

ARTIGO ORIGINAL

Carvedilol para prevenção de cardiotoxicidade relacionada a quimioterapia: o ensaio clínico CECCY



Mônica Samuel Avila, MD,^{a,*} Sílvia Moreira Ayub-Ferreira, MD, PhD,^{a,*} Mauro Rogerio de Barros Wanderley Jr, MD,^a Fatima das Dores Cruz, RN,^a Sara Michelly Gonçalves Brandão, RN,^a Vagner Oliveira Carvalho Rigaud, PhD,^a Marília Harumi Higuchidos-Santos, MD, PhD,^c Ludhmila Abrahão Hajjar, MD, PhD,^{b,c} Roberto Kalil Filho, MD, PhD,^{b,c} Paulo Marcelo Hoff, MD, PhD,^c Marina Sahade, MD,^c Marcela S. M. Ferrari, MD,^c Romulo Leopoldo de Paula Costa, MD,^c Max Senna Mano, MD, PhD,^c Cecilia Beatriz Bittencourt Viana Cruz, MD,^{b,c} Maria Cristina Abduch, VMD,^b Marco Stephan Lofrano Alves, MD, PhD,^b Guilherme Veiga Guimaraes, PhD,^a Victor Sarli Issa, MD, PHD,^a Marcio Sommer Bittencourt, MD, MPH, PHD,^{b,c,d} Edimar Alcides Bocchi, MD, PhD^a

RESUMO

CONTEXTO A quimioterapia com antraciclina (ANT) está associada a cardiotoxicidade. A prevenção com betabloqueadores ainda é controversa.

OBJETIVOS Este estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo buscou avaliar o papel do carvedilol na prevenção da cardiotoxicidade por ANT.

MÉTODOS Foram randomizadas 200 pacientes com câncer de mama de *status* HER2 negativo e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) normal submetidas a tratamento com ANT (240 mg/m²) para receber carvedilol ou placebo até a conclusão da quimioterapia. O desfecho primário foi a capacidade de prevenir uma redução de ≥10% na FEVE ao final de 6 meses. Os desfechos secundários foram os efeitos do carvedilol na troponina I, no peptídeo natriurético tipo B e na disfunção diastólica.

RESULTADOS O desfecho primário ocorreu em 14 pacientes (14,5%) do grupo carvedilol e 13 (13,5%) pacientes do grupo placebo ($p = 1,0$). Não foram observadas diferenças nas alterações dos níveis de FEVE ou peptídeo natriurético tipo B entre os grupos. Houve uma diferença significativa entre os grupos nos níveis de troponina I ao longo do tempo, com níveis mais baixos no grupo carvedilol ($p = 0,003$). Além disso, observou-se uma menor incidência de disfunção diastólica no grupo carvedilol ($p = 0,039$). Durante o seguimento, foi verificada uma tendência não significativa de aumento menos acentuado do diâmetro diastólico final do VE no grupo carvedilol ($44,1 \pm 3,64$ mm para $45,2 \pm 3,2$ mm vs. $44,9 \pm 3,6$ mm para $46,4 \pm 4,0$ mm; $p = 0,057$).

CONCLUSÕES No maior ensaio clínico sobre o uso de betabloqueadores para prevenção de cardiotoxicidade sob dosagem contemporânea de ANT, observou-se uma incidência de 13,5% a 14,5% de cardiotoxicidade. Nesse contexto, o carvedilol não teve impacto na incidência de redução precoce da FEVE. No entanto, o uso do carvedilol resultou em uma redução significativa dos níveis de troponina e da disfunção diastólica. (Carvedilol Effect in Preventing Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity [CECCY]; NCT01724450). © 2018 por American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier.



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster.



^a Unidade de Insuficiência Cardíaca, Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil; ^b Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil; ^c Instituto do Câncer do Estado de São Paulo-Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil; e ^d Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica, Hospital Universitário, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil. Este estudo foi apoiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP 2010/18078-8) como parte da tese de doutorado de Mônica Samuel Avila sob a orientação de Sílvia Moreira Ayub-Ferreira. O carvedilol e o placebo utilizados neste estudo foram doados pelos Laboratórios Baldacci, que não participaram de nenhuma fase deste estudo. Dr. Issa recebeu honorários como palestrante da Novartis. Dr. M. Bittencourt recebeu apoio financeiro irrestrito da Sanofi e honorários como palestrante da Boston Scientific. Dr. Bocchi recebeu pagamentos por consultoria da Servier e da AstraZeneca; teve despesas subsidiadas de viagem/hotel/inscrição e outros honorários pela Servier; atua em comitês executivos da Servier e da Novartis; e é pesquisador contratado da Jansen e da Bayer/Merck. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

Dras. Avila e Ayub-Ferreira contribuíram igualmente para este artigo e são primeiras autoras conjuntamente.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS****ANT**, antraciclina**BNP**, peptídeo natriurético tipo
B (*B-type natriuretic peptide*)**FEVE**, fração de ejeção do
ventrículo esquerdo**IC**, insuficiência cardíaca**ln**, logaritmo natural**Tnl**, troponina I**VE**, ventricular/ventrículo
esquerdo

Apesar de avanços em termos de sobrevida, pacientes com câncer permanecem com o prognóstico limitado por complicações frequentemente relacionadas ao tratamento (1). Os efeitos cardiovasculares causados por agentes quimioterápicos são responsáveis por uma significativa proporção das complicações graves, principalmente entre as pacientes com câncer de mama (2). As antraciclina (ANTs), um dos agentes mais utilizados (3, 4), provocam cardiotoxicidade relacionada à dose de forma precoce e tardia, em especial insuficiência cardíaca (IC) evidente (5, 6, 7).

Diversas estratégias de prevenção primária e secundária foram propostas para reduzir a cardiotoxicidade induzida por ANT (8). Nessas estratégias, terapias orientadas por diretrizes de IC são extrapoladas para pacientes com cardiomiopatia induzida por quimioterapia. Isso inclui o uso de betabloqueadores como um dos pilares do tratamento de IC com base nos seus efeitos benéficos em termos de ativação neuro-humoral, sintomas e prognóstico (9, 10). Em estudos não randomizados sobre prevenção secundária de cardiotoxicidade com enalapril e carvedilol, foi relatada recuperação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) com tratamento precoce após apresentação clínica inicial (11, 12). Portanto, uma abordagem mais precoce poderia determinar um maior sucesso no manejo da cardiotoxicidade.

Entretanto, o uso de betabloqueadores para a prevenção primária da cardiotoxicidade permanece controverso. Ensaios clínicos mais antigos que apoiaram o uso de betabloqueadores apresentam muitas limitações de delineamento, como ser observacional, aberto e simples-cego, utilizar combinação de medicamentos cardiovasculares ou incluir número limitado de pacientes (13, 14, 15, 16). Mais recentemente, por outro lado, o ensaio clínico PRADA (Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy) não mostrou associação entre succinato de metoprolol e redução da incidência de cardiotoxicidade (17). No entanto, o carvedilol e o succinato de metoprolol têm propriedades farmacológicas distintas (18, 19).

