

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Faculdade de Farmácia
Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

Uso de dexrazoxano na prevenção de cardiotoxicidade induzida por antraciclinas no tratamento antineoplásico em população pediátrica: revisão sistemática

Camila Felix Fortis

Porto Alegre, janeiro de 2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Faculdade de Farmácia
Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

Uso de dexrazoxano na prevenção de cardiotoxicidade induzida por antraciclinas no tratamento antineoplásico em população pediátrica: revisão sistemática

Camila Felix Fortis

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Isabela Heineck

Co-orientadora: Dr^a. Mônica Vinhas de Souza

Porto Alegre, janeiro de 2018

RESUMO

Dexrazoxano (DRZ) é aprovado para reduzir o risco de cardiotoxicidade induzida por antraciclinas. Porém, não há consenso sobre seu benefício na população pediátrica. Esta revisão sistemática se propôs a avaliar as evidências existentes na literatura sobre o uso de dexrazoxano em pacientes pediátricos oncológicos na prevenção de cardiotoxicidade induzida por antraciclinas e outros possíveis efeitos sobre sua segurança. Foi realizada busca em cinco bases de dados por ensaios clínicos randomizados (ECR) e não randomizados (ECNR) que comparassem DRZ com placebo ou sem tratamento adicional na prevenção de cardiotoxicidade induzida por antraciclinas em pacientes pediátricos oncológicos. Foram identificadas treze publicações elegíveis referentes a cinco ECR e cinco ECNR. Dentre os artigos analisados, oito avaliaram presença de cardiomiopatia, nove apresentam dados referentes à toxicidade, cardiotoxicidade ou neoplasia maligna secundária e dez (dados de sete estudos) apresentam dados relativos à morbidade ou mortalidade. Encontrou-se diferença estatística significativa favorecendo o uso de DRZ na prevenção de cardiotoxicidade subclínica nos ensaios clínicos de maior tempo de *follow-up*, embora definições distintas para cardiotoxicidade tenham sido usadas. Não se observou vantagens de DRZ quanto à cardiotoxicidade clínica, visto que poucos eventos foram reportados. Não foi possível avaliar o impacto de dexrazoxano na qualidade de vida. Em relação à morbidade e mortalidade pelo tratamento, alguns estudos sugerem que há favorecimento do uso de DRZ previamente à dose de doxorubicina. Mortalidade geral e sobrevida livre de eventos não foram afetadas pelo uso de dexrazoxano na maioria dos estudos. Ainda que tenham sido encontrados resultados divergentes, o desenvolvimento de uma segunda neoplasia ou recidiva da doença e o uso de dexrazoxano não aparentam causalidade. O conjunto de evidências indica que DRZ exerce algum nível de cardioproteção na população pediátrica cujo tratamento envolva o uso de antraciclina, mas é importante prosseguir o acompanhamento desses pacientes para determinar os efeitos a longo prazo do uso de DRZ.

Palavras-chave: neoplasia pediátrica, antraciclina, cardiotoxicidade, dexrazoxano, cardioproteção.

ABSTRACT

Dexrazoxane (DRZ) is an approved drug for reducing the risk of anthracycline-induced cardiotoxicity. However, its benefits for the pediatric population are not clear. This systematic review evaluated the evidences of DRZ use in patients with childhood cancer and the prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity, and other possible effects regarding safety of its use. Five databases were searched for randomized controlled trials (RCTs) and nonrandomized studies (NRSs) that compared dexrazoxane to placebo or no cardioprotection among children. Thirteen publications from five RCTs and five NRSs were eligible. Among these, eight reported results regarding cardiomyopathy; nine reported toxicity, cardiotoxicity or second malignant neoplasms, and ten (data from seven studies) presented results about morbidity or mortality. DRZ was associated with a statistically significant risk reduction of subclinic cardiotoxicity in studies with long term follow-up, although the definition of cardiotoxicity was different among them. The advantages of DRZ on clinical cardiotoxicity could not be evaluated, since a small number of events were reported. No study reported quality of life as an outcome. Regarding cardiovascular morbidity and mortality, some studies favor DRZ use before doxorubicin administration. The mortality rate and event free survival were not affected by DRZ in most studies. Even though some results diverge, there is insufficient evidence to link the use of DRZ and development of second malignant neoplasm or relapse. Evidence indicates that DRZ brings some level of cardioprotection in pediatric population treating with anthracycline. However, it is important to continue long-term follow-up studies with this population to determine the effects of DRZ over time.

Keywords: childhood cancer. anthracycline. cardiotoxicity. dexrazoxane. cardioprotection.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura molecular das antraciclinas.....	12
Figura 2 – Produção de espécies reativas de oxigênio mediada por antraciclinas ..	13
Figura 3 – Metabolismo hidrolítico do dexrazoxano	15
Figura 4 – Fluxograma mostrando processo de seleção de estudos	22

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 – Pergunta estruturada para a análise das evidências (PICO)	18
Quadro 2 – Buscas sobre o uso dexrazoxano na população pediátrica para prevenção de cardiotoxicidade induzida por antraciclinas	21
Tabela 1 – Estudos incluídos na revisão	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
CI	Cardiopatía isquêmica
COG	<i>Children's Oncology Group</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
DFCI	<i>Dana–Farber Cancer Institute</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DOX	Doxorrubicina
DRZ	Dexrazoxano
EC	Ensaio clínico
ECR	Ensaio clínico randomizado
ECNR	Ensaio clínico não randomizado
EDTA	Ácido etilenodiamino tetracético
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ERO	Espécies reativas de oxigênio
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FE	Fração de ejeção
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
INCA	Instituto Nacional de Câncer
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
LVEF	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
NMS	Neoplasia maligna secundária
RNA	Ácido ribonucleico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
1.1. ANTRACICLINAS.....	12
1.2. DEXRAZOXANO	14
2. OBJETIVOS.....	17
3. REVISÃO SISTEMÁTICA.....	18
3.1. MÉTODOS	18
3.3. DISCUSSÃO	34
3.4. LIMITAÇÕES	39
3.5. CONCLUSÃO	40
REFERÊNCIAS	41
ANEXO A – Instrumento de extração de dados	46
ANEXO B – Fichas de extração de dados.....	48

1. INTRODUÇÃO

Antraciclina, como daunorrubicina, doxorubicina e epirubicina, são agentes comumente utilizadas em protocolos quimioterápicos. Em torno de 60% de sobreviventes de neoplasias malignas na infância apresentam histórico de exposição a antraciclina (EHRHARDT et al., 2016). Estas, entre outras indicações, são utilizadas na linha de tratamento das neoplasias mais frequentes em crianças, como leucemias, linfoma não-Hodgkin e linfoma de Hodgkin (INCA, 2016).

Leucemias são o tipo de câncer mais comum em menores de 15 anos (INCA, 2016). Leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma das principais formas de leucemia na infância, e possui prognóstico relativamente favorável (CHU & SARTORELLI, 2015). O progresso terapêutico levou a sobrevida de 40-50% para 70-80% em algumas décadas (INCA, 2008).

O tratamento de leucemias consiste em três fases: indução da remissão, consolidação e manutenção (BHOJWANI et al., 2009). O regime de indução de remissão geralmente inclui um glicocorticoide, vincristina e l-asparaginase em crianças ou uma antraciclina para adultos. Crianças com LLA de alto ou muito alto risco recebem quatro ou mais medicamentos (daunorrubicina, vincristina, glicocorticoide e l-asparaginase). A melhora dos regimes de quimioterapia e assistência resultou em taxas de remissão de aproximadamente 98% em crianças (LARSON, 2015). Pacientes em remissão são candidatos à terapia de consolidação, que comumente inclui doses altas de metotrexato com ou sem mercaptopurina, l-asparaginase em alta dose, ou uma combinação de dexametasona, vincristina, l-asparaginase e doxorubicina, seguida de tioguanina, citarabina e ciclofosfamida (LARSON, 2015). A terapia de manutenção pode diminuir a probabilidade de recidiva, com o uso de medicamentos da fase de consolidação.

Linfomas de Hodgkin são neoplasias de células B cujo tratamento atual depende do estágio da doença. O protocolo quimioterápico MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazona e prednisona) e, mais recentemente, o regime ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina e

dacarbazina) e o regime BEACOPP (bleomicina, etoposídeo, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona) demonstraram aumento progressivo das taxas de cura. ABVD se mostrou mais eficaz e menos tóxico do que MOPP. Um regime alternativo é Stanford V, que também inclui uso de doxorubicina, seguido de radioterapia. Os linfomas não-Hodgkin correspondem a um grupo heterogêneo de neoplasias cujo tratamento também inclui múltiplos quimioterápicos; um tratamento comum é o regime CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) (CHU & SARTORELLI, 2015).

Recentemente, houve grande melhora na sobrevida de pacientes pediátricos com neoplasia, se aproximando de 80% a taxa de sobrevida em cinco anos (ROBISON & HUDSON, 2014). Apesar dos importantes benefícios da terapia oncológica quanto ao aumento de sobrevida, deve-se atentar à morbidade relacionada ao tratamento. Cardiotoxicidade é considerado o efeito adverso mais grave decorrente do tratamento com quimioterápicos, e o terceiro efeito adverso decorrente do tratamento do câncer, precedido por complicações infecciosas e recidiva da própria doença (SANTOS et al., 2013). Dentre agentes quimioterápicos com potencial cardiotóxico, como ciclofosfamida, citarabina e cisplatina, a terapia com antraciclinas e a radioterapia são consideradas as causas mais comuns de complicações cardiovasculares (SANTOS et al., 2013; LIPSHULTZ et al., 2013).

Sobreviventes de câncer infantil apresentam risco até 15 vezes maior de desenvolver insuficiência cardíaca 30 anos após o diagnóstico, podendo apresentar cerca de oito vezes mais chances de desfecho fatal por complicações cardiovasculares (OEFFINGER et al., 2006; SANTOS et al., 2013). De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia, aproximadamente duas em cada três crianças apresentarão alguma complicação cardíaca e em torno de 40% poderão desenvolver alguma consequência várias décadas após o término do tratamento (SANTOS et al., 2013; ARMENIAN et al., 2015).

São descritas três formas de cardiotoxicidade induzida por antraciclinas: aguda, subaguda e crônica (precoce e tardia) (SANTOS et al.,

2013). A forma mais comum é a cardiomiopatia crônica, sendo que a forma precoce ocorre dentro de um ano após o tratamento com antraciclina e a forma tardia pode se desenvolver anos ou décadas após o tratamento (ZAMORANO et al., 2016).

Dexrazoxano tem sido usado como uma das estratégias para prevenir anormalidades na função cardíaca relacionadas ao uso de antraciclina, sendo cada vez mais investigado. Outras estratégias incluem utilização de carvedilol, coenzima Q10, N-acetilcisteína e formulações lipossomais de antraciclina (VAN DALEN et al., 2011).

Ensaios clínicos em adultos apontam benefício de que dexrazoxano poderia diminuir o dano cardíaco causado por antraciclina (VAN DALEN et al., 2011). Todavia, há suspeita de que o medicamento reduza a eficácia antitumoral do tratamento e possa aumentar a incidência de neoplasias secundárias (TEBBI et al., 2007; VAN DALEN et al., 2011).

Ainda não há consenso sobre o real benefício de dexrazoxano como cardioprotetor e é na população pediátrica sob tratamento antineoplásico com antraciclina que este medicamento é mais frequentemente utilizado. Dúvidas sobre sua eficácia como protetor do miocárdio e segurança no seu uso – tanto por aumento de segundas neoplasias quanto por interferência do tratamento antineoplásico – surgem pela necessidade de se minimizar efeitos adversos das antraciclina. Considerando-se o exposto acima, esta revisão propõe-se a avaliar as evidências existentes na literatura sobre o uso de dexrazoxano em pacientes pediátricos oncológicos na prevenção de cardiotoxicidade induzida por antraciclina e outros possíveis efeitos sobre sua segurança.

1.1. ANTRACICLINAS

Antraciclina são derivados quinônicos amplamente utilizados como agentes antitumorais, tendo como alvos centrais o DNA e as enzimas topoisomerase. Estes medicamentos possuem um anel tetracíclico em sua estrutura, ligado ao açúcar daunosamina (CHABNER et al., 2011) (**Figura 1**).

Seu principal mecanismo de ação é a inativação da topoisomerase II (CHABNER et al., 2011). Antraciclina atuam estabilizando os complexos formados entre DNA e topoisomerase II, o que impede que a enzima religue os fragmentos de DNA. Assim, a replicação e o reparo do material genético são inibidos, com consequente indução de apoptose (CHABNER et al., 2011). Outro motivo de morte celular é por ligação ao DNA. Devido à afinidade do grupo amido do fármaco pelos fosfatos do DNA, sua replicação e a transcrição de RNA são comprometidas, alterando a síntese proteica (CAMACHO & ESCUDERO, 2006; CHABNER et al., 2011).

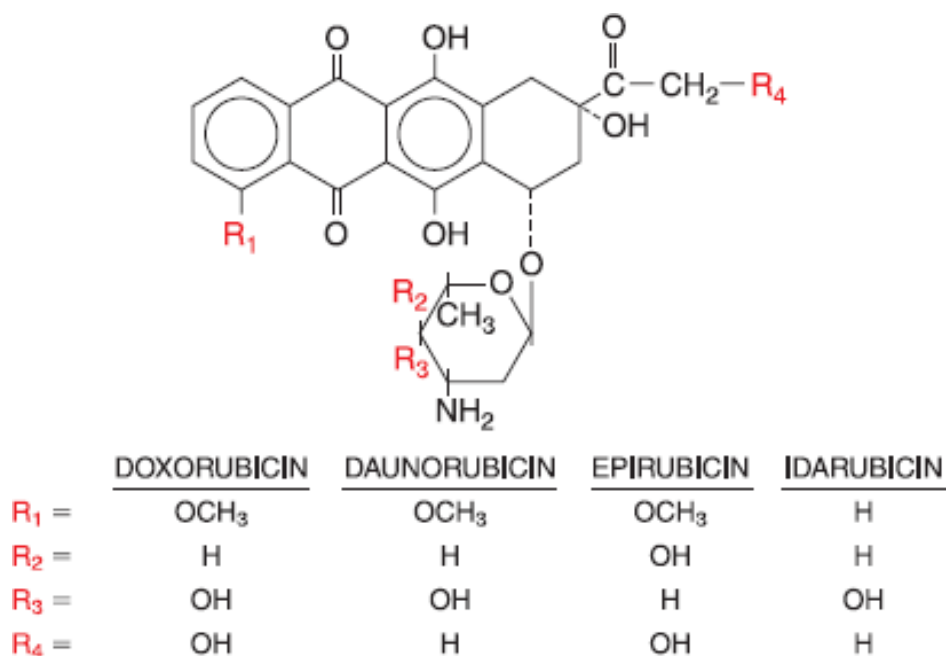


Figura 1. Estrutura molecular das antraciclina. Fonte: Chabner et al, 2011.

Embora não seja completamente elucidado, acredita-se que o mecanismo antitumoral é diferente daquele causador de cardiotoxicidade. Os danos causados aos cardiomiócitos não resultam da inibição da síntese de DNA, mas da interação das moléculas de antraciclina com o ferro (XU et al., 2005). A formação de complexos ferro-antraciclina podem gerar espécies reativas de oxigênio (ERO) que clivam DNA e provocam peroxidação de lipídios (XU et al., 2005). O estresse oxidativo induzido por antraciclina alcança níveis até 10 vezes maiores no coração do que em outros órgãos, sendo considerado o mecanismo primário pelo qual esta classe de medicamentos induz cardiotoxicidade, que é dose-dependente (TORRES & SIMIC, 2012).

O fármaco antracíclico é capaz de sofrer redução monoelétrica na presença de agentes redutores como enzimas citocromo P450 redutases e NADH desidrogenase (XU et al., 2005; TOKARSKA-SCHLATTNER et al., 2006). Esta reação é acompanhada da formação de um radical semiquinona procedente do grupo quinona da estrutura do antraceno do composto. Quando a quinona é regenerada, há formação de um radical superóxido, podendo reduzir Fe(III) a Fe(II) (**Figura 2**). Na presença da enzima superóxido desmutase, ocorre formação de peróxido de hidrogênio, o qual leva a reações subsequentes com Fe(II), resultando em radicais hidroxila com consequente toxicidade celular (TORRES & SIMIC, 2012; RAO, 2013). O ciclo redox é mantido pela contínua redução e subsequente regeneração da quinona da antraciclina.

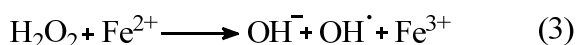
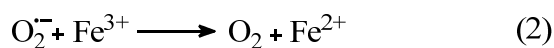
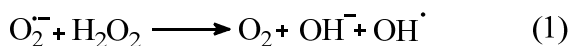


Figura 2. Produção de espécies reativas de oxigênio mediada por antraciclina. Fonte: adaptado de Torres & Simic, 2012.

Também provocado pelo estresse oxidativo, a formação de complexos 1:1, 2:1 ou 3:1 Fe(III)-antraciclina contribui para disfunção mitocondrial devido à alta afinidade pelo lipídio cardiolipina presente na membrana (TORRES &

SIMIC, 2012). Outros mecanismos que podem estar envolvidos na indução de cardiomiopatia envolvem indução de morte celular, diminuição de reparo por inibição de células progenitoras cardíacas e interferência na homeostasia do cálcio (KALIL FILHO et al., 2011; TORRES & SIMIC, 2012).

Antraciclina são classificadas como agentes cardiotoxícos tipo I, com efeitos potencialmente irreversíveis (ZAMORANO et al., 2016). Por serem fármacos com toxicidade dose-dependente, altas doses de antraciclina são fatores de risco para desenvolvimento de cardiotoxicidade. Na pediatria, a dose cumulativa prevista como limite onde começa a haver cardiotoxicidade é de aproximadamente 250 mg/m², de forma a minimizar riscos conservando o efeito antitumoral (SORENSEN et al., 2003). Doses maiores do que 450-500 mg/m² podem aumentar o risco de forma importante (STEINHERZ & STEINHERZ, 1991).

1.2. DEXRAZOXANO

Originalmente desenvolvido como quimioterápico, dexrazoxano é uma bisdioxipiperazina e um derivado cíclico do ácido etilenodiamino tetracético (EDTA) que age como pró-fármaco (SWAIN & VICI, 2004; RAO, 2013). Dexrazoxano (nome químico pela IUPAC: 4-[(2S)-2-(3,5-dioxopiperazin-1-yl)propyl]piperazine-2,6-dione) é o enantiômero S(+) do razoxano (SWEETMAN, 2009). Presume-se que seu mecanismo de cardioproteção envolva a quelação de íons ferro, diminuindo a formação de ERO pelas antraciclina (XU et al., 2005).

Seus metabólitos primários se convertem ao metabólito de anel aberto para ativação da molécula de dexrazoxano por ação de duas hidrolases, DH-Pase (EC 3.5.2.2) e DHOase (EC 3.5.2.3), que agem sequencialmente (**Figura 3**). Após hidrólise, a molécula torna-se um agente quelante. Sua atividade se deve ao metabólito de anel aberto ADR-925 (*N,N'*-[(1S)-1-methyl-1,2-ethanediy]-bis[(*N*-(2-amino-2-oxoethyl)]glycine) (SCHROEDER & HASINOFF, 2005). Além de se ligar ao ferro livre nos miócitos, desloca

rapidamente o ferro da molécula de antraciclina, sugerindo uma maior afinidade ao ferro (SCHROEDER & HASINOFF, 2005; RAO, 2013).

