018.

5.2 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos e risco de viés

Foram encontrados oito estudos randomizados (BINGGAO et al., 2016; MARTY et al., 2006; SPEYER et al., 1992; SUN et al., 2015; SWAIN et al., 1997a – este dividido, para fins de análise de resultados, em dois estudos: 088001 e 088006; VENTURINI et al., 1996; WANG et al., 2013). Foram incluídos dois estudos de coorte retrospectivos (KIM et al., 2017; TAHOVER et al., 2017) (TABELA 1). Para os estudos de coorte retrospectivos, aplicamos a escala GRACE (QUADRO 2) (DREYER et al., 2014). Nenhum estudo preencheu todos os requisitos de qualidade da escala GRACE, porém, por apresentarem pontuação positiva em alguns requisitos considerados essenciais para validação de boa qualidade (verificação dos desfechos, medida equivalente de desfechos nos grupos e grupos de intervenção e controle concorrentes), foram considerados de qualidade moderada e incluídos na metanálise.

Quadro 2 – Escala GRACE de risco de viés para estudos de coorte observacionais

Estudo	D1	D2	D3	D4	D5	D6	M1	M2	M3	M4	M5
	Divulgação adequada do tratamento	Verificação adequada dos desfechos	Objetividade na medida dos desfechos	Validação dos desfechos	Medida equivalente de desfecho nos grupos	Registro de variáveis fatores de confusão	Novos iniciantes do tratamento	Grupos de intervenção e controle concorrentes	Análise de variáveis fatores de confusão	Viés de mortalidade	Análise de sensibilidade
Kim et al. (2017)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N
Tahover et al. (2017)	S	S	S	S	S	S	N	S	S	N	N

Legenda: **S**: sim; **N**: não/sem informação no artigo.

Fonte: dados da pesquisa, 2018.

Para os estudos randomizados controlados, aplicamos a ferramenta do Cochrane Collaboration Group (HIGGINS; ALTMAN; STERNE, 2017). Por essa ferramenta, avaliamos a presença de randomização oculta dos grupos, cegamento da equipe,

cegamento dos pacientes, cegamento do avaliador dos desfechos e seguimento adequado (QUADRO 3). Em cada critério, são feitas avaliações para um ou mais itens. Em cada item, por sua vez, a avaliação do risco é feita em duas partes. A primeira delas refere-se a uma descrição detalhada do que foi relatado no estudo avaliado para guiar o julgamento a ser feito. A partir daí, deve-se atribuir um risco ao item (risco alto, baixo ou indefinido). Considera-se um estudo de qualidade questionável quando apresenta alto risco de viés ou risco indefinido em dois ou mais itens. Os estudos de Wang et al. (2013) e Binggao et al. (2016), apresentaram risco de viés indefinido em diversos critérios, não sendo possível, assim, comparar seus resultados com outros estudos classificados como de baixo risco de viés. Esses estudos foram excluídos da metanálise. A descrição completa das ferramentas utilizadas para avaliação da qualidade está disponível nos Apêndices C e D.

Quadro 3 – Ferramenta de Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados

Estudo	Randomização	Distribuição	Divulgação de desfecho	Outros vieses	Cegamento de participantes e equipe	Cegamento de análise de desfechos	Dados de desfecho incompletos
Marty et al. (2006)	b	b	b	b	b	b	b
Venturini et al. (1996)	b	b	b	b	b	b	b
Speyer et al. (1992)	b	?	b	b	b	b	b
Swain et al. (1997a) (088001)	b	b	b	b	b	b	b
Swain et al. (1997a) (088006)	b	b	b	b	b	b	b
Sun et al. (2015)	b	?	b	?	b	b	b
Wang et al. (2013)	?	?	b	?	?	?	a
Binggao et al. (2016)	?	?	b	?	?	?	a

Legenda: a: alto risco de viés; b: baixo risco de viés; ?: risco indefinido/não mencionado no estudo.
Fonte: dados da pesquisa, 2018.

5.3 Análise de desfechos primários

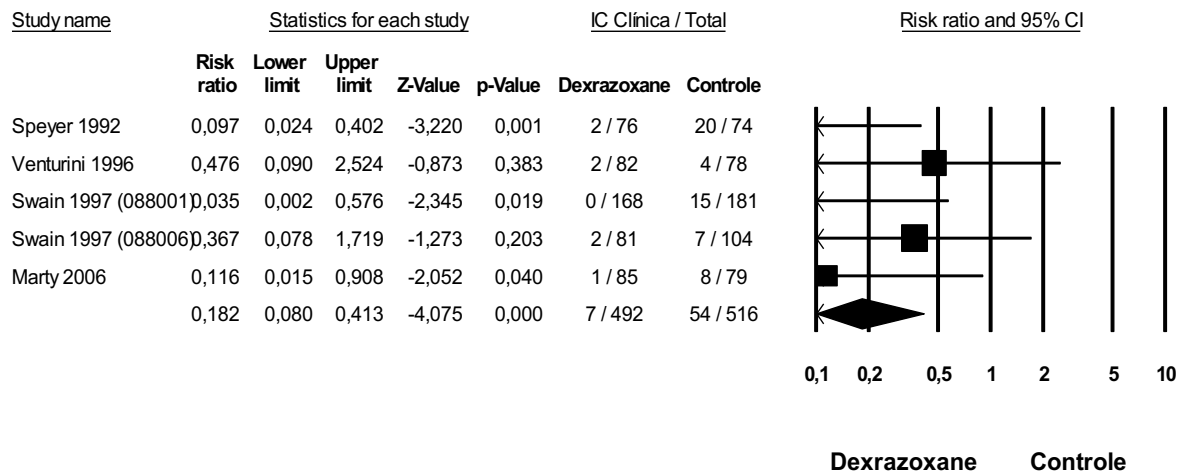
Os desfechos primários analisados foram: insuficiência cardíaca clínica e eventos cardíacos

5.3.1 Insuficiência cardíaca clínica

Foi possível coletar dados do desfecho insuficiência cardíaca congestiva de seis estudos, com total de 1.008 pacientes. Houve sete casos de insuficiência cardíaca clínica em 492 pacientes do grupo dexrazoxano e 54 casos nos pacientes do grupo controle. Em um estudo (SUN et al., 2015), não houve casos de insuficiência cardíaca clínica em ambos os grupos de tratamento, não sendo possível computar seus dados para a metanálise. A metanálise mostrou um benefício a favor do dexrazoxano (RR = 0,182 IC 95% 0,080 a 0,413 $p < 0,0001$). O valor de Z é $-4,075$, com um valor de p correspondente a $< 0,0001$.

Na análise de heterogeneidade, o teste do qui-quadrado (Q) apresentou $p = 0,36$, sugerindo homogeneidade entre os estudos. A medida de inconsistência (I^2) encontrada foi baixa ($I^2 = 7,62\%$), confirmando baixa heterogeneidade entre os estudos incluídos nesta análise (FIGURA 2).

Efeito do dexrazoxane no desfecho insuficiência cardíaca clínica



Heterogeneidade $Q=4,33$ $df=4$ $p=0,363$ $I^2=7,62\%$

Figura 2 – *Forest plot* para o efeito da intervenção sobre o controle para insuficiência cardíaca clínica

Fonte: dados da pesquisa, 2018.

Avaliamos o peso relativo para cada estudo, que variou de 8,23 a 29,5%, não havendo, portanto, preponderância de um estudo isoladamente. Após análise de sensibilidade com retirada de cada um dos estudos (*one study removed*) e a análise cumulativa (*cumulative analysis*), não houve evidência de mudança de magnitude do efeito combinado global.

5.3.1.1 Análise de subgrupos: insuficiência cardíaca clínica

Foi utilizada a análise de subgrupo para comparar o efeito da intervenção sob o desfecho IC clínica em estudos nos quais pacientes haviam feito uso prévio de antraciclina *versus* estudos nos quais não havia exposição prévia a antraciclina. A razão de risco nesses dois grupos foi 0,264 (IC 95%) e 0,142, respectivamente. O teste Q apresentou valor de 0,43, com $p = 0,51$. Assim, não há evidências de que o risco de IC clínica com uso de dexrazoxano varie em função da exposição prévia de antracíclico.

Não foi possível avaliar o subgrupo de estudos de acordo com o uso associado ou não de trastuzumabe ao esquema quimioterápico. Nos estudos que utilizaram

trastuzumabe (KIM et al., 2017; TAHOVER et al., 2017), o desfecho IC clínica não foi avaliado).

5.3.2 Evento cardíaco

Nos sete estudos encontrados que avaliaram o desfecho evento cardíaco, foi encontrado um resultado favorável ao uso do dexrazoxano, sendo a razão de chances (OR) de 0,262 (IC 95%, 0,169 a 0,407) (FIGURA 3). A análise do efeito combinado global pelo teste Z foi de $-5,97$, com um valor de p correspondente a $< 0,001$.

Na análise de heterogeneidade, o teste Q apresentou valor $p = 0,141$ e $I^2 = 37,7\%$. Diante da maior heterogeneidade encontrada, calculamos o intervalo de predição sendo calculado com base no valor de Tau. O intervalo de predição variou de 0,08 a 0,76.

Em seguida, avaliamos o quanto cada estudo contribuiu para o efeito global. Observamos que o peso relativo a cada estudo variou de 4,73 a 25,46%, não existindo dominância de um único estudo. Após análise de sensibilidade com retirada de cada um dos estudos (*one study removed*) e análise cumulativa (*cumulative analysis*), não houve evidência de mudança de magnitude do efeito combinado global.

Efeito do dexrazoxane no desfecho Evento Cardíaco

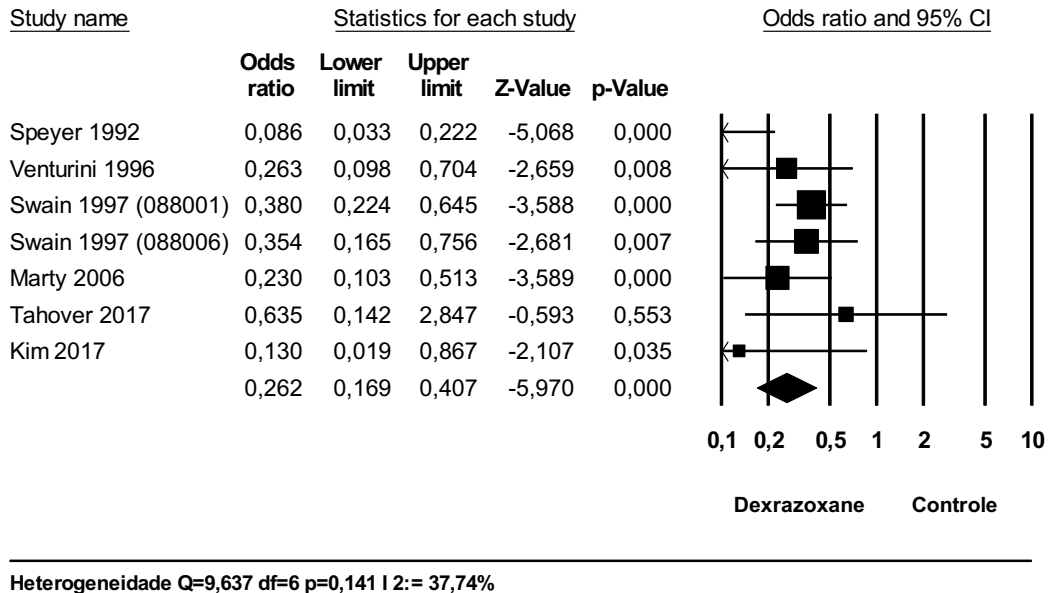


Figura 3 – *Forest plot* para o efeito da intervenção sobre evento cardíaco

Fonte: dados da pesquisa, 2018.

5.3.2.1 Análise de subgrupos: evento cardíaco

Nos sete estudos que avaliaram o desfecho evento cardíaco, em dois deles os pacientes foram expostos previamente a antraciclina (VENTURINI et al., 1996; MARTY et al., 2006). Neste subgrupo de pacientes encontramos OR de 0,244 (IC 95%, 0,102 -0,584). No subgrupo de estudos em que os participantes não relatavam exposição prévia à antraciclina, o OR foi de 0,266 (IC 95%, 0,149 a -0,478). O teste Q para avaliar a diferença entre subgrupos mostrou valor de 0,026 com $p = 0,871$, inferindo ausência de diferença entre os subgrupos.

Realizamos análise de subgrupos de acordo com o uso ou não de trastuzumabe no regime de quimioterapia. No subgrupo de estudos que incluíram trastuzumabe, encontramos uma razão de chances de 0,321 (IC 95%, 0,069 a 1,497). Na análise do subgrupo com os demais estudos, em que esse agente não foi associado à antraciclina, encontramos OR = 0,252 (IC 95%, 0,155 a 0,411). Não foi possível

identificar diferença significativa entre esses subgrupos (teste Q = 0,087, valor de p = 0,769).

