

O EXERCÍCIO FÍSICO COMO POTENCIAL REDUTOR DA CARDIOTOXICIDADE INDUZIDA POR TRATAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS: REVISÃO SISTEMÁTICA

Luiz Fernando Schmidt¹, Moacir Pereira Junior², Ana Paula Ramos Marinho³
 Alan de Jesus Pires de Moraes⁴, Suellen Cristina Roussenq³, Aline Dandara Rafael¹
 Luiz Roberto do Medina dos Santos⁵, Magnus Benetti⁶

RESUMO

Introdução: Atualmente o tratamento oncológico atingiu um patamar de alta fidedignidade no diagnóstico e alta qualidade no tratamento, entretanto as comorbidades associadas ao tratamento se tornaram um problema para os sobreviventes. Dentre essas comorbidades a cardiotoxicidade é muito temida. O exercício físico vem se mostrando uma ferramenta eficaz no combate das comorbidades e os efeitos deletérios do tratamento antineoplásico. **Objetivo:** Essa revisão teve o intuito de realizar um levantamento da literatura sobre os possíveis efeitos benéficos do exercício físico para reduzir os efeitos deletérios da cardiotoxicidade. **Métodos:** As bases de dados pesquisadas foram Pubmed/Medline, Scielo e PEDro. Os descritores selecionados foram "exercise", "cardiotoxicity" e "neoplasm" assim como o descritor não controlado "cancer" e as respectivas traduções para o português. **Resultados:** Foram selecionados quatro artigos para fazer parte da revisão, publicados entre os anos de 2007 a 2013. Todos os artigos foram realizados na população com câncer de mama; dentre os resultados encontrados os diversos autores observaram efeitos positivos no VO₂ max, frequência cardíaca de repouso, perfusão sanguínea tumoral, pressão arterial sistólica. **Discussão:** Os resultados encontrados vão ao encontro de outras revisões sistemáticas publicadas, que estudaram os efeitos do exercício físico nas variáveis cardiovasculares após tratamento antineoplásico; estudos em modelos animais também vêm mostrando que o exercício físico pode ser uma ferramenta eficaz no combate a cardiotoxicidade. **Conclusão:** É possível identificar que o exercício físico se apresenta como potencial benfeitor no combate aos efeitos deletérios da cardiotoxicidade, além de se demonstrar viável e seguro, quando estruturado por profissionais da saúde.

Palavras-chave: Câncer. Cardiotoxicidade. Atividade Física.

ABSTRACT

Physical exercise as potential reducer of cardiotoxicity induced by antineoplastic treatments: systematic review

Introduction: Currently the oncological treatment has reached a new level of high reliability in diagnosis and high-quality treatment, however the comorbidities associated with the treatment have become a problem for the survivors. Among these comorbidities, cardiotoxicity is one of the most dangerous. Exercise has proven an effective tool in the struggle against the comorbidities and the deleterious effects of the anticancer treatment. **Objective:** This review aimed to conduct a survey in the literature about possible beneficial effects of physical exercise in reducing the deleterious effects of cardiotoxicity. **Methods:** The databases searched were PubMed/Medline, Scielo and PEDro. The selected keywords were "exercise", "cardiotoxicity", "neoplasm" and the uncontrolled keyword "cancer" and their respective translations to Portuguese. **Results:** Four articles were selected to be part of this review published between the years of 2007 and 2013. All studies were performed in the population with breast cancer; among the findings the authors observed positive effects on VO₂peak, resting heart rate, tumor blood perfusion, systolic blood pressure. **Discussion:** The results are in line with other published systematic reviews that studied the effects of exercise on cardiovascular parameters after neoplastic treatment. Studies in animal models also show that exercise can be an effective tool to mitigate deleterious effects of cardiotoxicity. **Conclusion:** It is possible to identify that physical exercise can be presented as a potential benefactor against the harmful effects of cardiotoxicity, Exercise is also viable and secure when prescribed by health professionals.

Key words: Cancer. Cardiotoxicity. Physical Activity.

INTRODUÇÃO

O câncer como causa de óbito vem se tornando cada vez mais comum na sociedade moderna e, apesar, de as neoplasias não serem uma doença da idade moderna, foi devido ao exponencial aumento da expectativa de vida associado a fatores socioambientais que esse paradigma se criou (WHO, 2008).

Segundo a World Health Organization (WHO) a cada ano a incidência de câncer mundial aumenta (WHO, 2008).

No Brasil o câncer é a segunda maior causa de morte e no ano de 2016 são esperados 596.000 novos casos de câncer (INCA, 2015).

O Instituto Nacional do Câncer estima que de todos os possíveis novos casos, 295.000 serão no sexo masculino e 300.800 no sexo feminino, e a maior incidência destes novos casos se concentrará nas regiões Sul e Sudeste (INCA, 2015).

Atualmente o tratamento oncológico atingiu um patamar de alta fidedignidade no diagnóstico (WHO, 2008) e alta qualidade no tratamento (Adao e colaboradores, 2013), melhorando significativamente o prognóstico dos pacientes, por conseguinte aumentando a sobrevida; entretanto as comorbidades associadas ao tratamento se tornaram um problema para os sobreviventes (Boveli e colaboradores, 2010).

Dentre essas comorbidades a cardiotoxicidade é uma das mais temidas, podendo acarretar em perda miofibrilar, necrose celular e danos cardíacos irreparáveis.