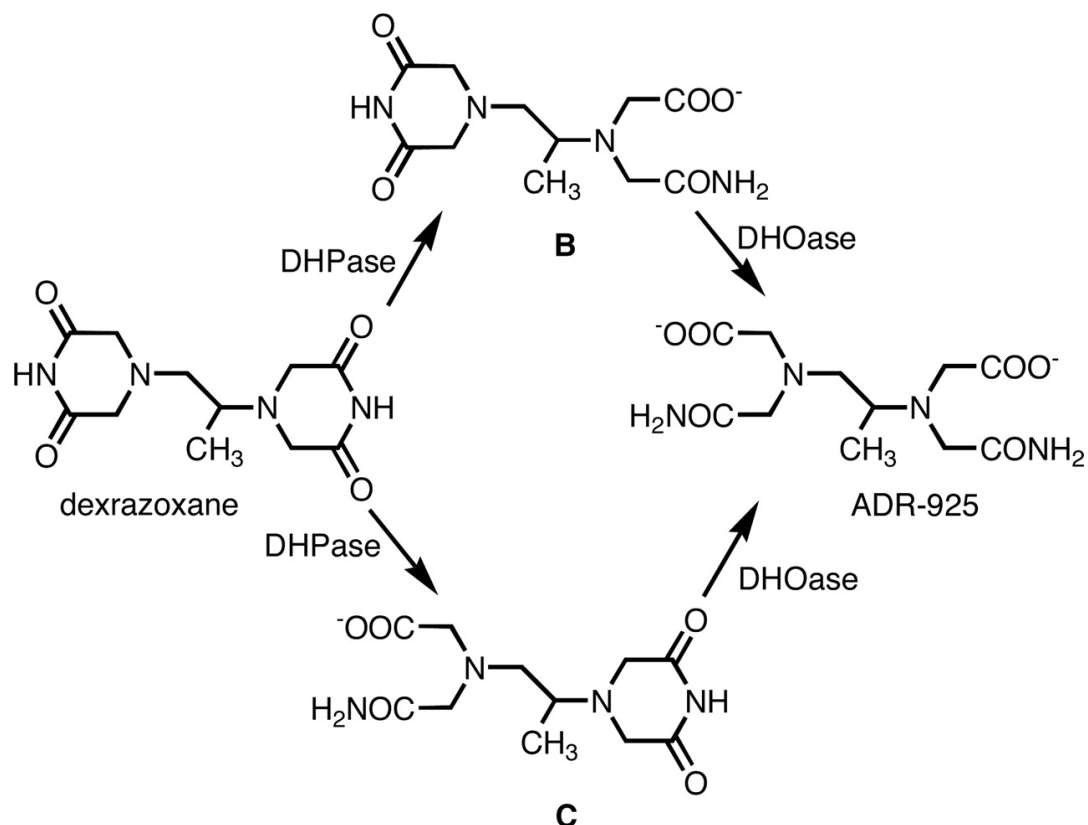


Figura 3. Metabolismo hidrolítico do dexrazoxano. Abreviações: **B**, *N*-(2-amino-2-oxoethyl)-*N*-[(1*S*)-2-(3,5-dioxo-1-piperaziny)-1-methylethyl]glycine; **C**, *N*-(2-amino-2-oxoethyl)-*N*-[(2*S*)-2-(3,5-dioxo-1-piperaziny)propyl]glycine; DHPase, dihidropirimidina amidohidrolase (dihidropirimidinase); DHOase, dihidroorotase; ADR-925, *N,N*-[(1*S*)-1-methyl-1,2-ethanediy]bis[(*N*-(2-amino-2-oxoethyl))]glycine. Fonte: Schroeder & Hasinoff, 2005.

O efeito quelante da molécula parece não ser o único mecanismo pelo qual dexrazoxano exerce o possível efeito de cardioproteção. Dexrazoxano é também descrito como um inibidor de topoisomerase II β (RAO, 2013; HERMAN et al., 2014).

A dosagem recomendada de dexrazoxano para doxorrubicina é na proporção 10:1, administrada por infusão intravenosa durante 15 minutos, meia hora antes da administração da antraciclina (Zinecard[®]). A farmacocinética do dexrazoxano é descrita pelo modelo de dois compartimentos, com eliminação de primeira ordem. Sua meia-vida é de 2,5 horas, e *clearance* de 7,88 L/h/m² ao utilizar 50 mg/m² de doxorrubicina e 500

mg/m² de dexrazoxano. O volume de distribuição em crianças é de 0,96 L/kg. A via de eliminação mais importante é urinária (SWEETMAN, 2009; BRIER et al., 2011). É descrito que o medicamento pode acentuar a mielossupressão ocasionada por antineoplásicos (SWEETMAN, 2009).

Dexrazoxano foi aprovado pelo FDA em 1995, indicado para redução da incidência e severidade de cardiomiopatia associada à administração de doxorubicina em mulheres com câncer de mama metastático que tenham recebido dose cumulativa de doxorubicina de 300 mg/m² (Zinecard®). Também é aprovado para manejo de extravasamento de antraciclina (SWEETMAN, 2009). Uma diretriz de 2008 da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), referente ao uso de agentes que diminuam a toxicidade da quimioterapia ou radioterapia frisa que não há evidências para recomendar o uso de dexrazoxano no tratamento de neoplasias pediátricas (HENSLEY et al., 2009). No Brasil, é aprovado para uso adulto e pediátrico (Cardioxane®). Contudo, revisão recente da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) rejeitou sua aprovação para incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS) (CONITEC, 2016). Na Europa, a *European Medicines Agency* (EMA) havia aprovado o uso de dexrazoxano apenas em adultos até este ano (EMA, 2011; EMA, 2017).

2. OBJETIVOS

Considerando-se que dexrazoxano é um agente quelante com o potencial de exercer efeito cardioprotetor contra efeitos adversos do tratamento com antraciclinas e que não há consenso sobre seus benefícios, o objetivo principal deste trabalho é:

Avaliar as evidências existentes na literatura sobre a efetividade do uso de dexrazoxano em pacientes pediátricos oncológicos na prevenção de cardiotoxicidade induzida por antraciclinas (incluindo a prevenção ou redução de eventos cardiovasculares, insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia, arritmia).

Como objetivos secundários estão:

- A) Avaliar as evidências existentes sobre o uso de dexrazoxano em pacientes pediátricos oncológicos sobre a qualidade de vida, morbidade ou mortalidade relacionadas ao tratamento.
- B) Avaliar as evidências existentes sobre o uso de dexrazoxano em pacientes pediátricos oncológicos sobre a mortalidade em geral.
- C) Avaliar as evidências existentes sobre o uso de dexrazoxano em pacientes pediátricos oncológicos sobre morbidade não cardiológica.
- D) Avaliar as evidências existentes sobre o uso de dexrazoxano em pacientes pediátricos oncológicos sobre recidiva de neoplasia e ocorrência de neoplasia maligna secundária.
- E) Avaliar as evidências existentes sobre a segurança do uso de dexrazoxano em pacientes pediátricos oncológicos.

3. REVISÃO SISTEMÁTICA

3.1. MÉTODOS

Formulou-se a questão de pesquisa de acordo com o acrônimo PICO (**Quadro 1**). Sequencialmente, foi realizada busca por artigos elegíveis em cinco bases de dados: MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online /PubMed*), EMBASE (Elsevier), CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials The Cochrane Library*), LILACS (Literatura científica e técnica da América Latina e Caribe/BVS – Biblioteca Virtual em Saúde) e CRD (*Centre for Reviews and Dissemination – University of York*).

Quadro 1. Pergunta estruturada para a análise das evidências (PICO)

População	Pacientes pediátricos oncológicos submetidos a tratamento com medicamentos do grupo das antraciclina
Intervenção	Dexrazoxano
Comparação	Placebo ou sem tratamento adicional
Desfechos	De maior interesse: Prevenção ou redução de eventos cardiovasculares [#] , insuficiência cardíaca*, insuficiência cardíaca congestiva*, cardiomiopatia*, arritmia*, qualidade de vida (EuroQol, SF36), morbidade ou mortalidade relacionada à cardiotoxicidade induzida por medicamento do grupo das antraciclina. De menor interesse: Recidiva de neoplasia, ocorrência de nova neoplasia.
Tipos de estudos	Ensaio clínico randomizado (com ≥10 pacientes), ensaio clínico controlado não-randomizado (com ≥10 pacientes), revisões sistemáticas, metanálises. Obs.: Se <5 estudos preenchendo critérios acima identificados, incluir estudos com menor poder: ensaio clínico não controlado e séries de casos contemporâneas (prospectivas)— desde que com amostra >10 pacientes.

[#] Eventos cardiovasculares definidos como cardiopatia isquêmica (CI), insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), internação por ICC ou CI - isoladamente ou somados.

* Segundo definição da *American Heart Association*.

Definiu-se para a busca o interesse por ensaios clínicos e revisões sistemáticas (com ou sem metanálise), sem restrição de datas. Nas estratégias de busca definidas, se procurou garantir que se resgatasse todos os estudos relevantes:

- Pubmed/MEDLINE: dexrazoxane[Title/Abstract] AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb]) AND "humans"[MeSH Terms])
- LILACS: busca por “dexrazoxane”
- Cochrane Library CENTRAL: busca por “dexrazoxane”
- EMBASE: 'dexrazoxane':ab,ti AND 'human'/de AND ('clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'meta analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim
- CRD: busca por “dexrazoxane”

Após a busca nas bases de dados, as duplicatas foram descartadas e foi feita a triagem inicial dos artigos, a partir da leitura do título e resumo. Aqueles incluídos nesta fase tiveram seu texto completo avaliado. Os dados destes foram extraídos utilizando-se uma ficha de extração de dados padronizada (**Anexo A**). Estudos publicados em outras línguas que não inglês, espanhol, alemão e português foram excluídos. Além das buscas nas bases de dados selecionadas, foram avaliadas ainda as referências dos selecionados ao final na busca por algum trabalho relevante que não houvesse sido selecionado até então.

A partir da fase de busca nas bases de dados até aquela da extração final de dados, dois pesquisadores trabalharam de forma independente. Os achados foram discutidos em conjunto pelos dois quando havia alguma divergência sobre inclusão ou não de algum artigo (consequentemente os dados daí advindos). Após, procedeu-se a síntese dos dados obtidos nos artigos por fim incluídos.

3.2. RESULTADOS

Um total de 340 estudos foram identificados nas bases de dados. Os resultados por base de dados estão detalhados no **Quadro 2**. A partir da leitura das referências encontradas, agregou-se dois estudos mencionados por estas para análise (WEXLER et al., 1996; SCHWARTZ et al., 2009).

Após excluídas duplicatas e feita a triagem por análise de títulos/resumos, 31 artigos em texto completo foram avaliados (**Figura 4**). Treze artigos referentes a 10 estudos foram incluídos na revisão, sendo cinco deles ensaios clínicos randomizados e cinco ensaios clínicos não-randomizados (**Tabela 1**).

Dentre os artigos analisados (**Anexo B**), oito avaliaram presença de cardiomiopatia (WEXLER et al., 1996; LIPSHULTZ et al., 2004, 2010, ELBL et al., 2005, 2006; PAIVA et al., 2005; MATOS NETO et al., 2006; ASSELIN et al., 2016); nove apresentam dados referentes à toxicidade, cardiotoxicidade ou neoplasia maligna secundária (WEXLER et al., 1996; LIPSHULTZ et al., 2004; ELBL et al., 2005, 2006; SCHWARTZ et al., 2009; SILVERMAN et al., 2010; CHOI et al., 2010; TEBBI et al., 2012; ASSELIN et al., 2016) e dez (dados de sete estudos), apresentam dados relativos à morbidade ou mortalidade (WEXLER et al., 1996; LIPSHULTZ et al., 2004, 2010; ELBL et al., 2005; SCHWARTZ et al., 2009; SILVERMAN et al., 2010; CHOI et al., 2010; TEBBI et al., 2012; CHOW et al., 2015; ASSELIN et al., 2016). Dos estudos incluídos, todos utilizaram doxorrubicina, com exceção de um no qual pacientes receberam doxorrubicina ou daunorrubicina (ELBL et al., 2005).

Quadro 2. Buscas sobre o uso dexrazoxano na população pediátrica para prevenção de cardiotoxicidade induzida por antraciclinas.

Base de dados	Estratégia	Localizados	Selecionados
MEDLINE (Pubmed)	dexrazoxane[Title/Abstract] AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb]) AND "humans"[MeSH Terms])	214	Incluídos: 11 Motivos das exclusões: estudos pré-clínicos, estudos com população diferente da de interesse, delineamentos diversos daqueles de interesse.
EMBASE	'dexrazoxane':ab,ti AND 'human'/de AND ('clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'meta analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	48	Incluídos: 0 Motivos das exclusões: estudos pré-clínicos, estudos com indicação terapêutica diferente da de interesse, estudos com população diferente da de interesse, delineamentos diversos.
Cochrane Library (CENTRAL)	"dexrazoxane" in Title, Abstract, Keywords	68	Incluídos: 0 Motivos das exclusões: duplicatas, delineamentos diversos daqueles de interesse.
LILACS	dexrazoxane	5	Incluídos: 0 Motivos das exclusões: Duplicatas; delineamentos diversos daqueles de interesse; estudos que não abordava tema de interesse.
CRD (Centre for Reviews and Dissemination)	dexrazoxane	5	Incluídos: 0 Motivos das exclusões: duplicatas, estudos que não abordavam o tema ou população de interesse.

* Como descrito, a estratégia de busca para o EMBASE excluiu estudos presentes na base de dados Pubmed. Sem esta exclusão pré-definida, haveria 155 artigos em comum com o Pubmed.

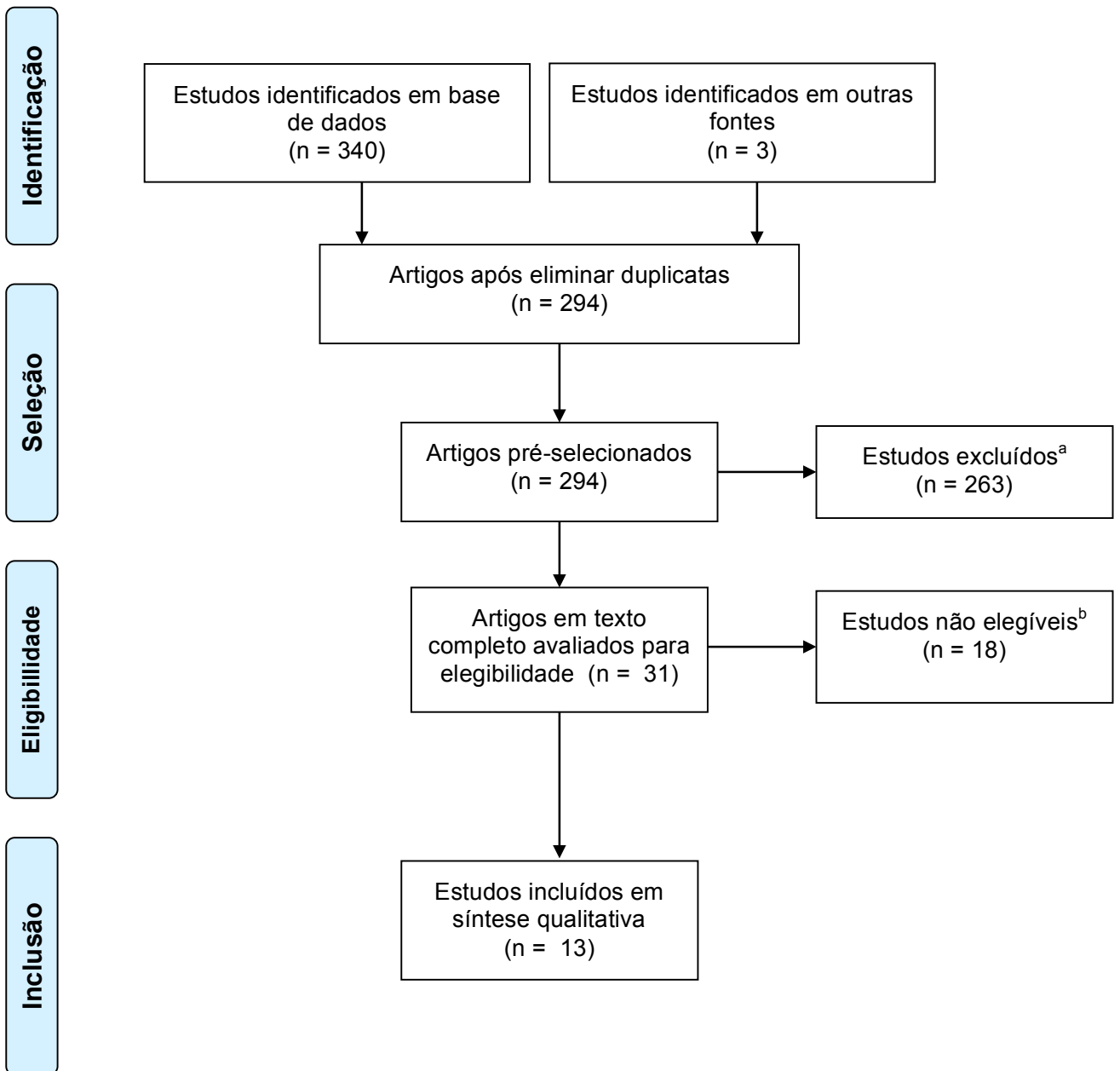


Figura 4. Fluxograma mostrando processo de seleção de estudos.

^a Exclusão após análise de títulos/resumos.

^b Para análises de elegibilidade, verificar Anexo B.

Tabela 1. Estudos incluídos na revisão.

