



EFEITOS CARDIOPROTETORES DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE A TOXICIDADE CARDÍACA INDUZIDA PELO TRATAMENTO DO CÂNCER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Josicléia Leôncio da Silva¹
Joubert Vitor de Souto Barbosa²
Roberto Vinicius Antonino da Costa³
Kedma Anne Lima Gomes⁴
Jéssica Costa Leite⁵

RESUMO

Introdução: A cardiotoxicidade é caracterizada pela disfunção cardíaca induzida por agentes antineoplásicos. Considerada a principal causa de morte ligada ao tratamento oncológico, está associada a diversas comorbidades: insuficiência cardíaca, hipertensão arterial e miocardite. No tratamento oncológico o exercício físico tem sido sugerido como uma valiosa ferramenta terapêutica, porém as evidências a respeito da sua efetividade sobre a cardiotoxicidade ainda são obscuras. Portanto, esta pesquisa realizou um levantamento bibliográfico das evidências existentes sobre os efeitos cardioprotetores do exercício físico na toxicidade cardíaca. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa realizada em setembro e outubro de 2020 por meio das bases de dados: *Cochrane*, *EMBASE*, *IBECs*, *LILACS*, *MIDLINE/PubMed*, *PEDro*, *SciELO* e *Web of Science*. Os descritores adotados foram: *Cardiotoxicity*, *Cardiac Toxicity*, *Neoplasms*, *Cancer Survivors*, *Exercise Therapy*, *Physical Exercise* e *Exercise*. Não houve restrição de idioma ou ano de publicação. Incluíram-se pesquisas de intervenção com seres humanos ou animais, excluindo-se artigos de revisão ou estudos incompletos. **Resultados:** Dos 248 resultados, 14 pesquisas foram selecionadas, destas, duas foram realizadas com animais. A maioria (n=10) apresentou desfechos positivos, especialmente para melhora do VO₂ máx. e da função cardíaca. O exercício mais investigado foi o aeróbio, além do treino de força, resistência e flexibilidade. **Considerações finais:** As evidências apontam que o Exercício Físico possivelmente promova efeitos cardioprotetores capazes de prevenir ou amenizar os danos da cardiotoxicidade relacionada ao tratamento oncológico. Entretanto, mais investigações precisam ser realizadas, a fim de que os mecanismos envolvidos nesse processo sejam elucidados.

Palavras-chave: Câncer, Quimioterapia, Cardiotoxicidade, Exercício físico.

INTRODUÇÃO

Avanços na detecção e no tratamento do câncer tiveram como consequência o aumento exponencial no número de sobreviventes em todo o mundo. No entanto, grande parte desses indivíduos enfrentam os efeitos adversos relacionados ao tratamento, dentre eles, a cardiotoxicidade (LAUFER-PERL et al., 2020). Considera-se dano cardíaco por toxicidade,

¹ Graduada em Fisioterapia pelo Centro Universitário Unifacisa - PB, josicleia.jo@hotmail.com;

² Graduado em Fisioterapia pelo Centro Universitário Unifacisa - PB, joubert.barbosa@posunifacisa.com.br;

³ Graduando em Fisioterapia pelo Centro Universitário Unifacisa - PB, viantonino01@gmail.com;

⁴ Professora, Mestre, Curso de Fisioterapia do Centro Universitário Unifacisa - PB, kalg2010@hotmail.com;

⁵ Professora orientadora: Mestre, Centro Universitário Unifacisa - PB, jessica.leite@maisunifacisa.com.br.



as alterações cardiovasculares que tenham se originado durante ou após o tratamento oncológico (HAJJAR et al., 2020). Além disso, uma redução na Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) para valores abaixo de 53%, já é definida como disfunção cardíaca relacionada à terapêutica do câncer (GEORGIADIS et al., 2020).

Essas disfunções podem ser ocasionadas pela radiação (radiotoxicidade) e/ou pelo uso de medicamentos anticancerígenos (LEHMANN; FRÖHLING, 2020). Atualmente, os casos de cardiotoxicidade por drogas, especialmente as antraciclinas, têm se tornado cada vez mais frequentes. Muitas dessas terapias sobrecarregam o sistema cardiovascular, elevando o risco de cardiomiopatia (VECCHIS; PACCONE, 2020). Algumas manifestações clínicas da toxicidade cardíaca incluem: miocardite, pericardite, hipertensão, taquicardia sinusal, disfunção valvar, isquemia miocárdica e infarto do miocárdio (SŁAWIŃSKI et al., 2020).

Além disso, a cardiomiopatia dilatada e a Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) são disfunções frequentemente apresentadas por pacientes tratados com doxorubicina (DOX), uma droga comumente utilizada no tratamento da leucemia linfoblástica ou mieloblástica, câncer de mama, sarcomas e tumores sólidos infantis (WU et al., 2020). A DOX, pertencente à família das antraciclinas (DALLONS et al., 2020), possui seu uso clínico limitado graças a seu um alto poder cardiotóxico, já que a droga contribui para produção excessiva de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), um fator de risco para IC (CHENG et al., 2020).