O avanço da comorbidade pode culminar em infarto do miocárdio, isquemia cardíaca, hipertensão, tromboembolismo e demais doenças cardiovasculares (Tham e colaboradores, 2010).

A cardiotoxicidade apesar de ser a segunda maior causa de óbito em remissão da doença, ainda não apresenta um consenso geral em relação a sua definição (Sulpher e colaboradores, 2015).

A definição clínica mais precisa e comumente utilizada é de que a cardiotoxicidade deve apresentar os seguintes sintomas: I) Cardiomiopatia caracterizada por uma diminuição da FEVE (Fração de ejeção do ventrículo esquerdo), global ou mais grave no septo. II) Sintomas associados a insuficiência cardíaca. III) Sinais associados à

insuficiência cardíaca como galope S3, taquicardia ou ambos. IV) Redução da FEVE de no mínimo 5% para menos de 55% com sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca ou uma queda na FEVE de pelo menos 10% para menos de 55%, sem quaisquer outros sinais ou sintomas (Adao e colaboradores, 2013; Albini e colaboradores, 2009).

Doravante, a citada definição não inclui os danos cardiovasculares que podem ocorrer no início do tratamento com alguns quimioterápicos (Albini e colaboradores, 2009).

A presença de complicações cardiológicas pode dificultar o tratamento oncológico (Yussuf e colaboradores, 2008).

Comumente a cardiotoxicidade é relacionada ao tratamento quimioterápico e a sua reversibilidade/ irreversibilidade.

As antraciclinas são uma classe de quimioterápicos amplamente utilizados no tratamento do câncer que apresentam efeito cardiotoxícico cumulativo e muitas vezes irreversível, este fármaco é utilizado no tratamento de leucemias e câncer de mama e de forma concomitante com outras drogas nos mais diversos tipos de câncer.

Outros fármacos como a ciclofosfamida, sunitinib, sorafenib e trastuzumab apresentam efeitos cardiotoxícicos não relacionados a dosagem e que podem ser revertidos (Adao e colaboradores, 2013; Yussuf e colaboradores, 2008).

Atualmente diversas estratégias de dosagem e combinação são adotadas para diminuir os efeitos cardiotoxícicos causados pelos quimioterápicos (Adao e colaboradores, 2013).

Diversas drogas quimioterápicas induzem a apoptose acelerada ou necrose, assim como a diminuição do crescimento celular e angiogênese reduzindo a capacidade reparatória não somente das células cancerígenas, como também do miocárdio (Florescu e colaboradores, 2013).

A radioterapia é outra modalidade principal do tratamento neoplásico. A radioterapia de tórax, comum nos tratamentos de câncer de mama, linfomas e outras neoplasias de mediastino, também pode acarretar em complicações cardiovasculares derivadas da cardiotoxicidade.

A radiação exposta ao paciente é dose dependente e a combinação entre radioterapia/quimioterapia pode agravar ainda mais os efeitos cardiotoxícicos do tratamento

(Elme e colaboradores, 2013; Yussuf e colaboradores, 2008).

O exercício físico vem se mostrando uma ferramenta eficaz no combate das comorbidades e os efeitos deletérios do tratamento antineoplásico (Vincent e colaboradores, 2013).

Atualmente, a literatura evidencia que diversos estudos apresentam de forma direta, ou indireta, resultados positivos no combate à cardiotoxicidade com ganhos na capacidade cardiorrespiratória, aumento do VO₂ pico, (Vincent e colaboradores, 2013), diminuição da PAD (pressão arterial diastólica) e PAS (pressão arterial sistólica) (Noble e colaboradores, 2012; Schneider e colaboradores, 2007; Vincent e colaboradores, 2013).

Sendo assim, a presente revisão sistemática teve como objetivo realizar um levantamento nos mais renomados bancos de dados e analisar de forma eficaz os dados mais recentes presentes na literatura científica sobre os possíveis efeitos benéficos que um programa de exercício físico tenha na redução da cardiotoxicidade.

Para isso buscou-se o que há de mais novo na literatura e estudos com certo nível de crivo metodológico.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para construir essa revisão sistemática foram realizadas buscas de artigos pertinentes em inglês ou português. As bases eletrônicas consultadas foram: Pubmed/Medline, Scielo e PEDro.

Os descritores utilizados foram "exercise", "cardiotoxicity" e "neoplasm" e suas respectivas traduções para o português, assim como o termo de busca não controlado "cancer". Os descritores utilizados são provenientes do banco de dados da DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH terms (Medical Subject Headings).

Estudos selecionados apresentaram data de publicação entre os anos de 2005 até os dias atuais; o intuito disto é recuperar a literatura mais recente referente ao assunto e, assim, traçar um panorama em relação a como o exercício físico vêm auxiliando no tratamento adjuvante das condições neoplásicas como potencial redutor da cardiotoxicidade.

A busca foi realizada entre o período de dezembro/2015 a fevereiro/2016. Para a seleção dos artigos os pesquisadores basearam-se no acrônimo P.I.C.O (Population, Intervention, Comparators, Outcomes) (Santos, Pimenta e Nobre, 2007).

