

Anderson Sartor Pedroni

**Efeito protetor do exercício físico
sobre a cardiotoxicidade induzida
pela quimioterapia: uma revisão
sistemática com metanálise.**



Porto Alegre

2022

Catálogo na Publicação

Sartor Pedroni, Anderson

Efeito protetor do exercício físico sobre a cardiotoxicidade induzida pela quimioterapia: uma revisão sistemática com metanálise. / Anderson Sartor Pedroni. -- 2022.

29 p. : 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, 2022.

Orientador(a): Fabrício Edler Macagnan.

1. Reabilitação. 2. Quimioterapia. 3. Cardiotoxicidade. I. Título.

Anderson Sartor Pedroni

Efeito protetor do exercício físico sobre a cardiotoxicidade induzida pela quimioterapia: uma revisão sistemática com metanálise.

Dissertação submetida ao Programa
de Pós-Graduação em Ciências da
Reabilitação da Universidade Federal
de Ciências da Saúde de Porto Alegre
como requisito para a obtenção do
grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Fabrício Edler
Macagnan

Porto Alegre
2022

**Efeito protetor do exercício físico sobre a cardiotoxicidade
induzida pela quimioterapia: uma revisão sistemática com
metanálise.**

BANCA AVALIADORA

Dr^a. Alessandra Peres

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Dr^a. Luciane Dalcanale Moussalle

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Dr^a. Bruna Eibel

Fundação Universitária de Cardiologia – Instituto de Cardiologia de Porto
Alegre

Porto Alegre

2022

Dedicatória

Dedico esse trabalho aos meus pais e irmã, meus maiores incentivadores, pela educação que me deram, pela disciplina que me ensinaram, pela dedicação nos cuidados, e por serem um verdadeiro pilar de esperança, sabedoria, respeito e amor em minha vida.

Epígrafe

“A maior recompensa para o trabalho do homem não é o que ele ganha com isso, mas o que ele se torna com isso.” John Ruskin

RESUMO

Contextualização: O aumento da sobrevida no paciente oncológico tem determinado uma população em crescente risco de desenvolver doença cardiovascular induzida por tratamento. Entretanto, evidências para o uso do exercício físico como profilaxia de cardiotoxicidade são incertas. **Objetivo:** O propósito deste estudo foi determinar a efetividade do exercício físico para prevenir a cardiotoxicidade induzida pela quimioterapia. **Bases de dados:** LILACS, MEDLINE/PubMed, SCOPUS e Web of Science sem filtros para ano de publicação ou idiomas. **Seleção de estudos:** Os estudos selecionados foram ensaios clínicos randomizados e não-randomizados que incluíram desfechos de função cardíaca avaliando a fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) e índice de global longitudinal strain (GLS) comparando o treinamento físico concomitante à terapia antineoplásica ao tratamento usual. **Síntese de dados:** Quatro estudos foram incluídos, totalizando 137 indivíduos (51,5±8,5 anos). Três estudos realizaram treino combinado com exercícios resistidos e aeróbicos e um realizou treinamento aeróbico exclusivo. Todos os estudos foram realizados em pacientes com câncer de mama. A metanálise dos 4 estudos incluídos não demonstrou alterações significativas na FEVE (MD: 1.37 [-0,84, 3,59]; p=0,23, I²: 55%) e no GLS (MD: 0,21 [-0,84, 1,26]; p=0,69, I²: 49%). A capacidade funcional avaliada através do VO_{2pico} apresentou queda maior no grupo controle (14%) em relação ao grupo intervenção (5%). Quando avaliado através do teste de caminhada de 6 minutos, houve redução de 6% no grupo controle no final do acompanhamento. **Limitações:** Ensaios clínicos que avaliam o poder cardioprotetor do exercício físico frente ao tratamento quimioterápico são escassos e heterogêneos. **Conclusões:** Os dados desta revisão falham ao tentar determinar a eventual ação protetora do exercício físico sobre a função cardíaca nesta fase do tratamento em que a cardiotoxicidade não gera manifestações ecocardiográficas e/ou clínicas importantes. Entretanto, diante da baixa incidência de cardiotoxicidade reportada nos dados expostos, foi possível analisar o papel profilático do exercício na funcionalidade dos pacientes avaliados, pelo menos no período de seguimento utilizado nos ensaios clínicos incluídos nesta revisão.