Diante dessas evidências conflitantes quanto ao uso de betabloqueadores para a prevenção primária da cardiotoxicidade induzida por ANT (7, 8, 20), foi realizado o ensaio clínico CECCY (Carvedilol Effect in Preventing Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity), cujo objetivo foi examinar os efeitos do carvedilol para a prevenção primária da cardiotoxicidade.

MÉTODOS

DESENHO DO ESTUDO. O CECCY foi um ensaio clínico prospectivo, duplo-cego, randomizado e controlado com

placebo realizado na Unidade de Insuficiência Cardíaca do Instituto do Coração (InCor) e no Instituto do Câncer, em São Paulo (SP). As pacientes foram encaminhadas pelo Instituto do Câncer, e a Equipe de Insuficiência Cardíaca do InCor foi responsável pela alocação, randomização e otimização da dose de carvedilol e placebo. Os dados foram coletados, gerenciados e analisados pela Equipe de Insuficiência Cardíaca após o término do estudo.

Os conselhos de revisão institucional das duas instituições aprovaram o protocolo do estudo (Figura 1). Depois de terem sido informadas sobre os objetivos, o protocolo e as alternativas de tratamento envolvidas no estudo, todas as participantes forneceram consentimento informado por escrito para participação no estudo. O ensaio clínico foi registrado na plataforma ClinicalTrials.gov (NCT01724450) antes de ser iniciado.

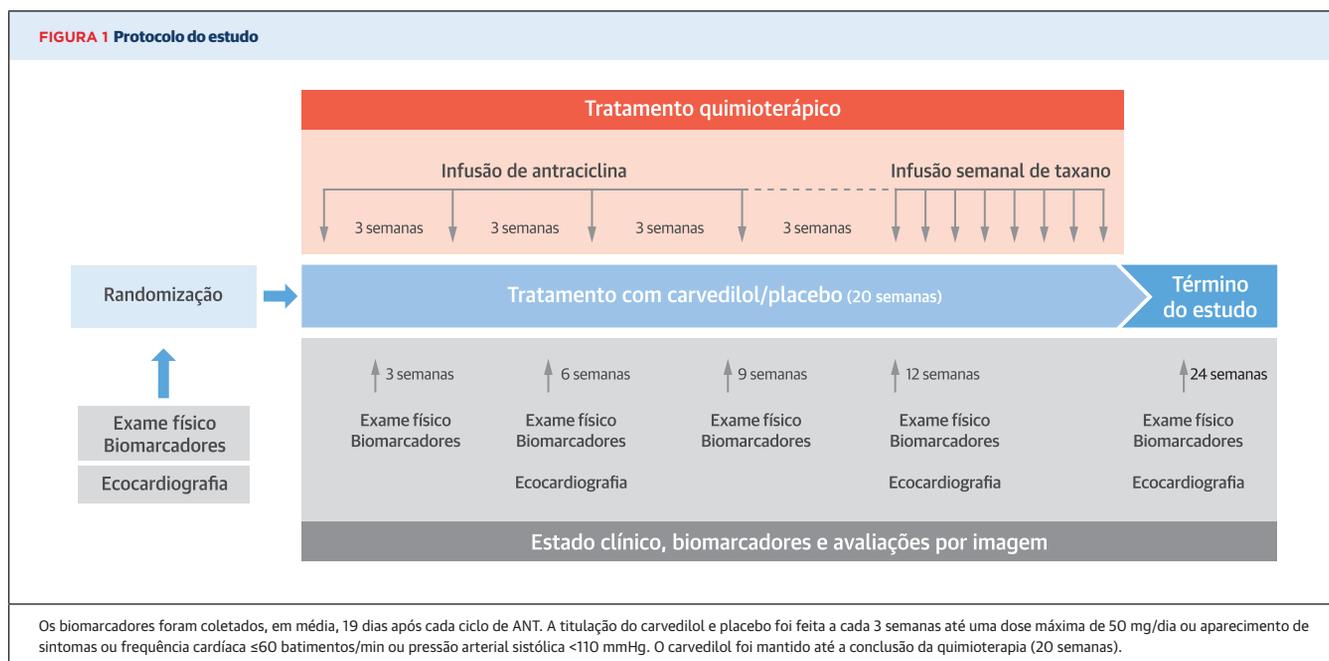
PACIENTES DO ESTUDO. Foram incluídas todas as pacientes consecutivas com câncer de mama de *status* HER2 negativo e terapia que incluísse ANT, ciclofosfamida e taxano entre 23 de abril de 2013 e 3 de janeiro de 2017. O protocolo padrão de quimioterapia consistiu em 4 ciclos de ciclofosfamida 600 mg/m² e doxorubicina 60 mg/m² a cada 21 dias (com uma dose cumulativa total de 240 mg/m²), seguidos por paclitaxel 80 mg/m² semanal por 8 semanas.

Os critérios de elegibilidade foram idade mínima de 18 anos e diagnóstico de adenocarcinoma de mama invasivo com indicação de terapia neoadjuvante ou adjuvante.

Os critérios de exclusão foram: impossibilidade de avaliação da função ventricular esquerda (VE); histórico de quimioterapia ou radiação; sintomas de IC; diagnóstico prévio de cardiomiopatia, doença arterial coronariana, doença da aorta e da valva mitral moderada a grave; uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores de receptores de angiotensina ou betabloqueadores; contraindicação ao uso de betabloqueadores; e pacientes com expressão de HER2.

RANDOMIZAÇÃO, ALOCAÇÃO E INTERVENÇÃO. As pacientes foram randomizadas na proporção 1:1 para receber carvedilol ou placebo. A randomização incluiu uma estratificação pré-definida de acordo com o *status* da menopausa considerando a diferença potencial no risco de cardiotoxicidade entre pré e pós-menopausa (21). A lista de randomização foi gerada por computador em blocos de 4, incluindo 2 pacientes para carvedilol e 2 para placebo. Os dados de randomização e alocação foram mantidos sob custódia de uma farmácia de pesquisa independente no Instituto do Câncer.