5.3.2.2 Metarregressão: evento cardíaco

Nos sete estudos que avaliaram o desfecho evento cardíaco, realizamos a metarregressão simples, utilizando, no modelo, a variável idade dos estudos. A associação não foi significativa (Q = 0,46, df = 1 e p = 0,49).

Para a metarregressão, utilizando a dose média de antraciclina como variável única, foi possível extrair a dose média de antraciclina utilizada em cinco estudos. Em dois estudos (SWAIN et al., 1997a – NCT 088001 e NCT 088006), não foi possível obter a dose média de antraciclina utilizada, mesmo após busca exaustiva na literatura e e-mail enviado aos autores. Não foi encontrada correlação estatisticamente significativa entre a dose média de antraciclina utilizada e a chance de evento cardíaco (Q = 0,01, df = 1 e p = 0,91).

A metarregressão múltipla foi realizada, adicionando ao modelo as variáveis dose média de antraciclina e idade dos estudos, para uma análise combinada. A análise estatística do impacto dos dois cofatores combinados não mostrou associação significativa (teste Q = 2,36, df = 2 e p = 0,30).

5.4 Análise de desfechos secundários

Os desfechos secundários analisados foram: taxa de resposta oncológica, sobrevida geral e sobrevida livre de progressão

5.4.1 Taxa de resposta oncológica

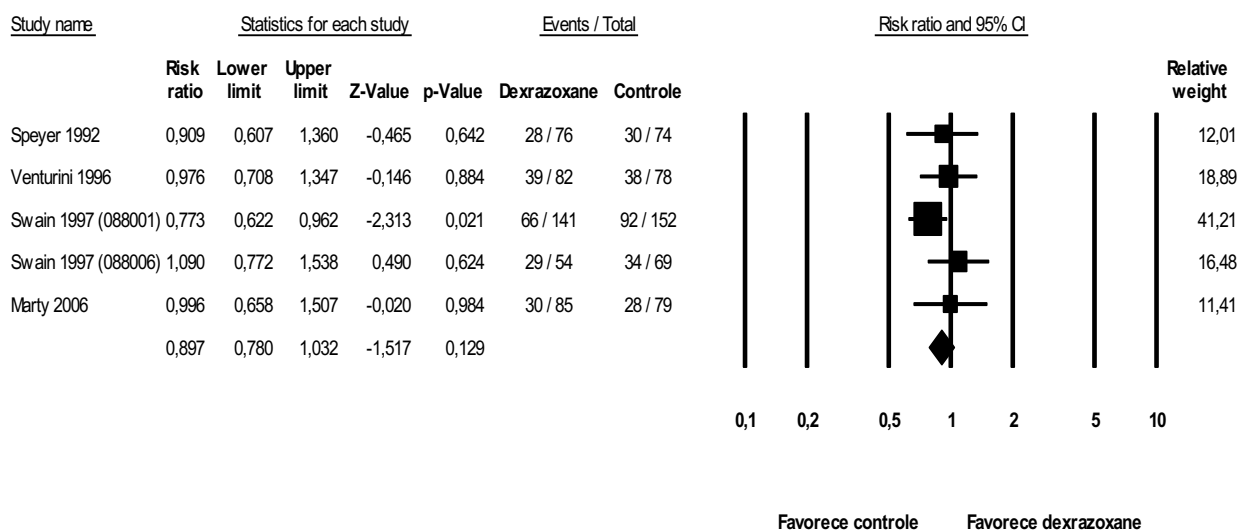
Esta análise incluiu cinco estudos nos quais os pacientes foram randomizados para receber dexrazoxano, placebo ou nenhum tratamento. O desfecho foi a taxa de resposta oncológica (resposta total ou parcial). O índice de medida do tamanho do efeito foi a razão de risco. Foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios. Em virtude da natureza desse desfecho (que é o número de pacientes em remissão de doença), uma taxa maior de evento é favorável. Por esse motivo, na Figura 6, correspondente a essa

análise, a legenda “favorece controle” está à esquerda e “favorece dexrazoxano” está à direita, ao contrário das figuras das outras análises.

A razão de risco média foi 0,89. O intervalo de confiança de 95% para a razão de risco foi de 0,780 a 1,032 (FIGURA 4). O teste Z para a hipótese nula foi de $-1,51$, com um valor de p correspondente de 0,129. Assim, não podemos rejeitar a hipótese nula de que a taxa de resposta entre os dois grupos é a mesma.

Foi demonstrada homogeneidade entre os estudos, com o teste Q mostrando valor de $p = 0,47$ e $I^2 = 0$ (FIGURA 4).

Efeito do dexrazoxane na taxa de resposta oncológica



Heterogeneidade $Q= 3,524$ $df= 4$ $p= 0,474$ $I^2= 0$ $T=0$

Figura 4 – *Forest plot* para o efeito da intervenção sobre a taxa de resposta oncológica

Fonte: dados da pesquisa, 2018.

Após análise de sensibilidade com retirada de cada um dos estudos (*one study removed*) e a análise cumulativa (*cumulative analysis*), não houve evidência de mudança de magnitude do efeito combinado global.

5.4.1.1 Análise de subgrupos: taxa de resposta oncológica

Foi utilizada a análise de subgrupo para comparar o efeito da intervenção sob o desfecho resposta oncológica em estudos nos quais pacientes haviam feito uso prévio de antraciclina *versus* estudos nos quais não havia exposição prévia à antraciclina. A razão de risco nesses dois grupos foi 0,984 (IC 95%, 0,763 a 1,268) e 0,862 (IC 95%, 0,729 a –1,020) respectivamente. O teste Q apresentou valor de 0,71, com $p = 0,39$. Assim, não foram encontradas evidências de que a taxa de resposta oncológica varie de maneira estatisticamente significativa entre os subgrupos.

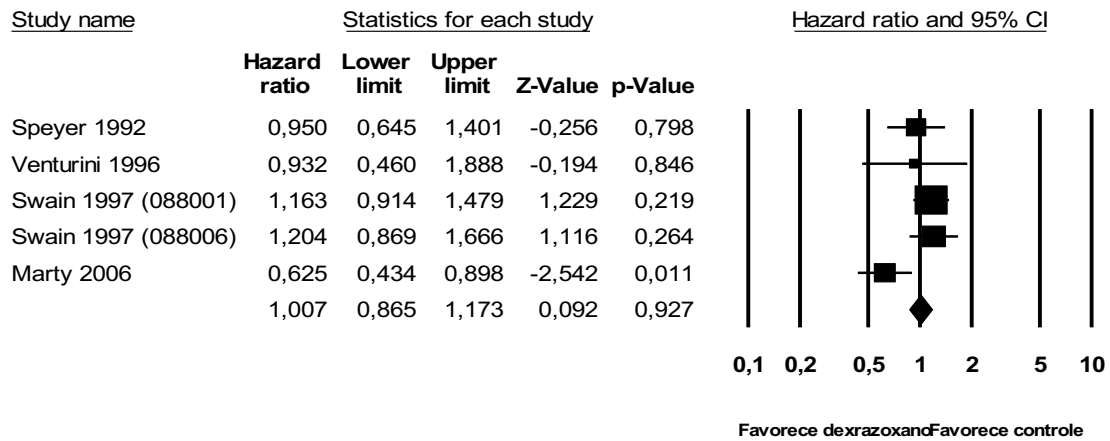
Não foi possível avaliar o subgrupo de estudos de acordo com uso associado ou não de trastuzumabe ao esquema quimioterápico. Nos estudos que utilizaram trastuzumabe (KIM et al., 2017; TAHOVER et al., 2017), o desfecho taxa de resposta oncológica não foi avaliado.

5.4.2 Sobrevida global

Esta análise incluiu seis estudos nos quais os pacientes foram randomizados para receber dexrazoxano, placebo ou nenhum tratamento. O índice de medida do tamanho do efeito foi o *hazard ratio* (HR). O HR médio foi 1,008, com intervalo de confiança de 95% para o HR de 0,864 a 1,177 (FIGURA 5). O teste Z para a hipótese nula foi de 0,104, com um valor de p correspondente de 0,91. Assim, não podemos rejeitar a hipótese nula de que a sobrevida global entre os dois grupos é a mesma.

Nesta análise, não encontramos evidências de que o tamanho do efeito verdadeiro varie de estudo para estudo. O teste Q apresentou valor de $p = 0,67$ e $I^2 = 0$, demonstrando baixa heterogeneidade (FIGURA 5).

Efeito do Dexrazoxano na Sobrevida Global



Heterogeneidade: $Q=3,151$ $df=5$ $p=0,67$ $I^2=0$

Figura 5 – *Forest plot* para o efeito da intervenção sobre a sobrevida global

Fonte: dados da pesquisa, 2018.

Após análise de sensibilidade com retirada de cada um dos estudos (*one study removed*) e a análise cumulativa (*cumulative analysis*), não houve evidência de mudança de magnitude do efeito combinado global.

5.4.2.1 Análise de subgrupos: sobrevida global

Realizamos a análise de subgrupos, dividida por estudos que apresentavam pacientes expostos à antraciclina previamente ou não. No subgrupo previamente exposto à antraciclina, o HR médio foi 1,062 (IC 95%, 0,73 a 1,54), enquanto no outro subgrupo o HR foi 0,99 (IC 0,84 a 1,18). Não foi identificada diferença significativa do ponto de vista estatístico entre os subgrupos (teste $Q = 0,089$ e $p = 0,76$).

Não foi possível realizar a análise de subgrupos de acordo com o uso de trastuzumabe em razão do número insuficiente de estudos analisando o desfecho sobrevida global.

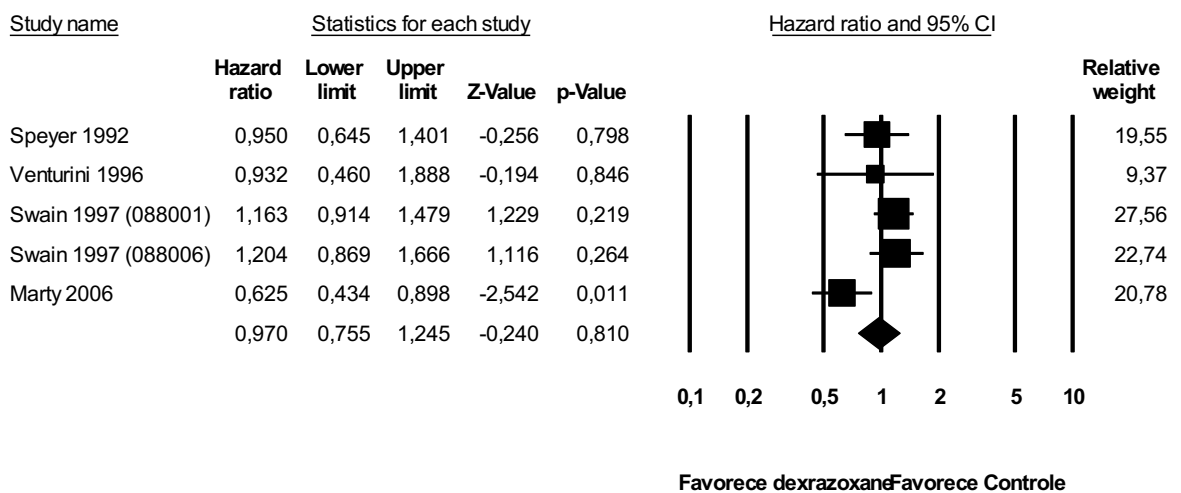
5.4.3 Sobrevida livre de progressão

Esta análise incluiu cinco estudos nos quais os pacientes foram randomizados para receber dexrazoxano, placebo ou nenhum tratamento. O desfecho foi a sobrevida livre de progressão. O índice de medida do tamanho do efeito foi o HR. O HR médio foi 0,97, com IC 95% para o HR de 0,755 a 1,245 (FIGURA 6). O teste Z para a hipótese nula foi de 0,240, com um valor de p correspondente de 0,81, demonstrando que a sobrevida livre de progressão entre os dois grupos é a mesma.

Foi encontrada heterogeneidade na presente análise, com valor do teste Q = 9,314 com 4 graus de liberdade e valor de p de 0,054. O valor de I² foi 57%. O intervalo de predição calculado variou de 0,45 a 2,06.

Avaliamos o quanto cada estudo contribuiu para o efeito global. Observamos que o peso relativo a cada estudo variou de 9,37 a 27,56%. Não existiu a dominância de um único estudo.

Efeito Dexrazoxane na sobrevida livre de progressão



Heterogeneidade Q=9,314 df=4 p=0,054 I²= 57% T=0,044 T2= 0,21

Figura 6 – *Forest plot* para o efeito da intervenção sobre a sobrevida livre de progressão

Fonte: dados da pesquisa, 2018.

Após análise de sensibilidade com retirada de cada um dos estudos (*one study removed*) e a análise cumulativa (*cumulative analysis*), não houve evidência de mudança de magnitude do efeito combinado global.