Outro agente quimioterápico amplamente usado no tratamento de muitos tipos de cânceres é a cisplatina. Contudo, apesar de sua eficácia, alguns eventos cardiotóxicos importantes podem ocorrer após a sua administração, dentre eles: *déficit* na fração da ejeção, arritmias, miocardite e cardiomiopatia. Sua ação citotóxica se dá pela formação maciça de EROS, que induz o estresse oxidativo e danifica as células miocárdicas (SALEH et al., 2020). Já o trastuzumabe, medicamento usado no câncer de mama, embora contribua para maior sobrevida, possui inúmeros eventos adversos: disfunção ventricular esquerda, ICC, síndrome coronariana aguda, hipertensão arterial e cardiomiopatia dilatada (BLANCAS et al., 2020).

A cardiotoxicidade é a principal causa de morte associada ao tratamento oncológico, especialmente nos sobreviventes do câncer de mama (JAFARI et al., 2020). A complexidade do cuidado oncológico e do gerenciamento das múltiplas comorbidades apresentadas pelos pacientes, expressam a necessidade de que esses indivíduos recebam uma abordagem terapêutica integrada e multidisciplinar (TRAPANI et al., 2020). Por isso, é imprescindível que ocorra a detecção e intervenção precoce para que seja possível prevenir a evolução para doença cardíaca, bem como reduzir a mortalidade (PLANEK et al., 2020).



Nesse contexto, a Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia (2020) defende que seja realizada a prevenção da cardiotoxicidade por meio da identificação e combate aos fatores de risco cardiovascular. Desse modo, deverão ser acrescentadas como metas terapêuticas no tratamento oncológico: a interrupção do tabagismo e alcoolismo; o controle da pressão arterial sistêmica, do diabetes e da dislipidemia; uma dieta alimentar saudável; a manutenção da massa corpórea ideal; e o incentivo a prática de exercícios físicos aeróbicos, pelo menos 30 minutos ao dia, cinco vezes por semana (HAJJAR et al., 2020).

Vale salientar, que o exercício físico tem sido sugerido como uma importante ferramenta terapêutica para a prevenção da morbidade cardiovascular e no manejo de diversos eventos associados ao tratamento do câncer. Ainda assim, há um crescente interesse científico sobre seus efeitos na prevenção da cardiotoxicidade (FOULKES et al., 2020). Já se sabe que a inclusão do treinamento físico no tratamento de cardiopatas, não-oncológicos, tem sido eficaz para atenuação do remodelamento ventricular esquerdo e na redução do Peptídeo Natriurético Pró-cérebro N-terminal (NT-proBNP), um marcador de IC (ANTUNES et al., 2019).

Além disso, desde o ano de 2016, a força-tarefa para tratamentos de câncer e toxicidade cardiovascular da Sociedade Europeia de Cardiologia (SEC) divulgou um documento no qual sugere a adoção dos exercícios aeróbicos como uma estratégia promissora para atenuar a cardiotoxicidade (ZAMORANO et al., 2017). No entanto, as evidências existentes a respeito da efetividade e os mecanismos cardioprotetores dos exercícios físicos sobre a cardiotoxicidade, ainda permanecem obscuras.

Considerando o impacto nocivo da cardiotoxicidade, assim como o fato de que o exercício físico já é estabelecido como um componente terapêutico viável, não farmacológico e seguro para a prevenção de muitos fatores de risco cardiovasculares (HOJAN et al., 2020), esta pesquisa objetivou realizar um levantamento bibliográfico a fim de reunir as evidências científicas existentes relacionadas aos possíveis efeitos cardioprotetores do exercício físico sobre a toxicidade cardíaca induzida pelo tratamento oncológico.

METODOLOGIA

Para a construção desta revisão integrativa, foram selecionados artigos científicos publicados em qualquer idioma, sem restrição de ano, nas seguintes bases de dados eletrônicas: *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL/Cochrane Library); EMBASE (*Elsevier*); *Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud* (IBECS), via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS); Literatura Latino-Americana e do Caribe



em Ciências da Saúde (LILACS), via BVS; *Medical Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), via PubMed; *Physiotherapy Evidence Database* (PEDro); *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), via BVS; e *Web of Science* (atual *Clarivate Analytics*).

As buscas foram realizadas nos meses de setembro e outubro de 2020. Os termos usados, conforme o vocabulário controlado dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH), foram combinados por meio dos operadores booleanos ‘AND’ e ‘OR’. Foram usados os seguintes cruzamentos nas buscas: [(“*Cardiotoxicity*” OR “*Cardiac Toxicity*”) AND (“*Neoplasms*” OR “*Cancer Survivors*”) AND (“*Exercise Therapy*” OR “*Physical Exercise*” OR “*Exercise*”)]. A pesquisa no banco de dados PEDro foi adaptada, conforme as exigências da própria base: [*Cardiotoxicity AND Exercise*].

Os critérios de inclusão empregados foram: estudos de intervenção com animais ou seres humanos adultos que investigassem os efeitos dos exercícios físicos sobre a cardiotoxicidade relacionada ao tratamento do câncer. Foram excluídos artigos de revisão, protocolos de pesquisas, estudos sem relação com o tema ou com texto indisponível, além dos duplicados. Primeiramente, os estudos foram analisados por meio dos títulos. Em seguida, realizou-se a análise dos resumos, e por fim a leitura na íntegra. Logo, os artigos que preencheram os critérios de elegibilidade foram selecionados para esta pesquisa.