A administração de carvedilol e placebo foi realizada de forma progressiva, com aumento da dose a intervalos de 3 semanas. A dose inicial foi de 3,125 mg duas vezes



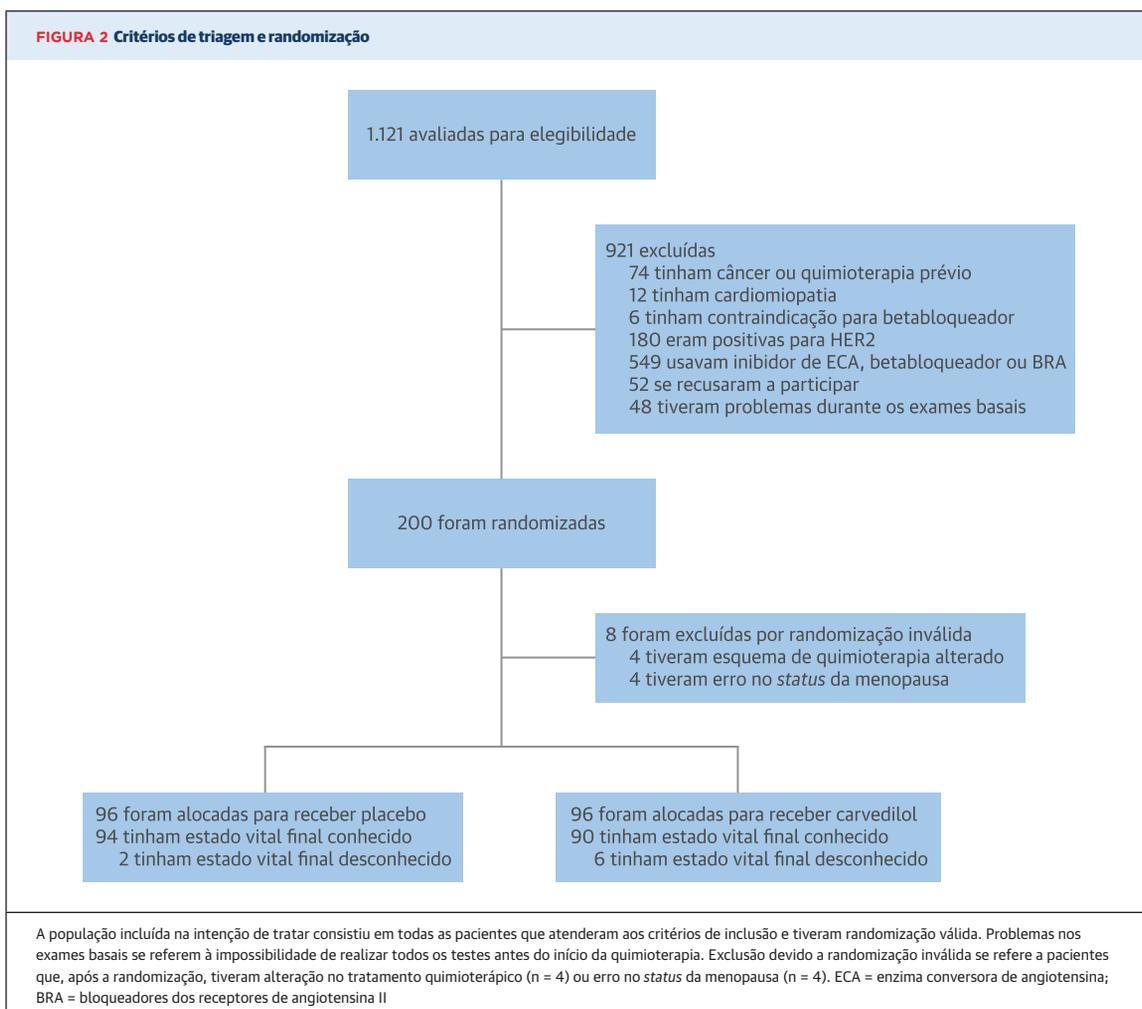
ao dia, que foi aumentada para 6,25 mg, depois para 12,5 mg, até chegar à dose máxima de 25 mg a cada 12 h ou até o aparecimento de sintomas intoleráveis ou frequência cardíaca ≤ 60 batimentos/min ou pressão arterial sistólica < 110 mmHg. Carvedilol e placebo foram mantidos até a conclusão da quimioterapia.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO. Todas as pacientes elegíveis foram submetidas a ecocardiograma transtorácico e exames laboratoriais de rotina, incluindo biomarcadores, antes da randomização. Se a paciente atendesse aos critérios de elegibilidade, a randomização era realizada. Após a randomização, a medicação era iniciada no primeiro dia de quimioterapia. Os biomarcadores a seguir foram mensurados de forma sequencial em uma mediana de 19 dias após cada ciclo de ANT. As avaliações de seguimento, que incluíram ecocardiografia, troponina I (TnI) e peptídeo natriurético tipo B (BNP), estão resumidas na [Figura 1](#).

A determinação quantitativa da TnI foi obtida por imunoensaio sanduíche de 3 passos com uso de tecnologia de quimiluminescência direta e quantidades constantes de 2 anticorpos monoclonais. Um reagente auxiliar foi incluído para reduzir a ligação inespecífica utilizando o *kit* comercial ADVIA Centaur TnI-Ultra (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, Nova York). O nível de detecção foi de 0,006 ng/mL. Valores $< 0,006$ são apresentados como 0,005 ng/mL. O nível normal de TnI foi $< 0,04$ ng/mL. A concentração plasmática de BNP foi obtida por imunoensaio sanduíche de 2 passos com tecnologia de quimiluminescência

direta e quantidades constantes de 2 anticorpos monoclonais utilizando o *kit* comercial ADVIA Centaur (Siemens Healthcare, Malvern, Pensilvânia). Os resultados são apresentados em pg/mL. O nível de detecção foi de 2 pg/mL. Valores < 2 são apresentados como 1 pg/mL.

Para a ecocardiografia transtorácica, foi utilizado um sistema disponível comercialmente (Envisor Philips, Philips Healthcare, Andover, Massachusetts). Todas as mensurações foram feitas e relatadas de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (22). A FEVE foi mensurada por regra de Simpson, ao longo dos cortes apicais 2 e 4 câmaras. Foram avaliados também os parâmetros ecocardiográficos diâmetro do átrio esquerdo, diâmetro do septo interventricular, espessura da parede posterior, diâmetro diastólico final do VE, diâmetro sistólico final do VE e fluxo mitral, com o uso de ecocardiografia com Doppler (23). A função diastólica foi avaliada pelo padrão E/A do fluxo mitral, relação E/A, tempo de desaceleração da onda E, curvas do anel mitral obtidas por Doppler tecidual (e'/a') e relação E/ e' (22). Todos os dados ecocardiográficos foram armazenados, incluindo as imagens originais em formato DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine). Essas imagens foram armazenadas em um *drive* institucional seguro. Os exames foram lidos por ecocardiografistas experientes e certificados que estavam cegados para todas as características clínicas.



DESFECHOS DO ESTUDO. O desfecho primário foi uma redução precoce de ao menos 10% na FEVE entre o início do estudo e o término da quimioterapia após 6 meses (24). Os desfechos secundários foram alterações nos níveis de TnI (TnI >0,04 ng/mL), BNP e na disfunção diastólica recomendados por diretrizes no momento do delineamento do estudo (23).