5.4.3.1 Análise de subgrupos: sobrevida livre de progressão

A análise de subgrupo, de acordo com o uso prévio de antracíclico, demonstrou uma diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos. No subgrupo tratado previamente com antracíclico, foi encontrado valor de HR = 0,67 (IC 95%, 0,49 a 0,93). No subgrupo sem exposição prévia à antraciclina, o HR encontrado foi 1,28 (IC 95%, 0,94 a 1,34). O valor de $p = 0,007$ para o teste Q sugere haver diferença no efeito da intervenção entre os subgrupos.

Não foi realizada análise de subgrupo entre estudos com ou sem trastuzumabe no esquema de quimioterapia. O desfecho sobrevida livre de progressão não foi analisado nos estudos que utilizaram trastuzumabe.

6 DISCUSSÃO

Em nossa metanálise, que avaliou exclusivamente pacientes com câncer de mama, observamos um benefício estatisticamente significativo a favor do uso de dexrazoxano, com redução na ocorrência de eventos clínicos de insuficiência cardíaca (RR 0,18, IC 95% 0,08 a 0,41, $p < 0,0001$ – seis estudos) e eventos cardíacos (OR 0,26, IC 95% 0,16 a 0,40, $p < 0,0001$ – sete estudos –, respectivamente).

As implicações clínicas da cardiotoxicidade são particularmente relevantes em pacientes com câncer de mama, nos quais as antraciclínicas são frequentemente usadas no tratamento quimioterápico. O surgimento da disfunção cardíaca, mesmo assintomático, pode limitar as oportunidades terapêuticas subsequentes, além de impactar negativamente no status funcional e qualidade de vida dos pacientes. É importante considerar o equilíbrio de um potencial dano cardíaco com o controle do câncer em última análise. As preocupações e adoção de medidas para prevenção de cardiotoxicidade, como uso de dexrazoxano, são mais frequentes no cenário de tratamento de câncer metastático em que doses cumulativas mais altas de antraciclina são usadas. Entretanto, no cenário de tratamento adjuvante, em que as doses cumulativas de antraciclina são comparativamente baixas, as medidas de cardioproteção podem ser omitidas.

Em pacientes tratados com Trastuzumabe, associado à antraciclínicas, o risco de toxicidade cardíaca merece atenção. Na prática clínica, encontramos vários casos em que os tratamentos programados de um ano com trastuzumabe foram interrompidos devido à toxicidade cardíaca. A prevenção da toxicidade cardíaca induzida durante a terapia adjuvante é um importante ponto a ser considerado durante o tratamento de pacientes com câncer de mama HER2+.

A toxicidade cardiovascular do trastuzumabe pode ter graves consequências. Um estudo com mais de três mil mulheres que receberam trastuzumabe adjuvante revelou que, quando o trastuzumabe foi interrompido, após uma ou até oito doses devido à cardiotoxicidade, tanto o risco de morte ou insuficiência cardíaca (taxa de risco= 4,02) quanto o risco de recidiva ou morte (taxa de risco= 3,09) eram muito maiores(WANG et al., 2014).

Estudos recentes têm contestado a clássica divisão em cardiotoxicidade tipo I (irreversível), na qual o protótipo de droga é a antraciclina e cardiotoxicidade tipo II (reversível), relacionada ao trastuzumabe (WITTELES et al., 2015)

A mensagem inicial era que a toxicidade da antraciclina (Tipo I) era ruim por ser irreversível, enquanto a toxicidade do trastuzumabe (Tipo II) não era tão ruim e quase sempre reversível. Pensava-se que desde que se monitore a toxicidade do trastuzumabe (Tipo II) e pare o trastuzumabe quando se vir evidência de sua ocorrência, nada de ruim provavelmente aconteceria a longo prazo (EWER et al., 2005)

Mais de uma década desde que esses termos propostos foram introduzidos, essa hipótese vem se mostrando menos verdadeira. Uma série de estudos demonstram que as seqüelas de longo prazo da toxicidade do trastuzumabe parecem ter sido originalmente subestimadas, especialmente na análise de dados do mundo real.

Um estudo de mais de 19.000 pacientes com câncer de mama tratados no Canadá examinou a incidência de insuficiência cardíaca com base no fato de os pacientes terem recebido antraciclina, trastuzumab ou ambos (GOLDHAR et al., 2015). Após 5 anos, a incidência cumulativa de insuficiência cardíaca foi de 3,2% (sem antraciclina e sem trastuzumabe), 2,5% (com antraciclina e sem trastuzumabe), 5,1% (sem antraciclina e com trastuzumabe) e 5,3%. (com antraciclina e trastuzumabe). Após o ajuste para variáveis de confusão, o uso de trastuzumabe foi associado, de maneira independente, com o desenvolvimento de Insuficiência cardíaca após 18 meses, com uma taxa de risco de 5,77 ($p < 0,001$).

Um estudo similar dos Estados Unidos examinou mais de 45.000 mulheres com idade maior que 66 anos com câncer de mama em estágio inicial, examinando a incidência de insuficiência cardíaca com base na terapia de câncer recebida (CHEN et al., 2012). Os autores calcularam que a adição de trastuzumab à terapia com antraciclina adicionou 12,1, 17,9 e 21,7 casos de insuficiência cardíaca ou eventos de cardiomiopatia por 100 pacientes durante 1, 2 e 3 anos de acompanhamento respectivamente (CHEN et al., 2012)

Esses dados revelaram, não somente que o trastuzumabe causou mais danos a longo prazo do que as antraciclina em pacientes do mundo real com câncer de

mama, mas o fato de que a incidência continua a aumentar com o tempo. Assim, sugere não ser verdadeira a teoria de que pacientes tratados com trastuzumabe não são suscetíveis à cardiomiopatia induzida por estresse seqüencial da mesma forma que os pacientes tratados com antraciclina.

Assim, consideramos essencial que se busquem estratégias que reduzam a chance de disfunção ventricular relacionadas ao tratamento do câncer de mama HER2+, mesmo quando a dose utilizada de antracíclico seja considerada baixa.

Em nosso estudo, observamos redução significativa na ocorrência de eventos cardíacos quando se adiciona dexrazoxano aos regimes de quimioterapia baseada em antraciclina. Para testar a hipótese que o efeito combinado global variava de acordo com o uso de trastuzumabe no tratamento quimioterápico, utilizamos o teste Q na análise de subgrupos. Foi encontrado valor de $Q = 0,087$ com valor de p correspondente de 0,76. Assim, aceitamos a hipótese nula que não há evidência que o benefício na redução de eventos cardíacos com uso de dexrazoxano, seja diferente de acordo com o uso ou não de trastuzumabe no tratamento.

Estes resultados devem ser analisados com cautela, uma vez que os estudos que incluíram trastuzumabe são retrospectivos, o que limita a análise de seus dados. Além disso, análises de subgrupos em metanálises, assim como em ensaios clínicos randomizados, devem ser interpretados como geradores de hipóteses. A não obtenção de uma diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos não deve ser interpretada como evidência de que o efeito é o mesmo entre os subgrupos (BORESTEIN et al., 2010)

Apesar destas limitações, nosso estudo é a primeira metanálise a incorporar estudos que avaliaram o uso de dexrazoxano no tratamento adjuvante do câncer de mama HER2+. Observamos que o uso de dexrazoxano manteve sua eficácia na redução das chances de eventos cardíacos, quando utilizado em pacientes com câncer de mama tratados com antraciclínicas na adjuvância, associados ou não ao trastuzumabe.

São necessários estudos prospectivos randomizados para determinar se o uso de dexrazoxane tem impacto na redução da disfunção ventricular induzida pelo trastuzumab associado a quimioterapia com antraciclínicas.

Dois estudos registrados no NIH (*National Institute of Health*) foram realizados avaliando de maneira prospectiva o uso de dexrazoxano na prevenção de cardiotoxicidade (Clinicaltrials.gov, 2018). Estes estudos foram iniciados, mas não tiveram seus resultados publicados. O estudo Cardioprotect (NCT 00955890), pretendia avaliar o impacto do uso de dexrazoxano em pacientes que apresentaram cardiotoxicidade grau I nos primeiros 2 ciclos de quimioterapia baseada em antraciclina. Os pacientes foram randomizados para receber quimioterapia tradicional, sem cardioprotetor, a partir do terceiro ciclo de quimioterapia, ou dexrazoxano associado a doxorubicina em dois grupos (de acordo com a proporção dexrazoxane :doxorubicina 10:1 e 15:1 respectivamente). Os desfechos avaliados seriam cardiotoxicidade e elevação de biomarcadores de lesão miocárdica. O estudo foi iniciado em 2009 e interrompido em 2012 devido ao baixo ritmo recrutamento de pacientes (apenas 12 pacientes incluídos em 3 anos).

O estudo registrado no NIH como NCT 00016276 (Clinicaltrials.gov, 2018) foi iniciado em 2001 e recebeu última atualização em 2015, porém não publicou, nem disponibilizou os resultados. Trata-se de ensaio clínico randomizado de fase III para comparar a eficácia da quimioterapia associado à cirurgia e radioterapia com ou sem dexrazoxane e trastuzumab no tratamento de mulheres que apresentavam câncer de mama HER2+ estágio IIIA, estágio IIIB ou estágio IV. Dentre os desfechos primários não oncológicos, destaca-se avaliação do surgimento de cardiotoxicidade em 6 meses e 2 anos, após termino da quimioterapia. Como desfecho secundário, definiu-se o surgimento de cardiotoxicidade em 10 anos. Trata-se de estudo com longo periodo de seguimento e desenho robusto, cujos resultados poderão trazer valiosas informações sobre efetividade e segurança da cardioproteção com dexrazoxane a longo prazo.

É importante destacar que em nossa metanálise, as doses médias acumuladas de antraciclínicas utilizadas nos estudos variaram entre 100 mg/m² a 2400 mg/m². Sabe-se que a cardiotoxicidade das antraciclínicas é sabidamente dose dependente e que, doses mais elevadas são relacionadas a uma maior probabilidade de dano cardíaco relacionado (EWER et al.,2003)

A dose média de antraciclina variou amplamente entre os estudos e foi observado que, nos estudos mais antigos, havia uma tendência na utilização de doses mais elevadas de quimoterápico. A metarregressão foi realizada com o objetivo de avaliar

o impacto dessas duas variáveis (dose média de antraciclina e data de publicação do estudo) no desfecho evento cardíaco. Não encontramos evidências estatisticamente significativas de que esses fatores tenham influenciado o efeito do dexrazoxano sobre a ocorrência de evento cardíaco (teste $Q = 2,36$, $df = 2$ e $p = 0,30$).

Dentre as estratégias possíveis de cardioproteção o uso de agentes beta-bloqueadores tem sido testados no contexto da prevenção primária, iniciados em conjunto com a quimioterapia e mantidos durante o curso do tratamento. Estudo recente (AVILA M et al., 2018) avaliou se o uso profilático de carvedilol, em comparação com placebo, poderia reduzir o risco de disfunção ventricular em pacientes com câncer de mama HER2 negativo, tratadas com antraciclina. Foram avaliadas duzentas pacientes (cem pacientes em cada grupo), expostas a dose média de antraciclina de 240 mg/m² e acompanhadas por 6 meses após o término da quimioterapia. O uso de carvedilol não foi capaz de prevenir o surgimento de disfunção ventricular, porém reduziu de maneira significativa a elevação de troponina ($p < 0,003$), indicando um potencial benefício do beta bloqueador na redução de injúria celular subclínica.

Uma questão importante em relação a qualquer cardioproteção durante a terapia com antraciclina é se a droga cardioprotetora poderia reduzir a eficácia antitumoral e se haveria efeitos negativos sobre toxicidades que não sejam danos cardíacos. Revisões sistemáticas e metanálises mais antigas, englobando diversos tipos de tumores em adultos e crianças (VAN DALEN et al., 2005), sugeriam que os pacientes tratados com dexrazoxano poderiam ter menor taxa de resposta (RR 0,88, IC 95% 0,77 a 1,01, $p = 0,06$). No entanto, atualização seguinte da mesma metanálise, em 2011, não confirmou esses achados (VAN DALEN et al., 2011). Não foi encontrada nenhuma diferença estatisticamente significativa na taxa de resposta entre os grupos dexrazoxano e controle.

Na presente metanálise, incluímos como desfechos secundários a taxa de resposta e as medidas de sobrevida geral e sobrevida livre de progressão. Não houve diferença entre os grupos dexrazoxano e controle quanto aos desfechos secundários.