A associação entre descritores foi realizada em todas as bases de dados utilizando operador booleano AND como forma de delimitação da pesquisa e sua interrelação entre descritores. O operador booleano foi utilizado da seguinte forma: Descritor 1 AND Descritor 2 AND Descritor 3; Descritor 1 AND Descritor 3 e sucessivamente esgotando as possibilidades, como todas as possibilidades de interações entre descritores foi testada. O operador booleano OR foi utilizado para testar a associação dos descritores entre o MeSH term "Neoplasm" e o descritor não controlado "cancer".

Critérios de inclusão

A seleção dos artigos para sua inclusão na revisão sistemática apresentou os seguintes critérios de inclusão: estudos que avaliaram os efeitos do exercício físico como potencial redutor das variáveis relacionadas à cardiotoxicidade proveniente do tratamento antineoplásico; estudos que apresentassem análise associativa direta sobre a cardiotoxicidade nos resultados e, ou discussão; estudos com grupos de indivíduos de qualquer origem étnica com idade superior, ou igual à 18 anos; estudos que apresentassem em seus resultados os efeitos do exercício físico nas variáveis cardiovasculares (VO₂ pico; PAD; PAS e FEVE); artigos com desenho de estudo caracterizados como ensaios clínicos.

Critérios de exclusão

Excluíram-se artigos que não apresentassem o exercício físico como intervenção, ou com intervenção não detalhada impedindo a sua associação com os resultados nos parâmetros cardiovasculares; teses, dissertações e estudos de caso e demais artigos que não fossem pertinentes ao tema.

Classificação do nível de evidência científica Oxford

Para classificar a qualidade dos artigos encontrados foi utilizada a Classificação de Nível de Evidência Oxford e seus respectivos graus de recomendação (Philips e colaboradores, 2009).

A classificação do nível de evidência científica Oxford é uma classificação específica para a pesquisa em saúde. Existem quatro grupos A, B, C e D, cada uma delas tem uma subdivisão específica. Os grupos são definidos: A – Estudos experimentais ou observacionais de alta coerência; B – Estudos experimentais ou observacionais de pouca coerência; C – Relatos de casos não controlados; D – Estudo de pouca coerência com baixa avaliação crítica.

A pontuação dos artigos é realizada dentro de cada grupo criando uma subdivisão de qualidade entre os níveis de evidência, então o grupo A apresenta as subdivisões 1A, 1B e 1C; o grupo B as subdivisões 2A, 2B, 2C, 3A, e 3B; para o grupo C a subdivisão 4 e para o grupo D a subdivisão 5.

O desenho do estudo e o protocolo aplicado definem em qual dessas diferentes subdivisões o estudo será alocado (Philips e colaboradores, 2009).

Dois avaliadores tiveram acesso aos artigos encontrados na busca e em reunião estabeleceram quais artigos fariam parte da revisão de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

Caso houvesse discordância sobre a inclusão, ou, exclusão de algum artigo, os critérios de avaliação seriam reformulados.

Os avaliadores realizaram a busca de forma sequencial, primeiro a verificação dos títulos e a pertinência à revisão; em um segundo momento a leitura dos resumos e a filtragem dos artigos e por último a leitura de todo artigo junto com a decisão final de inclusão, ou não, na presente revisão.

RESULTADOS

No total foram encontrados 871 artigos nas bases de dados referentes ao tema, dos quais após um processo de análise, filtragem e seleção.

Foram selecionados cinco artigos para fazerem parte desta revisão sistemática, portanto um artigo não foi obtido, nem através do e-mail do autor.

Totalizando quatro artigos incluídos na presente revisão (Figura 1).

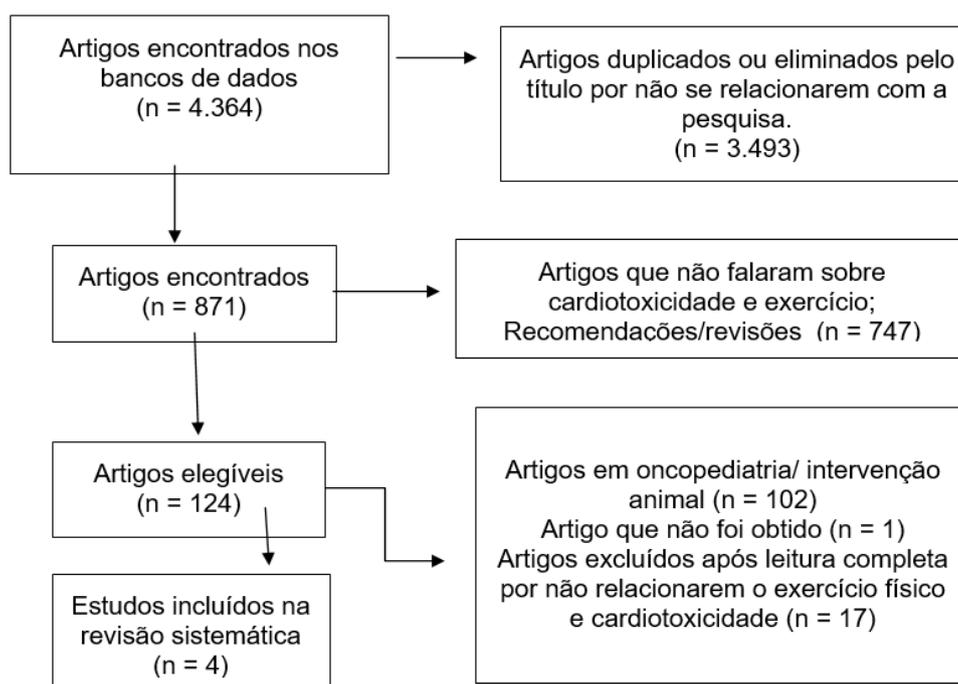


Figura 1 - Fluxograma.