ANÁLISE ESTATÍSTICA. O tamanho amostral foi calculado a partir de uma incidência esperada de cardiotoxicidade de 23% com o uso de ANT e uma redução esperada para 8% com a adição de betabloqueadores (15). Foram estimados perda de seguimento de 5%, nível de significância estatística de 95% e poder de 80%.

As variáveis quantitativas foram expressas como média \pm DP se a distribuição fosse normal ou como mediana (intervalo interquartil) se a hipótese de normalidade fosse rejeitada. Para os níveis de troponinas e BNP, foi realizada uma transformação em logaritmo natural (ln) para normalizar os dados. As variáveis ca-

tegóricas foram comparadas pelo teste exato de Fisher, incluindo a comparação da prevalência de disfunção de VE ao término da quimioterapia e ocorrência de efeitos colaterais. Para os desfechos clínicos, foi realizado o teste *log-rank* para comparar a incidência de eventos entre os grupos.

Para a análise longitudinal dos parâmetros ecocardiográficos e dos valores transformados em ln de troponinas e BNP, representamos as médias e os intervalos de confiança de 95% estratificados por grupo de tratamento em gráficos lineares. Em seguida, construímos modelos lineares de efeitos mistos para dados longitudinais a fim de comparar os 2 grupos de tratamento. Os modelos incluíram a interação de tempo e grupo de tratamento com uma interceptação fixa, pressupondo que as medidas basais de cada preditor fossem semelhantes entre os grupos devido ao delineamento randomizado do estudo. A diferença entre os grupos foi considerada significativa se o termo de inte-

ração entre grupo e tempo fosse significativo. Devido à previamente conhecida não linearidade da evolução da troponina ao longo do tempo após o uso de ANT, que também foi observada nos nossos dados, realizamos a pré-especificação de um modelo adicional para avaliação dos níveis de troponina transformada em ln ao longo do tempo. Nesse modelo, inserimos o tempo como função quadrática pela inclusão de variáveis de tempo de primeira e segunda ordem para acomodar o comportamento bifásico dos níveis de troponina em cada grupo. Analisamos, então, a interação do tempo e tempo ao quadrado com o grupo de tratamento para avaliar as diferenças longitudinais na distribuição da troponina em ln ao longo do tempo. Além disso, para fornecer um único nível de significância global para a diferença nos níveis de TnI entre os 2 grupos, construímos um modelo sem termos de interação e o comparamos a um modelo que incluía ambos os termos de interação utilizando um teste de razão de verossimilhança, pois 1 modelo era aninhado ao outro. Para a análise longitudinal da disfunção diastólica, utilizamos equações de estimativa generalizada com função logit, uma vez que o desfecho era binário. Para a análise da diferença na prevalência de disfunção diastólica, criamos um termo de interação do grupo de tratamento e medicamento, e realizamos a análise com a mesma estratégia descrita para os modelos lineares de efeitos mistos utilizados para as variáveis contínuas. A análise estatística foi realizada no Stata, versão 14.0 (StataCorp, College Station, Texas), e o nível de significância foi definido como $p < 0,05$.

RESULTADOS

Entre abril de 2013 e janeiro de 2017, foram triadas 1.122 pacientes consecutivas com câncer de mama encaminhadas para quimioterapia com ANT (Figura 2). Foram randomizadas 200 pacientes; em 8 delas, a randomização não foi válida. Os motivos para randomização inválida foram alteração no esquema de quimioterapia ($n = 4$) e erro na informação sobre *status* da menopausa ($n = 4$). Assim, 192 pacientes foram alocadas aleatoriamente para receber carvedilol ou placebo considerando a análise por intenção de tratar. As características basais das pacientes foram equilibradas estatisticamente entre os grupos (Tabela 1). A Tabela Online 1 apresenta o percentual de pacientes nos diferentes intervalos de dose de carvedilol ou placebo. Além disso, os níveis médios de creatinina sérica também foram equilibrados entre os grupos, $0,70 \pm 0,12$ mg/dL no grupo carvedilol e $0,723 \pm 0,13$ mg/dL no grupo placebo.

DESFECHO PRIMÁRIO. Durante o seguimento, 27 pacientes (14,0%) tiveram uma redução de ao menos

TABELA 1 Características basais das pacientes			
	Carvedilol (n = 96)	Placebo (n = 96)	Valor de p
Idade, anos	50,80 ± 10,10	52,90 ± 9,05	0,14
Menopausa			0,88
Pré-menopausa	49 (51,0)	48 (50,0)	
Pós-menopausa	47 (49,0)	48 (50,0)	
Terapia			0,054
Neoadjuvante	56 (58,3)	42 (43,7)	
Adjuvante	40 (41,6)	52 (54,1)	
Paliativa	0 (0,0)	2 (2,0)	
Dose máxima tolerada de carvedilol/placebo, mg/dia	18,50 ± 17,60	22,20 ± 15,57	0,078
Índice de massa corporal, kg/m ²	27,28 ± 5,04	27,48 ± 5,79	0,76
Fatores de risco cardiovasculares			
Hipertensão	3 (3,1)	9 (9,3)	0,13
Diabetes melito	4 (4,1)	5 (5,2)	1,0
Hipercolesterolemia sob tratamento com estatina	6 (6,2)	2 (2,0)	0,54
Fumante/ex-fumante	24 (25,0)	26 (27,0)	0,87
Pressão arterial sistólica, mmHg	120,3 ± 16,6	124,8 ± 17,2	0,07
Pressão arterial diastólica, mmHg	77,9 ± 11,9	78,4 ± 10,2	0,73
Frequência cardíaca, batimentos/min	80,0 ± 14,1	82,4 ± 12,6	0,21
Troponina I sérica basal, ng/mL	0,005 (0,005-0,005)	0,005 (0,005-0,005)	0,99
BNP sérico, pg/mL	16,00 (8,25-25,00)	12,00 (6,00-21,00)	0,55

Os valores são expressos como média ± DP, n (%) ou mediana (intervalo interquartil).
BNP = peptídeo natriurético tipo B.

10% na FEVE após 6 meses do início da quimioterapia. Dessas, 14 pacientes (14,5%) eram do grupo carvedilol e 13 (13,5%) eram do grupo placebo ($p = 1,0$). De forma exploratória, considerando uma definição alternativa de cardiotoxicidade como uma diminuição de 10 pontos percentuais para um valor abaixo do valor normal inferior de 55% no nosso centro (25), apenas 1 paciente (1%) no grupo placebo e nenhuma no grupo carvedilol preencheram os critérios de cardiotoxicidade e apresentaram uma redução da FEVE para 35% (Tabela 2).