Ao avaliarmos os dados da metanálise relativa à sobrevida livre de progressão, encontramos heterogeneidade substancial ($I^2 = 57\%$). Isto nos diz que 57% da

variância que é vista no forest plot, reflete a diferença no efeito verdadeiro entre os estudos, enquanto que os outros 43% se deve ao acaso. É importante destacar que o I^2 se refere a qual proporção da variação observada é real, mas não nos diz o quanto de variação existe. O valor de T é a estimativa do desvio padrão no tamanho do efeito verdadeiro e o T^2 é a estimativa da variância no efeito verdadeiro. Uma vez que sabemos que o tamanho do efeito varia entre os estudos, é importante termos o senso dos valores desta dispersão. Para isso usamos o cálculo do intervalo de predição que nos diz que o tamanho do efeito (HR) varia 0,45 a 2,06.

Na análise de subgrupos, utilizamos o teste Q para avaliar a hipótese nula de que o tamanho do efeito varia entre os grupos de acordo com uso anterior ou não de antraciclina nos estudos. O valor de Q foi de 7,37 com valor de $p=0,007$. Assim, rejeitamos a hipótese nula de que não há evidência que o efeito verdadeiro varie de acordo com a exposição prévia a antraciclina. Observou-se um efeito favorável ao uso de dexrazoxano no subgrupo previamente tratado com antraciclina, com maior taxa de sobrevida livre de progressão. Deve-se ter cautela ao analisar dados de subgrupo, sendo estes resultados observacionais e geradores de hipóteses. Estudos em modelos pré-clínicos têm demonstrado que o dexrazoxano possui atividade anti-tumoral intrínseca e que seu uso poderia potencializar o benefício da antraciclina contribuído para seu efeito terapêutico (Dickey et al., 2013). Assim, estudos prospectivos que busquem avaliar o efeito anti-tumoral do dexrazoxano seriam esclarecedores.

Embora apresente seus efeitos cardioprotetores, o dexrazoxano não é utilizado rotineiramente na prática clínica. Isso pode ser explicado pela suspeita, em estudos iniciais de que seu uso poderia gerar interferência na eficácia antitumoral (taxa de resposta e sobrevivência) e pela ocorrência de malignidades secundárias. Entretanto, em nosso estudo a eficácia antitumoral das antraciclina não apresentou diferença entre os pacientes que foram tratados com ou sem dexrazoxano. O surgimento de malignidades secundárias não foi avaliado nessa metanálise. Em uma metanálise que incluiu três dos quatro estudos randomizados disponíveis sobre neoplasias secundárias após dexrazoxano (VAN DALEN et al., 2011), não foi demonstrado diferença significativa na ocorrência de malignidades secundárias entre crianças tratadas com ou sem dexrazoxano (RR 1,16, IC 95% 0,06 a 22,17, $p = 0,92$).

Deve-se ter em mente que a inclusão de estudos para esta revisão sistemática foi limitada a ensaios clínicos e coortes retrospectivas descrevendo cardiotoxicidade. Assim, as análises de taxa de resposta e sobrevivência foram baseadas em apenas um subgrupo de estudos comparando uso de dexrazoxane com um grupo controle.

O campo da oncologia médica provavelmente evoluirá rapidamente nos próximos anos, com o advento de imunoterapias e terapias alvo, cujas implicações de longo prazo ainda não são conhecidas. No entanto, muitos pacientes, incluindo pacientes com câncer de mama ainda precisarão de quimioterapia com antraciclina para serem curados. A cardiotoxicidade é um efeito colateral bem conhecido das antraciclinas, que podem afetar a qualidade de vida por anos ou mesmo décadas mais tarde.

As vantagens do dexrazoxane em fornecer cardioproteção a pacientes com câncer de mama oferece uma nova perspectiva para preservar a função cardíaca em pacientes que necessitam de quimioterapia com antraciclina.

7 CONCLUSÃO

Concluimos que em pacientes com câncer de mama, o uso de dexrazoxano reduziu a ocorrência de insuficiência cardíaca sintomática e a toxicidade cardíaca induzida pela antraciclina, com ou sem trastuzumabe. O uso associado de dexrazoxano não interferiu na eficácia antitumoral das antraciclinas e pode ser considerado uma estratégia segura de cardioproteção.

REFERÊNCIAS

- ABBASI, S. et al. Impact of cardiovascular magnetic resonance on management and clinical decision-making in heart failure patients. **J. Cardiovasc. Magn. Reson.**, [New York, NY], v. 15, n. 89, Oct. 2013.
- ANVISA. Agência Nacional de vigilância Sanitária.Consulta medicamentos. Acesso em jan 2018 <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/250000165649312/>
- APRANICO, G. et al. Different patterns of gene expression of topo-isomerase II isoforms in differentiated tissues during murine development. **Biochim. Biophys. Acta**, [Amsterdam], v. 1132, n. 1, p. 43-48, Aug. 1992.
- AVILA, M. et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. **Journal of the American College of Cardiology**, [New York, NY], v. 71, n. 20, p. 2281-2290, May.2018.
- BELLENGER, N. G. et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance: are they interchangeable? **Eur. Heart. J.**, Oxford, UK, v. 21, n. 16, p. 1387-1396, 2000.
- BINGGAO, W. et al. Protective effect of dexrazoxane on the heart in elderly breast cancer patients after adjuvante chemotherapy. **J. Modern Oncology**, v. 15, p. 2391-2393, 2016.
- BORENSTEIN, M. et al. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. **Res. Synth. Methods.**, Malden, MA, v. 1, n. 2, p. 97-111, Abr. 2010.
- BOWLES, E. J. et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. **J. Natl. Cancer Inst.**, Bethesda, MD, v. 104, n. 17, p. 1293-1305, Sept. 2012.
- BROWER, V. Cardiotoxicity debated for anthracyclines and trastuzumab in breast cancer. **J. Natl. Cancer Inst.**, Bethesda, MD, v. 105, n. 11, p. 835-836, Jun. 2013.
- BRYANT, J. et al. Cardioprotection against the toxic effects os anthracyclines given to children with cancer: a systematic review. **Health Technol. Assess**, Winchester, UK, v. 11, n. 27, p. 9-10, Jul. 2007.
- CARDINALE, D. et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. **Circulation**, [Dallas, TX], v. 131, n.22, p. 1981-1988, Jun. 2015.
- CARDINALE, D. et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. **Circulation**, [Dallas, TX,], v. 109, n. 22, p. 2749-2754, Jun. 2004.

CARDINALE, D. et. al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. **J. Am. Coll. Cardiol.**, [New York, NY], v. 55, n. 3, p. 213-220, Jan. 2010.

CHEN, J. et al. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. **J Am Coll Cardiol.**, [New York, NY], v.60, p. 2504- 2512, 2012

CLINICAL TRIALS.GOV. **US National Library of Medicine.** NCT00955890 Randomized Phase II Trial Of Interventional Therapy Investigate Cardiac Protection of Dexrazoxane In Women With Breast Cancer Having Experienced Grade1 Cardiotoxicity During Prior AnthracyclinebasedChemotherapy. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00955890>. Acesso em Janeiro de 2018

CLINICAL TRIAL.GOV.US **National Library of Medicine.** NCT00016276 Combination Chemotherapy, Surgery, and Radiation Therapy With or Without Dexrazoxane and Trastuzumab in Treating Women With Stage III or Stage IV Breast Cancer. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00016276>. Acesso em Janeiro de 2018.

REDE INTERAGENCIAL DE INFORMAÇÃO PARA A SAÚDE. Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações. In: REDE INTERAGENCIAL DE INFORMAÇÃO PARA A SAÚDE. **Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações.** 2. ed. Brasília, DF: Organização Pan-Americana da Saúde, 2008. 349 p. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/LivroIDB/2edrev/c10.pdf>>. Acesso em: 20 jun. 2017.

DICKEY J.S. et al. Mito-tempol and dexrazoxane exhibit cardioprotective and chemotherapeutic effects through specific protein oxidation and autophagy in a syngeneic breast tumor preclinical model. **PLoS One** , v.8,e70575,Jan,2013

DOROSHOW, J. H. Effect of anthracycline antibiotics on oxygen radical formation in rat heart. **Cancer Res.**, Chicago, IL, v. 43, n. 2, p. 460-472, Feb. 1983.

DRAKE, F. H. et al. Purification of topoisomerase II from amsacrine-resistant P388 leukemia cells: evidence for two forms of the enzyme. **J. Biol. Chem.**, Baltimore, MD, v. 262, n. 34, p. 16739-16747, Dec. 1987.

DRESDALE, A. R. et al. Prospective randomized study of the role of N-acetyl cysteine in reversing doxorubicin-induced cardiomyopathy. **Am. J. Clin. Oncol.**, New York, NY, v. 5, n. 6, p. 657-663, Dec. 1982.

DREYER, N. A. et al. The GRACE checklist for rating the quality of observational studies of comparative effectiveness: a tale of hope and caution. **J. Manag. Care Pharm.**, Alexandria, VA, v. 20, n. 3, p. 301-308, Mar. 2014.

EMA. European Medicines Agency. Questions and answers on Cardioxane (dexrazoxane, powder for solution for injection, 500 mg). Acesso em jan 2018 : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Cardioxane/human_referral_000421.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

- ESCHENHGEN, T. et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. **Eur. J. Hear. Fail.**, Amsterdam, v. 13, n. 1, p. 1-10, Jan. 2011.
- EWER, M. S.; EWER, S. M. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. **Nat. Rev. Cardiol.**, London, v. 7, n. 10, p. 564-75, Oct. 2010.
- EWER, M. S. et al. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. **J. Clin. Oncol.**, New York, NY, v. 23, n. 1, p. 2900-2902, May 2005.
- FARRUGIA, P. et al. Research questions, hypotheses and objectives. **Can. J. Surg.**, Toronto, v. 53, n. 4, p. 278, Aug. 2010.
- FELKER, G. M. et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. **N. Engl. J. Med.**, Boston, MA, v. 342, n. 15, p. 1077-1084, Apr. 2000.
- GABIZON, A. A. Stealth liposomes and tumor targeting: one step further in the quest for the magic bullet. **Clin. Cancer Res.**, Denville, NJ, v. 7, n. 2, p. 223-225, Feb. 2001.
- GOLDAR, H. et al. The Temporal Risk of Heart Failure Associated With Adjuvant Trastuzumab in Breast Cancer Patients: A Population Study. **J Natl Cancer Inst.** v.108, n. 301, 2015
- HANG, S. et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. **Nat. Med.**, New York, NY, v. 18, n. 11, p. 1639-1642, Oct. 2012.
- HANRAHAN, E. O. et al. Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a, bN0M0 breast carcinoma. **J. Clin. Oncol.**, New York, NY, v. 25, n. 31, p. 4952-4960, Nov. 2007.
- HASINOFF, B. B.; PATEL, D.; WU, X. The oral iron chelator ICL670A (deferasirox) does not protect myocytes against doxorubicin. **Free Radic. Biol. Med.**, New York, NY, v. 35, n. 11, p. 1469-1479, Dec. 2003.
- HERRMANN, J. et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. **Mayo Clin. Proc.**, Rochester, MN, v. 89, n. 9, p. 1287-1306, Sept. 2014.
- HIGGINS, J. P. T.; ALTMAN, D. G.; STERNE, J. A. C. (Ed.). Assessing risk of bias in included studies. In: HIGGINS, J. P. T. et al. (Ed.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. Version 5.2.0 (updated June 2017). London: Cochrane, 2017. cap. 8. Disponível em: <<http://training.cochrane.org/handbook>>. Acesso em: 11 jan. 2018.
- HORTOBAGYI, G. N. et al. Breast. In: AMIN, M. B. et al. (Ed.). **AJCC Cancer Staging Manual**, 8th Ed. [S.l.]: Springer International, 2017. cap. 48. p. 419-440.

HULLEY, S. B. **Designing Clinical Research**. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. xv, 367 p.

INSTITUTO NACIONAL DO CANCER. (Brasil). **Estimativa 2018**: incidência de cancer no brasil. 2018. disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/casos-taxas-brasil.asp>>. Acesso em: 9 maio 2018.

JONES, L. W. et al. Early breast cancer therapy and cardiovascular injury. **J. Am. Coll. Cardiol.**, [New York, NY], v. 50, n. 15, p. 1435-1441, Oct. 2007.

KALAM, K.; MARWICK, T. H. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. **Eur. J. Cancer**, Oxford, v. 49, n. 13, p. 2900-2909, Sept. 2013.

KALIL FILHO, R. et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 96, n. 2, p. 1-52, 2011. Suplemento 1.

KIM, I. et al. Cardioprotective effect of dexrazoxane in patients with HER2-positive breast cancer who receive anthracycline based adjuvant chemotherapy followed by trastuzumab. **J. Breast Cancer**, Seoul, v. 20, n. 1, p. 82-90, Mar. 2017.

KY, B. et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. **J. Am. Coll. Cardiol.**, [New York, NY], v. 63, n. 8, p. 809-816, Mar. 2014.

LEFRAK, E. A. et al. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. **Cancer**, New York, NY, v. 32, n. 2, p. 302-314, Aug. 1973.