A extração dos dados foi realizada por meio do preenchimento de um formulário, elaborado pelos autores desta pesquisa, que continha informações consideradas relevantes como, por exemplo: autoria dos estudos, ano de publicação, local da pesquisa, características da amostra, intervenção adotada, principais desfechos evidenciados, dentre outros. Os dados extraídos foram armazenados no formato de arquivo *Microsoft Word*.

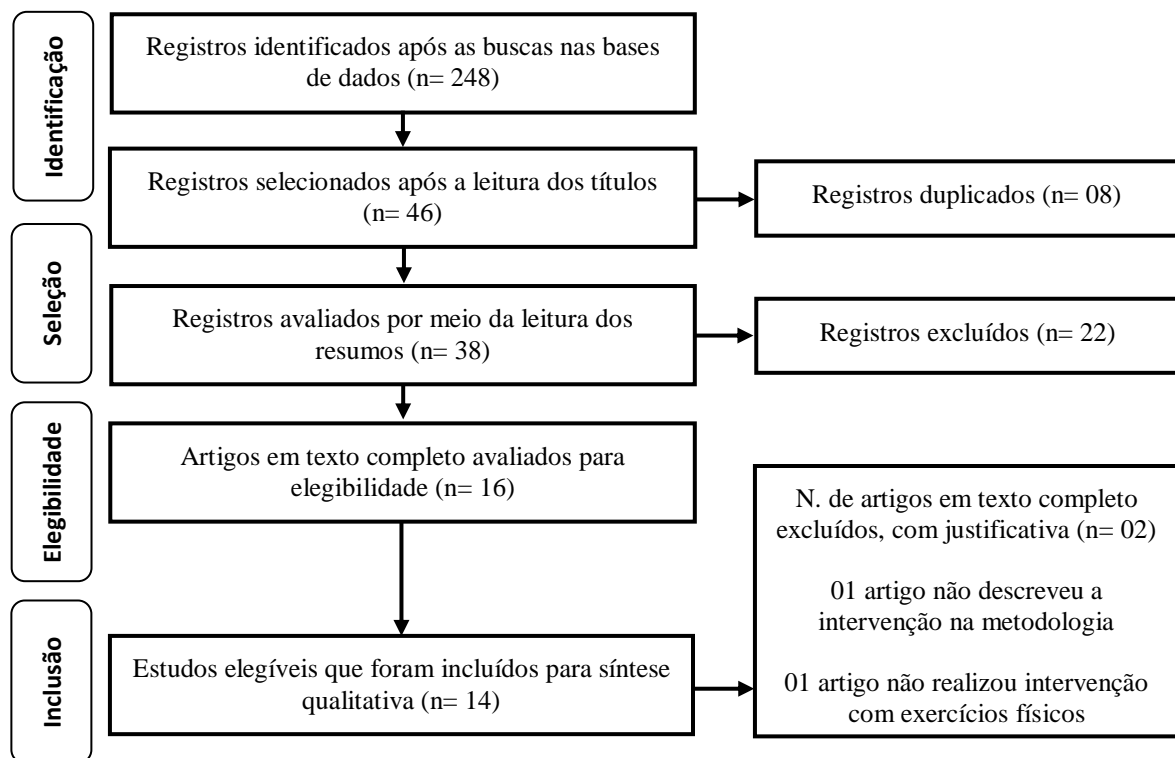
Além disso, a questão norteadora desta pesquisa foi formulada mediante a utilização da estratégia intitulada pelo acrônimo ‘PICO’ (*Patient/problem, Intervention, Comparison e Outcome*). Logo, o “P” referiu-se ao paciente ou problema (cardiotoxicidade); “I” à intervenção (exercícios físicos); “C” à comparação ou controle (não foi considerado nesta pesquisa), e “O”, ao desfecho de interesse (efeitos cardioprotetores). Portanto, este estudo procurou buscar evidências científicas que pudessem responder a seguinte pergunta: Qual a efetividade dos exercícios físicos como ferramenta terapêutica para a prevenção ou tratamento da cardiotoxicidade induzida pela terapia oncológica?



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao todo, foram identificados 248 resultados, respectivamente: CENTRAL (n=28); EMBASE (n=61); IBECs (n=00); LILACS (n=01); MEDLINE (n=82); PEDro (n=01); SciELO (n=00); e *Web of Science* (n=75). Após aplicação dos critérios de elegibilidade, 14 estudos foram selecionados para elaboração desta revisão integrativa (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma do processo de busca e seleção dos artigos



Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Dos estudos incluídos, dois foram realizados com animais e doze com seres humanos. Ao todo, 757 voluntários participaram das pesquisas: 394 nos grupos de intervenção e 363 nos controles. O tipo de neoplasia mais prevalente foi o câncer de mama, presente em 71,43% dos estudos (n= 10) e exclusivo em 57,14% (n= 08). O país que mais publicou foi os Estados Unidos da América (n= 04), nenhuma investigação foi realizada no Brasil.

Quanto ao ano de publicação, variou entre 2003 e 2020. Ainda assim, duas pesquisas foram realizadas com participantes que apresentavam IC resultante da cardiotoxicidade e outro estudo elegeu especificamente mulheres com câncer de mama HER2-positivo (Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico). A temática mais avaliada foram os efeitos dos exercícios físicos sobre a toxicidade induzida por DOX (Quadro 1).