A média da FEVE basal foi de $65,2 \pm 3,6\%$ no grupo placebo e $64,8 \pm 4,7\%$ no grupo carvedilol. Após 6 meses de quimioterapia, a FEVE foi de $63,9 \pm 5,2\%$ no grupo placebo e $63,9 \pm 3,8\%$ no grupo carvedilol (Tabela 2), uma redução absoluta não significativa da FEVE de 1,3% no grupo placebo e 0,9% no grupo carvedilol. Do início do estudo até os 6 meses, não foram observadas alterações na FEVE entre os grupos ($p = 0,84$) (Figura 3A).

Levando em consideração o *status* da menopausa, não houve diferença entre carvedilol e placebo nos subgrupos pré e pós-menopausa.

MEDIDAS ECOCARDIOGRÁFICAS. Durante o seguimento, observou-se uma tendência de aumento menos acentuado no diâmetro diastólico final do VE no grupo carvedilol em comparação com o grupo placebo (de $44,1 \pm 3,3$ mm para $45,2 \pm 3,2$ mm vs. de $44,9 \pm 3,6$ mm para $46,4 \pm 4,0$ mm, respectivamente; $p = 0,057$) (Figura 3B). Não foram verificadas diferenças entre os grupos nos

TABELA 2 Desfechos primários e secundários

	Placebo (n = 96)	Carvedilol (n = 96)	Valor de p
Desfechos primários			
Pacientes com redução da FEVE >10%	13 (13,5)	14 (14,5)	1,00
FEVE sequencial, %			0,84
Nível basal	65,2 ± 3,6	64,8 ± 4,7	
6 semanas	64,5 ± 3,6	64,2 ± 8,0	
12 semanas	64,6 ± 4,0	64,0 ± 3,9	
24 semanas	63,9 ± 5,2	63,9 ± 3,8	
Desfechos secundários			
Biomarcadores			
Troponina I			
Troponina I - pacientes com valores ≥0,04 ng/mL	40 (41,6)	25 (26,0)	0,003
Troponina sequencial, ng/mL			0,003*
Nível basal	0,005 (0,005-0,005)	0,005 (0,005-0,005)	
3 semanas	0,001 (0,000-0,010)	0,006 (0,000-0,011)	
6 semanas	0,006 (0,000-0,013)	0,006 (0,000-0,010)	
9 semanas	0,015 (0,008-0,030)	0,014 (0,006-0,019)	
12 semanas	0,037 (0,022-0,058)	0,026 (0,017-0,044)	
24 semanas	0,010 (0,000-0,024)	0,016 (0,007-0,028)	
BNP sequencial, pg/mL			0,85†
Nível basal	12,00 (6,00-21,00)	16,00 (8,25-25,00)	
3 semanas	13,00 (7,50-22,00)	17,00 (10,00-28,00)	
6 semanas	12,00 (6,00-22,00)	17,00 (9,00-27,00)	
9 semanas	14,00 (5,00-26,00)	18,00 (8,75-33,25)	
12 semanas	11,00 (6,00-23,00)	17,00 (9,50-31,00)	
24 semanas	10,00 (6,00-23,00)	13,00 (7,00-20,00)	
Função diastólica com eco alterada - pacientes‡			
Nível basal	14 (15,2)	21 (21,8)	0,039
24 semanas	32 (37,2)	24 (28,5)	

Os valores são expressos como n (%), média ± DP ou mediana (intervalo interquartil). * Modelo linear de efeitos mistos com tempo modelado como função quadrática (p = 0,003 para a razão de verossimilhança entre modelos aninhados). † Modelo linear de efeitos mistos. ‡ Número total de pacientes no grupo placebo: 86; número total de pacientes no grupo carvedilol: 84 (ausência de dados devido a limitações técnicas para ecocardiografias após cirurgia de câncer de mama, ausência de pacientes ou morte). BNP = peptídeo natriurético tipo B; eco = ecocardiografia; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

diâmetros de átrio esquerdo e septo, espessura da parede posterior ou diâmetro sistólico final do VE ao longo do tempo (Tabelas Online 2 a 7).

DESFECHOS SECUNDÁRIOS. Os níveis de TnI aumentaram no período entre o início e o fim do estudo em ambos os grupos (Tabela 2). No entanto, esse aumento nos níveis de TnI ao longo do tempo foi atenuado no grupo carvedilol (p = 0,003) (Ilustração Central). Sesenta e cinco pacientes (33,8%) apresentaram níveis plasmáticos de TnI >0,04 ng/mL. Dessas, 25 (26,0%) eram do grupo carvedilol e 40 (41,6%) eram do grupo placebo (p = 0,03) (Tabela 2, Figura Online 1). Após o término dos ciclos de ANT, houve uma redução dos níveis de TnI em ambos os grupos (Ilustração Central). Para o BNP, entretanto, não houve diferença entre os grupos no decorrer do seguimento (p = 0,85) (Tabela 2).

Verificamos uma menor incidência de disfunção diastólica no grupo carvedilol em comparação com o grupo placebo (p = 0,039) (Tabela 2). A incidência de

disfunção diastólica no grupo placebo aumentou de forma progressiva durante o tratamento com ANT, o que não ocorreu no grupo carvedilol (Figura Online 2). A maioria (91%) dos casos diagnosticados com disfunção diastólica foram classificados como disfunção diastólica grau 1 (relaxamento anormal).

EVENTOS CLÍNICOS. Não foram encontradas diferenças na incidência de eventos clínicos entre os grupos. Ocorreram 2 mortes (2,1%) no grupo placebo e 2 (2,1%) no grupo carvedilol (p = 1,00), todas devido à progressão do câncer. No grupo placebo, observou-se 1 caso de IC *de novo* e 1 caso de *flutter* atrial assintomático com FEVE normal. A Tabela Online 7 apresenta uma descrição detalhada de todos os eventos clínicos.

Houve uma diferença significativa na pressão arterial tanto diastólica quanto sistólica no grupo carvedilol em comparação com o grupo placebo em 12 e 24 semanas (Figuras Online 3 e 4). Da mesma forma, a frequência cardíaca foi mais baixa no grupo carvedilol do que no grupo placebo no período de 6 até 24 semanas (Figura Online 5).