Palavras-chave: Prevenção e controle; terapia preventiva; exercício corretivo; terapia com exercício; agente cardiotóxico; cardiotoxina.

ABSTRACT

Background: The increase in cancer patient survival has caused an increasing risk of developing treatment-induced cardiovascular disease. However, evidence for the use of physical exercise as cardiotoxicity prophylaxis is uncertain. **Objective:** The purpose of this study was to determine the effectiveness of physical exercise to prevent chemotherapy-induced cardiotoxicity. **Databases:** LILACS, MEDLINE/PubMed, SCOPUS and Web of Science without filters for year of publication or languages. **Study selection:** The selected studies were randomized and non-randomized clinical trials that included cardiac function outcomes evaluating left ventricular ejection fraction (LVEF) and global longitudinal strain index (GLS) comparing physical training concomitant with anticancer therapy to usual treatment. **Data synthesis:** Four studies were included, totaling 137 subjects (51.5±8.5 years). Three studies performed combined training with resistance and aerobic exercise and one performed exclusive aerobic training. All studies were performed in patients with breast cancer. The meta-analysis of the 4 included studies showed no significant changes in LVEF (MD: 1.37 [-0.84, 3.59]; p=0.23, I²: 55%) and GLS (MD: 0.21 [-0.84, 1.26]; p=0.69, I²: 49%). Functional capacity assessed through VO_{2peak} showed a greater drop in the control group (14%) than in the intervention group (5%). When evaluated using the 6-minute walk test, there was a 6% reduction in the control group at the end of follow-up. **Limitations:** Clinical trials that assess the cardioprotective power of physical exercise against chemotherapy treatment are scarce and heterogeneous. **Conclusions:** Data from this review fail to determine the possible protective action of physical exercise on cardiac function at this stage of treatment in which cardiotoxicity does not generate important echocardiographic and/or clinical manifestations. However, given the low incidence of cardiotoxicity reported in the exposed data, it was possible to analyze the prophylactic role of exercise in the functionality of the evaluated patients, at least in the follow-up period used in the clinical trials included in this review.

Key-words: Prevention and control; Preventive therapy; Remedial exercise; Therapy, exercise; Cardiotoxic agent; Cardiotoxin.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos.....	16
Figura 2 – Forest Plot – Fração de Ejeção de Ventrículo Esquerdo.....	19
Figura 3 – Forest Plot – Global Longitudinal Strain.....	19

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos na Revisão Sistemática.....	21
Tabela 2 – Valores de GLS e FEVE.....	22

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

FEVE	Fração de ejeção de ventrículo esquerdo
GLS	Global longitudinal strain
IC	Insuficiência Cardíaca
TC6'	Teste de Caminhada de 6 Minutos
VO ₂ pico	Consumo de oxigênio pico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 MÉTODOS	14
3 RESULTADOS.....	17
4 DISCUSSÃO.....	22

Efeito protetor do exercício físico sobre a cardiotoxicidade induzida pela quimioterapia: uma revisão sistemática e metanálise.

Formatado conforme normas do periódico Physical Therapy & Rehabilitation Journal –
Fator de Impacto 3.679)

1. INTRODUÇÃO

O aumento da sobrevida no paciente oncológico tem determinado crescimento no risco de desenvolver doença cardiovascular induzida pelo tratamento antineoplásico (1). As complicações cardiovasculares secundárias ao uso de quimioterápicos podem alterar a sobrevida e qualidade de vida ao longo do curso natural da doença. Aproximadamente 30% dos sobreviventes apresentarão algum grau de cardiotoxicidade durante ou anos após o tratamento. Em indivíduos tratados com doxorrubicina, estima-se 3% de incidência de insuficiência cardíaca (IC) e mortalidade de 60% em dois anos (2,3).