Quadro 1. Caracterização dos estudos selecionados

Estudo	Delineamento	Tema avaliado	Amostra	Neoplasia
KELM et al., 2003, Alemanha	Relato de caso	Efeito do exercício sobre o sistema cardiorrespiratório durante a quimioterapia	01 Humano Homem (58 anos).	Adenocarcinoma metastático do reto
HUGHES et al., 2011, Estados Unidos	Relato de casos	Efeito do exercício em sobreviventes de câncer com IC induzida pelo tratamento	02 Humanos Mulher de 56 anos Homem de 44 anos	Linfoma de Hodgkin e leucemia
STURGEON et al., 2014, Estados Unidos	Estudo experimental	Efeito do exercício de baixa intensidade sobre a carga tumoral e cardiotoxicidade	48 Camundongos G1: sedentários + placebo G2: sedentários + DOX G3: exercício + placebo G2: exercício + DOX	Melanoma
STEFANI et al., 2015, Itália	Estudo de coorte	Efeito do exercício vigoroso sobre o sistema cardíaco em sobreviventes de câncer	91 Humanos Mulheres de 57 ± 7 anos G1: exercícios (n=55) G2: saudáveis ativos (n=36)	Câncer de mama, sem metástase
REPKA et al., 2016, Colômbia	Ensaio clínico	Efeito do exercício sobre a aptidão cardiorrespiratória e o estresse oxidativo em sobreviventes de câncer	22 Humanos Mulheres e homens G1: exercícios (n=08) G2: cuidados básicos (n=07) G2: saudáveis ativos (n=07)	Câncer de mama, ovário, pâncreas, linfoma e outros
KIRKHAM et al., 2017, Canadá	Ensaio clínico randomizado	Efeito do exercício sobre a função cardíaca 24 horas antes do tratamento com DOX	24 Humanos Mulheres de 50 ± 9 anos G1: exercícios (n=13) G2: cuidados básicos (n=11)	Câncer de mama em estágio I-III
HOWDEN et al., 2018, Austrália	Ensaio clínico não randomizado	Efeito do exercício no VO ₂ pico durante a terapia com antraciclina	28 Humanos (n=28) Mulheres de 42 ± 9 anos* G1: Exercícios (n=14) G2: cuidados básicos (n=14)	Câncer de mama em estágio I
KIRKHAM et al., 2018, Canadá	Ensaio clínico randomizado	Efeito cumulativo do exercício 24 horas antes do tratamento com DOX	24 Humanos Mulheres de 50 ± 9 anos G1: exercícios (n=13) G2: cuidados básicos (n=11)	Câncer de mama em estágio I-III
MA, 2018, China	Estudo comparativo	Efeitos do exercício na função cardíaca de pacientes com câncer após terapia com antraciclina	70 Humanos Mulheres de 43,1 ± 5,4 anos G1: exercícios (n=35) G2: cuidados básicos (n=35)	Câncer de mama
WANG et al., 2018, Estados Unidos	Estudo experimental	Efeito cardioprotetor do exercício na cardiotoxicidade induzida por DOX	32 Camundongos G1: sedentários + placebo G2: sedentários + DOX G3: exercício + placebo G2: exercício + DOX	Sarcoma de Ewing
THUNE et al., 2019, Noruega	Ensaio clínico randomizado	Efeito do exercício na função cardiovascular durante o tratamento adjuvante	375 Humanos Mulheres de 27 a 75 anos G1: exercícios (n= 187) G2: cuidados básicos (n= 188)	Câncer de mama em estágio I-II
TSAI et al., 2019, Estados Unidos	Ensaio clínico randomizado	Efeitos do exercício em sobreviventes com IC relacionada à quimioterapia	22 Humanos G1: exercícios (n=14) G2: cuidados básicos (n=08)	Câncer de mama, boca, osteosarcoma, linfoma e outros
HOJAN et al., 2020, Polônia	Ensaio clínico randomizado	Efeito do exercício sobre o sistema cardiovascular durante a terapia com trastuzumabe	47 Humanos Mulheres de 54,5 ± 6,05 anos G1: exercícios (n=26) G2: cuidados básicos (n=21)	Câncer de mama HER2-positivo em estágio I-III
JONES et al., 2020, Nova Zelândia	Ensaio clínico quase randomizado	Efeito do exercício na aptidão cardiorrespiratória e no risco cardiovascular em sobreviventes de câncer	51 Humanos Mulheres de 55,8 ± 7,2 anos G1: exercícios (n = 26) G2: cuidados básicos (n= 25)	Câncer de mama em estágio I-III

Legendas: DOX: doxorubicina; G1: Grupo 1; G2: Grupo 2; G3: Grupo 3; G4: Grupo 4; ±: desvio padrão; HER2: Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico. IC: Insuficiência cardíaca; n: número; VO₂: consumo de oxigênio; *Idade relacionada ao grupo que recebeu exercícios.