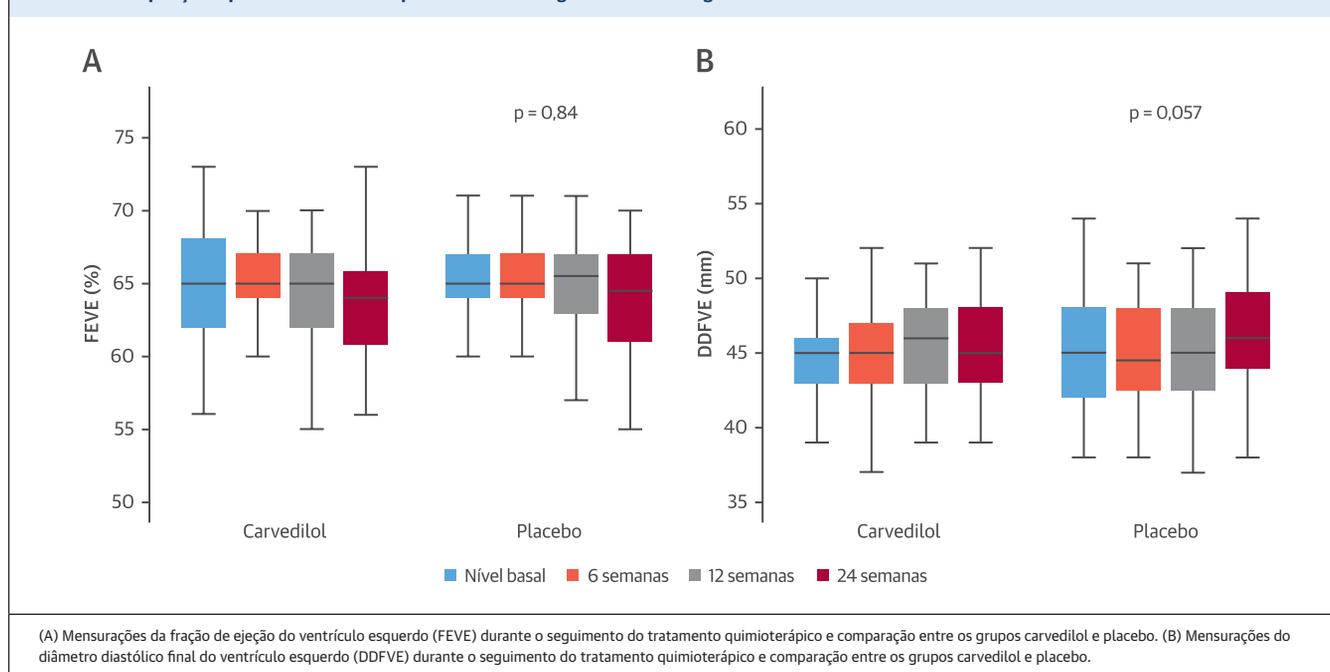
Não houve diferenças na incidência de efeitos colaterais ou interrupção de carvedilol/placebo entre os grupos. O evento adverso mais frequente foi tontura no grupo placebo e hipotensão sintomática no grupo carvedilol (Tabela Online 8). Não foi registrado nenhum evento adverso sério, e o carvedilol foi bem tolerado. Nove pacientes interromperam o medicamento devido a efeitos colaterais, 6 (6,2%) no grupo placebo e 3 (3,1%) no grupo carvedilol (p = 0,30).

DISCUSSÃO

O estudo CECCY, até onde sabemos, é o maior ensaio clínico prospectivo, randomizado e duplo-cego que avaliou o uso de medicamentos cardiovasculares para a prevenção primária da cardiotoxicidade por ANT. Em pacientes recebendo doses contemporâneas de ANT, com baixa prevalência de comorbidades e fatores de risco cardiovasculares para cardiotoxicidade, um pequeno percentual apresentou redução precoce da FEVE, que não foi influenciada pelo uso do carvedilol. Contudo, o carvedilol esteve associado a níveis máximos atenuados de TnI e a um percentual mais baixo de pacientes com aumento nos níveis séricos de TnI. Além disso, seu uso esteve associado a uma tendência de aumento menos acentuado no diâmetro diastólico do VE e a uma redução no percentual de pacientes com disfunção diastólica.

Nossos resultados relativos à TnI estão de acordo com os achados de um pequeno ensaio clínico simples-cego que mostrou redução da TnI com o uso do carvedilol (26). O efeito do carvedilol na atenuação

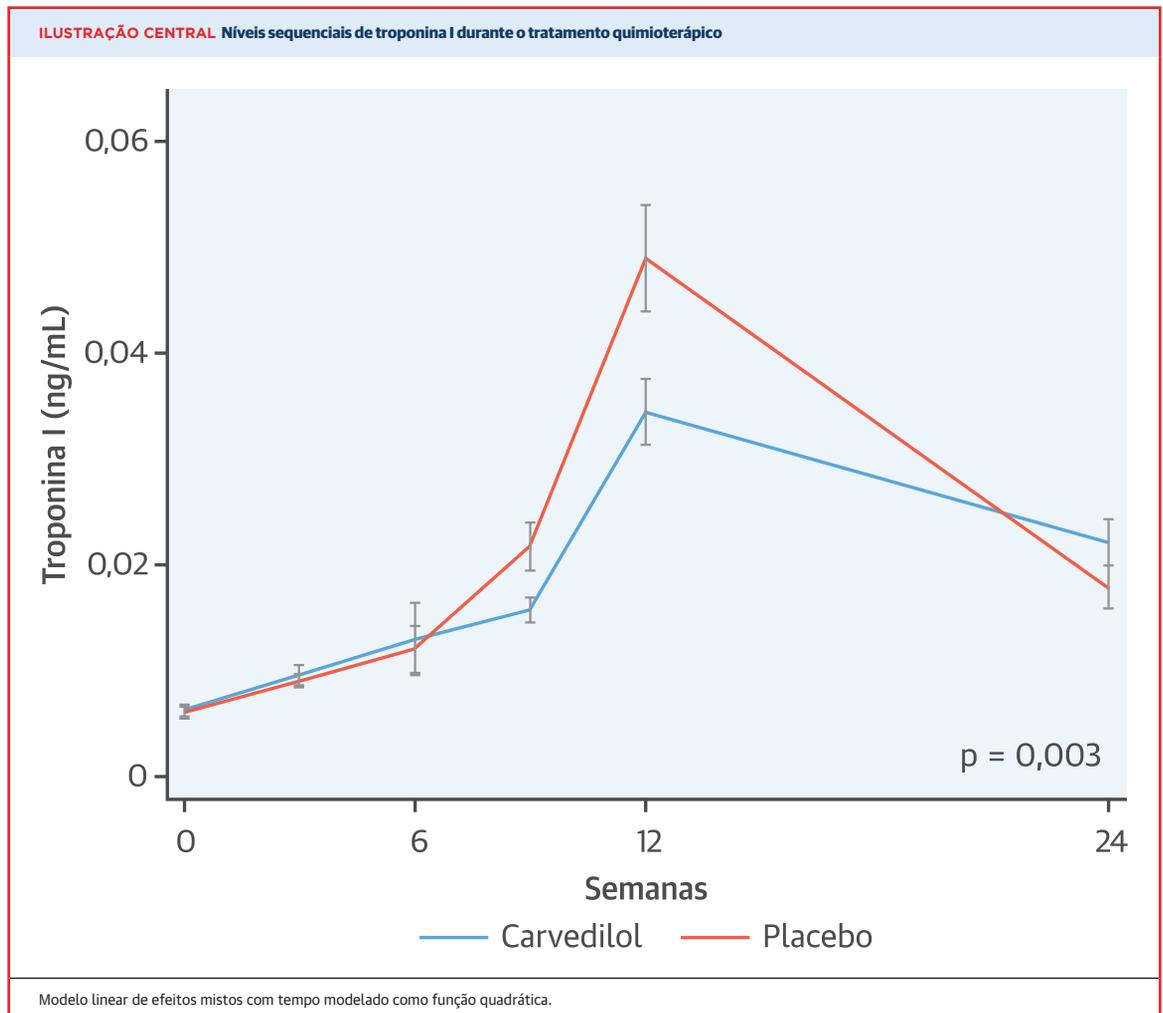
FIGURA 3 Comparação de placebo e carvedilol nos parâmetros ecocardiográficos durante o seguimento