Estudo	Base de dados	Grupos Intervenção-Comparador	Desfechos avaliados	Resultados principais
<p>DFCI P95-01 Lipshultz et al. (2004)</p> <p>ECR</p> <p>205 pacientes</p> <p>Tempo de seguimento médio = 2,7 anos</p>	CENTRAL, Pubmed	<p>Grupo DOX (dose cumulativa média 300 mg/m²) (n = 100)</p> <p>Grupo DOX (dose cumulativa média 300 mg/m²) + DRZ (10:1) (n = 105)</p>	<p>Medida dos níveis de troponina T cardíaca</p> <p>Função cardíaca analisada por ecocardiograma</p> <p>Sobrevida livre de eventos</p>	<p>Níveis elevados de troponina T: DOX (n=76) 50% vs. DOX + DRZ (n=82) 21%, P<0,001)</p> <p>Níveis extremamente elevados de troponina T: DOX 32% vs. DOX + DRZ 10%, P<0,001</p> <p>Não houve diferença significativa entre os grupos.</p> <p>Em 2,5 anos = 83% em ambos os grupos (P=0,87).</p>
<p>DFCI P95-01 Lipshultz et al. (2010)</p> <p>ECR</p> <p>205 pacientes</p> <p>Tempo de seguimento médio = 8,7 anos (1,3-12,1)</p>	CENTRAL, Pubmed	<p>Grupo DOX (dose cumulativa média 300 mg/m²) (n = 100)</p> <p>Grupo DOX (dose cumulativa média 300 mg/m²) + DRZ (10:1) (n = 105)</p>	<p>Anormalidades na estrutura ventricular esquerda e função expressas em Z-scores.</p>	<p>Fração de encurtamento do ventrículo esquerdo (FEVE) após finalização do tratamento com DOX: Z-score médio foi reduzido significativamente em ambos os grupos.</p> <p>FEVE em 5 anos: Z-score médio no grupo DOX +DRZ não diferiu daquele de crianças saudáveis. No grupo tratado apenas com DOX continuou reduzido significativamente. A diferença entre os grupos DOX e DOX+DRZ não foi significativa (-0,41, 95% IC -1, 07 a 0,26).</p> <p>Dimensão diastólica final: Z-score médio se equiparou a de crianças saudáveis e não mostrou diferença entre os grupos DOX e DOX+DRZ no final do follow-up</p>

				<p>Dimensão sistólica final: grupo DOX+DRZ - próxima a zero. Grupo DOX - significativamente maior que zero.</p> <p>Relação espessura-dimensão diastólica final: no grupo DOX+DRZ - próxima de zero na maior parte do período de follow-up, porém, reduziu significativamente comparado à zero após 5 anos. No grupo DOX, o parâmetro reduziu progressivamente e foi significativamente menor que zero após 2 anos. A diferença entre-grupos foi significativa nos anos 3-5.</p> <p>Sobrevida livre de eventos: não diferiu entre os grupos (77% vs. 76%) (P,99)</p>
<p>DFCI P95-01 Silverman et al. (2010)</p> <p>ECR</p> <p>205 pacientes</p> <p>Tempo de seguimento médio = 8,6 anos</p>	Pubmed	<p>Grupo DOX (dose cumulativa média 300 mg/m²) (n = 100)</p> <p>Grupo DOX (dose cumulativa média 300 mg/m²) + DRZ (10:1) (n = 105)</p>	<p>Sobrevida livre de eventos</p> <p>Neoplasia maligna secundária</p> <p>Sobrevida livre de eventos</p> <p>Sobrevida geral</p>	<p>Não foram observados casos de neoplasia maligna secundária.</p> <p>Não houve diferença entre os grupos tratados com ou sem dexrazoxano em relação à sobrevida livre de eventos (P = 0,81) e sobrevida geral (P = 0,66) em dez anos.</p>
<p>COG P9425 Schwartz et al. (2009)</p> <p>ECR</p> <p>216 pacientes</p> <p>Tempo de seguimento</p>	Outros (referências)	<p>Grupo DOX (dose cumulativa 180-300 mg/m²) (n = 107)</p> <p>Grupo DOX (dose cumulativa 180-300 mg/m²) + DRZ 10:1 (n = 109)</p>	<p>Neoplasia maligna secundária</p> <p>Toxicidade</p>	<p>Grupo DOX + DRZ = 3 casos (incidência = 2,8%) Grupo DOX = 1 caso (incidência = 0,9%).</p> <p>Grupo DOX + DRZ - maior toxicidade hematológica, associado a maior risco de infecção e sepse. Maior frequência de</p>

<p>médio = 5,2 anos</p>				<p>toxicidade pulmonar aguda grau 3/4 ($P = 0,005$)</p> <p>O uso de DRZ não afetou a sobrevida livre de eventos em 5 anos.</p>
<p>COG P9404 Asselin et al. (2016)</p> <p>ECR</p> <p>537 pacientes</p> <p>Tempo de seguimento médio = 9,1 anos</p>	<p>CENTRAL, Pubmed</p>	<p>Grupo DOX (dose cumulativa 360 mg/m²) (n = 264)</p> <p>Grupo DOX (dose cumulativa 360 mg/m²) + DRZ 10:1 (n = 273)</p>	<p>Sobrevida livre de eventos</p> <p>Função sistólica do ventrículo esquerdo, parâmetros expressos em Z-score.</p> <p>Níveis de troponina T cardíaca (Considerando os níveis de troponina mais elevados obtidos de cada paciente após tratamento)</p> <p>Toxicidade</p> <p>Neoplasia maligna secundária</p>	<p>Após 3 anos, fração de encurtamento, espessura da parede no ventrículo esquerdo e relação espessura-dimensão foram mais agravados no grupo DOX comparado ao grupo DOX+DRZ ($P = 0,005$; $P = 0,01$ e $P = 0,006$, respectivamente).</p> <p>Mais pacientes do grupo DOX obtiveram concentrações elevadas de troponina (10 [8,8%] de 114 pacientes vs. três [2,4%] de 125 pacientes do grupo DOX + DRZ; $P = 0,04$).</p> <p>As frequências de toxicidade severa (grau 3 e 4) hematológica, infecção, eventos no SNC e morte por toxicidade foram similares entre os grupos (P variou entre 0,26 e 0,64)</p> <p>Taxa de incidência cumulativa de 5 anos: grupo DOX = 0,8%±0,5; grupo DOX + DRZ = 0,7%±0,5 ($P=0,17$). Em 10 anos, os resultados foram de 1,2%±0,7 e 1,8%±0,9, respectivamente.</p>

			Sobrevida livre de eventos e sobrevida geral	Não houve diferenças, em 10 anos, entre os grupos ($P = 0,9$).
COG P9426 Tebbi et al. (2012) ECR 255 pacientes Tempo de seguimento médio = 7,5 anos	CENTRAL, Pubmed	Grupo DRZ (protocolo com DOX 25 mg/m ² IV; DRZ 10:1) (n = 127) Grupo sem DRZ (protocolo com DOX 25 mg/m ² IV) (n = 128)	Sobrevida livre de eventos Sobrevida geral Neoplasia maligna secundária (SMN)	Não houve diferença entre os grupos tratados em relação à sobrevida livre de eventos ($P = 0,70$) e sobrevida geral ($P = 0,99$) em 7,5 anos. Quatro das cinco SMN reportadas no estudo ocorreram no grupo que utilizou DRZ.
COG P9425, P9404, P9426 Chow et al. (2015) ECR 1008 pacientes Tempo de seguimento médio = 12,6 anos	CENTRAL, Pubmed	Grupo DOX (dose cumulativa 100-360 mg/m ²) + dexrazoxano 10:1 (n = 507) Grupo DOX (dose cumulativa 100-360 mg/m ²) sem DRZ (n = 501)	Mortalidade geral	Mortalidade geral não variou entre os grupos (12,8% com dexrazoxano em 10 anos vs 12,2%; hazard ratio [HR], 1,03; 95% CI, 0,73 a 1,45).
Wexler et al. (1996) ECR 38 pacientes Tempo de seguimento médio = 39 meses	Outros (referências)	Grupo quimioterapia (DOX dose cumulativa média 310 mg/m ²) (n=18) Grupo quimioterapia + ICRF-187 (DOX dose cumulativa média 410 mg/m ² + DRZ 20:1)	Cardiotoxicidade avaliada por mudanças na LVEF: Redução de LVEF < 45%, diminuição > 20% comparado ao valor basal ou evidência clínica de insuficiência cardíaca congestiva.	Média de diminuição da LVEF após dose cumulativa de DOX: grupo controle: 2,7% grupo DRZ/ICRF-187: 1,0% ($P = 0,02$) Grupo controle desenvolveu cardiotoxicidade significativamente mais cedo do que o grupo ICRF-187 ($P < 0,01$). A

		(n=20)		<p>proporção cumulativa de pacientes que desenvolveram cardiotoxicidade após 210, 360 e 410 mg/m² de doxorubicina foi de cinco, sete e 10 de 15 do grupo controle, comparado a zero, dois e quarto de 18 do grupo que recebeu ICRF-187 (dexrazoxano). Relatou-se um episódio de insuficiência cardíaca congestiva no grupo controle.</p> <p>Similar entre os grupos ($P = 0,92$), com média de 17 meses em ambos os grupos. Todos os eventos foram recidivas/progressões.</p>
<p>Elbl et al. (2005)</p> <p>ECNR</p> <p>75 pacientes</p> <p>Tempo de seguimento médio = 8 anos</p>	Pubmed	<p>Grupo antraciclina (DOX ou daunorrubicina, dose cumulativa média 240 mg/m²) + DRZ (20:1) (n = 53)</p> <p>Grupo antraciclina (DOX ou daunorrubicina, dose cumulativa média 240 mg/m²) sem DRZ (n = 22)</p>	<p>Sobrevida livre de eventos</p> <p>Cardiotoxicidade clínica</p> <p>Cardiotoxicidade subclínica diagnosticada com base em mudanças na fração de encurtamento (FS): FS<30% e/ou decaimento progressivo em FS>10%.</p> <p>Preditores de morbidade e mortalidade utilizando ecocardiografia sob estresse: Fração de ejeção (EF) e Índice cardíaco (CI).</p>	<p>Sinais clínicos de cardiotoxicidade não foram diagnosticados.</p> <p>O mesmo número de pacientes apresentou decaimento patológico da FS, mas a análise estatística exibiu diferença inter-grupo (19% vs. 41%; $P < 0,05$)</p> <p>Resultados basais de EF e CI no grupo DRZ foram significativamente maiores, porém, EF no exercício e incrementos de EF não foram diferentes entre os grupos. Também não houve diferenças no CI.</p>

<p>Paiva et al. (2005)</p> <p>ECNR</p> <p>58 pacientes</p> <p>Tempo de seguimento médio = 0</p>	<p>Pubmed</p>	<p>Grupo I (controle, sem tratamento) (n = 21)</p> <p>Grupo II (DOX, dose cumulativa média 348±18 mg/m²) (n = 19)</p> <p>Grupo III (DOX, dose cumulativa média 396,5±55 mg/m² + DRZ 10:1) (n = 18)</p>	<p>Função sistólica do ventrículo esquerdo</p> <p>Disfunção diastólica: presença de dois ou mais índices anormais.</p>	<p>Houve aumento do Estresse Sistólico da Parede Posterior do ventrículo esquerdo e diminuição da velocidade de encurtamento circunferencial da fibra miocárdica. Porém, não foi demonstrado efeito cardioprotetor pelo DRZ pela avaliação da função miocárdica considerando fração de encurtamento e fração de ejeção. Não houve diferença significativa entre os grupos nas variáveis diastólicas.</p>
<p>Elbl et al. (2006)</p> <p>ECNR</p> <p>108 pacientes</p> <p>Tempo de seguimento médio = 7 anos</p>	<p>Pubmed</p>	<p>Grupo antraciclina (DOX ou daunorrubicina, dose cumulativa média 240 mg/m²) + DRZ (20:1) (n = 68)</p> <p>Grupo antraciclina (DOX ou daunorrubicina, dose cumulativa média 240 mg/m²) sem DRZ (n = 40)</p>	<p>Cardiotoxicidade clínica</p> <p>Cardiotoxicidade subclínica: diagnosticada com base em mudanças na fração de encurtamento (FS) e fração de ejeção (EF). FS < 30% e/ou EF < 55%, patológico; FS 30-34% e/ou EF 55-59%, limítrofe; FS >34% e/ou EF > 59%, fisiológico.</p>	<p>Cardiotoxicidade clínica associada com evidência de cardiomiopatia (com presença de ICC e confirmada por ecocardiograma) foi diagnosticada em um paciente do grupo sem DRZ.</p> <p>FS: 35% dos pacientes do grupo sem DRZ obtiveram valores patológicos ou limítrofes, comparado a 23% em pacientes com cardioproteção (p<0,01)</p> <p>EF: 6% dos pacientes do grupo com DRZ obtiveram valores limítrofes de EF, enquanto 15% dos pacientes do grupo sem dexrazoxano obtiveram valores limítrofes e 10% foram diagnosticados com diminuição patológica da EF. A diferença entre os grupos foi significativa (p<0,01).</p>
<p>de Matos Neto et al. (2006)</p>	<p>LILACS, Pubmed</p>	<p>Grupo I DOX (dose cumulativa média 345,19 mg/m²) (sem</p>	<p>Função sistólica do ventrículo esquerdo avaliada pelo Percentual</p>	<p>Diferença não significativa: grupo I (sem DRZ) 18,92% e grupo II (com DRZ) 11,1%, p= 0,248</p>

<p>ECNR</p> <p>55 pacientes</p> <p>Tempo de seguimento médio = Seis ciclos, com intervalos, em média, de três semanas</p>		<p>DRZ) (n = 37)</p> <p>Grupo II DOX (dose cumulativa média 405,17 mg/m²) (com DRZ 20:1) (n = 18)</p>	<p>de encurtamento (PE, %)</p>	<p>Nenhum dos dois grupos apresentou alteração significativa da média dos valores da %PE ao longo do tempo, em todas as avaliações.</p>
<p>Choi et al. (2010)</p> <p>ECNR</p> <p>89 pacientes</p> <p>Tempo de seguimento médio = 5 anos</p>	<p>CENTRAL, Pubmed</p>	<p>Grupo controle (DOX dose cumulativa média 294 mg/m²) (n = 42)</p> <p>Grupo DOX (dose cumulativa média 290 mg/m²) + DRZ (10:1) (n = 47)</p>	<p>Cardiotoxicidade avaliada por aumento do diâmetro do ventrículo esquerdo ou diminuição da fração de encurtamento.</p> <p>Cardiotoxicidade clínica: presença de sintomas de insuficiência cardíaca.</p> <p>Sobrevida livre de eventos cardíacos</p>	<p>Cardiotoxicidade</p> <p>Grupo controle: 22 (52,4%)</p> <p>Grupo DRZ: 13 (27,7%)</p> <p>P = 0,017</p> <p>Cardiotoxicidade clínica</p> <p>Grupo controle: 6 (14,3%)</p> <p>Grupo DRZ: 3 (6,4%)</p> <p>P = 0,049</p> <p>Sobrevida livre de eventos cardíacos (5 anos):</p> <p>Grupo controle: 45,8%</p> <p>Grupos dexrazoxano: 69,2%</p> <p>P = 0,04</p>

Abreviações: COG = Children's Oncology Group; DFCI = Dana-Farber Cancer Institute; DOX = doxorubicina; DRZ = dexrazoxano; ECR = Ensaio clínico randomizado; ECNR = Ensaio clínico não randomizado; FEVE = Fração de encurtamento do ventrículo esquerdo; SMN = Neoplasia maligna secundária.

Em Wexler et al (1996), pacientes utilizando doxorubicina (DOX) combinada a dexrazoxano (DRZ) desenvolveram cardiotoxicidade significativamente mais cedo, em doses cumulativas mais baixas, comparado ao grupo que recebeu apenas doxorubicina. A definição de cardiotoxicidade se deu por mudanças na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (LVEF) após cada dose cumulativa de DOX comparada ao LVEF basal. Combinou a ocorrência de cardiotoxicidade clínica (evidência clínica de insuficiência cardíaca congestiva) e subclínica (Redução de LVEF < 45%, diminuição > 20% comparado ao valor basal). Porém, apenas um evento de ICC foi reportado, no grupo não tratado com dexrazoxano (WEXLER et al., 1996).

O estudo referente ao protocolo 95-01 do Instituto do Câncer Dana-Farber (*Dana-Farber Cancer Institute*) realizou um acompanhamento mais longo da população pediátrica com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de alto risco (LIPSHULTZ et al., 2004; LIPSHULTZ et al., 2010; SILVERMAN et al., 2010). Além de analisar a função cardíaca por método tradicional (ecocardiograma), utilizou níveis de troponina T cardíaca como marcador de lesão miocárdica. Pacientes tratados com DOX (n=76), comparados àqueles tratados com DOX e DRZ (n=82), foram mais propensos a ter níveis elevados de troponina T (>0,01 ng/ml; 50% vs. 21%, P<0,001) e níveis extremamente elevados (>0,025 ng/ml; 32% vs. 10%, P<0,001) durante o tratamento. Já com relação à fração de encurtamento ventricular, contratilidade, dimensão média do ventrículo esquerdo não houve diferença significativa entre os grupos antes, durante ou após o tratamento com DOX.

Em 2010, um estudo que avaliou resultados do mesmo protocolo 95-01, as medidas ecocardiográficas foram avaliadas em Z-scores (número de desvios-padrão das medições registradas acima ou abaixo do valor preditivo). Não houve diferença significativa entre Z-score médio para fração de encurtamento do ventrículo esquerdo (FEVE) entre os grupos DOX com ou sem DRZ em cinco anos. Todavia, as meninas tratadas com DRZ, além de doxorubicina, obtiveram melhores resultados de FEVE do que meninos (LIPSHULTZ et al., 2010). Não houve diferença na dimensão diastólica final entre os grupos, enquanto a dimensão sistólica final foi próxima a zero no grupo DOX+DRZ, mas significativamente maior que zero no grupo DOX. A

relação espessura-dimensão diastólica final no grupo DOX+DRZ reduziu-se significativamente após 5 anos. No grupo DOX, o parâmetro reduziu progressivamente e foi significativamente menor que zero após 2 anos. A diferença entre-grupos foi significativa nos anos 3-5 (LIPSHULTZ et al., 2010).

Outros três ensaios clínicos randomizados incluídos nesta revisão são referentes a protocolos do *Children's Oncology Group* (COG): P9425, P9426, P9404 (SCHWARTZ et al., 2009; TEBBI et al., 2012; CHOW et al., 2015; ASSELIN et al., 2016). O trabalho que avaliou protocolo P9425, incluiu 216 pacientes com linfoma de Hodgkin e avaliou a sobrevida. O uso de dexrazoxano não afetou a sobrevida livre de eventos em 5 anos, ambos os grupos apresentaram resultados superiores a 80%. A incidência de neoplasia maligna secundária (NMS) foi maior dentre os pacientes recebendo dexrazoxano (2,8%) comparado ao grupo que não recebeu (0,9%) (SCHWARTZ et al., 2009).

O protocolo P9426 para o tratamento de linfoma de Hodgkin de baixo risco foi avaliado em artigo de 2012 e incluiu 255 pacientes (Tebbi et al., 2012). Quatro das cinco NMS reportadas no estudo ocorreram no grupo que utilizou dexrazoxano. Sobrevida livre de eventos e sobrevida geral foram analisadas em uma média de *follow-up* de 7,5 anos. Não houve diferença significativa entre os grupos com e sem dexrazoxano, corroborando com os resultados do protocolo 95-01 (SILVERMAN et al., 2010).

Participantes do protocolo P9404 com leucemia linfoblástica aguda de células T e linfoma não-Hodgkin linfoblástico foram avaliados quanto ao efeito cardioprotetor e à segurança de dexrazoxano (ASSELIN et al., 2016). Três anos após o diagnóstico, foram medidas: fração de encurtamento, espessura da parede no ventrículo esquerdo e relação espessura-dimensão. O resultado para todos estes parâmetros foram piores no grupo que não utilizou dexrazoxano quando comparado ao grupo que o usou ($P = 0,005$; $P = 0,01$ e $P = 0,006$, respectivamente).

Chow et al (2015) compilaram dados dos pacientes pediátricos que utilizaram os protocolos P9425, P9426, P9404 (todos estes usando doses significativas de antraciclinas) para avaliação da mortalidade (CHOW et al.,

2015). A mortalidade geral não variou entre os grupos com ou sem dexrazoxano (12,8% com dexrazoxano em 10 anos vs 12,2%; hazard ratio [HR], 1,03; 95% CI, 0,73 a 1,45) na amostra de 1008 pacientes. Não foi encontrada associação entre dexrazoxano e aumento de mortalidade, mortalidade por neoplasia secundária ou recidiva do câncer original.

Elbl et al (2005) avaliaram dados ecocardiográficos que pudessem prever morbidade (em geral), mortalidade e presença de cardiotoxicidade. Nenhum caso de cardiotoxicidade clínica foi diagnosticado no estudo. Cardiotoxicidade subclínica (assintomática), no entanto, apresentou diferença estatística significativa (19% vs. 41%; $P < 0,05$). A fração de ejeção avaliada por ecocardiografia sob estresse não foi diferente entre os grupos (ELBL et al., 2005).