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

A modalidade de exercício empregada em 100% dos protocolos de intervenção foi o aeróbico; usado isoladamente (57,14%) ou associado ao treino de força, resistência, flexibilidade e equilíbrio (42,86%). No que se refere aos possíveis efeitos cardioprotetores; 71,43% das pesquisas (n= 10) evidenciaram desfechos benéficos para prevenção ou atenuação da toxicidade cardíaca. Entretanto, 28,57% dos estudos (n= 04) não observaram diferenças significativas entre os grupos avaliados. Ainda sim, todos os autores mostraram-se favoráveis a adesão dos exercícios físicos na terapêutica oncológica (Quadro 2).

Quadro 2. Síntese da intervenção e dos principais achados evidenciados nos estudos.

Autoria	Intervenção	Resultados e considerações dos autores
KELM et al.	Exercícios aeróbios, de força e resistência: 30 min., 2 vezes por semana, durante 13 semanas.	O exercício contribuiu para redução de 10% na FC e de 21,55% na concentração de lactato. Nenhum dano cardíaco foi detectado. O exercício físico durante a quimioterapia adjuvante é benéfico.
HUGHES et al.	Exercícios aeróbios: 30 min., 3 vezes por semana, durante 16 semanas.	Ambos melhoraram o VO ₂ pico. Exercícios prescritos de maneira adequada podem ser benéficos para sobreviventes com IC.
STURGEON et al.	Exercícios aeróbios: 45 min., 5 vezes por semana, durante 2 semanas.	O exercício não amenizou a disfunção cardíaca, porém contribuiu para redução no volume do tumor ($p < 0,05$), podendo ser eficaz.
STEFANI et al.	Prática esportiva aeróbica de intensidade moderada realizada ao longo de quatro anos.	O exercício contribuiu para melhora dos parâmetros diastólicos e da função cardíaca, especialmente no grupo intervenção. O exercício impacta favoravelmente no desempenho cardíaco.
REPKA et al.	Exercícios aeróbios, resistidos, de flexibilidade e equilíbrio: 60 min., 3 vezes por semana, por 10 semanas.	Os exercícios contribuíram para o aumento da capacidade antioxidante ($p < 0,001$) e do VO ₂ pico ($p = 0,018$). Os exercícios podem aumentar a aptidão cardiorrespiratória.
KIRKHAM et al.	Exercício aeróbio: 30 min., única sessão em esteira 24 horas antes do tratamento com DOX.	O exercício melhorou a FE ($p = 0,02$) e a taxa de deformação sistólica ($p < 0,01$). Houve redução na resistência vascular sistêmica ($p < 0,01$), no NT-proBNP* circulante ($p < 0,01$) e queda de 46% no risco de desenvolver IC. O exercício pré-tratamento pode atenuar a liberação de NT-proBNP e aumentar a função sistólica.
2018 HOWDEN et al.	Exercícios aeróbios e resistidos: 60 min., 2 vezes por semana durante 8 a 12 semanas. Mais 30 a 60 min. de exercícios domiciliares.	Nenhuma diferença foi observada na troponina, FEVE e na função cardíaca de repouso. Porém o exercício atenuou a diminuição do VO ₂ pico durante a quimioterapia ($p = 0,010$). O exercício durante a quimioterapia pode aliviar as percas na capacidade funcional.
KIRKHAM et al.	Exercício aeróbio: 30 min., única sessão em esteira 24 horas antes dos quatro tratamentos com DOX.	Não houve efeito nos marcadores cardiotoxícos, porém o exercício preveniu mudanças na hemodinâmica ($p < 0,01$). O exercício antes da quimioterapia pode ser uma modalidade clínica simples e benéfica.
MA.	Exercícios aeróbios e de flexibilidade: 50 min., 3 vezes por semana, durante 16 semanas.	O grupo de exercícios apresentou melhora significativa na FEVE e no VO ₂ máx. ($p < 0,05$). O exercício é benéfico para função cardíaca e, até certo ponto, pode reverter o dano cardíaco pela quimioterapia.
WANG et al.	Exercícios aeróbios: 45 min., 5 vezes por semana, com 2 dias de intervalo, durante 2 semanas.	O exercício contribuiu para prevenção da disfunção cardíaca e reduziu a penetração da DOX no miocárdio. O exercício durante a exposição precoce à DOX pode atenuar a toxicidade cardíaca.
THUNE et al.	Exercícios aeróbios: 60 min., 2 vezes por semana, durante 12 meses. Mais 120 min. de exercícios domiciliares.	O grupo de exercícios apresentou melhora no VO ₂ máx. ($p < 0,001$). O treinamento físico durante o tratamento adjuvante pode neutralizar o declínio na função cardiovascular.
TSAI et al.	Exercícios aeróbios: 30 min., 3 vezes por semana, durante 16 semanas.	Os exercícios resultaram em melhorias significativas no VO ₂ máx. ($p = 0,042$). Os exercícios são viáveis, seguros e têm potencial para melhorar a aptidão cardiorrespiratória.
HOJAN et al.	Exercícios aeróbios, de força, resistência e flexibilidade: ± 50 min., 5 vezes por semana, por 9 semanas.	Os exercícios não contribuíram para melhora da função cardíaca. Entretanto, evitou a diminuição da FEVE e da capacidade física. O exercício moderado pode ser um tratamento preventivo primário.
JONES et al.	Exercícios aeróbios, resistidos e funcionais: 60 min., 2 vezes por semana, durante 12 meses.	Os exercícios contribuíram para redução significativa na velocidade de onda de pulso aórtica, com melhorias no VO ₂ máx. (IC 95%). Os exercícios podem melhorar a aptidão cardiorrespiratória.