LIBERATI, A. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. **Ann. Intern. Med.**, [Philadelphia, PA], v. 151, n. 4, p. W65-94, July 2009.

LIGHTFOOT, J. C. et al. Novel Approach to Early Detection of Doxorubicin Cardiotoxicity by Gadolinium-Enhanced Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in an Experimental Model/Clinical Perspective. **Circ. Cardiovasc. Imaging**, Hagerstown, MD, v. 3, n. 5, p. 550-558, 2010.

LINK, G. et al. Role of iron in the potentiation of anthracycline cardiotoxicity: identification of heart cell mitochondria as a major site of iron-anthracycline interaction. **J. Lab. Clin. Med.**, New York, NY, v. 127, n. 3, p. 272-278, Mar. 1996.

LIPSHULTZ, S. E. et al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high- risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multi- centre trial. **Lancet Oncol.**, London, v. 11, n. 10, p. 950-961, Oct. 2010.

LIPSHULTZ, S. E. et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. **J. Clin. Oncol.**, New York, NY, v. 23, n. 12, p. 2629-2636, Apr. 2005.

- LIPSHULTZ, S. E. et al. Impact of hemochromatosis gene mutations on cardiac status in doxorubicin-treated survivors of childhood high-risk leukemia. **Cancer**, New York, NY, v. 119, n. 19, p. 3555-3562, Oct. 2013.
- LIPSHULTZ, S. E.; LIPSITZ, S. R.; ORAV, E. J. Dexrazoxane-associated risk for secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease: a claim without compelling evidence. **J. Clin. Oncol.**, New York, NY, v. 25, n. 21, p. 3179-3180, Jul. 2007.
- LYU, Y. L. et al. Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. **Cancer Res.**, Baltimore, MD, v. 67, n. 18, p. 8839-8846, Sept. 2007.
- MANTARRO, S. et al. Risk of severe cardiotoxicity following treatment with trastuzumab: a meta-analysis of randomized and cohort studies of 29,000 women with breast cancer. **Intern. Emerg. Med.**, Milan, v. 11, n. 1, p. 123-140, Feb. 2016.
- MARTIN, E. et al. Evaluation of the topoisomerase II-inactive bis-dioxopiperazine ICRF-161 as a protectant against doxorubicin-induced cardiomyopathy. **Toxicology**, Amsterdam, v. 255, n. 1/2, p. 72-79, Jan. 2009.
- MARTY, M. et al. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane®) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. **Ann. Oncol.**, Dordrecht, v. 17, n. 4, p. 614-622, Apr. 2006.
- MCMURRAY, J. J. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology: Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. **Eur. Heart J.**, London, v. 33, n. 14, p. 1787-1847, Jul. 2012.
- MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. **Syst. Rev.**, [S.I.] v. 4, n. 1, p. 1-9, 2015.
- MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, PA, v. 151, n. 4, p. 264-269, Aug. 2009.
- OLIVEIRA, G. H. et al. Characteristics and survival of patients with chemotherapy-induced cardiomyopathy undergoing heart transplantation. **J. Heart Lung Transplant.**, St. Louis, MO, v. 31, n. 8, p. 805-810, Aug. 2012.
- ONITILLO, A. A. et al. Cardiovascular toxicity associated with adjuvant trastuzumab therapy: prevalence, patient characteristics and risk factors. **Ther. Adv. Drug Saf.**, London, v. 5, n. 4, p. 154-166, Aug. 2014.
- PEARLMAN, M. et al. Dexrazoxane in combination with anthracyclines lead to a synergistic cytotoxic response in acute myelogenous leukemia cell lines. **Leuk. Res.**, Oxford; New York, NY, v. 27, n. 7, p. 617-626, Jul. 2003.
- PENTASSUGLIA, L.; SAWYER, D. B. The role of Neuregulin-1beta/ErbB signaling in the heart. **Exp. Cell Res.**, New York, NY, v. 315, n. 4, p. 627-637, Feb. 2009.

- PLANA, J. C. et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.**, Oxford, v. 15, n. 10, p. 1063-1093, Oct. 2014.
- RICKARD, J. et al. Usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with Adriamycin-induced cardiomyopathy. **Am. J. Cardiol.**, New York, NY, v. 105, n. 4, p. 522-526, Feb. 2010.
- ROMOND, E. H. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. **N. Engl. J. Med.**, [S.l.], v. 353, p.1673-1684, Oct. 2005.
- RUSSEL, S. D. et al. Independent adjudication of symptomatic heart failure with the use of doxorubicin and cyclophosphamide followed by trastuzumab adjuvant therapy: a combined review of cardiac data from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-31 and the North Central Cancer Treatment Group N9831 clinical trials. **J. Clin. Oncol.**, New York, NY, v. 28, n. 21, p. 3416-3421, Jul. 2010.
- SANTOS, M. V. C. et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq. Bras. Cardiol.**, Rio de Janeiro; São Paulo, v. 100, n. 5, p. 1-68, 2013. Suplemento 1.
- SAWYA, H. et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. **Am. J. Cardiol.**, New York, NY, v. 107, n. 9, p. 1375-1380, May 2011.
- SCHROEDER, P. E.; HASINOFF, B. B. The doxorubicin-cardioprotective drug dexrazoxane undergoes metabolism in the rat to its metal ion-chelating form ADR-925. **Cancer Chemother. Pharmacol.**, Berlin; New York, NY, v. 50, n. 6, p. 509-513, Dec. 2002.
- SLAMON, D. J. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the Her-2/neu oncogene. **Science**, New York, NY, v. 235, n. 4785, p. 177-182, Jan. 1987.
- SLAMON, D. J. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. **N. Engl. J. Med.**, Boston, MA, v. 344, n.11, p. 783-792, Mar. 2001.
- SMITH, I et al. 2-year follow up of Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomized controlled trial. **The.Lancet.**, London, v.395, n. 9555, p. 29-36, Jan.2007
- SPEYER, J. L. et al. ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. **J. Clin. Oncol.**, [Alexandria, VA], v. 10, n. 1, p. 117-127, Jan. 1992.
- SUN, F. et al. Dexrazoxane protects breast cancer patients with diabetes from chemotherapy-induced cardiotoxicity. **Am. J. Med. Sci.**, [Philadelphia, PA], v. 349, n. 5, p. 406-412, May 2015.

- SUTER, T. M.; EWER, M. S. Cancer drugs and the heart: importance and management. **Eur. Heart J.**, v. 34, n. 15, p. 1102-1111, Apr. 2013.
- SWAIN, S. M. et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. **J. Clin. Oncol.**, [Alexandria, VA], v. 15, n. 4, p. 1318-1332, Apr. 1997a.
- SWAIN, S. M. et al. Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy. **J. Clin. Oncol.**, [Alexandria, VA], v. 15, n. 4, p. 1333-1340, Apr. 1997b.
- SWAIN, S. M.; WHALEY, F. S.; EWER, M. S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. **Cancer**, New York, NY, v. 97, n. 11, p. 2869-2879, Jun. 2003.
- TAHOVER, E. et al. Dexrazoxane added to doxorubicin-based adjuvant chemotherapy of breast cancer: a retrospective cohort study with a comparative analysis of toxicity and survival. **Anti-Cancer Drugs**, [Amsterdam], v. 28, n. 7, p. 787-794, Aug. 2017.
- TAN, C. et al. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia. **Cancer**, New York, NY, v. 20, n. 3, p. 333-353, Mar. 1967.
- TAN-CHIU, E. et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. **J. Clin. Oncol.**, [Alexandria, VA], v. 23, n. 31, p. 7811-7819, Nov. 2005.
- TEWEY, K. M. et al. Adriamycin-induced DNA damage mediated by mammalian DNA topoisomerase II. **Science**, New York, NY, v. 226, n. 4673, p. 466-468, 1984.
- THAVENDIRANATHAN, P. et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. **J. Am. Coll. Cardiol.**, [New York, NY], v. 63, n. 25, p. 2751-2768, Jul. 2014.
- TODARO, M. C. et al. Cardioncology: state of the heart. **Int. J. Cardiol.**, [Amsterdam], v. 168, n. 2, p. 680-687, 2013.
- US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Drugs@FDA**: FDA Approved Drug Products. Silver Spring, MD, 2011. Disponível em: <<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&applno=076068>>. Acesso: 23 jun. 2017.
- VALDIVIESO, M. et al. Increased therapeutic index of weekly doxorubicin in the therapy of non-small cell lung cancer: a prospective, randomized study. **J. Clin. Oncol.**, [Alexandria, VA], v. 2, p. 207-214, 1984.
- VAN DALEN, E.C. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. **Cochrane Database of Syst. Rev.**, [S.I.], v. 1, CD003917, Jan 2005.

- VAN DALEN, E. C. et al. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. **Cochrane Database Syst. Rev.**, [S.I.], v. 15, n. 6, CD003917, June 2011.
- VEIJPONGSA, P. et al. Topoisomerase 2b expression in peripheral blood predicts susceptibility to anthracycline-induced cardiomyopathy (abstr). **Circulation**, Baltimore, MD, v. 128, p. A11619, 2013.
- VENTURINI, M. et al. Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer. **J. Clin. Oncol.**, [Alexandria, VA], v. 14, n. 12, p. 3112-3120, Dec. 1996.
- VON HOFF, D. D. et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. **Ann. Intern. Med.**, [Philadelphia, PA], v. 91, n. 5, p. 710-717, Nov. 1979.
- VROOMAN, L. M. et al. The low incidence of secondary acute myelogenous leukaemia in children and adolescents treated with dexrazoxane for acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium. **Eur. J. Cancer**, [Oxford], v. 47, n. 9, p. 1373-1379, June 2011.
- WADLER, S.; GREEN, M. D.; MUGGIA, F. M. Synergistic activity of doxorubicin and the bisdioxopiperazine β -1,2-bis(3,5-dioxopiperazinyl-1-yl) propane (ICRF 187) against the murine sarcoma S180 cell line. **Cancer Res.**, Philadelphia, PA, v. 46, n. 3, p. 1176-81, Mar. 1986.
- WANG, P. et al. Protective effect of dexrazoxane on cardiotoxicity in breast cancer patients who received anthracycline-containing chemotherapy. **Zhonghua Zhong Liu Za Zhi**, [S.I.], v. 35, n. 2, p. 135-139, Feb. 2013.
- WANG, S.Y. et al. Cardiovascular events, early discontinuation of trastuzumab, and their impact on survival. **Breast Cancer Res Treat.**, v.146, n. 2, p.411-419, Jul 2014<sup>[L]
[SEP]</sup>
- WASSMUTH, R. et al. Subclinical cardiotoxic effects of anthracyclines as assessed by magnetic resonance imaging-a pilot study. **Am. Heart J.**, v. 141, n. 6, p. 1007-1013, June 2001.
- WEXLER, L. H. et al. Randomized trial of the cardioprotective agent ICRF-187 in pediatric sarcoma patients treated with doxorubicin. **J. Clin. Oncol.**, [Alexandria, VA], v. 14, n. 2, p. 362-372, 1996.
- WITTELES, R. M. et al. Myocardial protection during cardiotoxic chemotherapy. **Circulation**, [Dallas, TX], v. 132, n. 19, p. 1835-1845, 2015.
- WRIGHT, R. W. et al. How to write a systematic review. **Clin. Orthop. Relat. Res.**, [Philadelphia, PA], v. 455, p. 23-29, Feb. 2007.
- XUE, J. et al. Risk of trastuzumab-related cardiotoxicity in early breast cancer patients: a prospective observational study. **J. Breast Cancer**, [S.I.], v. 17, n. 4, p. 363-369, 2014.

YANCY, C. W. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **J. Am. Coll. Cardiol.**, [S.l.], v. 62, n. 16, p. 147-239, 2013.

YEH, E. T. et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. **J. Am. Coll. Cardiol.**, [S.l.], v. 53, n. 24, p. 2231-2247, 2009.

ZAMORANO, J. L. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). **Eur. Heart J.**, [Oxford], v. 37, n. 36, p. 2768-2801, 2016.

ZHU, W. et al. Acute doxorubicin cardiotoxicity is associated with p53-induced inhibition of the mammalian target of rapamycin pathway. **Circulation**, [Dallas, TX], v. 119, n. 1, p. 99-106, Jan. 2009.