A pesquisa nos bancos de dados passou por 3 etapas até a seleção final dos artigos: (1) Identificação, (2) Filtragem, (3) Elegibilidade.

A fase de identificação buscou encontrar os artigos durante as pesquisas nas bases de dados que de alguma forma pudessem ser referentes ao tema.

A fase de filtragem procurou separar os artigos que fossem referências cruzadas, que fugissem ao tema, demais revisões, pesquisas em modelos animais e artigos que não fizessem associação das alterações cardiovasculares com a cardiotoxicidade.

A fase de identificação avaliou todos os artigos encontrados no grande grupo, já na

fase de filtragem rastreou aqueles que eram referências cruzadas e os que não tinham relação direta com a temática. A fase de elegibilidade selecionou os artigos para fazerem parte desta revisão.

Os resultados estão expostos em dois quadros (Tabela 1 e Tabela 2). Na tabela 1 são observadas as características gerais do estudo e o nível de evidência segundo a classificação de Oxford (Phillips e colaboradores, 2009).

Na tabela 2 estão descritas as informações referentes a intervenção/frequência e desfechos encontrados.

Tabela 1 - Caracterização e nível de evidência.

Referência	Título	Nível de evidência Oxford*	Jornal/ Impacto	País de origem	Tipo de estudo
Jones e colaboradores 2013	Modulation of circulating angiogenic factors and tumor biology by aerobic training in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy	B (2B)	Cancer prevention research/ 4.444	Estados Unidos	Ensaio clínico randomizado controlado
Vincent e colaboradores 2013	Effects of a home-based walking program on cardiorespiratory fitness in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: A pilot study	B (2C)	European Journal of physical and medical rehabilitation/ 2,06	França	Ensaio Clínico – Grupo único
Haykowsky e colaboradores 2009	Adjuvant Trastazumab Induces Ventricular Remodeling Despite Aerobic Exercise Training	B (2C)	Clinical Cancer Research/8,72	Canadá	Ensaio Clínico – Grupo único
Schneider e colaboradores 2007	Effects of supervised Exercise Training on Cardiopulmonary Function and Fatigue in Breast Cancer Survivors During and After Treatment	B (2C)	American Cancer Society/5,068	Estados Unidos	Ensaio Clínico

Tabela 2 - Amostra, Intervenção e desfecho do estudo.

Referência	Amostra	Intervenção	Período da intervenção	Freq./ Intens. do exercício	Resultados/ Aderência
Jones e colaboradores, 2013	20 mulheres em quimioterapia adjuvante. Grupo I: n = 10 (Quimioterapia adjuvante); Grupo II: n=10 (Exercício + Quimioterapia)	Exercício aeróbico supervisionado em cicloergometro.	12 semanas – 3 vezes por semana durante 30 – 45 min.	60-100% VO2pico	Grupo I: ↓ VO2max; ↑ DAB (diâmetro da artéria braquial). Grupo II: ↑ VO2max; ↓ Perfusão sanguínea tumoral; ↑ DAB. 82% aderência. 66% prescrições completas 34% sessões modificadas devido a náusea/fadiga
Vincent e colaboradores, 2013	39 participantes em quimioterapia adjuvante.	Exercício aeróbico; caminhada sem supervisão. Fisioterapeuta realizou ligações semanais para instruir pacientes.	12 semanas – 3 vezes por semana em dias não consecutivos durante 30 min	50-60% FCmáx.	↑ VO2max; ↔ FCrepouso; ↔ PAS; ↓ PAD 73% aderência
Haykowsky e colaboradores, 2009	17 mulheres com HER-2 (fator de crescimento epidérmico humano) positivo, durante tratamento adjuvante com trastazumab	Exercício aeróbico em bicicleta ergométrica.	3 vezes por semana – 4 meses duração, durante tratamento adjuvante/ 40min – 1h10min duração.	60-90% VO2pico	↓ FEVE; ↔ PAS; ↔ PAD. 59% aderência.
Schneider e colaboradores, 2007	113 mulheres (96 - Grupo pós-tratamento neoplásico) – (17 - Grupo durante tratamento neoplásico)	Exercícios individualizados, com exercícios aeróbios e resistidos na mesma sessão.	2-3 vezes por semana – 6 meses/ 1h duração.	40-75% FCreserva (Frequência cardíaca de reserva).	Grupo pós-tratamento: ↓ PAS; ↓ FCrepouso; ↑ VO2max. Grupo durante tratamento: ↓ PAS; ↑ PAD. 89.6% aderência.

Legenda: FCmax (Frequência cardíaca máxima); FCreserva (Frequência cardíaca de reserva); DAB (Diâmetro da artéria braquial); PAS (Pressão arterial sistólica); PAD (pressão arterial diastólica); FCrepouso (Frequência cardíaca de repouso).

DISCUSSÃO

Todos os artigos selecionados e inclusos na revisão foram conduzidos em pacientes com câncer de mama. Apenas um estudo apresentou um paciente do sexo masculino (Vincet e colaboradores, 2013).