Em outro estudo por Elbl et al (2006), avaliou-se cardiotoxicidade relacionada ao uso de dexrazoxano, dentre os pacientes que usaram doxorrubicina sem dexrazoxano 10% foram diagnosticados com diminuição patológica (valores $< 55\%$) da fração de ejeção (FE), caracterizando-se cardiotoxicidade subclínica (assintomática). No grupo com dexrazoxano um total de 6% dos pacientes obtiveram valores limítrofes de FE (FE = 55-59%), enquanto no grupo sem dexrazoxano este valor foi de 15% ($P < 0,01$). A soma dos valores patológicos ou limítrofes de fração de encurtamento foram encontrados em 35% e 23% dos pacientes do grupo sem de com dexrazoxano, respectivamente. Cardiotoxicidade clínica associada com evidência de cardiomiopatia foi diagnosticada em um paciente do grupo sem dexrazoxano — diferença não significativa (ELBL et al., 2006).

A função sistólica do ventrículo esquerdo foi avaliada em pacientes com osteossarcoma por Paiva et al. (2005) com o objetivo de estudar o efeito cardioprotetor de dexrazoxano. Não foram encontradas alterações nos parâmetros relacionados à cardiotoxicidade tardia (diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo e dimensão sistólica final). Todavia, pacientes que utilizaram dexrazoxano obtiveram melhor performance sistólica ($P = 0,005$) e menor estresse sistólico da parede posterior do ventrículo esquerdo ($P = 0,001$) no exame de ecocardiografia com estresse farmacológico (com dobutamina em baixa dose) comparados ao grupo utilizando apenas antraciclina (PAIVA et al., 2005).

Pacientes com osteossarcoma também foram avaliados por de Matos Neto et al, 2006. Considerando percentual de encurtamento do ventrículo esquerdo, ocorrência de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo nos grupos sem dexrazoxano (18,92%) e com dexrazoxano (11,1%) não mostrou diferença estatisticamente significante ($P = 0,248$) (MATOS NETO et al., 2006).

Choi et al (2010) analisaram o uso de antraciclina e o papel de dexrazoxano como cardioprotetor em crianças com tumores sólidos. Observou-se cardiotoxicidade clínica em três pacientes do grupo com dexrazoxano (6,4%) e em seis pacientes do grupo controle (14,3%), uma diferença significativa ($P = 0,049$). Eventos cardíacos, definidos como aumento do diâmetro do ventrículo esquerdo para a idade ou fração de encurtamento menor do que 28%, ocorreram em 52,4% e 27,7% respectivamente nos grupos controle e dexrazoxano ($P = 0,017$). Nestes, foram incluídos casos de cardiotoxicidade precoce e tardia. A maioria das ocorrências (16 de 22 pacientes e 12 de 13 pacientes, respectivamente) se refere a cardiotoxicidade precoce. A taxa de sobrevida livre de eventos em 5 anos foi de 69,2% no grupo dexrazoxano e 45,8% no grupo sem este medicamento ($P = 0,04$). Nenhum caso de neoplasia maligna secundária foi observado neste estudo (CHOI et al., 2010).

3.3. DISCUSSÃO

Mesmo com benefícios bem estabelecidos na oncologia, o tratamento com antraciclina carece de métodos para minimizar efeitos adversos por elas causados no tratamento do câncer infantil, principalmente eventos cardíacos. Na busca por evidências que justifiquem o uso de DRZ neste contexto, avaliou-se 5 ECR e 5 EC não randomizados. Encontrou-se diferença estatística favorecendo o uso de dexrazoxano na prevenção de cardiotoxicidade subclínica nos ECR e nos EC não randomizados de maior tempo de *follow-up* (WEXLER et al., 1996; ELBL et al., 2005; ELBL et al., 2006; CHOI et al., 2010; LIPSHULTZ et al., 2010; ASSELIN et al., 2016), avaliada por anormalidades em parâmetros do ventrículo esquerdo (fração de encurtamento, dimensão, espessura e fração de ejeção do ventrículo esquerdo). A fração de encurtamento do ventrículo esquerdo foi um dos parâmetros mais avaliados. Junto à fração de ejeção, são os parâmetros mais utilizados para avaliar a função cardíaca na oncologia, de acordo com as diretrizes da ESMO (BOVELLI et al., 2010). Porém, tal achado pode apresentar influência contestável na clínica.

A despeito de haver certo benefício cardioprotetor no uso DRZ, este não elimina totalmente os riscos de cardiomiopatia. Mesmo participantes dos grupos utilizando DRZ combinado à antraciclina apresentaram decréscimo da fração de encurtamento (ELBL et al., 2005; ELBL et al., 2006; LIPSHULTZ et al., 2010; ASSELIN et al., 2016). Contudo, DRZ possibilitou a utilização de doses maiores de antraciclina sem afetar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, podendo viabilizar maiores benefícios aos pacientes em uso de antraciclina. Em estudo conduzido pelo *Pediatric Oncology Branch* maior número de pacientes do grupo DRZ atingiu a dose cumulativa alvo de doxorubicina de 410 mg/m² comparado ao grupo controle, e ainda assim se obtiveram resultados favoráveis ao uso de DRZ (WEXLER et al., 1996).

Dois ECNR não observaram disfunções ventriculares com o uso de DRZ (PAIVA et al., 2005; MATOS NETO et al., 2006). Nestes ECNR, o período de *follow-up* foi de até seis meses, o que pode justificar os resultados encontrados, considerando que efeitos cardiotóxicos tardios são reconhecidamente mais comuns com antraciclina do que efeitos agudos

(ZAMORANO et al., 2016). O resultado incomum foi encontrado mesmo com utilização de uma quantidade de DRZ vinte vezes superior à de DOX (20:1) (MATOS NETO et al., 2006).

A primeira publicação dos resultados do protocolo DFCI P95-01 de acompanhamento médio de 2,7 anos falhou em demonstrar presença de cardiotoxicidade por dados ecocardiográficos (LIPSHULTZ et al., 2004). Posteriormente, com média de *follow-up* de 8,7 anos, foram observadas alterações em parâmetros ecocardiográficos (dimensão diastólica, dimensão sistólica, relação espessura-dimensão final, fração de encurtamento do ventrículo esquerdo) no protocolo DFCI P95-01, mais uma vez evidenciando a importância de *follow-up* por longo prazo (LIPSHULTZ et al., 2010). Em contraste, estudo com acompanhamento de 38 semanas constatou diferença entre os grupos utilizando ou não DRZ -dose DRZ:DOX de 20:1- com relação à cardiotoxicidade avaliada pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo (WEXLER et al., 1996). Posto isso, van Dalen et al. (2006), que avaliou o risco de desenvolvimento de cardiotoxicidade em 830 pacientes pediátricos tratados com antraciclina em *follow-up* médio de 8,5 anos, observaram que o risco de cardiotoxicidade pós-tratamento com antraciclinas aumenta com o tempo (VAN DALEN, et al., 2006).

Não foram encontradas evidências de que DRZ previne cardiotoxicidade clínica ou cardiomiopatia. Apenas um ensaio clínico não randomizado favoreceu DRZ neste desfecho (CHOI et al., 2010). Não foi detectada disfunção sintomática ou não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos tratados ou não com DRZ em outros estudos. Na literatura, metanálise agregando estudos com adultos e crianças para o desfecho de insuficiência cardíaca clínica com dados de oito ECR com o total de 1561 pacientes (RR 0,18, 95% IC 0,10 a 0,32, $P < 0.00001$) e análise de insuficiência cardíaca clínica e subclínica combinadas, com dados extraídos de cinco ECR com o total de 643 pacientes, foi favorável ao uso de dexrazoxano (RR 0,29, 95% IC 0,20 a 0,41, $P < 0.00001$) (VAN DALEN et al., 2011). É fundamental considerar que diferenças fisiológicas, incluindo desenvolvimento da função cardíaca, em adultos e crianças não permite generalizar os resultados para a população pediátrica.

Apesar de baixas doses já serem suficientes para crianças desenvolverem cardiotoxicidade (HARAKE et al., 2012) há maior risco em doses superiores a 450-500 mg/m² (STEINHERZ & STEINHERZ, 1991). Com exceção de Wexler et al. (1996), a média de dose cumulativa de antraciclina dentre os estudos não foi maior do que 300 mg/m², o que pode justificar a menor ocorrência de cardiotoxicidade clínica. Essa utilização de doses menores nos protocolos atuais, junto à diminuição de doses e volume de radioterapia, reflete os esforços nos últimos anos para reduzir os riscos de cardiotoxicidade (SANTOS et al., 2013). O pequeno número de eventos de cardiomiopatia também pode ser devido ao tempo de seguimento.

Dois ensaios clínicos randomizados procuraram avaliar biomarcadores que melhor caracterizem o estado cardiovascular do que parâmetros ecocardiográficos (LIPSHULTZ et al., 2004; LIPSHULTZ et al., 2010; ASSELIN et al., 2016). Foi evidenciada uma alteração nítida de níveis de troponina T cardíaca pelo tratamento com doxorubicina em acompanhamento de 2,5 anos, enquanto parâmetros ecocardiográficos ainda estavam inalterados (LIPSHULTZ et al., 2004). Houve diminuição do número de resultados alterados de níveis de troponina e da extensão do aumento deste parâmetro no grupo DRZ. Em maior tempo de acompanhamento houve menos avaliações, com dados de 86 dos 205 pacientes randomizados. No seguimento, relacionou-se as alterações ecocardiográficas com níveis aumentados de troponina, porém, não houve clareza quanto aos diferentes *timepoints* em que se detectou níveis elevados de troponina em 5 anos (LIPSHULTZ et al., 2010).

Asselin et al. (2016) avaliaram probabilidade de haver níveis elevados de troponina nos grupos com ou sem DRZ antes, durante e três meses após tratamento com DOX, com dados disponíveis basais e após tratamento em 160 pacientes de 537 randomizados. O grupo que não utilizou DRZ foi associado a maior probabilidade de ter níveis elevados de troponina. Não houve tentativa de correlacionar estes dados com resultados de ecocardiograma. Assim, a habilidade preditiva de níveis de troponina cardíaca para detectar cardiotoxicidade ainda não é bem estabelecida e possui pouca aplicabilidade até o presente momento. De acordo com a *European Society of Cardiology* (ESC) ainda são necessários mais estudos

para indicar a relevância de biomarcadores cardíacos na rotina (ZAMORANO et al., 2016).

Verificou-se diferentes definições de cardiotoxicidade entre os estudos. É abordado na literatura a falta consenso de definição mais clara do termo (CURIGLIANO et al., 2012). Em revisão realizada por Kremer et al. (2002) para avaliar frequência e fatores de risco de cardiotoxicidade subclínica após terapia com antraciclina em crianças, define-se cardiotoxicidade subclínica como anormalidade na função sistólica (KREMER et al., 2002). Reportou-se variação deste desfecho de 0% a 57% nos 25 estudos incluídos. Para a ESC, cardiotoxicidade é definida por valores de LVEF <50% e diminuição >10% do valor basal (ZAMORANO et al., 2016). Esta lacuna pode afetar a incidência de cardiotoxicidade subclínica dependendo de cada autor, prejudicando a avaliação da efetividade de DRZ.

Em Choi et al. (2010), 22 (52,4%) pacientes do grupo DOX foram diagnosticados com cardiotoxicidade precoce ou tardia, e 13 pacientes (27,7%) do grupo DOX+DRZ, considerando como cardiotoxicidade o aumento do diâmetro do ventrículo esquerdo para a idade ou uma fração de encurtamento < 28% em algum momento durante o tratamento com antraciclina, ao passo que para Elbl et al. (2006), cardiotoxicidade subclínica foi diagnosticada como fração de encurtamento < 30% e/ou fração de ejeção < 55%. Ocorrência de cardiotoxicidade subclínica pode levar a valores subestimados por fatores já elencados por Lotrionte et al. (2013), como diagnóstico utilizando métodos pouco sensíveis para avaliar toxicidade subclínica comparado à toxicidade clínica (ex.: LVEF) e que os efeitos clínicos da redução da função cardíaca podem se tornar evidentes apenas anos mais tarde (LOTRIONTE et al., 2013).

Em relação aos desfechos secundários, os resultados de sobrevida livre de eventos sugerem não haver relação entre uso de dexrazoxano e diminuição da atividade de antraciclina ou aumento de neoplasias malignas secundárias. Entretanto, dois estudos com pacientes com linfoma de Hodgkin obtiveram maior incidência de NMS nos grupos utilizando DRZ (SCHWARTZ et al., 2009; TEBBI et al., 2012). É possível que estes resultados não indiquem que o tratamento fora prejudicado, já que há dificuldade em atribuir causalidade de NMS a uma população com linfoma de Hodgkin, a qual

possui maiores chances de NMS por si só. Estudo posterior que agregou dados dos estudos mencionados em acompanhamento mais prolongado não encontrou associação entre dexrazoxano e aumento de mortalidade, mortalidade por neoplasia secundária ou recidiva do câncer original (CHOW et al., 2015). Assim, a influência de DRZ em NMS pode ser considerada marginal, em consonância com resultados de Shaik et al. (2017). Também em acordo com última decisão do EMA, que em princípio não havia permitido o uso de DRZ em crianças em 2011, temendo aumento de casos de NMS, o que foi modificado em 2017 (EMA, 2017). van Dalen et al. (2011) não encontraram diferença significativa entre pacientes tratados ou não com DRZ, sendo que maioria da população incluída foram adultos com câncer de mama avançado (VAN DALEN et al., 2011).

Dentre os estudos analisados, o maior tempo de seguimento foi de 12,6 anos na avaliação de mortalidade (CHOW et al., 2015), mas que não estratificou os dados de mortalidade por eventos cardiovasculares. Asselin et al. (2016) investigaram ocorrência de cardiotoxicidade em um tempo de acompanhamento médio de 9,1 anos, todavia, é preciso atentar que a média de idade dos participantes no último *follow-up* foi em torno de 20 anos. Considerando que cardiotoxicidade tardia pode se apresentar décadas após o tratamento, é importante continuar o seguimento destes pacientes de forma a analisar a incidência dos efeitos tardios relacionados às antraciclinas e avaliar os efeitos de DRZ a longo prazo.

Nenhum estudo avaliou a qualidade de vida dos pacientes. Este desfecho seria de alta relevância na avaliação de um fármaco cardioprotetor, considerando que sua finalidade consiste em minimizar os efeitos adversos do tratamento antineoplásico (HENSLEY et al., 2009). Ainda que não faça parte dos objetivos deste trabalho, é crucial considerar também o custo desta tecnologia. Análise de custo-efetividade impactaria de forma importante na sua utilização.

O maior risco de eventos cardiovasculares na população sobrevivente de neoplasias pediátricas comparado a população geral (NATHAN et al., 2016) demanda esforços para atenuar efeitos cardiotóxicos induzidos por antraciclinas. Apesar deste trabalho não ser capaz de fornecer recomendações clínicas sobre o uso de DRZ, permite avaliar a melhor

evidência disponível sobre este medicamento no contexto de prevenção de cardiotoxicidade induzida por antraciclinas no tratamento do câncer infantil até o momento.

3.4. LIMITAÇÕES

Esta revisão contém limitações, tais como a inclusão de ensaios clínicos não randomizados, considerando os vieses advindos deste delineamento, como o viés de seleção. A análise quantitativa dos dados não foi realizada devido à heterogeneidade dos estudos. Com relação aos critérios de elegibilidade, foram excluídos aqueles trabalhos que na íntegra não fossem em português, inglês, alemão ou espanhol, com a perda de um estudo relacionado ao tema, de língua húngara. Não houve busca de literatura cinzenta, o que poderia diminuir o viés de publicação.

3.5. CONCLUSÃO

Dexrazoxano é uma bisdioxipiperazina que potencialmente previne cardiotoxicidade induzida por medicamentos do grupo das antraciclinas. O conjunto de evidências indica que dexrazoxano exerce algum nível de cardioproteção na população pediátrica cujo tratamento envolva o uso de antraciclina, embora definições distintas para cardiotoxicidade tenham sido usadas por diferentes ensaios clínicos. Poucos eventos clínicos foram relatados, sendo a proteção contra cardiotoxicidade subclínica mais evidente do que proteção contra cardiomiopatia.

Esta área carece de estudos que avaliem a influência do tratamento na qualidade de vida de pacientes pediátricos. Em relação à morbidade e mortalidade pelo tratamento, alguns estudos sugerem que há favorecimento do uso de dexrazoxano previamente à dose de doxorubicina. Além disso, dexrazoxano não foi associado a uma piora da terapia, visto que não houve alteração na sobrevida livre de eventos. Mortalidade geral não foi afetada pelo uso de dexrazoxano. Ainda que tenham sido encontrados resultados divergentes, o desenvolvimento de uma segunda neoplasia ou recidiva da doença e o uso de dexrazoxano não aparentam causalidade, sugerindo que este medicamento seja seguro.

Embora os ensaios clínicos realizados até agora sejam promissores, os benefícios de dexrazoxano ainda parecem ser pouco evidentes. Cardiotoxicidade induzida por antraciclinas se manifesta tardiamente, na maioria dos casos. Como perspectiva, é importante prosseguir o acompanhamento dos pacientes pediátricos em tratamento com antraciclinas para determinar os efeitos a longo prazo do uso de dexrazoxano.

REFERÊNCIAS

- ARMENIAN, S. H.; HUDSON, M. M.; MULDER, R. L.; et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. **The Lancet. Oncology**, v. 16, n. 3, p. e123-36, 2015.
- ASSELIN, B. L.; DEVIDAS, M.; CHEN, L.; et al. Cardioprotection and Safety of Dexrazoxane in Patients Treated for Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Advanced-Stage Lymphoblastic Non-Hodgkin Lymphoma: A Report of the Children's Oncology Group Randomized Trial Pediatric Oncology Group. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 34, n. 8, p. 854-862, 2016.
- BHOJWANI, D.; HOWARD, S. C.; PUI, C.-H. High-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. **Clinical lymphoma & myeloma**, v. 9 Suppl 3, n. Suppl 3, p. S222-30, 2009.
- BOVELLI, D.; PLATANIOTIS, G.; ROILA, F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. **Annals of Oncology**, v. 21, n. suppl_5, p. v277-v282, 2010.
- BRIER, M. E.; GAYLOR, S. K.; MCGOVREN, J. P.; et al. Pharmacokinetics of dexrazoxane in subjects with impaired kidney function. **Journal of clinical pharmacology**, v. 51, n. 5, p. 731-738, 2011.
- CAMACHO, J. K. ILLASMIL; ESCUDERO, E. **Insuficiencia Cardíaca**. Silver Horse S.R.L, 2006.
- CARDIOXANE®. Bula do medicamento. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24891062016&pIdAnexo=4021175>. Acesso em: 01/11/2017.
- CHABNER, B. A.; BERTINO, J.; CLEARY, J.; et al. Cytotoxic Agents. In: L. L. Brunton; B. A. Chabner; B. C. Knollmann (Eds.); Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e, 2011.
- CHOI, H. S.; PARK, E. S.; KANG, H. J.; et al. Dexrazoxane for Preventing Anthracycline Cardiotoxicity in Children with Solid Tumors. **Journal of Korean Medical Science**, v. 25, n. 9, p. 1336, 2010.
- CHOW, E. J.; ASSELIN, B. L.; SCHWARTZ, C. L.; et al. Late Mortality After Dexrazoxane Treatment: A Report From the Children's Oncology Group. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 33, n. 24, p. 2639-2645, 2015.
- CHU, E.; SARTORELLI, A. C. Cancer Chemotherapy. In: B. G. Katzung; A. J. Trevor (Eds.); **Basic & Clinical Pharmacology**, 13e, 2015.
- CONITEC. Dexrazoxano na prevenção de cardiotoxicidade causada por antraciclina em crianças. SCTIE/MS nº 25/2016 - Publicada em 10/06/2016. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/recomendacoes-sobre-as-tecnologias-avaliadas-2016>>. Acesso em: 29/10/2017.