APÊNDICE A – Lista de estudos não selecionados para revisão e razões de exclusão

N.	Estudo (autor, ano)	Título	Motivo da exclusão
1	Basser (1994)	Comparative study of the pharmacokinetics and toxicity of high-dose epirubicin with or without dexrazoxane in patients with advanced malignancy	Estudo de farmacocinética
2	Blum (1997)	Clinical status and optimal use of the cardioprotectant, dexrazoxane	Artigo de revisão
3	Sun, Shi e Geng (2016)	Dexrazoxane improves cardiac autonomic function in epirubicin-treated breast cancer patients with type 2 diabetes	Não avalia desfecho IC clínica
4	Li, Zhou e Song (2013)	Protective effects of traditional Chinese medicine injections against anthracycline-induced cardiac toxicity	Não avalia separadamente pacientes com câncer de mama
5	Lopez et al. (1988)	Randomized prospective clinical trial of high-dose epirubicin and dexrazoxane in patients with advanced breast cancer and soft tissue sarcomas	Não avalia separadamente pacientes com câncer de mama
6	Vici et al. (1998)	Dexrazoxane cardioprotection in advanced breast cancer patients undergoing high-dose epirubicin treatment	Mesmo estudo do n. 5
7	Tallarico et al. (2003)	Myocardial cytoprotection by trimetazidine against anthracycline-induced cardiotoxicity in anticancer chemotherapy	Uso de dexrazoxano associado com trimetazidina (TMZ)
8	Swain et al. (1996)	Congestive heart failure (CHF) after doxorubicin containing therapy in advanced breast cancer patients treated with or without dexrazoxane (ICRF-187, ADR-529)	Preliminar do estudo citado em outro artigo já incluído na revisão (SWAIN et al., 1997a)

9	Lopez et al. (1996)	A randomized study of high-dose epirubicin (E) + dexrazoxane (D) in advanced breast cancer (ABC)	Mesmo estudo do n. 5
10	Massidda et al. (1996)	Cardioprotection against high-dose 4'-epidoxorubicin by dexrazoxane (IRCF-187) and C0Q10	Uso associado de dexrazoxano e coenzima q10
11	Miller (1996)	Phase IIIB randomised study of doxorubicin plus the cardioprotectant dexrazoxane vs. observation in women with advanced breast cancer that is stable or responding after 6 courses of first-line	Sem grupo controle adequado
12	Maillard et al. (1992)	Prevention of chronic Adriamycin® cardiotoxicity with the Bisdioxopiperazine Dexrazoxane (ICRF-187, ADR-529, Zinecard®) in patients with advanced or metastatic breast cancer	Mesmo estudo de Speyer et al. (1992) (já incluído na metanálise)
13	Rosenfeld et al. (1992)	Prevention of Adriamycin® cardiomyopathy with Dexrazoxane (ADR-529, ICRF-187)	mesmo estudo de Swain et al. (1997a)
14	Weisberg et al. (1992)	Dexrazoxane, (ADR-529, ICRF-187, Zinecard®) protects against Doxorubicin induced chronic cardiotoxicity	Mesmo estudo de Swain et al. (1997a)
15	Van Dalen et al. (2011)	Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines	Metanálise
16	Testore et al. (2008)	Cardioprotective effect of dexrazoxane in patients with breast cancer treated with anthracyclines in adjuvant setting: a 10-year single institution experience	Estudo retrospectivo sem grupo controle
17	Michelotti et al. (2000)	Single agent epirubicin as first line chemotherapy for metastatic breast cancer patients	Mesmo estudo de Venturini et al. (1996) (já incluído na metanálise)
18	Seymour, Bramwell e Moran (1999)	Use of dexrazoxane as a cardioprotectant in patients receiving doxorubicin or epirubicin chemotherapy for the treatment of cancer	Revisão sistemática

19	Swain (1998)	Adult multicenter trials using dexrazoxane to protect against cardiac toxicity	Artigo de revisão
20	Schnirer (2009)	Benefits of dexrazoxane in female patients with stage II breast cancer treated with anthracycline-based adjuvant chemotherapy	Estudo retrospectivo sem grupo controle
21	Testore et al. (2008)	Cardioprotective effect of dexrazoxane in patients with breast cancer treated with anthracyclines in adjuvant setting: a 10-year single institution experience	Estudo retrospectivo sem grupo controle
22	Monnier et al. (2005)	The use of dexrazoxane as a cardioprotectant in patients receiving epirubicin-based chemotherapy for metastatic breast cancer	Análise de subgrupo somente com o uso de epirubicina
23	Sun, Shi e Geng (2016)	Dexrazoxane improves cardiac autonomic function in epirubicin-treated breast cancer patients with type 2 diabetes	Estudo repetido (n. 3)
24	Paiva et al. (2005)	Cardioprotective effect of dexrazoxane during treatment with doxorubicin: A study using low-dose dobutamine stress echocardiography	Pacientes pediátricos
25	Herman et al. (2001)	The use of serum levels of cardiac troponin T to compare the protective activity of dexrazoxane against doxorubicin and mitoxantrone-induced cardiotoxicity	Estudo em animais
26	Kwok e Richardson (2000)	The cardioprotective effect of the iron chelator dexrazoxane (ICRF-187) on anthracycline-mediated cardiotoxicity	Artigo de revisão
27	Lopez e Vici (1998)	European trials with dexrazoxane in amelioration of doxorubicin and epirubicin-induced cardiotoxicity	Artigo de revisão
28	Lemez e Maresova (1998)	Efficacy of dexrazoxane as a cardioprotective agent in patients receiving mitoxantrone- and daunorubicin-based chemotherapy	Não avalia separadamente pacientes com câncer de mama

29	Kolaric et al. (1995)	A phase-II trial of cardioprotection with cardioxane (ICRF-187) in patients with advanced breast-cancer receiving 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide	Não tem grupo controle
30	Jelic et al. (1995)	Cardioprotection with ICRF-187 (cardioxane) in patients with advanced breast cancer having cardiac risk factors for doxorubicin cardiotoxicity, treated with the FDC regimen	Não tem grupo controle
31	Seifert, Nesser e Thompson (1994)	Dexrazoxane in the prevention of doxorubicin-induced cardiotoxicity	Análise de estudos prévios e estudos em animais
32	Jurga, Misurova e Vanick (1993)	Amelioration of doxorubicin cardiotoxicity by the bispiperazinedione ICRF-187 in women with advanced breast cancer – a preliminary report	Relato de caso
33	Testore et al. (2008)	Cardioprotective effect of dexrazoxane in patients with breast cancer treated with anthracyclines in adjuvant setting: A 10-year single institution experience	Estudo repetido (n. 21)
34	Swain e Vici (2004)	The current and future role of dexrazoxane as a cardioprotectant in anthracycline treatment: Expert panel review	Artigo de revisão
35	Martino et al. (2003)	High-dose chemotherapy with mitoxantrone + melphalan and autologous stem cell rescue in metastatic breast cancer patients: A study of feasibility and tolerability	Não avalia desfechos de interesse
36	Tetef et al. (2001)	Phase I trial of 96-hour continuous infusion of dexrazoxane in patients with advanced malignancies	Não avaliou cardiotoxicidade como desfecho
37	Spartano et al. (1999)	Phase I trial of escalating doses of paclitaxel plus doxorubicin and dexrazoxane in patients with advanced breast cancer	Não avaliou desfecho de cardiotoxicidade
38	Swain (1998)	Adult multicenter trials using dexrazoxane to protect against cardiac toxicity	Artigo de revisão

39	Spartano (1998)	Use of dexrazoxane and other strategies to prevent cardiomyopathy associated with doxorubicin-taxane combinations	Artigo de revisão
40	Venturini (1998)	Cardiotoxicity and cardioprotection in breast cancer chemotherapy. The role of dexrazoxane	Artigo de revisão
41	Bates et al. (1997)	A pharmacoeconomics evaluation of the use of dexrazoxane in preventing anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with stage IIIB or IV metastatic breast cancer	Estudo de farmacoeconômica
42	Swain et al. (1996)	Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy	Analisa os mesmos estudos de outro artigo já incluído na revisão (SWAIN et al, 1997a)
43	Venturini et al. (1996)	Effect of adjuvant chemotherapy with or without anthracyclines on the activity and efficacy of first-line cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil in patients with metastatic breast cancer	Não avalia cardiotoxicidade
44	Maral et al. (1996)	Cardioxane still induces effective cardioprotection in anthracycline pretreated breast cancer patients	Análise de subgrupo do estudo de Speyer et al. (1992)
45	Schnirer (2009)	Benefits of dexrazoxane in female patients with stage II breast cancer treated with anthracycline-based adjuvant chemotherapy	Estudo repetido (n. 20)
46	Jelic et al. (1995)	Cardioprotection with ICRF-187 (Cardioxane) in patients with advanced breast cancer having cardiac risk factors for doxorubicin cardiotoxicity, treated with the FDC regimen	Estudo repetido (n. 30)
47	Rosing et al. (1999)	Comparative open, randomized, cross-over bioequivalence study of two intravenous dexrazoxane formulations (Cardioxane® and ICRF-187) in patients with advanced breast cancer, treated with 5-fluorouracil-doxorubicin-cyclophosphamide (FDC)	Estudo de bioequivalência

APÊNDICE B – Características gerais dos estudos incluídos

I. Marty et al. (2006)

	Estudo randomizado controlado
Métodos	Randomização central permutada em blocos, estratificada por centro e, portanto, pelo tipo de antraciclina usada e pela dose de dexrazoxano (estudo aberto)
Participantes	164 pacientes do sexo feminino (idade média 52 anos, intervalo 30-76) com câncer de mama avançado ou metastático, tratadas com epirrubicina ou doxorrubicina (dose cumulativa: ver notas; pico de dose: ver notas; duração de infusão não mencionada). Tratamento prévio com antraciclina em ambos os grupos (dose cumulativa mediana similar em ambos: grupo dexrazoxano: uma dose cumulativa mediana de doxorrubicina de 290 mg/m ² , intervalo 30-650, em 46 pacientes e uma dose cumulativa mediana de epirrubicina de 421 mg/m ² , intervalo 231-599, em 42 pacientes; alguns pacientes foram tratados com doxorrubicina e epirrubicina; grupo controle: uma dose cumulativa mediana de doxorrubicina de 243 mg/m ² , intervalo 60-480, em 44 pacientes, e uma dose cumulativa mediana de epirrubicina de 360 mg/m, intervalo 94-599, em 38 pacientes; alguns pacientes foram tratados com doxorrubicina e epirrubicina). Radioterapia cardíaca prévia foi possível em 74 pacientes randomizados para dexrazoxano e 62 pacientes do grupo controle (dose não mencionada). Sem disfunção cardíaca prévia.
Intervenções	Dexrazoxano (em proporção de 20:1 dexrazoxano:doxorrubicina ou proporção de 10:1 dexrazoxano:epirrubicina, infusão intravenosa – IV – por 15 minutos, 30 minutos antes infusão de antraciclina) (n = 85) <i>versus</i> nenhuma intervenção cardioprotetora (n = 79).

Desfechos

Insuficiência cardíaca (*i.e.*, insuficiência cardíaca clínica definida por sinais clínicos – classificação segundo critérios da New York Heart Association – NYHA; insuficiência cardíaca subclínica definida por: 1) redução da FEVE em 10% ou mais, medida por ventriculografia radioisotópica (MUGA) ou em 15% ou mais, medida por ecocardiografia; 2) uma redução da FEVE, medida por MUGA ou ecocardiografia, para um valor abaixo de 45%).

Taxa de resposta (segundo critérios da Organização Mundial de Saúde – OMS).

Sobrevivência.

Efeitos adversos (segundo critérios comuns de toxicidade – CTC).

Notas

Duração do seguimento não mencionada.

Idade mediana no grupo intervenção: 50 anos; idade mediana no grupo controle: 52 anos.

A dose cumulativa de antraciclina foi calculada com o total de antraciclina recebida durante o estudo e previamente, utilizando 50 mg/m² de epirrubicina = 90 mg/m² doxorubicina. A dose cumulativa mediana de antraciclina no grupo dexrazoxano foi 699 mg/m² (intervalo 247-936); o pico de dose mediano de antraciclina (*i.e.*, dose máxima recebida em 1 semana) foi 80 mg/m² (intervalo 37-116). A dose cumulativa mediana de antraciclina no grupo controle foi 608 mg/m² (intervalo 244-900); o pico de dose mediano de antraciclina foi 80 mg/m² (40-120).

