

## COMENTÁRIO EDITORIAL

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

Maria da Consolação V. Moreira

## INTRODUÇÃO

As últimas décadas ocorreram grandes avanços no diagnóstico e tratamento do câncer, que resultaram em melhora da qualidade e quantidade de vida desses pacientes (1). Entretanto, isso trouxe à tona os efeitos cardiotoxicos dos quimioterápicos. O rastreamento da cardiotoxicidade se tornou extremamente importante, antes, durante e após a quimioterapia, não só para detectar a cardiotoxicidade precoce mas também para planejar estratégias terapêuticas (2,3). A medida da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) tem sido muito utilizada apesar de suas limitações, já que pode não ser eficaz em detectar as alterações precoces da cardiotoxicidade (4). A cardiotoxicidade pode levar ao desenvolvimento de cardiomiopatia e insuficiência cardíaca (IC) (5-7). Neste cenário, o diagnóstico precoce da cardiotoxicidade, bem como estratégias de prevenção e de possível reversão dos efeitos deletérios dos quimioterápicos no coração, seriam extremamente importantes no sentido de reduzir morbidade e mortalidade desses pacientes (5-8). Os compostos antracíclicos constituem-se os principais agentes para tratamento de linfomas, sarcomas, câncer de mama e leucemias, mas paradoxalmente são os principais agentes cardiotoxicos (5,6). Apesar dos esforços para identificar os fatores de risco para cardiotoxicidade, ainda não existe um consenso sobre a melhor abordagem para prevenir a toxicidade induzida pelos antracíclicos (6). Medicamentos clássicos utilizados para tratar IC, tais como inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), betabloqueadores (BB) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) foram avaliados em estudos randomizados e controlados com placebo, na prevenção primária da cardiotoxicidade induzida por antracíclicos

(9-13). Nestes estudos, a FEVE caiu significativamente após a quimioterapia no grupo controle quando comparado com o grupo de intervenção (9-13). Entretanto, apesar da queda da FEVE, seus valores permaneceram > 50% (9-12). A principal limitação desses estudos foi o curto período de seguimento (5 a 6 meses). O estudo que avaliou a troponina durante tratamento com antracíclico não encontrou diferença entre o grupo controle e o de intervenção (9). Sendo assim, permanece incerto se IECA, BB e BRA são úteis na prevenção primária da cardiotoxicidade por ocasionada antracíclicos (9-13).

## RESUMO DO ARTIGO

No presente artigo Avila et. al. avaliaram a eficácia do carvedilol na prevenção primária da cardiotoxicidade induzida por antraciclina (ANT) (14). Os autores randomizaram prospectivamente 192 pacientes com câncer de mama de *status* HER2 negativo e FEVE normal, submetidas a tratamento com ANT (240 mg/m<sup>2</sup>) para receber carvedilol ou placebo até a conclusão da quimioterapia. O protocolo padrão de quimioterapia consistiu em 4 ciclos de ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> e doxorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias (com uma dose cumulativa total de 240 mg/m<sup>2</sup>), seguidos por paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> semanal por 8 semanas. Os biomarcadores – troponina e peptídeo natriurético do tipo B e ecocardiograma foram obtidos antes do início da quimioterapia e a cada 3 e 6 semanas, até o término da quimioterapia em 6 meses. Carvedilol ou placebo foi administrado no primeiro dia de quimioterapia e titulado a cada 3 semanas até uma dose média tolerada de 18,5 mg/dia.

O desfecho primário foi a capacidade de prevenir uma redução  $\geq 10\%$  na FEVE ao final de 6 meses. Os desfechos secundários foram os efeitos do carvedilol

nos níveis de troponina I e peptídeo natriurético tipo B e na disfunção diastólica.

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;  $p = 0,057$ ). Estes dados sugerem um potencial benéfico.

## IMPLICAÇÕES

Considerando que o desfecho primário foi negativo, a nossa prática clínica deveria ser alterada? Os estudos prévios sobre este tema foram limitados, principalmente pelo tamanho da amostra. Este novo estudo representa

o maior ensaio randomizado e controlado com placebo sobre o uso de betabloqueadores para prevenção de cardiotoxicidade sob dosagem contemporânea de ANT. Ainda não existem estudos de longo prazo. No estudo de Avila et. al houve uma baixa incidência de disfunção ventricular sistólica e melhora nos níveis de troponina e na disfunção diastólica, sugerindo que a terapêutica com carvedilol pode ser promissora. Seriam importantes novos estudos randomizados e controlados com placebo, com grandes coortes e incluindo populações de alto risco, para estabelecer o real papel dos BB na prevenção primária da cardiotoxicidade dos quimioterápicos.

## CONCLUSÕES

Este é o maior estudo clínico sobre o uso de betabloqueadores para prevenção de cardiotoxicidade sob dosagem contemporânea de ANT. O carvedilol não teve impacto na incidência de redução precoce da FEVE. No entanto, o uso do carvedilol resultou em redução significativa dos níveis de troponina e da disfunção diastólica.

## REFERÊNCIAS

1. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:271-89.
2. Patnaik JL, Byers T, DiGiuseppe C, et al. 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* 2011;13:R64.
3. Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, et al. Cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure: part 1: definitions, pathophysiology, risk factors, and imaging. *Circ Heart Fail* 2016;9:e002661.
4. Plana JC, Galderizi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*.2014;27(9):911-39.
5. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J* 2013; 34:1102-11.
6. Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:938-45.
7. Hamo CE, Bloom MW. Cancer and heart failure: understanding the intersection. *Card Fail Rev* 2017;3:66-70.
8. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131:1981-8.
9. Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2355-62.
10. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol* 2013;167:2306-10.
11. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2258-62.
12. Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, et al. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: a prospective, parallel-group, randomized, controlled study with 36-month follow-up. *Am J Hematol* 2010;85:894-6.
13. Gulati G, Heck SL, Ree AH, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J* 2016;37:1671-80.
14. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR Jr., et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: the CECCY trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2281-90.