CURIGLIANO, G.; CARDINALE, D.; SUTER, T.; et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines †. **Annals of Oncology**, v. 23, n. suppl.7, p. vii155-vii166, 2012.

DALEN, E. C. VAN; CARON, H. N.; DICKINSON, H. O.; KREMER, L. C. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. **The Cochrane database of systematic reviews**, , n. 6, p. CD003917, 2011.

DALEN, E. C. VAN; PAL, H. J. H. VAN DER; KOK, W. E. M.; CARON, H. N.; KREMER, L. C. M. Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: A long-term follow-up study. **European Journal of Cancer**, v. 42, n. 18, p. 3191–3198, 2006.

EHRHARDT, M. J.; FULBRIGHT, J. M.; ARMENIAN, S. H. Cardiomyopathy in Childhood Cancer Survivors: Lessons from the Past and Challenges for the Future. **Current oncology reports**, v. 18, n. 4, p. 22, 2016.

ELBL, L.; HRSTKOVA, H.; TOMASKOVA, I.; BLAZEK, B.; MICHALEK, J. Long-term serial echocardiographic examination of late anthracycline cardiotoxicity and its prevention by dexrazoxane in paediatric patients. **European journal of pediatrics**, v. 164, n. 11, p. 678–684, 2005.

ELBL, L.; HRSTKOVA, H.; TOMASKOVA, I.; MICHALEK, J. Late anthracycline cardiotoxicity protection by dexrazoxane (ICRF-187) in pediatric patients: echocardiographic follow-up. **Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer**, v. 14, n. 2, p. 128–136, 2006.

EMA. European Medicines Agency - Dexrazoxane. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Dexrazoxane/human_referral_000277.jsp&mid=WC0b01ac0580024e9a>. Acesso em: 30/11/2017a.

EMA. European Medicines Agency - Cardioxane. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Cardioxane/human_referral_000421.jsp&mid=WC0b01ac058005c516f>. Acesso em: 30/11/2017b.

HARAKE, D.; FRANCO, V. I.; HENKEL, J. M.; MILLER, T. L.; LIPSHULTZ, S. E. Cardiotoxicity in childhood cancer survivors: strategies for prevention and management. **Future cardiology**, v. 8, n. 4, p. 647–670, 2012.

HENSLEY, M. L.; HAGERTY, K. L.; KEWALRAMANI, T.; et al. American Society of Clinical Oncology 2008 Clinical Practice Guideline Update: Use of Chemotherapy and Radiation Therapy Protectants. **Journal of Clinical Oncology**, v. 27, n. 1, p. 127–145, 2009.

HERMAN, E. H.; HASINOFF, B. B.; STEINER, R.; LIPSHULTZ, S. E. A review of the preclinical development of dexrazoxane. **Progress in Pediatric Cardiology**, v. 36, n. 1–2, p. 33–38, 2014.

INCA. **Câncer na Criança e no Adolescente no Brasil**. 2008. Disponível em: <www.inca.gov.br/tumores_infantis/>. Acesso em: 27/10/17.

INCA. **Informativo Detecção Precoce: Monitoramento das Ações de**

Câncer em Crianças e Adolescentes. Nº 2 maio/agosto 2016. Disponíveis em: <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/comunicacao/informativo-deteccao-precoce-2-2016.pdf>. Acesso em: 01/11/2017.

KALIL FILHO, R.; HAJJAR, L.; BACAL, F.; et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arquivos Brasileiros de **Cardiologia**, v. 96, n. 2, p. 01–52, 2011.

KREMER, L. C. M.; PAL, H. J. H. VAN DER; OFFRINGA, M.; DALEN, E. C. VAN; VOÛTE, P. A. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. **Annals of Oncology**, v. 13, n. 6, p. 819–829, 2002.

LARSON, R. A. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: K. Kaushansky; M. A. Lichtman; J. T. Prchal; et al. (Eds.); **Williams Hematology**, 9e, 2015.

LIPSHULTZ, S. E.; ADAMS, M. J.; COLAN, S. D.; et al. Long-term Cardiovascular Toxicity in Children, Adolescents, and Young Adults Who Receive Cancer Therapy: Pathophysiology, Course, Monitoring, Management, Prevention, and Research Directions: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation**, v. 128, n. 17, p. 1927–1995, 2013.

LIPSHULTZ, S. E.; RIFAI, N.; DALTON, V. M.; et al. The Effect of Dexrazoxane on Myocardial Injury in Doxorubicin-Treated Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. **New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 2, p. 145–153, 2004.

LIPSHULTZ, S. E.; SCULLY, R. E.; LIPSITZ, S. R.; 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, multicentre trial. **The Lancet. Oncology**, v. 11, n. 10, p. 950–961, 2010.

LOTRIONTE, M.; BIONDI-ZOCCAI, G.; ABBATE, A.; et al. Review and Meta-Analysis of Incidence and Clinical Predictors of Anthracycline Cardiotoxicity. **The American Journal of Cardiology**, v. 112, n. 12, p. 1980–1984, 2013.

MATOS NETO, R. P. DE; CAMPOS FILHO, O.; MOISÉS, V. A.; et al. Função sistólica do ventrículo esquerdo pela ecocardiografia em crianças e adolescentes com osteossarcoma tratados com doxorubicina com e sem dexrazoxane. **Arq Bras Cardiol**, v. 87, n. 6, p. 763–771, 2006.

NATHAN, P. C.; AMIR, E.; ABDEL-QADIR, H. Cardiac Outcomes in Survivors of Pediatric and Adult Cancers. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 32, n. 7, p. 871–880, 2016.

OEFFINGER, K. C.; MERTENS, A. C.; SKLAR, C. A.; et al. Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 15, p. 1572–1582, 2006.

PAIVA, M. G.; PETRILLI, A. S.; MOISES, V. A.; et al. Cardioprotective effect of dexrazoxane during treatment with doxorubicin: a study using low-dose dobutamine stress echocardiography. **Pediatric blood & cancer**, v. 45, n. 7, p. 902–908, 2005.

- RAO, V. A. Iron chelators with topoisomerase-inhibitory activity and their anticancer applications. **Antioxidants & redox signaling**, v. 18, n. 8, p. 930–955, 2013.
- ROBISON, L. L.; HUDSON, M. M. Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities. **Nature Reviews Cancer**, v. 14, n. 1, p. 61–70, 2014.
- SANTOS, M.; PAIVA, M.; SEBER, A.; et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 100, n. 5, p. 01–68, 2013.
- SCHROEDER, P. E.; HASINOFF, B. B. Metabolism Of The One-Ring Open Metabolites Of The Cardioprotective Drug Dexrazoxane To Its Active Metal-Chelating Form In The Rat. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 33, n. 9, p. 1367–1372, 2005.
- SCHWARTZ, C. L.; CONSTINE, L. S.; VILLALUNA, D.; et al. A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate- and high-risk Hodgkin lymphoma: the results of P9425. **Blood**, v. 114, n. 10, p. 2051–2059, 2009.
- SILVERMAN, L. B.; STEVENSON, K. E.; O'BRIEN, J. E.; et al. Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985-2000). **Leukemia**, v. 24, n. 2, p. 320–334, 2010.
- STEINHERZ, L. & STEINHERZ, P. Delayed cardiac toxicity from anthracycline therapy. **Pediatrician**, v. 18, n. 1, p. 49–52, 1991.
- SORENSEN, K.; LEVITT, G. A.; BULL; et al. Late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer. **Cancer**, v. 97, n. 8, p. 1991–1998, 2003
- SWAIN, S. M.; VICI, P. The current and future role of dexrazoxane as a cardioprotectant in anthracycline treatment: expert panel review. **Journal of cancer research and clinical oncology**, v. 130, n. 1, p. 1–7, 2004.
- SWEETMAN, S. C. **Martindale: the complete drug reference**. 36th ed. London: Pharmaceutical Press, 2009.
- TEBBI, C. K., LONDON, W. B., FRIEDMAN, D., VILLALUNA, D., DE ALARCON, P. A., CONSTINE, L. S., MENDENHALL, N. P., SPOSTO, R., CHAUVENET, A. & SCHWARTZ, C. L. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. **Journal of Clinical Oncology**, v. 25, p. 493-500, 2007.
- TEBBI, C. K.; MENDENHALL, N. P.; LONDON, W. B.; et al. Response-dependent and reduced treatment in lower risk Hodgkin lymphoma in children and adolescents, results of P9426: a report from the Children's Oncology Group. **Pediatric blood & cancer**, v. 59, n. 7, p. 1259–1265, 2012.
- TOKARSKA-SCHLATTNER, M.; ZAUGG, M.; ZUPPINGER, C.; WALLIMANN, T.; SCHLATTNER, U. New insights into doxorubicin-induced cardiotoxicity: The critical role of cellular energetics. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 41, n. 3, p. 389–405, 2006.

TORRES, V. M.; SIMIC, V. D. Doxorubicin-Induced Oxidative Injury of Cardiomyocytes - Do We Have Right Strategies for Prevention? In: P. M. Fiuza (Ed.); **Cardiotoxicity of Oncologic Treatments**, 2012.

WEXLER, L. H.; ANDRICH, M. P.; VENZON, D.; et al. Randomized trial of the cardioprotective agent ICRF-187 in pediatric sarcoma patients treated with doxorubicin. **Journal of Clinical Oncology**, v. 14, n. 2, p. 362–372, 1996.

XU, X.; PERSSON, H. L.; RICHARDSON, D. R. Molecular pharmacology of the interaction of anthracyclines with iron. **Molecular pharmacology**, v. 68, n. 2, p. 261–271, 2005.

ZAMORANO, J. L.; LANCELLOTTI, P.; RODRIGUEZ MUÑOZ, D.; et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. **European Heart Journal**, v. 37, n. 36, p. 2768–2801, 2016.

ZINECARD®. **Bula ZINECARD® (dexrazoxane hydrochloride injection, powder, lyophilized, for solution)** | Pfizer Medical Information - US. Disponível em: <<https://www.pfizermedicalinformation.com/en-us/zinecard>>. Acesso em: 01/11/2017.

ANEXO A – Instrumento de extração de dados

FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS - N

ARTIGO

Título	
Demais dados da referência	

DADOS DE DELINEAMENTO/POPULAÇÃO/COMPARADOR E INCLUSÃO

Tipo de Estudo:	
(1) Experimental (2) Observacional	
Delineamento:	
(1) Ensaio clínico randomizado (2) Ensaio clínico controlado não randomizado (3) Ensaio clínico não controlado (4) Revisão sistemática (5) Revisão não-sistemática (6) Metanálise (7) Outro? Qual? _____	
População (idade média/intervalo)	
Comparação	() Placebo () Sem tratamento adicional
Inclusão	() Sim () Não

Preenchimento somente para artigos incluídos:

METANÁLISE OU ENSAIO CLÍNICO (DADOS CENTRAIS)

Língua do texto completo		
METANÁLISE ()	N. de estudos ()	N. de pacientes ()
Desfechos avaliados estão de acordo com pergunta PICO ()Sim ()Não		
Desfecho A=		
Desfecho B=		
Desfecho C=		
Desfecho D=		
Desfecho E=		
Desfecho F=		
ENSAIO CLÍNICO ()	-----	N. de pacientes ()
Desfechos avaliados estão de acordo com pergunta PICO ()Sim ()Não		

DESFECHOS AVALIADOS E RESULTADOS

Desfechos avaliados	Resultado encontrado (melhora, piora, diferença, significância)
() Prevenção ou redução de eventos cardiovasculares	
() Insuficiência cardíaca (ICE, ICC)	
() Cardiomiopatia	
() Qualidade de vida	

<input type="checkbox"/> Toxicidade / Cardiotoxicidade / Neoplasia maligna secundária	
<input type="checkbox"/> Morbidade ou mortalidade	
<input type="checkbox"/> Segurança do medicamento	

ANEXO B – Fichas de extração de dados

FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS - 1

ARTIGO

Título	<i>Left ventricular systolic function assessed by echocardiography in children and adolescents with osteosarcoma treated with doxorubicin alone or in combination with dexrazoxane</i>
Demais dados da referência	Autores: de Matos Neto, R. P.; Petrilli, A. S.; Silva, C. M.; Campos Filho, O.; Oporto, V. M.; Gomes Lde, F.; Paiva, M. G.; Carvalho, A. C.; Moises, V. A. Revista: Arq Bras Cardiol Ano: 2006

DADOS DE DELINEAMENTO/POPULAÇÃO/COMPARADOR E INCLUSÃO

Tipo de Estudo:	1
(1) Experimental (2) Observacional	
Delineamento:	2
(1) Ensaio clínico randomizado (2) Ensaio clínico controlado não randomizado (3) Ensaio clínico não controlado (4) Revisão sistemática (5) Revisão não-sistemática (6) Metanálise (7) Outro? Qual? _____	
População (idade média/intervalo)	Grupo I (sem dexrazoxano) (n = 37): 15,4±4,18 Grupo II (com dexrazoxano) (n = 18): 15,1±4,57
Comparação	() Placebo (x) Sem tratamento adicional
Inclusão	(x) Sim () Não

METANÁLISE OU ENSAIO CLÍNICO (DADOS CENTRAIS)

Língua do texto completo	Português	
METANÁLISE ()	N. de estudos ()	N. de pacientes ()
Desfechos avaliados estão de acordo com pergunta PICO ()Sim ()Não		
Desfecho A=		
Desfecho B=		
Desfecho C=		
Desfecho D=		
Desfecho E=		
Desfecho F=		
ENSAIO CLÍNICO (x)	-----	N. de pacientes (55)
Desfechos avaliados estão de acordo com pergunta PICO (x)Sim ()Não		

DESFECHOS AVALIADOS E RESULTADOS

Desfechos avaliados	Resultado encontrado (melhora, piora, diferença, significância)
() Prevenção ou redução de eventos cardiovasculares	

() Insuficiência cardíaca (ICE, ICC)	
<p data-bbox="164 264 387 293">(x) Cardiomiopatia</p> <p data-bbox="164 327 839 416">Função sistólica do ventrículo esquerdo avaliada pelo Percentual de encurtamento (PE, %) Valores normais: maiores ou iguais a 30%</p> <p data-bbox="164 454 839 629">Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo: PE igual ou inferior a 29%, e/ou diminuição da porcentagem de encurtamento, em valor absoluto, igual ou superior a 10 unidades do valor do exame realizado antes do início da quimioterapia de cada paciente</p>	<p data-bbox="855 327 1433 472">Ocorrência de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo nos grupos I (sem dexrazoxano) (18,92%) e II (com dexrazoxano) (11,1%), não mostrou diferença estatisticamente significativa ($p= 0,248$).</p> <p data-bbox="855 510 1433 645">Nenhum dos dois grupos apresentou alteração significativa da média dos valores da porcentagem de encurtamento do ventrículo esquerdo ao longo do tempo, em todas as avaliações.</p>
() Qualidade de vida	
() Toxicidade / Cardiotoxicidade / Neoplasia maligna secundária	
() Morbidade ou mortalidade	
() Segurança do medicamento	

FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS - 2

ARTIGO

Título	<i>Dexrazoxane for preventing anthracycline cardiotoxicity in children with solid tumors</i>
Demais dados da referência	Autores: Choi, H. S.; Park, E. S.; Kang, H. J.; Shin, H. Y.; Noh, C. I.; Yun, Y. S.; Ahn, H. S.; Choi, J. Y. Revista: J Korean Med Sci Ano: 2010

DADOS DE DELINEAMENTO/POPULAÇÃO/COMPARADOR E INCLUSÃO

Tipo de Estudo:	1
(1) Experimental (2) Observacional	
Delineamento:	2
(1) Ensaio clínico randomizado (2) Ensaio clínico controlado não randomizado (3) Ensaio clínico não controlado (4) Revisão sistemática (5) Revisão não-sistemática (6) Metanálise (7) Outro? Qual? _____	
População (idade média/intervalo)	Grupo controle (n = 42): 30 meses (3-127) Grupo dexrazoxano (n = 47): 24 meses (1-168)
Comparação	() Placebo (x) Sem tratamento adicional
Inclusão	(x) Sim () Não

METANÁLISE OU ENSAIO CLÍNICO (DADOS CENTRAIS)

Língua do texto completo	Inglês	
METANÁLISE ()	N. de estudos ()	N. de pacientes ()
Desfechos avaliados estão de acordo com pergunta PICO ()Sim ()Não		
Desfecho A=		
Desfecho B=		
Desfecho C=		
Desfecho D=		
Desfecho E=		
Desfecho F=		
ENSAIO CLÍNICO (x)	-----	N. de pacientes (89)
Desfechos avaliados estão de acordo com pergunta PICO (x)Sim ()Não		

DESFECHOS AVALIADOS E RESULTADOS

Desfechos avaliados	Resultado encontrado (melhora, piora, diferença, significância)
() Prevenção ou redução de eventos cardiovasculares	
() Insuficiência cardíaca (ICE, ICC)	
() Cardiomiopatia	
() Qualidade de vida	

<p>(x) Toxicidade / Cardiotoxicidade / Neoplasia maligna secundária</p> <p>Evento cardíaco para avaliar a cardiotoxicidade foi definido como aumento do diâmetro do ventrículo esquerdo (LV) para a idade ou fração de encurtamento (FS) menor do que 28% em algum momento durante o tratamento com doxorubicina</p> <p>Cardiotoxicidade precoce: toxicidade cardíaca durante ou dentro de um ano após o tratamento com doxorubicina</p> <p>Cardiotoxicidade tardia: toxicidade cardíaca após um ano de tratamento com doxorubicina</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Variáveis</th> <th>Controle (n = 42)</th> <th>Dexrazoxano (n = 47)</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cardiotoxicidade</td> <td>22 (52,4%)</td> <td>13 (27,7%)</td> <td>0,017</td> </tr> <tr> <td>Precoce</td> <td>16 (28,1%)</td> <td>12 (25,5%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Tardia</td> <td>6 (14,3%)</td> <td>1 (2,2%)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Nenhum caso de neoplasia maligna secundária foi observado</p>	Variáveis	Controle (n = 42)	Dexrazoxano (n = 47)	P	Cardiotoxicidade	22 (52,4%)	13 (27,7%)	0,017	Precoce	16 (28,1%)	12 (25,5%)		Tardia	6 (14,3%)	1 (2,2%)									
Variáveis	Controle (n = 42)	Dexrazoxano (n = 47)	P																						
Cardiotoxicidade	22 (52,4%)	13 (27,7%)	0,017																						
Precoce	16 (28,1%)	12 (25,5%)																							
Tardia	6 (14,3%)	1 (2,2%)																							
<p>(x) Morbidade ou mortalidade</p> <p>Grau de severidade de insuficiência cardíaca (IC): 1) morte por ICC; 2) ICC requerendo tratamento medicamentoso; ou 3) insuficiência cardíaca subclínica ou assintomática</p> <p>Cardiotoxicidade clínica 1) + 2): presença de sintomas de insuficiência cardíaca.</p> <p>Sobrevida livre de eventos cardíacos: tempo a partir da data do primeiro tratamento até a data em que o evento cardíaco foi manifestado.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Variáveis</th> <th>Controle (n = 42)</th> <th>Dexrazoxano (n = 47)</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Severidade IC</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>1) ICC, morte</td> <td>2</td> <td>1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>2) ICC, requer medicamento</td> <td>4</td> <td>2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>3) Assintomática</td> <td>16</td> <td>10</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cardiotoxicidade clínica 1) + 2)</td> <td>6 (14,3%)</td> <td>3 (6,4%)</td> <td>0,049</td> </tr> </tbody> </table> <p>Sobrevida livre de eventos cardíacos (5 anos): Grupos dexrazoxano: 69,2% Grupo controle: 45,8% P = 0,04</p>	Variáveis	Controle (n = 42)	Dexrazoxano (n = 47)	P	Severidade IC				1) ICC, morte	2	1		2) ICC, requer medicamento	4	2		3) Assintomática	16	10		Cardiotoxicidade clínica 1) + 2)	6 (14,3%)	3 (6,4%)	0,049
Variáveis	Controle (n = 42)	Dexrazoxano (n = 47)	P																						
Severidade IC																									
1) ICC, morte	2	1																							
2) ICC, requer medicamento	4	2																							
3) Assintomática	16	10																							
Cardiotoxicidade clínica 1) + 2)	6 (14,3%)	3 (6,4%)	0,049																						
<p>() Segurança do medicamento</p>																									

FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS - 3

ARTIGO

Título	<i>Cardioprotective effect of dexrazoxane during treatment with doxorubicin: a study using low-dose dobutamine stress echocardiography</i>
Demais dados da referência	Autores: Paiva, M. G.; Petrilli, A. S.; Moises, V. A.; Macedo, C. R.; Tanaka, C.; Campos, O. Revista: <i>Pediatr Blood Cancer</i> Ano: 2005

DADOS DE DELINEAMENTO/POPULAÇÃO/COMPARADOR E INCLUSÃO

Tipo de Estudo:	1
(1) Experimental (2) Observacional	
Delineamento:	2
(1) Ensaio clínico randomizado (2) Ensaio clínico controlado não randomizado (3) Ensaio clínico não controlado (4) Revisão sistemática (5) Revisão não-sistemática (6) Metanálise (7) Outro? Qual? _____	
População (idade média/intervalo)	Grupo I (controle, n = 21): 15±4 Grupo II (doxorubicina, n = 19): 19,7±4 Grupo III (doxorubicina + dexrazoxano, n = 18): 16,8±5
Comparação	() Placebo (x) Sem tratamento adicional
Inclusão	(x) Sim () Não

METANÁLISE OU ENSAIO CLÍNICO (DADOS CENTRAIS)

Língua do texto completo	Inglês	
METANÁLISE ()	N. de estudos ()	N. de pacientes ()
Desfechos avaliados estão de acordo com pergunta PICO ()Sim ()Não		
Desfecho A=		
Desfecho B=		
Desfecho C=		
Desfecho D=		
Desfecho E=		
Desfecho F=		
ENSAIO CLÍNICO (x)	-----	N. de pacientes (58)
Desfechos avaliados estão de acordo com pergunta PICO (x)Sim ()Não		

DESFECHOS AVALIADOS E RESULTADOS

Desfechos avaliados	Resultado encontrado (melhora, piora, diferença, significância)
() Prevenção ou redução de eventos cardiovasculares	
() Insuficiência cardíaca (ICE, ICC)	
(x) Cardiomiopatia	
Função sistólica do ventrículo esquerdo: fração de	Houve aumento do ESWS e diminuição da VCFc.

<p>encurtamento (SF), fração de ejeção (EF), velocidade de encurtamento circunferencial da fibra miocárdica (VCFc), Estresse Sistólico da Parede Posterior do ventrículo esquerdo (ESWS) Disfunção diastólica: presença de dois ou mais índices anormais.</p>	<p>Porém, não foi demonstrado efeito cardioprotetor pelo dexrazoxano pelo avaliação da função miocárdica (SF, EF). Não houve diferença significativa entre os grupos nas variáveis diastólicas.</p>
<p><input type="checkbox"/> Qualidade de vida</p>	
<p><input type="checkbox"/> Toxicidade / Cardiotoxicidade / Neoplasia maligna secundária</p>	
<p><input type="checkbox"/> Morbidade ou mortalidade</p>	
<p><input type="checkbox"/> Segurança do medicamento</p>	

FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS - 4

ARTIGO

Título	<i>The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia</i>
Demais dados da referência	Autores: Lipshultz, S. E.; Rifai, N.; Dalton, V. M.; Levy, D. E.; Silverman, L. B.; Lipsitz, S. I.; Colan, S. D.; Asselin, B. L.; Barr, R. D.; Clavell, L. A.; Hurwitz, C. A.; Moghrabi, A.; Samsco Y.; Schorin, M. A.; Gelber, R. D.; Sallan, S. E. Revista: N Engl J Med Ano: 2004

DADOS DE DELINEAMENTO/POPULAÇÃO/COMPARADOR E INCLUSÃO

Tipo de Estudo:	1
(1) Experimental (2) Observacional	
Delineamento:	1
(1) Ensaio clínico randomizado (2) Ensaio clínico controlado não randomizado (3) Ensaio clínico não controlado (4) Revisão sistemática (5) Revisão não-sistemática (6) Metanálise (7) Outro? Qual? _____	
População (idade média/intervalo)	7,4 (0-17) Grupo doxorubicina (n = 101): 7,3 Grupo doxorubicina + dexrazoxano (n = 105): 7,5
Comparação	() Placebo (x) Sem tratamento adicional
Inclusão	(x) Sim () Não

METANÁLISE OU ENSAIO CLÍNICO (DADOS CENTRAIS)

Língua do texto completo	Inglês	
METANÁLISE ()	N. de estudos ()	N. de pacientes ()
Desfechos avaliados estão de acordo com pergunta PICO ()Sim ()Não		
Desfecho A=		
Desfecho B=		
Desfecho C=		
Desfecho D=		
Desfecho E=		
Desfecho F=		
ENSAIO CLÍNICO (x)	-----	N. de pacientes (206)
Desfechos avaliados estão de acordo com pergunta PICO (x)Sim ()Não		

DESFECHOS AVALIADOS E RESULTADOS

Desfechos avaliados	Resultado encontrado (melhora, piora, diferença, significância)
() Prevenção ou redução de eventos cardiovasculares	
() Insuficiência cardíaca (ICE, ICC)	
(x) Cardiomiopatia	

<p>Função cardíaca analisada por ecocardiograma: fração de encurtamento, contratilidade, dimensão média do ventrículo esquerdo.</p>	<p>Não houve diferença significativa entre os grupos referente a dimensão média do ventrículo esquerdo, fração de encurtamento ou contratilidade antes, durante ou após o tratamento com doxorrubicina.</p>
<p>() Qualidade de vida</p>	
<p>(x) Toxicidade / Cardiotoxicidade / Neoplasia maligna secundária</p> <p>Níveis de troponina T cardíaca (marcador de lesão miocárdica) Níveis elevados: >0,01 ng/ml Níveis extremamente elevados: >0,025 ng/ml</p>	<p>Pacientes tratados com doxorrubicina (n=76), comparados àqueles tratados com doxorrubicina e dexrazoxano (n=82), foram mais propensos a ter níveis elevados de troponina T (50% vs. 21%, P<0.001) e níveis extremamente elevados (32% vs. 10%, P<0.001) durante o tratamento.</p>
<p>(x) Morbidade ou mortalidade</p> <p>Sobrevida livre de eventos, sendo evento o tempo até recidiva, progressão de doença, morte durante remissão ou último contato.</p>	<p>A sobrevida livre de eventos em 2,5 anos foi de 83% em ambos os grupos (P=0,87).</p>
<p>() Segurança do medicamento</p>	

FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS - 5

ARTIGO

Título	<i>Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia</i>
Demais dados da referência	Autores: Moghrabi, A.; Levy, D. E.; Asselin, B.; Barr, R.; Clavell, L.; Hurwitz, C.; Samson, Y.; Schorin, M.; Dalton, V. K.; Lipshultz, S. E.; Neuberg, D. S.; Gelber, R. D.; Cohen, H. J.; Sallan, S. E.; Silverman, L. B. Revista: Blood Ano: 2007

DADOS DE DELINEAMENTO/POPULAÇÃO/COMPARADOR E INCLUSÃO

Tipo de Estudo:	1
(1) Experimental (2) Observacional	
Delineamento:	1
(1) Ensaio clínico randomizado (2) Ensaio clínico controlado não randomizado (3) Ensaio clínico não controlado (4) Revisão sistemática (5) Revisão não-sistemática (6) Metanálise (7) Outro? Qual? _____	
População (idade média/intervalo)	Resultados já reproduzidos com maiores informações da população em Lipshultz et al. 2010.
Comparação	() Placebo (x) Sem tratamento adicional
Inclusão	() Sim (x) Não

FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS - 6

ARTIGO

Título	<i>Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial</i>
Demais dados da referência	Autores: Lipshultz, S. E.; Scully, R. E.; Lipsitz, S. R.; Sallan, S. E.; Silverman, L. B.; Miller, L.; Barry, E. V.; Asselin, B. L.; Athale, U.; Clavell, L. A.; Larsen, E.; Moghrabi, A.; Samson, Michon, B.; Schorin, M. A.; Cohen, H. J.; Neuberg, D. S.; Orav, E. J.; Colan, S. D. Revista: Lancet Oncol Ano: 2010

DADOS DE DELINEAMENTO/POPULAÇÃO/COMPARADOR E INCLUSÃO

Tipo de Estudo:	1
(1) Experimental (2) Observacional	
Delineamento:	1
(1) Ensaio clínico randomizado (2) Ensaio clínico controlado não randomizado (3) Ensaio clínico não controlado (4) Revisão sistemática (5) Revisão não-sistemática (6) Metanálise (7) Outro? Qual? _____	
População (idade média/intervalo)	Grupo doxorubicina (n = 100): 7,9 ± 5,4 Grupo doxorubicina + dexrazoxano (n = 105): 7,6 ± 4,9
Comparação	() Placebo (x) Sem tratamento adicional
Inclusão	(x) Sim () Não

METANÁLISE OU ENSAIO CLÍNICO (DADOS CENTRAIS)

Língua do texto completo	Inglês	
METANÁLISE ()	N. de estudos ()	N. de pacientes ()
Desfechos avaliados estão de acordo com pergunta PICO ()Sim ()Não		
Desfecho A=		
Desfecho B=		
Desfecho C=		
Desfecho D=		
Desfecho E=		
Desfecho F=		
ENSAIO CLÍNICO (x)	-----	N. de pacientes (205)
Desfechos avaliados estão de acordo com pergunta PICO (x)Sim ()Não		

DESFECHOS AVALIADOS E RESULTADOS

Desfechos avaliados	Resultado encontrado (melhora, piora, diferença, significância)
() Prevenção ou redução de eventos cardiovasculares	
() Insuficiência cardíaca (ICE, ICC)	
(x) Cardiomiopatia	

<p>Anormalidades na estrutura ventricular esquerda (dimensão diastólica final, dimensão sistólica final e relação espessura-dimensão diastólica final) e função (fração de encurtamento do ventrículo esquerdo). As medidas ecocardiográficas foram expressas em Z-scores (número de desvios-padrão das medições registradas acima ou abaixo do valor preditivo).</p>	<p>Z-score médio para fração de encurtamento do ventrículo esquerdo (FEVE) foi reduzido significativamente em ambos os grupos após finalização do tratamento com doxorubicina.</p> <p>Em 5 anos, o Z-score médio para FEVE no grupo com dexrazoxano não diferiu daquele de crianças saudáveis, enquanto o grupo tratado apenas com doxorubicina continuou reduzido significativamente.</p> <p>A diferença entre os grupos doxorubicina (DOX) e doxorubicina+dexrazoxano (DOX+DXZ) não foi significativa após 5 anos (-0.41, 95% CI -1.07 - 0.26).</p> <p>Encontrou-se diferença entre sexos na interação com o tratamento. Meninas tratadas com dexrazoxano, além de doxorubicina, obtiveram melhores resultados de FEVE do que meninos</p> <p>Ao final do tempo de follow-up, o Z-score médio para dimensão diastólica final se equiparou a de crianças saudáveis e não mostrou diferença entre os grupos DOX e DOX+DXZ.</p> <p>A dimensão sistólica final no grupo DOX+DXZ foi próxima a zero, mas significativamente maior que zero no grupo DOX.</p> <p>A relação espessura-dimensão diastólica final esteve próxima de zero no grupo DOX+DXZ na maior parte do período de follow-up, porém, reduziu significativamente comparado à zero após 5 anos. No grupo DOX, o parâmetro reduziu progressivamente e foi significativamente menor que zero após 2 anos. A diferença entre-grupos foi significativa nos anos 3-5.</p>
<p><input type="checkbox"/> Qualidade de vida</p>	
<p><input type="checkbox"/> Toxicidade / Cardiotoxicidade / Neoplasia maligna secundária</p>	
<p><input checked="" type="checkbox"/> Morbidade ou mortalidade</p> <p>Sobrevida livre de eventos (EFS): medida da data do diagnóstico até o primeiro evento ou até a data de último contato realizado.</p>	<p>EFS em 8,7 anos (1,3-12,1): EFS Grupo doxorubicina: 77% (95% CI 67-84) EFS Grupo doxorubicina + dexrazoxano: 76% (67- 84) P = 0,99</p>
<p><input type="checkbox"/> Segurança do medicamento</p>	

FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS - 7

ARTIGO

Título	<i>Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985-2000)</i>
Demais dados da referência	Autores: Silverman, L. B.; Stevenson, K. E.; O'Brien, J. E.; Asselin, B. L.; Barr, R. D.; Clave L.; Cole, P. D.; Kelly, K. M.; Laverdiere, C.; Michon, B.; Schorin, M. A.; Schwartz, C. O'Holleran, E. W.; Neuberg, D. S.; Cohen, H. J.; Sallan, S. E. Revista: Leukemia Ano: 2010

DADOS DE DELINEAMENTO/POPULAÇÃO/COMPARADOR E INCLUSÃO

Tipo de Estudo:	1
(1) Experimental (2) Observacional	
Delineamento:	1
(1) Ensaio clínico randomizado (2) Ensaio clínico controlado não randomizado (3) Ensaio clínico não controlado (4) Revisão sistemática (5) Revisão não-sistemática (6) Metanálise (7) Outro? Qual? _____	
População (idade média/intervalo)	Grupo doxorubicina (n = 100): 7,9 ± 5,4 Grupo doxorubicina + dexrazoxano (n = 105): 7,6 ± 4,9
Comparação	() Placebo (x) Sem tratamento adicional
Inclusão	(x) Sim () Não

METANÁLISE OU ENSAIO CLÍNICO (DADOS CENTRAIS)

Língua do texto completo	Inglês	
METANÁLISE ()	N. de estudos ()	N. de pacientes ()
Desfechos avaliados estão de acordo com pergunta PICO ()Sim ()Não		
Desfecho A=		
Desfecho B=		
Desfecho C=		
Desfecho D=		
Desfecho E=		
Desfecho F=		
ENSAIO CLÍNICO (x)	-----	N. de pacientes (205)
Desfechos avaliados estão de acordo com pergunta PICO (x)Sim ()Não		

DESFECHOS AVALIADOS E RESULTADOS

Desfechos avaliados	Resultado encontrado (melhora, piora, diferença, significância)
() Prevenção ou redução de eventos cardiovasculares	
() Insuficiência cardíaca (ICE, ICC)	
() Cardiomiopatia	
() Qualidade de vida	

<p>(x) Toxicidade / Cardiotoxicidade / Neoplasia maligna secundária</p> <p>Neoplasia maligna secundária (meningiomas, carcinomas de células basais e tumores benignos não foram considerados neoplasias secundárias)</p>	<p>Não foram observados casos de neoplasia maligna secundária.</p>
<p>(x) Morbidade ou mortalidade</p> <p>Sobrevida livre de eventos (EFS): medida da data de remissão completa até o primeiro evento ou até a data de último contato realizado com sobreviventes livres de eventos. Eventos incluíram falha na indução, morte na indução, morte durante remissão, progressão e neoplasia maligna secundária.</p> <p>Sobrevida geral (OS): mensurado da data em que se iniciou o tratamento até a morte por qualquer causa.</p>	<p>A média de follow-up foi de 8,6 anos. Não houve diferença entre os grupos tratados com ou sem dexrazoxano em relação à sobrevida livre de eventos ($P = 0,81$) e sobrevida geral ($P = 0,66$) em dez anos.</p>
<p>() Segurança do medicamento</p>	

FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS - 8

ARTIGO

Título	<i>Long-term serial echocardiographic examination of late anthracycline cardiotoxicity and its prevention by dexrazoxane in paediatric patients</i>
Demais dados da referência	Autores: Elbl, L.; Hrstkova, H.; Tomaskova, I.; Blazek, B.; Michalek, J. Revista: Eur J Pediatr Ano: 2005

DADOS DE DELINEAMENTO/POPULAÇÃO/COMPARADOR E INCLUSÃO

Tipo de Estudo:	1
(1) Experimental (2) Observacional	
Delineamento:	2
(1) Ensaio clínico randomizado (2) Ensaio clínico controlado não randomizado (3) Ensaio clínico não controlado (4) Revisão sistemática (5) Revisão não-sistemática (6) Metanálise (7) Outro? Qual? _____	
População (idade média/intervalo)	6,5 (2-17) Grupo antraciclina + dexrazoxano (n = 53): 7.9±5.1 Grupo antraciclina sem dexrazoxano (n = 22): 6.3±4.1
Comparação	() Placebo (x) Sem tratamento adicional
Inclusão	(x) Sim () Não

METANÁLISE OU ENSAIO CLÍNICO (DADOS CENTRAIS)

Língua do texto completo	Inglês	
METANÁLISE ()	N. de estudos ()	N. de pacientes ()
Desfechos avaliados estão de acordo com pergunta PICO ()Sim ()Não		
Desfecho A=		
Desfecho B=		
Desfecho C=		
Desfecho D=		
Desfecho E=		
Desfecho F=		
ENSAIO CLÍNICO (x)	-----	N. de pacientes (75)
Desfechos avaliados estão de acordo com pergunta PICO (x)Sim ()Não		

DESFECHOS AVALIADOS E RESULTADOS

Desfechos avaliados	Resultado encontrado (melhora, piora, diferença, significância)
() Prevenção ou redução de eventos cardiovasculares	
() Insuficiência cardíaca (ICE, ICC)	