II. Speyer et al. (1992)

	Estudo randomizado controlado
Métodos	<p>Randomização em blocos de 10 pacientes em cada extrato.</p> <p>Os pacientes foram estratificados por terapia prévia com ciclofosfamida, metotrexato e fluorouracila (sim/não) e presença ou não de fatores de risco cardíacos)</p>
Participantes	<p>150 pacientes do sexo feminino (idades entre 27 e 76 anos) com câncer de mama, tratadas com doxorrubicina (intervalo de dose cumulativa: 25-2.150 mg/m²; pico de dose – <i>i.e.</i>, dose máxima recebida em 1 semana: 50 mg/m² –; duração da infusão: 5-10 minutos), fluorouracila e ciclofosfamida. Sem tratamento prévio com antraciclina. Radioterapia cardíaca prévia em 28 pacientes (14 pacientes de cada grupo). Sem disfunção cardíaca prévia.</p>
Intervenções	<p>Dexrazoxano (proporção 20:1 dexrazoxano:doxorrubicina, infusão IV por 15 minutos, 30 minutos antes da doxorrubicina) (n = 76) <i>versus</i> nenhuma intervenção cardioprotetora (n = 74).</p>
Desfechos	<p>Insuficiência cardíaca (<i>i.e.</i>, insuficiência cardíaca clínica, segundo critérios NYHA – classes II, III e IV), quaisquer sinais de insuficiência cardíaca congestiva clínica; insuficiência cardíaca subclínica, segundo critérios NYHA (classe I), diminuição da FEVE $\geq 20\%$ do <i>baseline</i>, medida por MUGA ou diminuição da FEVE para $\leq 45\%$, medida por MUGA ou escore de biópsia endomiocárdica ≥ 2, segundo a escala de Billingham).</p> <p>Taxa de resposta (de acordo com critérios ECOG).</p> <p>Sobrevivência.</p> <p>Efeitos adversos.</p>

Notas	<p>Duração do seguimento não mencionada.</p> <p>Idade no grupo intervenção: média 55,5 anos e mediana 58 anos; idade no grupo controle: média 56,2 anos e mediana 58 anos.</p> <p>Média de dose cumulativa de antraciclina do grupo intervenção: 558 mg/m² (intervalo 50-2.150); média de dose cumulativa de antraciclina do grupo controle: 407,4 mg/m² (intervalo 25-950).</p> <p>A biópsia endomiocárdica não foi feita em todos os pacientes.</p>
--------------	---

III. Venturini et al. (1996)

	Estudo randomizado controlado
Métodos	Randomização feita por ligação telefônica ao centro coordenador do estudo (pacientes foram estratificados por instituição e de acordo com quimioterapia adjuvante com antraciclinas prévia antes da randomização)
Participantes	<p>162 pacientes do sexo feminino (idade mediana de 57 anos (intervalo 32-74) com câncer de mama (metastático, localmente avançado – IIIB – ou inflamatório: comparável entre os grupos de tratamento) tratadas com terapia incluindo epirrubicina (intervalo de dose cumulativa para todos os pacientes randomizados 0-1.440 mg/m²; pico de dose – <i>i.e.</i>, dose máxima recebida em 1 semana – 60 ou 120 mg/m²; duração da infusão não mencionada). Terapia prévia com atraciclina (ver notas). Radioterapia cardíaca prévia (ver notas). Sem disfunção cardíaca prévia.</p>
Intervenções	Dexrazoxano (proporção 10:1 dexrazoxano:epirrubicina, infusão IV por 15 minutos, 30 minutos antes da epirrubicina) (n = 84) <i>versus</i> nenhuma intervenção cardioprotetora (n = 78).

Desfechos	<p>Insuficiência cardíaca (<i>i.e.</i>, insuficiência cardíaca clínica definida pela classificação NYHA 2,3 ou 4; insuficiência cardíaca subclínica definida por FEVE \leq 45% medida por MUGA ou diminuição \geq 20 pontos do <i>baseline</i> de referência.</p> <p>Taxa de resposta (de acordo com critérios da OMS).</p>
Notas	<p>Duração do seguimento não mencionada.</p> <p>Mediana de idade no grupo intervenção e controle: 57 anos.</p> <p>Dose cumulativa de antraciclina do grupo intervenção: média 702 mg/m² (intervalo 0-1.440); dose cumulativa de antraciclina no grupo controle: média 713 mg/m² (intervalo 120-1.200). Incluindo terapia prévia com antraciclina (doxorubicina vs. epirubicina = 1:2).</p>

IV. I Swain et al. (1997a)* (088001)

Métodos	<p>Estudo randomizado controlado</p> <p>Randomização em blocos de acordo com uma lista de randomização prospectivamente preparada (uma lista foi preparada para cada instituição de estudo e, dentro de cada local, as atribuições eram estratificadas de acordo com a presença ou ausência de fatores de risco cardíacos e com base nas doenças mensuráveis <i>versus</i> não mensuráveis)</p>
Participantes	<p>349 pacientes do sexo feminino (idades entre 25 e 84 anos) com câncer de mama (estágio III ou IV) tratadas com doxorubicina (dose cumulativa < 100-2.700 mg/m²; pico de dose – <i>i.e.</i>, dose máxima recebida em uma semana</p>

	<p>– 50 mg/m²; duração da infusão não mencionada), fluorouracila e ciclofosfamida. Sem terapia prévia com antraciclina. Radioterapia cardíaca prévia em 20 pacientes no grupo dexrazoxano e 14 pacientes no grupo controle (dose não mencionada). Sem disfunção cardíaca prévia.</p>
Intervenções	<p>Dexrazoxano (proporção 10:1 dexrazoxano:doxorubicina, infusão IV lenta em <i>bolus</i> ou gotejamento rápido entre 15 e 30 minutos antes da doxorubicina) (n = 168) <i>versus</i> placebo (n = 181).</p>
Desfechos	<p>Insuficiência cardíaca (<i>i.e.</i>, insuficiência cardíaca clínica definida por 2 ou mais dos seguintes critérios: cardiomegalia estabelecida por radiografia, crepitações em bases pulmonares, ritmo de galope de B3 ou dispneia noturna paroxística, ortopneia ou dispneia significativa ao esforço; insuficiência cardíaca subclínica definida por: 1) diminuição da FEVE, do <i>baseline</i> a $\geq 10\%$ abaixo do limite de normalidade da instituição, medida por MUGA; 2) diminuição da FEVE de pelo menos 20% do <i>baseline</i>, medida por MUGA; ou 3) diminuição da FEVE para pelo menos 5% abaixo do limite de normalidade da instituição, medida por MUGA).</p> <p>Taxa de resposta (de acordo com critérios ECOG; ver notas).</p> <p>Sobrevivência.</p> <p>Efeitos adversos (de acordo com critérios ECOG).</p>
Notas	<p>Duração do seguimento: mediana do grupo intervenção: 532 dias (intervalo 1-1.863); mediana do grupo controle: 511 dias (intervalo 1-1.652).</p> <p>Mediana de idade do grupo intervenção: 58 anos; mediana de idade do grupo controle: 56 anos.</p> <p>Dose cumulativa de antraciclina em ambos os grupos não mencionada.</p>

IV. II Swain et al. (1997a)* (088006)

	Estudo randomizado controlado
Métodos	Randomização em blocos de acordo com uma lista de randomização prospectivamente preparada (uma lista foi preparada para cada instituição de estudo e, dentro de cada local, as atribuições eram estratificadas de acordo com a presença ou ausência de fatores de risco cardíacos e com base nas doenças mensuráveis <i>versus</i> não mensuráveis)
Participantes	185 pacientes do sexo feminino (idades entre 23 e 79 anos) com câncer de mama (estágio IIIB ou IV) tratadas com doxorubicina (dose cumulativa < 100-1.750 mg/m ² ; pico de dose (<i>i.e.</i> , dose máxima recebida em uma semana) 50 mg/m ² ; duração da infusão não mencionada), fluorouracila e ciclofosfamida. Sem terapia prévia com antraciclina. Radioterapia cardíaca prévia em 3 pacientes no grupo dexrazoxano e 9 pacientes no grupo controle (dose não mencionada). Sem disfunção cardíaca prévia.
Intervenções	Dexrazoxano (proporção 10:1 dexrazoxano:doxorubicina, infusão IV lenta em <i>bolus</i> ou gotejamento rápido entre 15 e 30 minutos antes da doxorubicina) (n = 81) <i>versus</i> placebo (n = 104).
Desfechos	Insuficiência cardíaca (<i>i.e.</i> , insuficiência cardíaca clínica definida por 2 ou mais dos seguintes critérios: cardiomegalia estabelecida por radiografia, crepitações em bases pulmonares, ritmo de galope de B3 ou dispneia noturna paroxística, ortopneia ou dispneia significativa ao esforço; insuficiência cardíaca subclínica definida por: 1) diminuição da FEVE, do <i>baseline</i> a $\geq 10\%$ abaixo do limite de normalidade da instituição, medida por MUGA; 2) diminuição da FEVE de pelo menos 20% do basal, medida por MUGA; ou 3) diminuição da FEVE para pelo menos 5% abaixo do limite de normalidade da instituição, medida por MUGA).

	Taxa de resposta (de acordo com critérios ECOG). Sobrevivência. Efeitos adversos (de acordo com critérios ECOG).
Notas	Duração do seguimento no grupo intervenção: 397 dias (intervalo 6-1.393); grupo controle: 517 dias (29-1.429). Mediana de idade do grupo intervenção: 56 anos; mediana de idade do grupo controle: 59,5 anos. Dose cumulativa de antraciclina em ambos os grupos não mencionada.

V. Sun et al. (2015)

	Estudo randomizado controlado
Métodos	Randomização por tabela de números
Participantes	80 pacientes do sexo feminino (média de idade: ver notas) com câncer de mama em fase inicial e <i>diabetes mellitus</i> tipo 2 (de acordo com critérios da OMS), tratadas com terapia baseada em epirrubicina (dose cumulativa: ver notas). Sem quimioterapia e radioterapia prévias. Sem disfunção cardíaca prévia.
Intervenções	Dexrazoxano (proporção não mencionada, infusão IV de 800 mg/m ² , 30 minutos antes da administração da epirrubicina) (n = 40) <i>versus</i> placebo (infusão IV de NaCl 0,9%, 30 minutos antes da administração de epirrubicina) (n = 40).
Desfechos	Função sistólica e diastólica (avaliada por ecocardiograma tissular). Sinais clínicos de insuficiência cardíaca. Estresse oxidativo (dosagem da atividade da superóxido dismutase e malondialdeído).

Notas	Duração do seguimento de todos os pacientes: 126 dias. Média de idade do grupo intervenção: 53,47 anos; média de idade do grupo controle: 55,11 anos. Dose cumulativa de antraciclina em ambos os grupos: 480 mg/m ² ; dose cumulativa de ciclofosfamida em ambos os grupos: 3.000 mg/m ² .
--------------	---

VI. Wang et al. (2013)

Métodos	Estudo randomizado controlado Método de randomização não especificado
Participantes	122 pacientes (idades entre 18 e 70 anos) com câncer de mama, tratados com epirrubicina (dose cumulativa não mencionada), ciclofosfamida e fluorouracila ou doxorrubicina, docetaxel e ciclofosfamida (ver notas). Terapia prévia com antraciclina (dose cumulativa: ver notas). Sem radioterapia cardíaca prévia. Sem disfunção cardíaca prévia.
Intervenções	Dexrazoxano (proporção 10:1 dexrazoxano:epirrubicina, infusão IV meia hora antes da quimioterapia) (n = 61) <i>versus</i> nenhuma intervenção cardioprotetora (n = 61).
Desfechos	Eventos cardíacos (<i>i.e.</i> , alterações na troponina cardíaca, NT-proBNP e na FEVE. Definidos por redução para entre 10 e 45% da FEVE ou a aparição de sintomas clínicos de disfunção cardíaca). Efeitos adversos.

Notas	<p>Grupo intervenção: 30 pacientes receberam tratamento com epirrubicina, ciclofosfamida e fluorouracila por 4 semanas. 31 pacientes receberam tratamento com doxorrubicina, docetaxel e ciclofosfamida por 4 semanas; grupo controle: 30 pacientes receberam tratamento com epirrubicina, ciclofosfamida e fluorouracila e 31 pacientes receberam tratamento com doxorrubicina, docetaxel e ciclofosfamida por 4 semanas (doses: epirrubicina 60 mg/m² + ciclofosfamida 75 mg/m² + fluorouracila 500 mg/m²; doxorrubicina 50 mg/m² + docetaxel 75 mg/m² + ciclofosfamida 500 mg/m²).</p> <p>Dose cumulativa de antraciclinas em terapia prévia: doxorrubicina: < 550 mg/m²; epirrubicina < 1.000 mg/m².</p>
--------------	--

VII. Binggao et al. (2016)

	Estudo randomizado controlado
Métodos	Método de randomização não especificado
Participantes	120 pacientes idosos do sexo feminino (idades entre 65 e 75 anos) com câncer de mama (estágios I, II e III), que sofreram mastectomia radical, tratados com regime FAC (5-fluorouracil, pirarrubicina e ciclofosfamida) (dose cumulativa não mencionada). Terapia prévia com antraciclina não mencionada. Sem disfunção cardíaca prévia.
Intervenções	Dexrazoxano (proporção 10:1 dexrazoxano:pirarrubicina, infusão IV meia hora antes da quimioterapia) (n = 60) <i>versus</i> nenhuma intervenção cardioprotetora (n = 60).

Desfechos	Incidência de eventos cardíacos (<i>i.e.</i> , dor torácica, arritmia cardíaca, alterações no eletrocardiograma, na troponina cardíaca, no NT-proBNP e na FEVE, insuficiência cardíaca congestiva). Toxicidade não cardíaca.
Notas	Duração do seguimento não especificada.