Legendas: DOX.: doxorubicina; FC: frequência cardíaca; FE: Fração de ejeção; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC 95%: intervalo de confiança no nível 95%; min.: minutos; NT-proBNP: Pró-peptídeo Natriurético B Terminal-Amina. p : valor de significância; VO₂ máx.: consumo de oxigênio máximo. *Marcador de cardiotoxicidade.

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.



De acordo com achados desta revisão, a intervenção com exercícios físicos aeróbios e/ou treinamento físico global (força, resistência, equilíbrio e flexibilidade) pode contribuir para prevenção ou tratamento das disfunções cardiovasculares relacionadas ao tratamento oncológico, amenizando os efeitos da cardiotoxicidade. Apesar das diferenças entre os protocolos adotados, no que se refere à frequência, modalidade, tempo e duração do tratamento; a maioria dos estudos resultou em benefícios para os sobreviventes de câncer, principalmente com relação ao consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx.).

Duas pesquisas foram realizadas com animais, o protocolo usado foi praticamente o mesmo (caminhada em esteira por 45 min.), com exceção da intensidade. Os camundongos, tratados com DOX, que foram exercitados em baixa intensidade apresentaram redução considerável do tumor, porém não houve reversão da cardiotoxicidade (STURGEON et al., 2014). Já os animais treinados de forma moderada tiveram redução na penetração da droga no miocárdio, atenuação na diminuição da Fração de Ejeção (FE) e no encurtamento fracionário (FS). Nesse estudo, o exercício evitou a perda da função cardíaca (WANG et al., 2018).

Dentre os estudos com seres humanos, Kelm et al. (2003) usaram exercícios de baixa e média intensidade (esteira, cicloergômetro e treino de força) durante a terapia adjuvante de um câncer de reto metastático. Observou-se melhora na Frequência Cardíaca (FC) (redução em 10%) e na concentração de lactato (queda de 21,5%). Já Hughes et al. (2011) realizaram a primeira intervenção com pacientes com IC consequente do tratamento oncológico. Os autores usaram apenas exercício em bicicleta ergométrica (50% da Frequência Cardíaca de Reserva - FCR) que resultaram em melhora do consumo de oxigênio (VO_2 pico).

Ainda no contexto dos sobreviventes do câncer com IC por cardiotoxicidade, Tsai et al. (2019) usaram uma intervenção de 30 min. em bicicleta ergométrica, intensidade inicial de 50% da FCR. Os voluntários eram sobreviventes de diversos tipos de câncer. Os autores relataram que os exercícios resultaram em melhorias no VO_2 máx. ($p=0,042$), bem como houve satisfação dos participantes com a intervenção e alta adesão ao tratamento.

Usando uma abordagem diferenciada, porém também incluindo na população investigada um perfil de participantes misto (portadores de neoplasias distintas), Repka e Hayward (2016) optaram por uma intervenção que incluía caminhada ao ar livre ou em esteira, treino em bicicleta ergométrica, *step*, uso de pesos livres, faixas de resistência e exercícios livres. A intensidade era aumentada semanalmente, com manutenção dos valores da FC abaixo de 75% da FCR. Nesse estudo, os autores identificaram que os exercícios contribuíram para melhora do VO_2 pico ($p=0,018$) e da capacidade antioxidante ($p<0,001$).



Outras duas pesquisas, realizada pelo mesmo grupo de pesquisadores, adotaram protocolos terapêuticos semelhantes (30 min. de caminhada em esteira, intensidade moderada, 24 horas antes do uso da DOX) em mulheres com câncer de mama (KIRKHAM et al., 2017; KIRKHAM et al., 2018). No primeiro estudo, a intervenção foi única e se deu antes da primeira quimioterapia. Nessa investigação, o exercício contribuiu para diminuição ($p < 0,01$) da resistência vascular sistêmica e do NT-proBNP, um importante marcador de cardiotoxicidade. Já a FE ($p = 0,02$) e a taxa de deformação sistólica ($p < 0,01$) aumentaram.

Entretanto, na segunda pesquisa realizada, essa mesma intervenção foi executada em uma intensidade relativamente menor. Contudo, não foi observado nenhum tipo efeito benéfico para os marcadores de cardiotoxicidade. Mas, ocorreram mudanças positivas na hemodinâmica cardiovascular (débito cardíaco, resistência vascular sistêmica, pressão arterial e FCR). Os autores sugeriram que outros estudos considerem adotar um estímulo de exercício agudo mais potente, ou seja, uma intensidade alta (KIRKHAM et al., 2018).

De modo a investigar os efeitos cardioprotetores de uma prática esportiva de intensidade moderada à alta, Stefani et al. (2015) realizaram o acompanhamento, ao longo de quatro anos, de um grupo de mulheres sobreviventes do câncer de mama que eram praticantes de um esporte denominado ‘corrida Barco-dragão’. Os autores avaliaram parâmetros hemodinâmicos, morfológicos e funcionais cardíacos. Posteriormente, esses dados foram comparados aos de um grupo de mulheres saudáveis e fisicamente ativas. Após quatro anos de atividade esportiva, a função diastólica melhorou significativamente ($p < 0,001$).