Todos os artigos tiveram intervenções composta por exercício aeróbio e apenas um artigo apresentou intervenção composta por exercício aeróbio associado ao resistido (Schneider e colaboradores, 2007).

Todos os artigos optaram por realizar a intervenção 3 vezes por semana com pelo menos 3 meses de duração. O tempo das sessões variou entre os estudos.

Schneider e colaboradores em 2007 realizaram uma intervenção supervisionada, individualizada e composta de 10 minutos de aquecimento, 40 minutos de exercício aeróbio e resistido e 10 minutos de desaquecimento em 113 mulheres com uma média de idade de 55.9 ± 10 .

Destas 113 mulheres 96 já haviam completado o tratamento antineoplásico e 17 estavam em curso de tratamento; portanto

elas foram alocadas em dois diferentes grupos. Foram oferecidas diferentes modalidades de exercício aeróbio, dentre eles: Cicloergométrico, caminhada ao ar livre, bicicleta e esteira ergométrica.

Já o exercício resistido foi prescrito de forma global a fim de atingir diversos grupos musculares do corpo com o uso de bandagem elástica e exercícios de agachamento, o aquecimento e desaquecimento foram realizados em esteira ergométrica a 3,6 Km/h.

A intensidade do exercício variou de 40-75% da frequência cardíaca de reserva durante toda a intervenção.

Durante a reavaliação foram encontrados resultados (Tabela 1) que mostraram que os participantes pós-tratamento antineoplásico (n= 96) obtiveram resultados positivos na PAS (-2,6%), PAD (-3,4%), FCrepouso (-4,0%) e VO2max (+4,0%).

Em sua pesquisa, Schneider afirma que a cardiotoxicidade e a extrema fadiga debilitante são comuns em sobreviventes do câncer de mama e que os efeitos deletérios da cardiotoxicidade podem ser diminuídos com

uma intervenção composta de exercício físico prescrita de forma individualizada.

Já o grupo que realizou a intervenção concomitante com o tratamento neoplásico foram capazes de melhorar a PAS (-3,5%) e manter o parâmetro de VO₂max. A PAD nesse grupo sofreu aumento a níveis que pela ACSM (American College of Sports Medicine) seriam considerados limítrofes para pré-hipertensão (ACSM, 2006) entretanto a autora considerou que as diferenças entre a pressão sistólica e diastólica destes pacientes, após aferição de pulso, estariam dentro da normalidade (Schneider e colaboradores, 2007).

Posteriormente em Haykowsky e colaboradores (2009) realizaram um estudo de grupo único com 17 mulheres que receberam trastuzumab adjuvante durante 4 meses.

A intervenção foi proposta a fim de avaliar se o exercício físico seria capaz de atenuar a redução da FEVE causada pelo tratamento com trastuzumab.

O exercício consistiu de 5 minutos de aquecimento e desaquecimento (autor não específica as atividades propostas) seguido de exercício em cicloergômetro por 30-60 minutos com 60-90% de VO₂pico.

Todas as sessões foram supervisionadas por um fisiologista. Ao final do tratamento houve manutenção da PAD e PAS, entretanto se observou uma redução estatisticamente significativa da FEVE no pós-tratamento. Segundo o autor é necessário que os participantes atendam a $\geq 55\%$ das sessões para que se iniciem os efeitos de treinamento, por isso especulou-se que devido a baixa aderência dos participantes (59 \pm 39%), a intervenção proposta não foi capaz de inibir os efeitos deletérios do tratamento quimioterápico (Haykowsky e colaboradores, 2009).

Em 2013 Vincent e colaboradores publicaram um estudo de grupo único sobre os efeitos de uma intervenção aeróbica intervalada ao ar livre não supervisionada a 50-60% da FCmax, a fim de avaliar o efeito que o exercício teria em reduzir a cardiotoxicidade induzida por antraciclina (epirrubina).

O estudo foi composto por 39 participantes e foi o único estudo a apresentar um participante do sexo masculino. Todos os participantes receberam instruções de um fisioterapeuta para a realização dos exercícios domiciliares.

Foi realizada caminhada 3 vezes por semana em dias não consecutivos com duração de 12 semanas.

O programa de exercício físico iniciou durante o terceiro ciclo quimioterápico, que segundo o autor marca o início da fadiga relatada pelo paciente e foi estruturada a aumentar sua intensidade a cada 3 semanas consistindo: 6x5 minutos (1-3 semanas); 3x10 min (4-6 semanas) 2x15 (7-9 semanas) e 2x20 (10-12 semanas). A aderência dos participantes foi de 73% com uma média de 26 sessões completas de 36 propostas, não houve relatos de náuseas e tonturas durante as sessões (Vincent e colaboradores, 2013).

O principal achado do estudo, segundo os autores, é que uma intervenção aeróbica domiciliar é capaz de aumentar de forma estatisticamente significativa o VO₂ max (acréscimo de 2.2ml/kg⁻¹/min⁻¹ com valor de p: 0,008).

A análise isolada deste dado mostrou um acréscimo ainda mais significativo em participantes com aderência > 80%.

Conseqüentemente a intervenção foi capaz de preservar a função cardiovascular intrínseca e de ajudar a prevenir a cardiotoxicidade proveniente do tratamento antineoplásico (Vincent e colaboradores, 2013).

Em setembro de 2013, Jones e colaboradores publicam na Cancer Prevention Research um estudo piloto com 20 mulheres diagnosticadas com câncer de mama recebendo doxorubicina-ciclofosfamida.