dos níveis de troponina não está bem esclarecido. As propriedades farmacológicas antioxidantes do carvedilol e sua proteção contra radicais livres poderiam contribuir para seus efeitos benéficos (1). A atenuação do aumento da TnI poderia melhorar o prognóstico de pacientes tratados com doses altas de ANT. Um nível alto de TnI é preditor de subsequente redução da FEVE e eventos cardíacos (1, 27, 28, 29). No entanto, não há dados atuais mostrando que o manejo baseado em troponinas melhore os desfechos cardiovasculares nessa população. Na verdade, a correlação entre níveis de TnI e redução da FEVE foi relatada na doença arterial coronariana, mas não foi encontrada na lesão miocárdica difusa ou em outras causas de liberação de troponinas cardíacas não associada a isquemia miocárdica (30). A liberação de troponinas cardíacas pode ser causada por lesão cardíaca crônica sem necrose miocárdica aguda (30). Há evidências de que qualquer aumento nos níveis séricos de troponina pode estar associado a um comprometimento do desfecho em diferentes contextos clínicos (30). Assim, a discordância que observamos entre as elevações de troponina sem alteração na FEVE não está bem estabelecida. A elevação da troponina no nosso estudo foi leve, mal ultrapassando o limite máximo de mortalidade, o que demonstra que a quimioterapia com ANT nessas doses pode resultar em lesão miocárdica, mas essa lesão pode não ser significativa o bastante para afetar a função miocárdica.

Nossos resultados relativos a alterações na FEVE são semelhantes aos do recente ensaio clínico PRADA, que utilizou dosagem contemporânea de ANT (17). O PRADA também não demonstrou efeito protetor do succinato de metoprolol na prevenção primária da cardiotoxicidade. Esse estudo mostrou uma redução absoluta numericamente modesta da FEVE em ambos os grupos (redução de 1,8% no grupo placebo e de 1,6% no grupo metoprolol). No nosso estudo, a diminuição foi ainda menor (1,3% no grupo placebo e 0,9% no grupo carvedilol). Porém, a técnica de mensuração da FEVE foi diferente nos 2 estudos, pois o PRADA utilizou ressonância magnética cardíaca.

Diferentemente dos nossos achados, diversos ensaios clínicos randomizados relataram uma maior incidência da cardiotoxicidade e um efeito benéfico do carvedilol ou do nebivolol na prevenção da cardiotoxicidade (15, 16, 26, 31, 32). Possíveis explicações para essas aparentes discrepâncias incluem pequenos tamanhos amostrais, doses maiores de ANT relatadas previamente, heterogeneidade das populações incluídas com diferenças nos fatores de risco cardiovasculares, comorbidades, tipos de câncer e protocolos de quimioterapia, e diferenças na duração do seguimento e metodologia de estudo. Pacientes submetidos a doses cumulativas elevadas de ANT e com maior prevalência de fatores de risco apresentam um risco alto de cardiotoxicidade (25).



Apesar da ausência de diferenças na incidência de cardiotoxicidade definida clinicamente entre os grupos do nosso estudo, o uso do carvedilol foi associado a uma tendência de redução do diâmetro diastólico final do VE e atenuação da piora da função diastólica do VE. Isso sugere que o carvedilol possa influenciar o remodelamento do VE nesse contexto.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Primeiro, o ensaio clínico foi conduzido em um único centro. Apesar disso, a amostra foi representativa da população de pacientes com câncer de mama e é, até onde sabemos, o maior estudo já realizado que utilizou medicamentos cardiovasculares para a prevenção da cardiotoxicidade. Segundo, a incidência da cardiotoxicidade precoce foi entre 13,5% e 14,5%, menor do que esperávamos, o que talvez reduza o poder estatístico necessário para estudar os efeitos do carvedilol. Terceiro, a dose do carvedilol foi otimizada durante o tratamento quimioterápico, podendo indicar que a dose alvo foi alcançada em um estágio mais tardio

da quimioterapia. Entretanto, o efeito do carvedilol foi observado já em 6 semanas com base na frequência cardíaca. Além disso, a dose máxima do carvedilol foi obtida antes do período de pico dos níveis de TnI e da dose cumulativa máxima de ANT. Quarto, a dose máxima tolerada de carvedilol e placebo foi menor do que a esperada. Esse achado podia ser previsto no grupo carvedilol, mas não no grupo placebo, o que sugere um mecanismo desconhecido do tratamento quimioterápico e câncer que compromete a titulação do medicamento mesmo no grupo placebo. Quinto, outros parâmetros para avaliar a disfunção diastólica foram publicados mais recentemente (33), mas isso não invalida a avaliação do presente estudo, pois todos os parâmetros utilizados são extremamente reprodutíveis e tiveram um papel importante na avaliação da disfunção diastólica e no prognóstico na predição de IC (34). Sexto, a variabilidade entre observadores pode ter influenciado as repetidas mensurações da FEVE; porém, isso provavelmente não

afetou as estimativas pontuais dos nossos achados, pois os dois grupos seriam influenciados da mesma forma ao longo do tempo. Sétimo, como o desfecho primário não foi atingido, quaisquer afirmações relacionadas aos desfechos secundários precisam ser feitas com cautela, embora as informações adicionais fornecidas pelas alterações nos níveis de troponina e função diastólica ao longo do tempo sejam importantes e possam ajudar na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da disfunção do VE nesse contexto. Por fim, o curto período de seguimento (6 meses) pode ser considerado uma limitação. Contudo, uma redução precoce de 10% na FEVE foi previamente relatada ao término da quimioterapia em pacientes que desenvolviam cardiotoxicidade, e de fato a detecção da doença inicial possibilita tratamento imediato e consequente recuperação da FEVE (12).