VIII. Kim et al. (2017)

Métodos	Coorte retrospectiva
Participantes	175 pacientes do sexo feminino (idades entre 22 e 70 anos) com câncer de mama HER2 positivo, que passaram por ressecção cirúrgica. Tratadas com doxorrubicina/ciclofosfamida/docetaxel, seguido por um ano de manutenção com trastuzumabe. Sem terapia prévia com antraciclina. Sem disfunção cardíaca prévia.
Intervenções	Dexrazoxano (proporção 10:1 dexrazoxano:doxorrubicina, infusão intravenosa por 15 minutos, 30 minutos antes da administração de doxorrubicina) (n = 44) <i>versus</i> nenhum tratamento cardioprotetor (n = 131).
Desfechos	Incidência de eventos cardíacos (definidos por: 1) redução da FEVE em $\geq 10\%$, medida por ecocardiograma transtorácico; 2) redução da FEVE para $< 45\%$). Taxa de interrupção do trastuzumabe. Mediana de tempo de seguimento: 32,3 meses (intervalo 18,1-73,8).

Notas	<p>Mediana de idade: 53 anos (intervalo 22-70).</p> <p>Dexrazoxano não foi administrado durante período de manutenção com trastuzumabe.</p> <p>Dose acumulada média de antraciclina nos 2 grupos: 240 mg/m².</p>
--------------	---

IX. Tahover et al. (2017)

Métodos	Coorte retrospectiva
Participantes	<p>822 pacientes (idade média 52 anos) com câncer de mama provado histologicamente, tratados com doxorubicina e ciclofosfamida (mediana de dose cumulativa de doxorubicina em ambos os grupos: 420; mediana de dose de doxorubicina por ciclo do grupo intervenção: 102 mg (intervalo 60-130); mediana de dose de doxorubicina por ciclo do grupo controle: 1.023 mg (intervalo 80-120).</p> <p>Terapia prévia com antraciclina não mencionada.</p> <p>Disfunção cardíaca prévia não mencionada.</p>
Intervenções	<p>Dexrazoxano (proporção 10:1 dexrazoxano:doxorubicina, modo de infusão não mencionado) (n = 104) <i>versus</i> nenhum tratamento cardioprotetor (n = 718).</p>
Desfechos	<p>Eventos cardíacos (<i>i.e.</i>, cardiopatia isquêmica, alterações no eletrocardiograma, troponina elevada, insuficiência cardíaca severa com hospitalização em CTI, fibrilação atrial, bradicardia com bloqueio atrioventricular e pericardite).</p> <p>Eventos adversos hematológicos (<i>i.e.</i>, leucopenia, neutropenia, neutropenia febril, anemia, trombocitopenia).</p>

Notas	Mediana de tempo de seguimento do grupo intervenção: 7 anos; mediana de tempo de seguimento do grupo controle: 7,5 anos. Mediana de idade ao início na quimioterapia: 53 anos (intervalo 26-79). Pacientes que realizaram ecocardiograma durante o periodo de acompanhamento (282 pacientes).
--------------	---

*A publicação de Swain et al. (1997a), consiste em dois estudos multicêntricos duplo-cegos e randomizados, denominados RCT 088001 e RCT 088006. Por esse motivo, foram analisados separadamente.

APÊNDICE C – Glossário de termos de perguntas D1-D6 e M1-M5

Livre tradução do GRACE checklist (DREYER et al., 2014).

Dados

D1: O tratamento e/ou detalhes importantes da exposição ao tratamento foram adequadamente gravados para avaliação do efeito de estudo na fonte de dados?

Nota: nem todos os detalhes do tratamento são necessários para todas as questões de pesquisa.

D2: Os desfechos primários foram adequadamente registrados com a finalidade de estudo (*i.e.*, disponíveis em detalhe suficiente pela fonte de dados)?

D3: Os desfechos clínicos primários foram medidos objetivamente ou dependiam de julgamento clínico subjetivo (*i.e.*, a opinião a respeito da melhora clínica do paciente)?

D4: Os desfechos primários foram validados, julgados ou padronizados para serem considerados em população similar?

D5: O desfecho primário foi medido ou identificado de forma equivalente no(s) grupo(s) de tratamento/intervenção e no(s) grupo(s) controle?

D6: Foram avaliados e registrados possíveis fatores importantes de confusão ou modificadores de efeito (viés)? Covariáveis importantes dependem do tratamento e/ou desfecho de interesse, (*i.e.*, índice de massa corporal deve estar disponível ou registrado para estudos de diabetes; raça deve estar disponível e registrada para estudos de hipertensão arterial e glaucoma).

Métodos

M1: O estudo (ou análise) incluiu população restrita a novos iniciadores de tratamento ou aqueles começando um novo ciclo de tratamento? Esforços para incluir apenas os novos iniciadores podem incluir a limitação da coorte para aqueles que tiveram um período de controle (período especificado de não utilização de medicação) antes do início do estudo de acompanhamento.

M2: Os grupos de comparação foram avaliados concomitantemente? Em caso negativo, os autores justificam o uso de grupo controle histórico?

M3: Covariáveis importantes, variáveis de confusão e efeitos modificadores foram levados em conta na concepção e/ou análise do estudo? Métodos apropriados para considerar essas variáveis podem incluir: restrição, estratificação, termos de interação, análise multivariada, correspondente escore de propensão, variáveis instrumentais ou outras abordagens.

M4: Os grupos classificados como expostos e não expostos durante o seguimento permaneceram isentos de viés de tempo de imortalidade? Tempo de imortalidade em epidemiologia refere-se a um período de seguimento da coorte no qual a morte (ou um resultado que determina final do seguimento) não pode ocorrer.

M5: Alguma análise conceitual foi conduzida para testar os principais pressupostos nos quais os resultados primários foram baseados? Por exemplo: foi relatada alguma análise para acesso a viés potencial do tratamento (exposição) ou desfecho? Foram mencionados possíveis fatores que avaliam o acesso a viés de exposição ou desfecho, como análises em que o impacto da variabilidade da exposição e/ou definições do desfecho foram testadas para avaliação do impacto nos resultados?

APÊNDICE D – Ferramenta de colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados

Livre tradução de Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias (HIGGINS; ALTMAN; STERNE, 2017).

Domínio	Fonte de viés	Suporte para julgamento	Julgamento do revisor (avaliar como risco de viés baixo, inteterminado ou alto)
Viés de seleção	Geração de sequência aleatória	Descrever detalhadamente o método utilizado para gerar a sequência aleatória, para permitir avaliar se foi possível produzir grupos comparáveis.	<p>Baixo risco de viés:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tabela de números randômicos; - Geração de números randômicos por computador; - Arremesso de moeda; - Embaralhamento de cartões ou envelopes; - Jogando dados; - Sorteio; - Minimização. <p>Alto risco de viés:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sequência gerada por data par/ímpar de nascimento; - Sequência gerada por alguma regra com base na data de admissão; - Sequência gerada por alguma regra com base no número do prontuário; - Alocação pelo julgamento do profissional; - Alocação pela preferência do participante; - Alocação baseada em resultados de exames/testes prévios; - Alocação pela disponibilidade da intervenção. <p>Risco indefinido de viés:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento.

Ocultação de alocação	Descrever em detalhes o método utilizado para ocultar a sequência aleatória, para determinar se a alocação das intervenções pôde ser prevista antes ou durante o recrutamento dos participantes.	<p>Baixo risco de viés:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ocultação de alocação por uma central; - Recipientes de drogas numerados sequencialmente com aparência idêntica; - Envelopes sequenciais numerados, opacos e selados. <p>Alto risco de viés:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Processo aberto de randomização (<i>i.e.</i>, lista randômica de números); - Envelopes sem critérios de segurança (<i>i.e.</i>, envelopes não selados, ou que não sejam opacos ou que não sejam numerados sequencialmente); - Alternância ou rotação; - Data de nascimento; - Número de prontuário; - Qualquer outro procedimento que não oculte a alocação. 	
<p>Viés de performance (a avaliação deve ser feita para cada desfecho principal ou classes de desfechos)</p>	Cegamento de participantes e profissionais	Descrever as medidas de cegamento de participantes e profissionais envolvidos, em relação a qual intervenção foi dada ao participante. Informar se o cegamento pretendido foi efetivo.	<p>Risco indefinido de viés:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Informação insuficiente sobre o processo de alocação para permitir julgamento. Este é o caso se estiver descrito que a ocultação foi feita por envelopes, mas não estiver claro que eles tenham sido selados, opacos e numerados sequencialmente. <p>Baixo risco de viés:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estudo não cego ou cegamento incompleto, mas os autores julgam que o desfecho não pode ser influenciado pela falta de cegamento; - Cegamento assegurado e é improvável que tenha sido quebrado. <p>Alto risco de viés:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estudo não cego ou cegamento incompleto e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento;

<p>Viés de detecção</p> <p>(a avaliação deve ser feita para cada desfecho principal ou classes de desfechos)</p>	<p>Cegamento de avaliadores dos desfechos</p>	<p>Descrever as medidas utilizadas para cegar os avaliadores dos desfechos em relação ao conhecimento da intervenção fornecida a cada participante. Informar se o cegamento pretendido foi efetivo.</p>	<p>- Tentativa de cegamento de participantes e profissionais, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado e o desfecho é influenciado pela falta de cegamento.</p>
			<p>Risco indefinido de viés:</p>
			<p>- Informação insuficiente para julgar risco alto ou baixo; - O estudo não relata essa informação.</p>
			<p>Baixo risco de viés:</p>
			<p>- Não cegamento da avaliação dos desfechos, mas os autores julgam que o desfecho não pode ser influenciado pela falta de cegamento; - Cegamento assegurado e é improvável que tenha sido quebrado.</p>
			<p>Alto risco de viés:</p>
			<p>- Não houve avaliação cega dos desfechos e eles são influenciáveis pela falta de cegamento; - Os avaliadores dos desfechos foram cegos, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado e o desfecho pode ter sido influenciado pela falta de cegamento.</p>
			<p>Risco indefinido de viés:</p>
			<p>- Informação insuficiente para julgar risco alto ou baixo; - O estudo não relata essa informação.</p>
			<p>Baixo risco de viés:</p>
			<p>- Não houve perda de dados dos desfechos; - Razões pelas perdas de dados não estão relacionadas ao desfecho de interesse; - Perda de dados foi balanceada entre os grupos, com razões semelhantes; - Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparados com o risco observado do evento não é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito;</p>
<p>Viés de atrito</p> <p>(a avaliação deve ser feita para cada desfecho principal ou classes de desfechos)</p>	<p>Desfechos incompletos</p>	<p>Descrever se os dados relacionados aos desfechos estão completos para cada desfecho principal, incluindo perdas e exclusão da análise. Descrever se as perdas e exclusões foram informadas no estudo,</p>	

assim como suas respectivas razões e se houve reinclusão de algum participante.

- Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos não é capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho do efeito observado;
- Dados perdidos foram imputados utilizando método apropriado.

Alto risco de viés:

- Razões para perda de dados pode estar relacionada ao desfecho investigado, com desequilíbrio na quantidade de pacientes ou razões para perdas entre os grupos de intervenção;
- Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparada com o risco observado do evento é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito;
- Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos é capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho do efeito observado;
- “*As-treated*” análise, feita com desvio substancial da intervenção recebida em relação à que foi randomizada;
- Imputação simples dos dados feita de forma inapropriada.

Risco indefinido de viés:

- Informação insuficiente de perdas e exclusões para julgar risco alto ou baixo (*i.e.*, número randomizado não relatado, razões para perdas não descritas).

Baixo risco de viés:

- O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados de interesse da revisão foram reportados de acordo com o proposto;
- O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados.

Viés de relato

Relato de desfecho seletivo

Indicar a possibilidade de os desfechos dos estudos terem sido selecionados ao descrever os resultados do estudo e o que foi identificado.

Outros vieses

Outras fontes de viés

Declarar outros vieses que não se enquadram nos domínios anteriores da ferramenta.

Alto risco de viés:

- Nem todos os desfechos primários pré-especificados foram reportados;
- Um ou mais desfechos primários foram reportados utilizando mensuração, método de análise ou subconjunto de dados que não foram pré-especificados;
- Um ou mais desfechos primários reportados não foram pré-especificados (a não ser que justificativa clara seja fornecida para o relato daquele desfecho, como o surgimento de um efeito adverso inesperado);
- Um ou mais desfechos de interesse da revisão foram reportados incompletos e não podem entrar na metanálise;
- O estudo não incluiu resultados de desfechos importantes que seriam esperados nesse tipo de estudo.

Risco indefinido de viés:

- Informação insuficiente para julgar risco alto ou baixo.

Baixo risco de viés:

- O estudo parece não ter outras fontes de viés.

Alto risco de viés:

- Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo;
- Estudo alegado como fraudulento;
- Algum outro problema relacionado ao estudo.

Risco indefinido de viés:

- Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe;
 - Base lógica insuficiente de que um problema identificado possa introduzir viés.
-