O citado estudo analisou os efeitos que três sessões semanais supervisionadas por 12 semanas a 60-100% do VO₂max por 30-45min em cicloergômetro teriam nos parâmetros de VO₂ max, DAB e perfusão sanguínea tumoral. Para isso as 20 participantes foram divididas em dois grupos de n = 10, um grupo apenas realizou o tratamento adjuvante e o outro realizou o tratamento associado a intervenção com exercício físico (Jones e colaboradores, 2013).

O grupo que realizou apenas o tratamento quimioterápico inicial (Grupo I) apresentou uma diminuição do VO₂ max de 17,5 \pm 4 para 16,0 \pm 4, Já o grupo que realizou de forma concomitante o exercício aeróbico (Grupo II) apresentou um aumento de 19,5 \pm 7,6 para 22,1 \pm 7,0 o VO₂ máx (p = 0,04); assim como uma diminuição na perfusão sanguínea tumoral (38%), os autores apontam

que devido a problemas técnicos essas avaliações só foram realizadas em 5 pacientes do grupo II e em 2 pacientes do grupo I.

O diâmetro da artéria braquial aumentou em ambos os grupos, com aumento mais expressivo no Grupo II ($5,7 \pm 1,9$ para $6,4 \pm 1,3$), entretanto sem diferenças estatisticamente significativas entre grupos (Jones e colaboradores, 2013). Os autores concluem que a aplicação de uma intervenção com exercício aeróbio durante o tratamento quimioterápico neoadjuvante para combater a toxicidade relacionada ao tratamento e otimizar o controle dos sintomas e recuperação está se tornando bem aceito no meio oncológico.

Ainda segundo os autores, os resultados deste estudo piloto sugerem que os efeitos da intervenção com exercício físico promovem adaptações pró vasculares na fisiologia do paciente e que os achados deste estudo exploratório indicam que os benefícios do exercício físico podem se estender além do controle dos sintomas relacionados ao tratamento, para também auxiliar na regulação da expressão fenotípica tumoral e na resposta terapêutica.

De qualquer forma, os autores reforçam que é preciso de cuidado para interpretação dos dados, pois os mesmos não são definitivos e são necessários estudos com grupos maiores (Jones e colaboradores, 2013).

Na literatura não foi encontrado um estudo, até o momento da pesquisa, que desse seguimento ao estudo piloto realizado por Jones e colaboradores (Jones e colaboradores, 2013).

Entretanto, encontrou-se um estudo realizado por Hornsby com colaboração de Jones com o mesmo grupo de 20 mulheres avaliando a segurança e eficácia de uma intervenção aeróbica de moderada a alta intensidade. O autor conclui que quando o exercício é realizado de forma supervisionada ele tem potencial benéfico e é seguro (Hornsby e colaboradores, 2014).

Nem todos os pacientes que recebem tratamento quimioterápico apresentam efeitos deletérios relacionados à cardiotoxicidade, entretanto os pacientes que são expostos a regimes de tratamento com antraciclina apresentam chances cinco vezes maiores de apresentarem doenças cardiovasculares (Sturgeon e colaboradores, 2014).

Uma revisão sistemática mostrou que as antraciclina apresentam maior risco de eventos cardiotoxicos quando comparadas com quimioterápicos que não pertencem ao grupo das antraciclina (Smith e colaboradores, 2010).

Na citada revisão, 15 estudos compararam o uso de quimioterápicos da classe das antraciclina com o mitoxantrona, os resultados encontrados sugerem que um regime de tratamento com outras antraciclina apresenta maiores riscos de eventos cardiotoxicos quando comparados com regimes compostos de mitoxantrona. Dentro da classe das antraciclina a epirrubina teve as menores chances de apresentar risco cardiotoxicos ou algum evento cardiotoxicos quando comparada com a doxurubicina (Smith e colaboradores, 2010).

Concomitantemente o trastuzumab, outro agente quimioterápico comum no tratamento do câncer de mama, parece apresentar efeito cardiotoxicos independente de dose, não se mostra capaz de alterar a estrutura funcional dos cardiomiócitos e seus efeitos deletérios são reversíveis (Sando e colaboradores, 2015).

Por isso como a utilização destes quimioterápicos é usual, é importante aliar o tratamento com uma intervenção composta pelo exercício físico a fim de mitigar os efeitos deletérios do tratamento.

Dois revisões sistemáticas que analisaram os parâmetros cardiovasculares no câncer de mama, encontraram resultados similares a esta (Sturgeon e colaboradores, 2014; Yu e colaboradores, 2016).

A revisão publicada por Sturgeon e colaboradores fez uma varredura de artigos que avaliaram os parâmetros cardiovasculares antes, depois e durante o tratamento antineoplásico.

Os resultados encontrados são similares aos desta revisão com aumento do VO_2 máx; diminuição da FC repouso; PAD e PAS. A Autora relata que há apenas um estudo de caso publicado com exercício físico pré-tratamento, mas que os pesquisadores observaram uma melhora nos parâmetros avaliados (Sturgeon e colaboradores, 2014).