<p><input checked="" type="checkbox"/> Cardiomiopatia</p> <p>Cardiotoxicidade clínica: presença de insuficiência cardíaca.</p>	<p>Sinais clínicos de cardiotoxicidade não foram diagnosticados em nenhum paciente durante o estudo.</p>
<p><input type="checkbox"/> Qualidade de vida</p>	
<p><input checked="" type="checkbox"/> Toxicidade / Cardiotoxicidade / Neoplasia maligna secundária</p> <p>Cardiotoxicidade subclínica: diagnosticada com base em mudanças na fração de encurtamento (FS), indicador de função sistólica do ventrículo esquerdo. FS<30% e/ou decaimento progressivo em FS>10% de um valor absoluto comparado ao valor basal foi considerado um achado patológico.</p>	<p>Ao final da terapia, FS decaiu significativamente nos grupos com dexrazoxano (37±5%; intervalo 26%–50%; P <0.006) e sem dexrazoxano (37±5%; intervalo 29%–50%; P <0.01) sem diferença entre os grupos. Uma diminuição significativa na FS após 8 anos foi aparente: no grupo dexrazoxano decaiu para 36±2% (intervalo 28%–40%; P <0.003) e no grupo sem dexrazoxano para 33±3% (intervalo 30%–40%; P <0.01). A diferença entre os grupos foi significativa (P <0.05).</p> <p>O mesmo número de pacientes apresentou decaimento patológico da FS (9 pacientes no grupo com dexrazoxano, 9 paciente no grupo sem dexrazoxano), mas a análise estatística exibiu diferença inter-grupo (19% vs. 41%; P <0,05)</p>
<p><input checked="" type="checkbox"/> Morbidade ou mortalidade</p> <p>Preditores de morbidade e mortalidade utilizando ecocardiografia sob estresse:</p> <p>Fração de ejeção (EF): um incremento maior do que 5% do valor basal foi considerado uma resposta fisiológica ao teste.</p> <p>Índice cardíaco (CI): débito cardíaco relacionado ao índice de massa corporal.</p>	<p>Resultados basais de EF e CI no grupo dexrazoxano foram significativamente maiores, porém, EF no exercício e incrementos de EF não foram diferentes entre os grupos. Também não houve diferenças no CI.</p>
<p><input type="checkbox"/> Segurança do medicamento</p>	

FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS - 9

ARTIGO

Título	<i>Late anthracycline cardiotoxicity protection by dexrazoxane (ICRF-187) in pediatric patients: echocardiographic follow-up</i>
Demais dados da referência	Autores: Elbl, L.; Hrstkova, H.; Tomaskova, I.; Michalek, J. Revista: Support Care Cancer Ano: 2006

DADOS DE DELINEAMENTO/POPULAÇÃO/COMPARADOR E INCLUSÃO

Tipo de Estudo:	1
(1) Experimental (2) Observacional	
Delineamento:	2
(1) Ensaio clínico randomizado (2) Ensaio clínico controlado não randomizado (3) Ensaio clínico não controlado (4) Revisão sistemática (5) Revisão não-sistemática (6) Metanálise (7) Outro? Qual? _____	
População (idade média/intervalo)	Grupo antraciclina + dexrazoxano (n = 68): 9±5 (1-17) Grupo antraciclina sem dexrazoxano (n = 40): 7±4 (1-16)
Comparação	() Placebo (x) Sem tratamento adicional
Inclusão	(x) Sim () Não

METANÁLISE OU ENSAIO CLÍNICO (DADOS CENTRAIS)

Língua do texto completo	Inglês	
METANÁLISE ()	N. de estudos ()	N. de pacientes ()
Desfechos avaliados estão de acordo com pergunta PICO ()Sim ()Não		
Desfecho A=		
Desfecho B=		
Desfecho C=		
Desfecho D=		
Desfecho E=		
Desfecho F=		
ENSAIO CLÍNICO (x)	-----	N. de pacientes (108)
Desfechos avaliados estão de acordo com pergunta PICO (x)Sim ()Não		

DESFECHOS AVALIADOS E RESULTADOS

Desfechos avaliados	Resultado encontrado (melhora, piora, diferença, significância)
() Prevenção ou redução de eventos cardiovasculares	
() Insuficiência cardíaca (ICE, ICC)	
(x) Cardiomiopatia	

Cardiotoxicidade clínica: presença de insuficiência cardíaca	Cardiotoxicidade clínica associada com evidência de cardiomiopatia (com presença de insuficiência cardíaca congestiva e confirmada por ecocardiograma) foi diagnosticada em um paciente do grupo sem dexrazoxano.
() Qualidade de vida	
(x) Toxicidade / Cardiotoxicidade / Neoplasia maligna secundária Cardiotoxicidade subclínica: diagnosticada com base em mudanças na fração de encurtamento (FS) e fração de ejeção (EF). FS < 30% e/ou EF < 55%, patológico; FS 30-34% e/ou EF 55-59%, limítrofe; FS >34% e/ou EF > 59%, fisiológico.	FS: 35% dos pacientes do grupo sem dexrazoxano obtiveram valores patológicos ou limítrofes, comparado a 23% em pacientes com cardioproteção (p<0,01) EF: 6% dos pacientes do grupo com dexrazoxano obtiveram valores limítrofes de EF, enquanto 15% dos pacientes do grupo sem dexrazoxano obtiveram valores limítrofes e 10% foram diagnosticados com diminuição patológica da EF. A diferença entre os grupos foi significativa (p<0,01).
() Morbidade ou mortalidade	
() Segurança do medicamento	

FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS - 10

ARTIGO

Título	<i>Randomized trial of the cardioprotective agent ICRF-187 in pediatric sarcoma patients treated with doxorubicin</i>
Demais dados da referência	Autores: Wexler, L. H., Andrich, M. P., Venzon, D., Berg, S. L., Weaver-McClure, L., Che C. C., Dilsizian, V., Avila, N., Jarosinski, P., Balis, F. M., Poplack, D. G. and Horowitz, M. E. Revista: Journal of Clinical Oncology Ano: 1996

DADOS DE DELINEAMENTO/POPULAÇÃO/COMPARADOR E INCLUSÃO

Tipo de Estudo:	1
(1) Experimental (2) Observacional	
Delineamento:	1
(1) Ensaio clínico randomizado (2) Ensaio clínico controlado não randomizado (3) Ensaio clínico não controlado (4) Revisão sistemática (5) Revisão não-sistemática (6) Metanálise (7) Outro? Qual? _____	
População (idade média/intervalo)	Quimioterapia (n = 18): 15,5 (9-24) Quimioterapia + ICRF-187 (n = 20): 18,5 (4-24)
Comparação	() Placebo (x) Sem tratamento adicional
Inclusão	(x) Sim () Não

METANÁLISE OU ENSAIO CLÍNICO (DADOS CENTRAIS)

Língua do texto completo	Inglês	
METANÁLISE ()	N. de estudos ()	N. de pacientes ()
Desfechos avaliados estão de acordo com pergunta PICO ()Sim ()Não		
Desfecho A=		
Desfecho B=		
Desfecho C=		
Desfecho D=		
Desfecho E=		
Desfecho F=		
ENSAIO CLÍNICO (x)	-----	N. de pacientes (38)
Desfechos avaliados estão de acordo com pergunta PICO (x)Sim ()Não		

DESFECHOS AVALIADOS E RESULTADOS

Desfechos avaliados	Resultado encontrado (melhora, piora, diferença, significância)
() Prevenção ou redução de eventos cardiovasculares	
() Insuficiência cardíaca (ICE, ICC)	
(x) Cardiomiopatia	Relatou-se um episódio de insuficiência cardíaca

	congestiva no grupo controle.
() Qualidade de vida	
(x) Toxicidade / Cardiotoxicidade / Neoplasia maligna secundária Cardiotoxicidade avaliada por mudanças na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (LVEF): Redução de LVEF < 45%, diminuição > 20% comparado ao valor basal ou evidência clínica de insuficiência cardíaca congestiva.	<p>LVEF basal: grupo controle: 59.6%±2.2% grupo dexrazoxano/ICRF-187: 59.8%±2.5%</p> <p>Média de diminuição da LVEF após dose cumulativa de doxorubicina: grupo controle: 2,7% grupo dexrazoxano/ICRF-187: 1,0% (<i>P</i> = 0,02)</p> <p>Grupo controle desenvolveu cardiotoxicidade significativamente mais cedo do que o grupo ICRF-187 (<i>P</i><0,01). A proporção cumulativa de pacientes que desenvolveram cardiotoxicidade após 210, 360 e 410 mg/m² de doxorubicina foi de cinco, sete, e 10 de 15 do grupo controle, comparado a zero, dois e quarto de 18 do grupo que recebeu ICRF-187 (dexrazoxano).</p>
(x) Morbidade ou mortalidade Sobrevida livre de eventos	Sobrevida livre de eventos (média de follow-up de 39 meses) foi similar entre os grupos (<i>P</i> = 0,92), com média de 17 meses em ambos os grupos. Todos os eventos foram recidivas/progressões.
() Segurança do medicamento	

FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS - 11

ARTIGO

Título	<i>A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate- and high-risk Hodgkin lymphoma: the results of P9425</i>
Demais dados da referência	Autores: Schwartz, C. L., Constine, L. S., Villaluna, D., London, W. B., Hutchison, R. E., Spoto, R., Lipshultz, S. E., Turner, C. S., deAlarcon, P. A. and Chauvenet, A. Revista: Blood Ano: 2009

DADOS DE DELINEAMENTO/POPULAÇÃO/COMPARADOR E INCLUSÃO

Tipo de Estudo:	1
(1) Experimental (2) Observacional	
Delineamento:	1
(1) Ensaio clínico randomizado (2) Ensaio clínico controlado não randomizado (3) Ensaio clínico não controlado (4) Revisão sistemática (5) Revisão não-sistemática (6) Metanálise (7) Outro? Qual? _____	
População (idade média/intervalo)	14 (4-21) Grupo doxorubicina + dexrazoxano (n = 109) Grupo doxorubicina sem dexrazoxano (n = 107)
Comparação	() Placebo (x) Sem tratamento adicional
Inclusão	(x) Sim () Não

METANÁLISE OU ENSAIO CLÍNICO (DADOS CENTRAIS)

Língua do texto completo	Inglês	
METANÁLISE ()	N. de estudos ()	N. de pacientes ()
Desfechos avaliados estão de acordo com pergunta PICO ()Sim ()Não		
Desfecho A=		
Desfecho B=		
Desfecho C=		
Desfecho D=		
Desfecho E=		
Desfecho F=		
ENSAIO CLÍNICO (x)	-----	N. de pacientes (216)
Desfechos avaliados estão de acordo com pergunta PICO (x)Sim ()Não		

DESFECHOS AVALIADOS E RESULTADOS

Desfechos avaliados	Resultado encontrado (melhora, piora, diferença, significância)
() Prevenção ou redução de eventos cardiovasculares	
() Insuficiência cardíaca (ICE, ICC)	
() Cardiomiopatia	

() Qualidade de vida	
<p data-bbox="165 264 751 320">(x) Toxicidade / Cardiotoxicidade / Neoplasia maligna secundária</p> <p data-bbox="165 353 480 387">Neoplasia maligna secundária</p> <p data-bbox="165 544 280 577">Toxicidade</p>	<p data-bbox="858 353 1433 510">Dentre 107 pacientes recebendo dexrazoxano, ocorreram 3 neoplasias malignas secundárias (incidência = 2,8%), comparado a um dentre 109 pacientes que não receberam dexrazoxano (incidência = 0,9%).</p> <p data-bbox="858 544 1433 696">Houve maior toxicidade hematológica em pacientes recebendo dexrazoxano, sendo associado a um maior risco de infecção e sepse. Também houve maior frequência de toxicidade pulmonar aguda grau 3/4 em pacientes com dexrazoxano (P = 0,005)</p>
<p data-bbox="165 701 507 734">(x) Morbidade ou mortalidade</p> <p data-bbox="165 768 831 857">Sobrevida livre de eventos: medida do início do tratamento até recidiva, progressão de doença, neoplasia secundária, morte ou último contato.</p>	<p data-bbox="858 768 1433 824">O uso de dexrazoxano não afetou a sobrevivida livre de eventos em 5 anos.</p> <p data-bbox="858 835 1203 869">Grupo sem dexrazoxano: 86±3%</p> <p data-bbox="858 869 1203 902">Grupo com dexrazoxano: 83±4%</p>
() Segurança do medicamento	

FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS - 12

ARTIGO

Título	<i>Administration of Dexrazoxane Improves Cardiac Indices in Children and Young Adults with Acute Myeloid Leukemia (AML) while Maintaining Survival Outcomes</i>
Demais dados da referência	Autores: Schloemer, N. J., Brickler, M., Hoffmann, R., Pan, A., Simpson, P., McFadden, Block, J., Tower, R. L. and Burke, M. J. Revista: Journal of Pediatric Hematology/Oncology Ano: 2017

DADOS DE DELINEAMENTO/POPULAÇÃO/COMPARADOR E INCLUSÃO

Tipo de Estudo:	1
(1) Experimental (2) Observacional	
Delineamento:	7
(1) Ensaio clínico randomizado (2) Ensaio clínico controlado não randomizado (3) Ensaio clínico não controlado (4) Revisão sistemática (5) Revisão não-sistemática (6) Metanálise (7) Outro? Qual? __Caso-controle _____	
População (idade média/intervalo)	
Comparação	() Placebo (x) Sem tratamento adicional
Inclusão	() Sim (x) Não

FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS - 13

ARTIGO

Título	<i>Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984-2001: a report from the children's oncology group.</i>
Demais dados da referência	Autor: Salzer WL, Devidas M, Carroll WL, Winick N, Pullen J, Hunger SP, Camitta BA. Revista: Leukemia Ano: 2010

DADOS DE DELINEAMENTO/POPULAÇÃO/COMPARADOR E INCLUSÃO

Tipo de Estudo:	1
(1) Experimental (2) Observacional	
Delineamento:	1
(1) Ensaio clínico randomizado (2) Ensaio clínico controlado não randomizado (3) Ensaio clínico não controlado (4) Revisão sistemática (5) Revisão não-sistemática (6) Metanálise (7) Outro? Qual? _____	
População (idade média/intervalo)	Dados mais completos dos mesmos desfechos em estudos posteriores (Chow et al, 2015; Asselin et al., 2016)
Comparação	() Placebo (x) Sem tratamento adicional
Inclusão	() Sim (x) Não

FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS - 14

ARTIGO

Título	<i>Response-dependent and reduced treatment in lower risk Hodgkin lymphoma in children and adolescents, results of P9426: a report from the Children's Oncology Group</i>
Demais dados da referência	Autores: Tebbi, C. K.; Mendenhall, N. P.; London, W. B.; Williams, J. L.; Hutchison, R. Fitzgerald, T. J.; de Alarcon, P. A.; Schwartz, C.; Chauvenet, A. Revista: <i>Pediatr Blood Cancer</i> Ano: 2012

DADOS DE DELINEAMENTO/POPULAÇÃO/COMPARADOR E INCLUSÃO

Tipo de Estudo:	1
(1) Experimental (2) Observacional	
Delineamento:	1
(1) Ensaio clínico randomizado (2) Ensaio clínico controlado não randomizado (3) Ensaio clínico não controlado (4) Revisão sistemática (5) Revisão não-sistemática (6) Metanálise (7) Outro? Qual? _____	
População (idade média/intervalo)	14 (2,1-20,9) Grupo dexrazoxano (n = 127) Grupo sem dexrazoxano (n = 128)
Comparação	() Placebo (x) Sem tratamento adicional
Inclusão	(x) Sim () Não

METANÁLISE OU ENSAIO CLÍNICO (DADOS CENTRAIS)

Língua do texto completo	Inglês	
METANÁLISE ()	N. de estudos ()	N. de pacientes ()
Desfechos avaliados estão de acordo com pergunta PICO () Sim () Não		
Desfecho A=		
Desfecho B=		
Desfecho C=		
Desfecho D=		
Desfecho E=		
Desfecho F=		
ENSAIO CLÍNICO (x)	-----	N. de pacientes (255)
Desfechos avaliados estão de acordo com pergunta PICO (x) Sim () Não		

DESFECHOS AVALIADOS E RESULTADOS

Desfechos avaliados	Resultado encontrado (melhora, piora, diferença, significância)
() Prevenção ou redução de eventos cardiovasculares	
() Insuficiência cardíaca (ICE, ICC)	

() Cardiomiopatia													
() Qualidade de vida													
(x) Toxicidade / Cardiotoxicidade / Neoplasia maligna secundária Neoplasia maligna secundária (NMS)	Quatro das cinco NMS reportadas no estudo ocorreram no grupo que utilizou dexrazoxano.												
(x) Morbidade ou mortalidade Sobrevida livre de eventos (EFS): calculado a partir do momento de inclusão no estudo até a primeira ocorrência de progressão, recidiva, neoplasia maligna secundária ou óbito por qualquer causa, ou até o último contato se nenhum evento ocorresse. Sobrevida geral (OS): calculada a partir do momento de inclusão no estudo até o óbito por qualquer causa, ou até o último contato com o paciente.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Variáveis</th> <th>Controle (n = 128)</th> <th>Dexrazoxano (n=127)</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EFS</td> <td>85.7 ± 3.3%</td> <td>86.8 ± 3.1%</td> <td>0.70</td> </tr> <tr> <td>OS</td> <td>96.4 ± 1.8%</td> <td>96.6 ± 1.7%</td> <td>0.99</td> </tr> </tbody> </table> <p>Média de follow-up de 7,5 anos.</p>	Variáveis	Controle (n = 128)	Dexrazoxano (n=127)	P	EFS	85.7 ± 3.3%	86.8 ± 3.1%	0.70	OS	96.4 ± 1.8%	96.6 ± 1.7%	0.99
Variáveis	Controle (n = 128)	Dexrazoxano (n=127)	P										
EFS	85.7 ± 3.3%	86.8 ± 3.1%	0.70										
OS	96.4 ± 1.8%	96.6 ± 1.7%	0.99										
() Segurança do medicamento													

FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS - 15

ARTIGO

Título	<i>Late Mortality After Dexrazoxane Treatment: A Report From the Children's Oncology Group</i>
Demais dados da referência	Autores: Chow, E. J.; Asselin, B. L.; Schwartz, C. L.; Doody, D. R.; Leisenring, W. N.; Aggarwal, S.; Baker, K. S.; Bhatia, S.; Constine, L. S.; Freyer, D. R.; Lipshultz, S.; Armenian, S. H. Revista: Journal of Clinical Oncology Ano: 2015

DADOS DE DELINEAMENTO/POPULAÇÃO/COMPARADOR E INCLUSÃO

Tipo de Estudo:	1
(1) Experimental (2) Observacional	
Delineamento:	1
(1) Ensaio clínico randomizado (2) Ensaio clínico controlado não randomizado (3) Ensaio clínico não controlado (4) Revisão sistemática (5) Revisão não-sistemática (6) Metanálise (7) Outro? Qual? _____	
População (idade média/intervalo)	12,6 Recebeu dexrazoxano (n = 507): 12,6 (1,0-22,0) Não recebeu dexrazoxano (n = 501): 12,6 (1,3-21,0)
Comparação	() Placebo (x) Sem tratamento adicional
Inclusão	(x) Sim () Não

METANÁLISE OU ENSAIO CLÍNICO (DADOS CENTRAIS)

Língua do texto completo	Inglês	
METANÁLISE ()	N. de estudos ()	N. de pacientes ()
Desfechos avaliados estão de acordo com pergunta PICO ()Sim ()Não		
Desfecho A=		
Desfecho B=		
Desfecho C=		
Desfecho D=		
Desfecho E=		
Desfecho F=		
ENSAIO CLÍNICO (x)	-----	N. de pacientes (1008)
Desfechos avaliados estão de acordo com pergunta PICO (x)Sim ()Não		

DESFECHOS AVALIADOS E RESULTADOS

Desfechos avaliados	Resultado encontrado (melhora, piora, diferença, significância)
() Prevenção ou redução de eventos cardiovasculares	
() Insuficiência cardíaca (ICE, ICC)	
() Cardiomiopatia	

<input type="checkbox"/> Qualidade de vida	
<input type="checkbox"/> Toxicidade / Cardiotoxicidade / Neoplasia maligna secundária	
<input checked="" type="checkbox"/> Morbidade ou mortalidade Mortalidade geral	Mortalidade geral não variou entre os grupos com ou sem dexrazoxano (12.8% com dexrazoxano em 10 anos vs 12.2%; hazard ratio [HR], 1.03; 95% CI, 0.73 a 1.45). Não foi encontrada associação entre dexrazoxano e aumento de mortalidade, mortalidade por neoplasia secundária ou recidiva do câncer original.
<input type="checkbox"/> Segurança do medicamento	

FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS - 16

ARTIGO

Título	<i>Cardioprotection and Safety of Dexrazoxane in Patients Treated for Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Advanced-Stage Lymphoblastic Non-Hodgkin Lymphoma: A Report of the Children's Oncology Group Randomized Trial Pediatric Oncology Group 9404</i>
Demais dados da referência	Autores: Asselin, B. L.; Devidas, M.; Chen, L.; Franco, V. I.; Pullen, J.; Borowitz, M. Hutchison, R. E.; Ravindranath, Y.; Armenian, S. H.; Camitta, B. M.; Lipshultz, S. E. Revista: Journal of Clinical Oncology Ano: 2016

DADOS DE DELINEAMENTO/POPULAÇÃO/COMPARADOR E INCLUSÃO

Tipo de Estudo:	1
(1) Experimental (2) Observacional	
Delineamento:	1
(1) Ensaio clínico randomizado (2) Ensaio clínico controlado não randomizado (3) Ensaio clínico não controlado (4) Revisão sistemática (5) Revisão não-sistemática (6) Metanálise (7) Outro? Qual? _____	
População (idade média/intervalo)	Total (n = 537): 9,8±4,74 Grupo doxorubicina (n = 264): 9,7±4,58 Grupo doxorubicina + dexrazoxano (n = 273): 9,9±4,90
Comparação	() Placebo (x) Sem tratamento adicional
Inclusão	(x) Sim () Não

METANÁLISE OU ENSAIO CLÍNICO (DADOS CENTRAIS)

Língua do texto completo	Inglês	
METANÁLISE ()	N. de estudos ()	N. de pacientes ()
Desfechos avaliados estão de acordo com pergunta PICO () Sim () Não		
Desfecho A=		
Desfecho B=		
Desfecho C=		
Desfecho D=		
Desfecho E=		
Desfecho F=		
ENSAIO CLÍNICO (x)	-----	N. de pacientes (537)
Desfechos avaliados estão de acordo com pergunta PICO (x) Sim () Não		

DESFECHOS AVALIADOS E RESULTADOS

Desfechos avaliados	Resultado encontrado (melhora, piora, diferença, significância)
---------------------	--

() Prevenção ou redução de eventos cardiovasculares	
() Insuficiência cardíaca (ICE, ICC)	
(x) Cardiomiopatia Função sistólica do ventrículo esquerdo avaliada pela fração de encurtamento, e espessura da parede no ventrículo esquerdo e relação espessura-dimensão, expressos em Z-score.	Após 3 anos, fração de encurtamento, espessura da parede no ventrículo esquerdo e relação espessura-dimensão foram mais agravados no grupo não utilizando dexrazoxano comparado ao grupo com dexrazoxano ($P = 0,005$; $P = 0,01$ e $P = 0,006$, respectivamente).
() Qualidade de vida	
(x) Toxicidade / Cardiotoxicidade / Neoplasia maligna secundária Níveis de troponina T cardíaca Níveis elevados: $>0,01$ ng/ml Toxicidade Neoplasia maligna secundária	Considerando os níveis de troponina mais elevados obtidos de cada paciente após tratamento: mais pacientes não utilizando dexrazoxano obtiveram concentrações elevadas de troponina (10 [8.8%] de 114 pacientes vs. três [2.4%] de 125 pacientes; $P = 0,04$). As frequências de toxicidade severa (grau 3 e 4) englobando toxicidade hematológica, infecção, eventos no SNC e morte por toxicidade foram similares entre os grupos (P variou entre 0,26 e 0,64) Taxa de incidência cumulativa de 5 anos de neoplasias malignas secundárias foi de $0,8\% \pm 0,5$ e $0,7\% \pm 0,5$ no grupo sem dexrazoxano e com dexrazoxano, respectivamente ($P=0,17$). Em 10 anos, os resultados foram de $1,2\% \pm 0,7$ e $1,8\% \pm 0,9$, respectivamente.
(x) Morbidade ou mortalidade Sobrevida livre de eventos (EFS): calcula a partir do momento do diagnóstico até o primeiro evento (morte na indução, falha na indução, recidiva, neoplasia maligna secundária ou óbito) ou até o último contato se nenhum evento ocorresse. Sobrevida geral (OS): calculada a partir do momento do diagnóstico até o óbito por qualquer causa, ou até o último contato com o paciente.	Não houve diferenças em relação à EFS e OS, em 10 anos, entre os grupos ($P = 0,9$).
() Segurança do medicamento	

FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS - 17

ARTIGO

Título	<i>Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis.</i>
Demais dados da referência	Autores: Kalam, K.; Marwick, T. H. Revista: Eur J Cancer. Ano: 2013.

DADOS DE DELINEAMENTO/POPULAÇÃO/COMPARADOR E INCLUSÃO

Tipo de Estudo:	2
(1) Experimental (2) Observacional	
Delineamento:	6
(1) Ensaio clínico randomizado (2) Ensaio clínico controlado não randomizado (3) Ensaio clínico não controlado (4) Revisão sistemática (5) Revisão não-sistemática (6) Metanálise (7) Outro? Qual? _____	
População (idade média/intervalo)	No total de estudos incluídos, a idade variou de 17-56±10 Maioria dos estudos inclui adultos.
Comparação	() Placebo (x) Sem tratamento adicional
Inclusão	() Sim (x) Não

FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS - 18

ARTIGO

Título	<i>Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines</i>
Demais dados da referência	Autores: van Dalen, E. C.; Caron, H. N.; Dickinson, H. O.; Kremer, L. C. Revista: Cochrane Database Syst Rev Ano: 2011

DADOS DE DELINEAMENTO/POPULAÇÃO/COMPARADOR E INCLUSÃO

Tipo de Estudo:	2
(1) Experimental (2) Observacional	
Delineamento:	6
(1) Ensaio clínico randomizado (2) Ensaio clínico controlado não randomizado (3) Ensaio clínico não controlado (4) Revisão sistemática (5) Revisão não-sistemática (6) Metanálise (7) Outro? Qual? _____	
População (idade média/intervalo)	Maioria dos estudos incluía adultos e crianças, apenas um estudo com população pediátrica
Comparação	() Placebo (x) Sem tratamento adicional
Inclusão	() Sim (x) Não

FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS - 19

ARTIGO

Título	<i>Cardioprotection and Second Malignant Neoplasms Associated With Dexrazoxane in Children Receiving Anthracycline Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis</i>
Demais dados da referência	Autores: Shaikh, F.; Dupuis, L. L.; Alexander, S.; Gupta, A.; Mertens, L.; Nathan, P. C. Revista: J Natl Cancer Inst Ano: 2016

DADOS DE DELINEAMENTO/POPULAÇÃO/COMPARADOR E INCLUSÃO

Tipo de Estudo:	2
(1) Experimental (2) Observacional	
Delineamento:	6
(1) Ensaio clínico randomizado (2) Ensaio clínico controlado não randomizado (3) Ensaio clínico não controlado (4) Revisão sistemática (5) Revisão não-sistemática (6) Metanálise (7) Outro? Qual? _____	
População (idade média/intervalo)	
Comparação	() Placebo (x) Sem tratamento adicional
Inclusão	() Sim (x) Não Não separa os dados que vem de relatos preliminares (conference abstracts) nem os dados que vêm de população >14 anos.

FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS - 20

ARTIGO

Título	<i>Cardioprotection against the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review</i>
Demais dados da referência	Autores: Bryant, J.; Picot, J.; Levitt, G.; Sullivan, I.; Baxter, L.; Clegg, A. Revista: Health Technol Assess Ano: 2007

DADOS DE DELINEAMENTO/POPULAÇÃO/COMPARADOR E INCLUSÃO

Tipo de Estudo:	2
(1) Experimental (2) Observacional	
Delineamento:	4
(1) Ensaio clínico randomizado (2) Ensaio clínico controlado não randomizado (3) Ensaio clínico não controlado (4) Revisão sistemática (5) Revisão não-sistemática (6) Metanálise (7) Outro? Qual? _____	
População (idade média/intervalo)	Estudos incluídos contemplavam população pediátrica
Comparação	() Placebo () Sem tratamento adicional
Inclusão	() Sim (x) Não Obs.: apenas um estudo avaliava uso de dexrazoxano, mas este estudo original já foi incluído (Lipshultz <i>et al.</i> , 2004).

FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS - 21

ARTIGO

Título	<i>Clinical and cost-effectiveness of cardioprotection against the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review</i>
Demais dados da referência	Autores: Bryant, J.; Picot, J.; Baxter, L.; Levitt, G.; Sullivan, I.; Clegg, A. Revista: Br J Cancer Ano: 2007

DADOS DE DELINEAMENTO/POPULAÇÃO/COMPARADOR E INCLUSÃO

Tipo de Estudo:	2
(1) Experimental (2) Observacional	
Delineamento:	4
(1) Ensaio clínico randomizado (2) Ensaio clínico controlado não randomizado (3) Ensaio clínico não controlado (4) Revisão sistemática (5) Revisão não-sistemática (6) Metanálise (7) Outro? Qual? _____	
População (idade média/intervalo)	Estudos incluídos contemplavam população pediátrica.
Comparação	() Placebo (x) Sem tratamento adicional
Inclusão	() Sim (x) Não Obs.: apenas um estudo avaliava uso de dexrazoxano, mas este estudo original já foi incluído (Lipshultz <i>et al.</i> , 2004).

FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS - 22

ARTIGO

Título	<i>The prevention, detection and management of cancer treatment-induced cardiotoxicity: a meta-review</i>
Demais dados da referência	Autores: Conway, A.; McCarthy, A. L.; Lawrence, P.; Clark, R. A. Revista: BMC Cancer Ano: 2015

DADOS DE DELINEAMENTO/POPULAÇÃO/COMPARADOR E INCLUSÃO

Tipo de Estudo:	2
(1) Experimental (2) Observacional	
Delineamento:	4
(1) Ensaio clínico randomizado (2) Ensaio clínico controlado não randomizado (3) Ensaio clínico não controlado (4) Revisão sistemática (5) Revisão não-sistemática (6) Metanálise (7) Outro? Qual? _____	
População (idade média/intervalo)	Critérios de elegibilidade não conseguiram abranger estudos pediátricos elegíveis para esta revisão.
Comparação	() Placebo (x) Sem tratamento adicional
Inclusão	() Sim (x) Não

FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS - 23

ARTIGO

Título	<i>Subacute cardiotoxicity caused by anthracycline therapy in children: can dexrazoxane prevent this effect?</i>
Demais dados da referência	Autores: Erlaky, H.; Toth, K.; Szabolcs, J.; Horvath, E.; Kemeny, V.; Muller, J.; Csoka, M.; Jokuti, L.; Erdelyi, D.; Kovacs, G. Revista: <i>Magy Onkol</i> Ano: 2006

DADOS DE DELINEAMENTO/POPULAÇÃO/COMPARADOR E INCLUSÃO

Tipo de Estudo:	1
(1) Experimental (2) Observacional	
Delineamento:	2
(1) Ensaio clínico randomizado (2) Ensaio clínico controlado não randomizado (3) Ensaio clínico não controlado (4) Revisão sistemática (5) Revisão não-sistemática (6) Metanálise (7) Outro? Qual? _____	
População (idade média/intervalo)	Dado não disponível no resumo em inglês, texto completo em húngaro.
Comparação	() Placebo (x) Sem tratamento adicional
Inclusão	() Sim (x) Não

FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS - 24

ARTIGO

Título	<i>Signal-averaged electrocardiography in survivors of Hodgkin's disease treated with and without dexrazoxane</i>
Demais dados da referência	Autores: Mladosevicova, B.; Foltinova, A.; Petrasova, H.; Bernadic, M.; Hulin, I. Revista: Neoplasma Ano: 2001

DADOS DE DELINEAMENTO/POPULAÇÃO/COMPARADOR E INCLUSÃO

Tipo de Estudo:	1
(1) Experimental (2) Observacional	
Delineamento:	2
(1) Ensaio clínico randomizado (2) Ensaio clínico controlado não randomizado (3) Ensaio clínico não controlado (4) Revisão sistemática (5) Revisão não-sistemática (6) Metanálise (7) Outro? Qual? _____	
População (idade média/intervalo)	Dados completos indisponíveis.
Comparação	() Placebo (x) Sem tratamento adicional
Inclusão	() Sim (x) Não

FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS - 25

ARTIGO

Título	<i>Interventions for preventing cardiomyopathy due to anthracyclines: A Bayesian network meta-analysis</i>
Demais dados da referência	Autores: Abdel-Qadir, H., Ong, G., Fazelzad, R., Amir, E., Lee, D. S., Thavendiranathan, and Tomlinson, G. Revista: Annals of Oncology Ano: 2017

DADOS DE DELINEAMENTO/POPULAÇÃO/COMPARADOR E INCLUSÃO

Tipo de Estudo:	1
(1) Experimental (2) Observacional	
Delineamento:	6
(1) Ensaio clínico randomizado (2) Ensaio clínico controlado não randomizado (3) Ensaio clínico não controlado (4) Revisão sistemática (5) Revisão não-sistemática (6) Metanálise (7) Outro? Qual? _____	
População (idade média/intervalo)	Excluiu estudos pediátricos.
Comparação	() Placebo (x) Sem tratamento adicional
Inclusão	() Sim (x) Não

FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS - 26

ARTIGO

Título	<i>Effect of dexrazoxane on heart function among long-term survivors of childhood leukemia and lymphoma: A report from the children's oncology Group (COG)</i>
Demais dados da referência	Autores: Chow, E. J., Doody, D. R., Armenian, S. H., Aggarwal, S., Baker, K. S., Bhatia, Blythe, N. A., Constine, L. S., Freyer, D. R., Kopp, L. M., Leisenring, W. M., Sasaki, Vrooman, L. M., Asselin, B. L., Schwartz, C. L. and Lipshultz, S. E. Revista: Blood Ano: 2016

DADOS DE DELINEAMENTO/POPULAÇÃO/COMPARADOR E INCLUSÃO

Tipo de Estudo:	1
(1) Experimental (2) Observacional	
Delineamento:	7
(1) Ensaio clínico randomizado (2) Ensaio clínico controlado não randomizado (3) Ensaio clínico não controlado (4) Revisão sistemática (5) Revisão não-sistemática (6) Metanálise (7) Outro? Qual? ___ Conference abstract_____	
População (idade média/intervalo)	
Comparação	() Placebo () Sem tratamento adicional
Inclusão	() Sim (x) Não

FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS - 27

ARTIGO

Título	<i>Does dexrazoxane provide cardiac protection against anthracycline-induced cardiotoxicity in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia?</i>
Demais dados da referência	Autores: De Waard, D., MacDonald, T., Kulkarni, K., Warren, A., Bernstein, M. and Brya P. Revista: Pediatric Blood and Cancer Ano: 2016

DADOS DE DELINEAMENTO/POPULAÇÃO/COMPARADOR E INCLUSÃO

Tipo de Estudo:	1
(1) Experimental (2) Observacional	
Delineamento:	7
(1) Ensaio clínico randomizado (2) Ensaio clínico controlado não randomizado (3) Ensaio clínico não controlado (4) Revisão sistemática (5) Revisão não-sistemática (6) Metanálise (7) Outro? Qual? _Conference abstract_____	
População (idade média/intervalo)	
Comparação	() Placebo () Sem tratamento adicional
Inclusão	() Sim (x) Não

FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS - 28

ARTIGO

Título	<i>Efficacy of cardioprotective agents in reduction of chemotherapy related cardiotoxicity</i>
Demais dados da referência	Autores: Kalam, K. and Marwick, T. Revista: Heart Lung and Circulation Ano: 2013

DADOS DE DELINEAMENTO/POPULAÇÃO/COMPARADOR E INCLUSÃO

Tipo de Estudo:	1
(1) Experimental (2) Observacional	
Delineamento:	7
(1) Ensaio clínico randomizado (2) Ensaio clínico controlado não randomizado (3) Ensaio clínico não controlado (4) Revisão sistemática (5) Revisão não-sistemática (6) Metanálise (7) Outro? Qual? _Conference abstract_____	
População (idade média/intervalo)	
Comparação	() Placebo () Sem tratamento adicional
Inclusão	() Sim (x) Não

FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS - 29

ARTIGO

Título	<i>Complete dexrazoxane cardioprotection for cardiac function but incomplete female cardioprotection for cardiac structure in doxorubicin-treated osteosarcoma survivors: Hearts too small for the body</i>
Demais dados da referência	Autores: Kopp, L. M., Bernstein, M. L., Schwartz, C. L., Ebb, D., Franco, V. L., Hall, D. A., Barkauskas, D. A., Krailo, M. D., Grier, H. E., Meyers, P. A., Wexler, L. H., Marina, M. T., Womer, R. B., Janeway, K. A., Gorlick, R. G. and Lipshultz, S. E. Revista: Journal of Clinical Oncology Ano: 2017

DADOS DE DELINEAMENTO/POPULAÇÃO/COMPARADOR E INCLUSÃO

Tipo de Estudo:	1
(1) Experimental (2) Observacional	
Delineamento:	7
(1) Ensaio clínico randomizado (2) Ensaio clínico controlado não randomizado (3) Ensaio clínico não controlado (4) Revisão sistemática (5) Revisão não-sistemática (6) Metanálise (7) Outro? Qual?_Conference abstract_____	
População (idade média/intervalo)	
Comparação	() Placebo () Sem tratamento adicional
Inclusão	() Sim (x) Não

FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS - 30

ARTIGO

Título	<i>Cost effectiveness of cardioprotective strategies in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma</i>
Demais dados da referência	Autores: Limat, S., Demesmay, K., Fagnoni, P., Voillat, L., Bernard, Y., Deconinck, E., Bric A., Arveux, P., Cahn, J. Y. and Woronoff-Lemsi, M. C. Revista: Clinical Drug Investigation Ano: 2005

DADOS DE DELINEAMENTO/POPULAÇÃO/COMPARADOR E INCLUSÃO

Tipo de Estudo:	2
(1) Experimental (2) Observacional	
Delineamento:	7
(1) Ensaio clínico randomizado (2) Ensaio clínico controlado não randomizado (3) Ensaio clínico não controlado (4) Revisão sistemática (5) Revisão não-sistemática (6) Metanálise (7) Outro? Qual? _Estudo de custo-efetividade__	
População (idade média/intervalo)	Não aborda a população pediátrica.
Comparação	() Placebo () Sem tratamento adicional
Inclusão	() Sim (x) Não

FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS - 31

ARTIGO

Título	<i>Cardiotoxicity and second malignant neoplasms associated with dexrazoxane in children and adolescents: A systematic review of randomized trials and nonrandomized studies</i>
Demais dados da referência	Autores: Shaikh, F., Alexander, S., Dupuis, L., Gupta, A. A. and Nathan, P. C. Revista: Journal of Clinical Oncology Ano: 2014

DADOS DE DELINEAMENTO/POPULAÇÃO/COMPARADOR E INCLUSÃO

Tipo de Estudo:	2
(1) Experimental (2) Observacional	
Delineamento:	7
(1) Ensaio clínico randomizado (2) Ensaio clínico controlado não randomizado (3) Ensaio clínico não controlado (4) Revisão sistemática (5) Revisão não-sistemática (6) Metanálise (7) Outro? Qual? _Conference abstract_____	
População (idade média/intervalo)	
Comparação	() Placebo () Sem tratamento adicional
Inclusão	() Sim (x) Não