Enquanto na pesquisa de HOWDEN et al. (2018), os autores empregaram exercícios aeróbicos e de resistência, em intervenções de 60 min., direcionadas a mulheres com câncer de mama em estágio inicial submetidas à quimioterapia com antraciclina. Cada programa de exercícios foi prescrito com base no teste de exercício e esforço incremental submáximo. Nesse estudo, nenhuma melhora foi observada, porém a intervenção preservou a função cardíaca e, portanto, reduziu o impacto adverso da quimioterapia.

Ainda com relação à função cardíaca, desfecho diferente foi evidenciado por Ma (2018), tendo em vista que após aplicar um protocolo de 60 min. com exercícios aeróbicos intermitentes e alongamentos, durante o tratamento de mulheres com câncer de mama em uso de antraciclina, ocorreram melhoras na função cardíaca, especialmente na FEVE ($p < 0,05$). Enquanto Thune et al. (2019), também usaram uma intervenção de 60 min. com exercícios aeróbicos em mulheres com câncer de mama durante o tratamento adjuvante, no qual, os autores observaram melhorias significativas no VO_2 máx. ($p < 0,05$).



Por fim, Hojan et al. (2020) realizaram um dos primeiros estudos com exercícios físicos moderados prescritos para mulheres com câncer de mama HER2-positivo em terapia com trastuzumabe. A intervenção envolveu caminhada, corrida, ciclismo e musculação. Entretanto, apesar do exercício ter prevenido a redução da FEVE e da capacidade funcional, não houve melhora da função cardíaca. Diferentemente de Jones et al. (2020), que após utilizar um treinamento com exercícios de força, resistência, aeróbios, funcionais e alongamentos, observaram que as sobreviventes de câncer de mama tiveram uma redução na velocidade da onda de pulso aórtica e melhorias no VO_2 máx. ($p < 0,05$).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A compilação dos estudos revelou a existência de evidências positivas que apontam para possíveis efeitos cardioprotetores estaticamente significativos e favoráveis a intervenção por meio dos Exercícios Físicos como forma de prevenir e/ou amenizar a toxicidade cardíaca induzida pelo tratamento oncológico, especialmente para os desfechos referentes ao VO_2 máx. e FEVE.

Destacaram ainda que o treinamento físico, principalmente o aeróbico, mostrou-se benéfico no que diz respeito à função cardíaca, podendo não apenas melhorá-la, mas também reverter, até certo ponto, os danos (agudos ou de longo prazo) causados ao coração pela cardiotoxicidade. Logo, o exercício físico parece ser uma estratégia terapêutica benéfica, no entanto, mais investigações clínicas precisam ser realizadas para elucidar quais os reais efeitos e mecanismos de atuação das diferentes modalidades de exercício sobre a toxicidade cardíaca.

REFERÊNCIAS

ANTUNES, P. *et al.* Impact of exercise training on cardiotoxicity and cardiac health outcomes in women with breast cancer anthracycline chemotherapy: a study protocol for a randomized controlled trial. **Trials.**, [s.l.], v. 20, n. 1, p. 1-11, 2019.

BLANCAS, I. *et al.* NT-proBNP as predictor factor of cardiotoxicity during trastuzumab treatment in breast cancer patients. **Breast.**, [s.l.], v. 11, n. 54, p. 106-113, 2020.

CHENG, D. *et al.* Protective effects of valsartan administration on doxorubicin-induced myocardial injury in rats and the role of oxidative stress and NOX2/NOX4 signaling. **Mol. Med. Rep.**, [s.l.], v. 22, n. 5, p. 4151-4162, 2020.



DALLONS, M. *et al.* GPR91 Receptor mediates protection against doxorubicin-induced cardiotoxicity without altering its anticancer efficacy. An in vitro study on h9c2 cardiomyoblasts and breast cancer-derived MCF-7. **Cells.**, [s.l.], v. 9, n. 10, p. 1-19, 2020.

FOULKES, S. J. *et al.* Exercise as a diagnostic and therapeutic tool for preventing cardiovascular morbidity in breast cancer patients- the BREast cancer EXercise InTervention (BREXIT) trial protocol. **BMC Cancer.**, [s.l.], v. 20, n. 1, p. 1-16, 2020.

GEORGIADIS, N. *et al.* What is considered cardiotoxicity of anthracyclines in animal studies. **Oncol. Rep.**, [s.l.], n. 44, v. 3, p. 798-818, 2020.

HAJJAR, L. A. *et al.* Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia – 2020. **Arq Bras Cardiol.**, São Paulo, v. 01, n. 01, p. 1-32, 2020.

HOJAN, K. *et al.* The preventive role of regular physical training in ventricular remodeling, serum cardiac markers, and exercise performance changes in breast cancer in women undergoing trastuzumab Therapy-An REH-HER Study. **J. Clin. Med.**, [s.l.], v. 9, n. 5, p. 1-15, 2020.

HOWDEN, E. J. *et al.* Exercise as a diagnostic and therapeutic tool for the prevention of cardiovascular dysfunction in breast cancer patients. **Eur. J. Prev. Cardiol.**, [s.l.], v. 26, n. 3, p. 305-315, 2018.