Já Yu e colaboradores, recentemente publicaram uma revisão sistemática que encontrou resultados positivos nas intervenções com exercício físico no VO_2 máx, FC repouso e também na qualidade de vida

auto reportada, aumento da distância no TC6 (teste de caminhada de 6 minutos), aumento de força nos membros superiores e diminuição da fadiga (Yu e colaboradores, 2016). Ambas as revisões ressaltam que inúmeros estudos pré-clínicos (modelo animal) mostram o efeito cardioprotetor que o exercício possui para combater a cardiotoxicidade induzida pelas antraciclina (Sturgeon e colaboradores, 2014; Yu e colaboradores, 2016).

A presente revisão mostrou que na literatura, já existem indícios de que o exercício físico apresenta potencial como redutor da cardiotoxicidade, tanto em humanos, quanto em animais. As pesquisas em modelos humanos precisam abordar de forma mais incisiva a cardiotoxicidade como comorbidade e não explorar apenas as alterações cardiovasculares, avançando as pesquisas dessa comorbidade que é a segunda maior causa de óbito nos sobreviventes ao câncer e ajudar na construção da definição do que é a cardiotoxicidade e como maneja-la.

Essa revisão sistemática encontra-se limitada por conter apenas artigos relacionados ao câncer de mama; mesmo que essa revisão se proponha a ser uma revisão sistemática geral sobre os efeitos do exercício físico na cardiotoxicidade; o grande montante da literatura estuda os efeitos do exercício no câncer de mama e os demais artigos em outras neoplasias não foram pertinentes à revisão.

Ressalta-se ainda que muitos artigos apenas exploram as alterações cardiovasculares nessa população sem relacionar e, ou, discutir que a presença dessas alterações é decorrente do tratamento antineoplásico e que a quimioterapia e a radioterapia podem levar a alterações cardíacas que venham a comprometer a FEVE e conseqüentemente causar falência cardíaca.

Os demais artigos encontrados que exploraram as alterações cardiovasculares estão incluídos nas duas revisões supracitadas (Sturgeon e colaboradores, 2014; Yu e colaboradores, 2016), e por razões metodológicas não foram incluídas na revisão, entretanto os demais estudos apresentaram resultados positivos semelhantes aos estudos incluídos nessa revisão.

Portanto, até a construção do artigo em questão a literatura vem mostrando que o exercício físico, além de seguro e viável, é um

contraponto eficaz como terapia adjuvante na mitigação dos efeitos da cardiotoxicidade.

CONCLUSÃO

Os benefícios do exercício físico são amplamente estudados e documentados nas mais diversas enfermidades e suas comorbidades.

O grande questionamento dos estudos oncológicos é se uma intervenção composta de exercício físico pode ser segura, eficaz e benéfica aos pacientes.

Com essa revisão é possível identificar que o exercício físico se apresenta como potencial benfeitor no combate dos efeitos deletérios da cardiotoxicidade, além de se demonstrar viável e seguro, quando estruturado por profissionais da saúde.

REFERÊNCIAS

- 1-Adao, R.; Keulenaer, G.; Leite-Moreira, A.; Brás-Silva, C. Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. Porto. Vol. 32. Num. 5. 2013 p.395-409.
- 2-Albini, A.; Penessi, G.; Donatelli, F.; Cammarota, R.; Flora S.; Noonan, D.M. Cardiotoxicity of anticancer drugs: The need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *Journal of the National Cancer Institute*. Vol. 102. Num. 1. 2010. p.14-25.
- 3-American College of Sports Medicine (ACSM). Guidelines for exercise testing and prescription. Lippincott Williams & Wilkins. 7ª edição. 2006.
- 4-Bovelli, D.; Plataniotis, G.; Roila, F.; Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. Vol. 21. Sup. 5. 2010. p.277-282.
- 5-Boyle, P.; Levin, B.; International Agency for Research on Cancer. *World Cancer Report, 2008*. Lyon, França. IARC Press, International Agency for Research on Cancer. 2008.