CONCLUSÕES

A incidência da cardiotoxicidade precoce com doses contemporâneas de ANT foi menor do que a esperada com doses moderadas a altas de ANT. Nesse contexto, o uso do carvedilol não resultou em alterações significativas na função do VE em até 6 meses de seguimento. Entretanto, a elevação da TnI foi significativa e atenuada pelo uso do carvedilol, o que sugere um efeito protetor do carvedilol na lesão miocárdica.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NA ASSISTÊNCIA AO PACIENTE E HABILIDADES PROCESSUAIS.

Em pacientes submetidos a quimioterapia com ANT, o carvedilol pode prevenir ou retardar o início da lesão cardíaca e do remodelamento miocárdico adverso.

PANORAMA TRANSLACIONAL. Ensaios clínicos com seguimento de maior duração são necessários para avaliar a segurança e a eficácia do carvedilol para prevenção de cardiotoxicidade em pacientes submetidos a quimioterapia com ANT, determinar o momento e os regimes de dosagem ideais, e definir o impacto do tratamento na função cardíaca e nos desfechos clínicos.

AGRADECIMENTO. Os autores agradecem de forma especial a Maria de Lourdes Ribeiro pelo apoio na logística administrativa do ensaio clínico.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Edimar Alcides Bocchi, Unidade de Insuficiência Cardíaca, Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, R. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar 44, São Paulo 05403900, Brasil. E-mail: dcledimar@incor.usp.br

REFERÊNCIAS

1. M.W. Bloom, C.E. Hamo, D. Cardinale, et al. Cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure: part 1: definitions, pathophysiology, risk factors, and imaging. *Circ Heart Fail*, 9 (2016), p. e002661.
2. J.L. Patnaik, T. Byers, C. DiGuseppi, D. Dabelea, T.D. Denberg Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res*, 13 (2011), p. R64.
3. M.S. Ewer, S.M. Ewer Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol*, 12 (2015), p. 620.
4. K.D. Miller, R.L. Siegel, C.C. Lin, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*, 66 (2016), pp. 271-289.
5. T.M. Suter, M.S. Ewer Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J*, 34 (2013), pp. 1102-1111.
6. A. Valachis, C. Nilsson Cardiac risk in the treatment of breast cancer: assessment and management. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 7 (2015), pp. 21-35.
7. P.A. Henriksen Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart* (2017 Dec 7).
8. P. Vejpongsa, E.T. Yeh Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol*, 64 (2014), pp. 938-945.
9. E.A. Bocchi, F.G. Marcondes-Braga, F. Bacal, et al. [Updating of the Brazilian guideline for chronic heart failure—2012]. *Arq Bras Cardiol*, 98 (2012), pp. 1-33.
10. C.E. Hamo, M.W. Bloom Cancer and heart failure: understanding the intersection. *Card Fail Rev*, 3 (2017), pp. 66-70.
11. D. Cardinale, A. Colombo, G. Lamantia, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*, 55 (2010), pp. 213-220.
12. D. Cardinale, A. Colombo, G. Bacchiani, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*, 131 (2015), pp. 1981-1988.
13. S. Seicean, A. Seicean, N. Alan, J.C. Plana, G.T. Budd, T.H. Marwick Cardioprotective effect of β -adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail*, 6 (2013), pp. 420-426.
14. X. Bosch, M. Rovira, M. Sitges, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *J Am Coll Cardiol*, 61 (2013), pp. 2355-2362.
15. N. Kalay, E. Basar, I. Ozdogru, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 48 (2006), pp. 2258-2262.
16. M.G. Kaya, M. Ozkan, O. Gunbakmaz, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol*, 167 (2013), pp. 2306-2310.
17. G. Gulati, S.L. Heck, A.H. Ree, et al. Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy (PRADA): a 2 \times 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*, 37 (2016), pp. 1671-1680.
18. E.J. Eichhorn, M.J. Domanski, H. Krause-Steinrauf, et al., for the Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*, 344 (2001), pp. 1659-1667.
19. T.L. Yue, H.Y. Cheng, P.G. Lysko, et al. Carvedilol, a new vasodilator and beta adrenoceptor antagonist, is an antioxidant and free radical scavenger. *J Pharmacol Exp Ther*, 263 (1992), pp. 92-98.

20. J.V. McGowan, R. Chung, A. Maulik, I. Piotrowska, J.M. Walker, D.M. Yellon Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther*, 31 (2017), pp. 63-75.
21. F. Khosrow-Khavar, K.B. Filion, S. Al-Qurashi, et al. Cardiotoxicity of aromatase inhibitors and tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol*, 28 (2017), pp. 487-496.
22. R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 16 (2015), pp. 233-270.
23. S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 22 (2009), pp. 107-133.
24. National Institutes of Health Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE): Version 4.02. US Department of Health and Human Services, Bethesda, MD (2009).
25. J.L. Zamorano, P. Lancellotti, D. Rodriguez Muñoz, 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*, 37 (2016), pp. 2768-2801.
26. M. Nabati, G. Janbabai, S. Baghyari, K. Esmaili, J. Yazdani Cardioprotective effects of carvedilol in inhibiting doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J Cardiovasc Pharmacol*, 69 (2017), pp. 279-285.
27. H. Sawaya, I.A. Sebag, J.C. Plana, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*, 5 (2012), pp. 596-603.
28. D. Cardinale, A. Colombo, R. Torrisi, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol*, 28 (2010), pp. 3910-3916.
29. D. Cardinale, M.T. Sandri, A. Colombo, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*, 109 (2004), pp. 2749-2754.
30. K. Thygesen, J. Mair, H. Katus, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J*, 31 (2010), pp. 2197-2204.
31. A. Tashakori Beheshti, H. Mostafavi Toroghi, G. Hosseini, A. Zarifan, F. Homaei Shandiz, A. Fazlinezhad Carvedilol administration can prevent doxorubicin-induced cardiotoxicity: a double-blind randomized trial. *Cardiology*, 134 (2016), pp. 47-53.
32. A. Elitok, F. Oz, A.Y. Cizgici, et al. Effect of carvedilol on silent anthracycline-induced cardiotoxicity assessed by strain imaging: a prospective randomized controlled study with six-month follow-up. *Cardiol J*, 21 (2014), pp. 509-515.
33. S.F. Nagueh, O.A. Smiseth, C.P. Appleton, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 17 (2016), pp. 1321-1360.
34. R.W. Troughton, D.L. Prior, C.M. Frampton, et al. Usefulness of tissue Doppler and color M-mode indexes of left ventricular diastolic function in predicting outcomes in systolic left ventricular heart failure (from the ADEPT study). *Am J Cardiol*, 96 (2005), pp. 257-262.

PALAVRAS-CHAVE betabloqueadores, cardiomiopatia, quimioterapia, prevenção, troponina

APÊNDICE Para figuras e tabelas suplementares, consulte a versão online deste artigo.