HUGHES, D. C. *et al.* Exercise Intervention for Cancer Survivors with Heart Failure: Two Case Reports. **J. Exerc. Sci. Fit.**, [s.l.], v. 9, n. 1, p. 65-73, 2011.

JAFARI, F. *et al.* The role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection and monitoring of cardiotoxicity in patients with breast cancer after treatment: a comprehensive review. **Heart. Fail. Rev.**, [s.l.], v. 01, n. 01, p. 1-19, 2020.

JONES, L. M. *et al.* Circuit resistance training and cardiovascular health in breast cancer survivors. **Eur. J. Cancer Care (Engl.)**, [s.l.], v. 29, n. 4, p. 1-9, 2020.

KELM, J. *et al.* Physical training during intrahepatic chemotherapy. **Arch. Phys. Med. Rehabil.**, [s.l.], v. 84, n. 5, p. 687-90, 2003.

KIRKHAM, A. A. *et al.* Protective effects of acute exercise prior to doxorubicin on cardiac function of breast cancer patients: A proof-of-concept RCT. **Int. J. Cardiol.**, [s.l.], v. 245, p. 263-270, 2017.

KIRKHAM, A. A. *et al.* The effect of an aerobic exercise bout 24 h prior to each doxorubicin treatment for breast cancer on markers of cardiotoxicity and treatment symptoms: a RCT. **Breast. Cancer. Res. Treat.**, [s.l.], v. 167, p. 719–729, 2018.

LAUFER-PERL, M. *et al.* Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction among Patients with Active Breast Cancer: A Cardio-Oncology Registry. **Isr. Med. Assoc. J.**, [s.l.], n. 9, v. 22, p.498-502, 2020.

LEHMANN, L. H.; FRÖHLING, S. Mechanismen der Kardiotoxizität onkologischer Therapien. **Internist. (Berl)**, [s.l.], v. 01, n. 01, p. 1-7, 2020.



MA, Z. Effect of anthracycline combined with aerobic exercise on the treatment of breast cancer. **Pak. J. Pharm. Sci.**, [s.l.], v. 31, n. 3, p. 1125-1129, 2018.

PLANEK, M. I. C. *et al.* Prediction of doxorubicin cardiotoxicity by early detection of subclinical right ventricular dysfunction. **Cardiooncology.**, [s.l.], v. 6, n. 10, p. 1-8, 2020.

REPKA, C. P.; HAYWARD, R. Oxidative Stress and Fitness Changes in Cancer Patients after Exercise Training. **Med. Sci. Sports. Exerc.**, [s.l.], v. 48, n. 4, p. 607-14, 2016.

SALEH, D.; MANSOUR, D. F. MOSTAFA, R. E. Rosuvastatin and simvastatin attenuate cisplatin-induced cardiotoxicity via disruption of endoplasmic reticulum stress-mediated apoptotic death in rats: targeting [...]. **Toxicol. Rep.**, [s.l.], v. 12, n.7, p.1178-1186, 2020.

SŁAWIŃSKI, G. *et al.* Immune Checkpoint Inhibitors and Cardiac Toxicity in Patients Treated for Non-Small Lung Cancer: A Review. **Int. J. Mol. Sci.**, [s.l.], v. 21, n. 19, p. 1-19, 2020.

STEFANI, L. *et al.* Dragon Boat training exerts a positive effect on myocardial function in breast cancer survivors. **Phys. Sportsmed.**, [s.l.], v. 43, n. 3, p. 307-11, 2015.

STURGEON, K. *et al.* Concomitant low-dose doxorubicin treatment and exercise. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, [s.l.], v. 307, n. 6, p. 685-692, 2014.

THUNE, I. *et al.* Cardiovascular function and the effect of exercise training during adjuvant breast cancer treatment. Results from The EBBA-II trial. **Cancer Res.**, [s.l.], v. 79, n. 4, p.GS5-02, 2019.

TRAPANI, D. *et al.* Management of Cardiac Toxicity Induced by Chemotherapy. **J Clin Med.**, [s.l.], n. 9, v. 9, p. 1-18, 2020.

TSAI, E. *et al.* Feasibility and Outcomes of an Exercise Intervention for Chemotherapy-Induced Heart Failure. **J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.**, [s.l.], v. 39, n. 3, p. 199-203, 2019.

VECCHIS, R.; PACCONE, A. A case series about the favorable effects of sacubitril/valsartan on anthracycline cardiomyopathy. **SAGE Open. Med. Case. Rep.**, [s.l.], v. 15, n. 8, p. 1-5, 2020.

WANG, F. *et al.* Aerobic Exercise During Early Murine Doxorubicin Exposure Mitigates Cardiac Toxicity. **J. Pediatr. Hematol. Oncol.**, [s.l.], v. 40, n. 3, p. 208-215, 2018.

WU, W. Y. *et al.* Doxorubicin cardiomyopathy is ameliorated by acacetin via Sirt1-mediated activation of AMPK/Nrf2 signal molecules. **J. Cell. Mol. Med.**, [s.l.], v. 01, n. 01, p. 1-13, 2020.

ZAMORANO, J. L. *et al.* 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: [...]. **Eur. J. Heart. Fail.**, [s.l.], v. 19, n. 1, p. 9-42, 2017.