- 6-Elme, A.; Saarto, T.; Totterman, K.J.; Utrianen, M.; Kautiainen, H.; Jarvenpaa, S.; Tenhunen M.; Blomqvist C.. Electrocardiography Changes During Adjuvant Breast Cancer Therapy: Incidence and Risk Factors. *Anticancer Research*. Vol. 33. Num. 11. 2013. p.4933-4939.
- 7-Florescu, M.; Cinteza, M.; Vinereanu, D. Chemotherapy-induced Cardiotoxicity. *MAEDICA - a Journal of Clinical Medicine*. Vol. 8. Num. 1. 2013. p.59-67.
- 8-Haykowsky, M.J.; Mackey, J.R.; Thompson, R.B.; Jones, L.W.; Paterson, D.I. Adjuvant trastuzumab induces ventricular remodeling despite aerobic exercise training. *Clinical cancer research*. Vol. 15. Num. 15. 2009. p.4963-4967.
- 9-Hornsby W.E.; Douglas P.S.; West M.J.; Kenjale A.A.; Lane A.R.; Schwitzer E.R.; Ray K.A.; Herndon J.E.; Coan A.; Gutierrez A.; Hornsby K.P.; Hamilton E.; Wilke L.G.; Kimmick G.G.; Peppercorn J.M.; Jones L.W. Safety and efficacy of aerobic training in operable breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: A phase II randomized trial. *Acta Oncologica*. Vol. 53. Num. 1. 2014. p.65-74.
- 10-Instituto Nacional do Câncer-INCA. Ministério da Saúde. Incidência de câncer no Brasil Estimativas 2016. Rio de Janeiro. 2015.
- 11-Jones, L.W.; Fels, D.R.; West, M.; Allen, J.D.; Broadwater, G.; Barry, W.T.; Wilke, L.G.; Masko, E.; Douglas, P.S.; Dash, R.C.; Povsic, T.J.; Peppercorn, J.; Marcom, P.K.; Blackwell, K.L.; Kimmick, G.; Turkington, T.G.; Dewhirst, M.W. Modulation of circulating angiogenic factors and tumor biology by aerobic training in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Prevention Research*. Vol. 6. Num. 9. 2013. p.925-937.
- 12-Noble, M.; Russell, C.; Kraemer, L.; Sharratt, M. UW WELL-FIT: The impact of supervised exercise programs on physical capacity and quality of life in individuals receiving treatment for cancer. *Support Care Cancer*. Vol. 40. Num. 4. 2012. p.865-873.
- 13-Philips, B.; Ball, C.; Sackett, D.; Badenoch, D.; Straus, S.; Haynes, B. D. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence. 2009. Disponível em: <<http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>>
- 14-Sandoo, A.; Kitas, G.D.; Carmichael, A.R. Breast cancer therapy and cardiovascular risk: focus on trastuzumab. *Vascular Health and Risk management*. Vol. 11. 2015. p.223-228.
- 15-Santos, C.M.C.; Pimenta, C.A.M.; Nobre, M.R.C. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. Vol. 15. Num. 3. 2007. p.508-511.
- 16-Schneider, C.M.; Hsieh, C.C.; Sprod, L.K.; Carter, S.D.; Hayward, R. Effects of supervised exercise training on cardiopulmonary function and fatigue in breast cancer survivors during and after treatment. *American Cancer Society*. Vol. 15. Num. 4. 2007. p.918-925.
- 17-Smith, L.A.; Cornelius, V.R.; Plummer, C.J.; Levitt, G.; Verill, M.; Canney, P.; Jones, A. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*. Vol. 10. Num. 1. 2010. p.337-351.
- 18-Sturgeon, K.M.; Ky, B.; Libonati, J.R.; Schmitz, K.H. The effects of exercise on cardiovascular outcomes before, during and after treatment for breast cancer. *Breast Cancer Research Treatment*. Vol. 143. Num. 2. 2014. p.219-226.
- 19-Sulpher, J.; Mathur, S.; Lenihan, D.; Johnson, C.; Turek, M. Law, A.; Stadnick, E.; Dattilo, F.; Graham, N.; Dent S.F. An International Survey of Health Care Providers Involved in The Management of Cancer Patients Exposed to Cardiotoxic Therapy. *Journal of Oncology*. Vol. 2015. 2015.
- 20-Tham, E.B.; Haykowsky, M.J.; Chow, K.; Spavor, M.; Kaneko, S.; Khoo, N.S.; Pagano, J.J.; Mackie, A.S.; Thompson, R.B. Diffuse myocardial fibrosis by T1-mapping in children with subclinical anthracycline cardiotoxicity:

Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício

ISSN 1981-9900 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

www.ibpex.com.br / www.rbpfex.com.br

Relationship to exercise capacity, cumulative dose and remodeling. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. Vol. 15. Num. 1. 2013. p. 48.

21-Vincent, F.; Labourey, J.L.; Leobon, S.; Antonini, M.T.; Lavau-Denes, S.; Tubiana-Mathieu, N. Effects of a home-based walking training program on cardiorespiratory fitness in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a pilot study. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. Vol. 49. Num. 3. 2013. p.319-329.

22-Yu, A.F.; Jones, L.W. Breast cancer treatment-associated cardiovascular toxicity and effects of exercise countermeasures. *Cardio-oncology*. Vol. 2. Num. 1. 2016. p.1-9.

23-Yussuf, S.W.; Razeghi, P.; Yeh, E.H. The Diagnosis and Management of Cardiovascular Disease in Cancer Patients. *Current Problems in Cardiology*. Vol. 33. Num. 4. 2008. p.163-196.

1-Fisioterapeuta, Universidade do Estado de Santa Catarina (CEFID/UDESC), Santa Catarina, Brasil.

2-Educador Físico, Mestre em Ciências do Movimento Humano, Universidade do Estado de Santa Catarina (CEFID/UDESC), Santa Catarina, Brasil.

3-Fisioterapeuta, Mestranda em Ciências do Movimento Humano, Universidade do Estado de Santa Catarina (CEFID/UDESC), Santa Catarina, Brasil.

4-Educador Físico, Mestre em Ciências do Movimento Humano e Doutorando no mesmo programa na Universidade do Estado de Santa Catarina (CEFID/UDESC), Santa Catarina, Brasil.

5-Livre docente da Faculdade de Medicina de São Paulo. Supervisor do Programa de Residência Médica em Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON),

6-Educador Físico, Doutor, professor adjunto da Universidade do Estado de Santa Catarina (CEFID/UDESC), Santa Catarina, Brasil.

E-mails dos autores:

bxman@hotmail.com

moa.pereira@hotmail.com

anamos.fisio@gmail.com

moraes.ajp@gmail.com

suca_sc@hotmail.com

alidanrafa@hotmail.com

lrmsbob2@terra.com.br

benettimagnus@gmail.com

Recebido para publicação 22/12/2016

Aceito em 07/02/2017