A cardiotoxicidade é um fenômeno contínuo em que as alterações celulares dos cardiomiócitos evoluem para o declínio funcional progressivo, podendo levar finalmente à IC. O diagnóstico desta miocardiopatia é realizado através da diminuição absoluta de 10% da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em relação ao início do tratamento antineoplásico ou quando o declínio da FEVE cai abaixo de 50% (4–7). O prejuízo pode ocorrer de forma aguda, subaguda ou crônica que apresenta incidência bimodal, dividindo-se em crônica precoce, quando se instala até 1 ano após o término do tratamento e crônica tardia quando ocorre após 1 ano do término do tratamento (8,9). A cardiotoxicidade também pode ser classificada de acordo com mecanismo de lesão celular envolvido, podendo ser do tipo I, associada a lesão estrutural cardíaca irreversível, com dano permanente e morte dos miócitos, como ocorre após a administração de antracíclicos e ciclofosfamida, e tipo II, com dano funcional reversível, como se observa após a infusão de trastuzumabe (10).

Diferentes agentes quimioterápicos produzem distintas complicações cardíacas no longo prazo, mas os protocolos antineoplásicos que utilizam antraciclinas necessitam de maior atenção em função do potencial de dano cardíaco dose dependente, cumulativo e progressivo associado a este fármaco. Dentre as principais alterações, pode-se destacar as arritmias atriais e

ventriculares, miocardite e pericardite que isoladamente ou em conjunto resultam em miocardiopatia com redução de FEVE, IC e morte nos casos mais avançados (11). Os mecanismos biológicos desencadeantes da disfunção cardíaca ainda precisam ser melhor compreendidos. Liberação de espécies reativas de oxigênio e indução da apoptose de cardiomiócitos parecem agir como fatores centrais (12).

A morbimortalidade cardíaca pode ser atenuada por estratégias preventivas que incluem monitoramento cardíaco e medidas cardioprotetoras (13). Alguns estudos têm investigado estratégias profiláticas com alteração da dose, estrutura farmacológica e o modo de administração. Tem sido relatado menos cardiotoxicidade com a infusão contínua em relação a administração em bolus (14,15). A administração de doxorubicina lipossomal em comparação com a convencional também mostrou benefícios, reduzindo a incidência de eventos cardiovasculares (16).

Alguns fármacos têm sido utilizados para profilaxia, como o dexrazoxane que apresenta potencial cardioprotetor em diversos tipos de câncer tratados com antraciclinas (17–19). Outras medidas profiláticas incluem o uso de betabloqueadores bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e estatinas, apesar de existirem algumas divergências sobre a utilização destes fármacos (7). O exercício físico também está sendo considerado um fator protetivo, pois é uma intervenção de baixo custo, segura e com resultados satisfatórios para múltiplos fatores de risco cardiovascular (7,9). Entretanto, o conhecimento a respeito dos efeitos do treinamento físico sobre a função cardíaca é ainda muito limitado quando realizado concomitante ao tratamento com antraciclinas (20). Alguns estudos descrevem os efeitos do exercício físico realizados previamente ao tratamento oncológico e têm evidenciado auxílio na função cardiorrespiratória e cardiovascular, preservação da massa muscular e melhora das respostas imunológicas (7,21). Tem sido demonstrado que o condicionamento físico confere proteção cardíaca através do aumento da resistência a eventos de isquemia e reperfusão. Várias teorias tentam explicar o fator cardioprotetor induzido pelo exercício físico (22,23), mas não se tem ainda muita clareza dos fenômenos fisiopatológicos ligados ao tratamento antineoplásico visto que, aparentemente, os eventos moleculares observados na cardiotoxicidade ocorrem independentemente do grau de perfusão miocárdica.

Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi revisar sistematicamente a literatura em busca de estudos que tenham avaliado o efeito do exercício físico na prevenção da toxicidade cardíaca induzida pela quimioterapia antineoplásica.

2. MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi realizada com base em um protocolo predefinido, registrado na plataforma internacional PROSPERO para revisões sistemáticas prospectivas (CRD42021275283) e conduzida em concordância com as recomendações do PRISMA (10).

Estratégia de busca

A busca dos artigos foi realizada nas bases de dados LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), MEDLINE/PubMed (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), SCOPUS e Web of Science sem filtros para ano de publicação ou idiomas. A coleta de dados foi realizada no período de outubro de 2021. A busca sistemática na literatura foi realizada por dois investigadores independentes (F.E.M e A.S.P.), com o objetivo de acessar estudos completos e dentro do escopo da avaliação do efeito protetor do exercício físico na cardiotoxicidade induzida pela quimioterapia.

Para a seleção de artigos, foram utilizados os descritores associados aos operadores booleanos “AND” e “OR”. A seguinte estratégia de busca foi realizada: (Cardiotoxicity OR cardiotoxicities OR cardiac toxicity OR cardiac toxicities AND Cardiac Rehabilitation OR cardiac rehabilitations OR cardiovascular rehabilitation OR cardiovascular rehabilitations OR physical therapy modalities OR physical modality OR physiotherapy OR physiotherapy techniques OR physical therapy OR physical therapy techniques OR exercise therapy OR remedial exercise OR rehabilitation exercise). Estes descritores deveriam estar presentes pelo menos no título, resumo ou palavras-chave. Além disso, foram revisadas as referências dos estudos incluídos nesta revisão para ampliar o campo de investigação.

Elegibilidade

A função cardíaca foi o desfecho primário desta revisão e por isso apenas estudos que avaliaram as variáveis de interesse foram incluídos. Foram aceitas duas variáveis como descritores da função cardíaca, a FEVE e o *global longitudinal strain* (GLS) (24). A avaliação da função cardíaca deveria obrigatoriamente ser determinada antes da primeira infusão de quimioterápica potencialmente indutora de cardiotoxicidade e comparada com uma segunda avaliação realizada após a infusão. Na ausência destes dados, os artigos foram excluídos, assim como foram excluídas revisões de literatura, cartas ao revisor, opinião de especialista e artigos que não se enquadraram nos demais critérios de inclusão. A capacidade funcional foi definida como desfecho secundário e não configurou motivo para exclusão de nenhum estudo. Foram aceitos dados de funcionalidade mensurados através de testes ergométricos de esforço máximo, submáximo e/ou testes funcionais como por exemplo o teste de caminhada.

Pelo pequeno número disponível de estudos, não houve restrição em relação ao número de pacientes ou droga quimioterápica utilizada. A figura 1 apresenta o fluxograma de busca e seleção dos artigos incluídos conforme preconizado no PRISMA. Dois pesquisadores independentes (A.S.P. e C.A.P) analisaram os títulos, resumos e revisaram os artigos na íntegra. Quando considerados adequados, realizaram também a extração dos dados.

Um terceiro avaliador independente (F.E.M.) resolveu, por consenso, as divergências no momento da seleção, análise e extração dos dados dos estudos. As informações dos estudos selecionados para a leitura na íntegra, foram subsequentemente condensados em tabelas para o posterior processamento dos dados. Os seguintes dados foram extraídos: nome do primeiro autor, ano de publicação, país de origem do estudo, faixa etária, tamanho amostral, grupos avaliados, intervenção realizada no grupo intervenção e grupo controle, protocolo de tratamento antineoplásico, protocolo de intervenção (exercício físico), resultados dos desfechos de interesse.

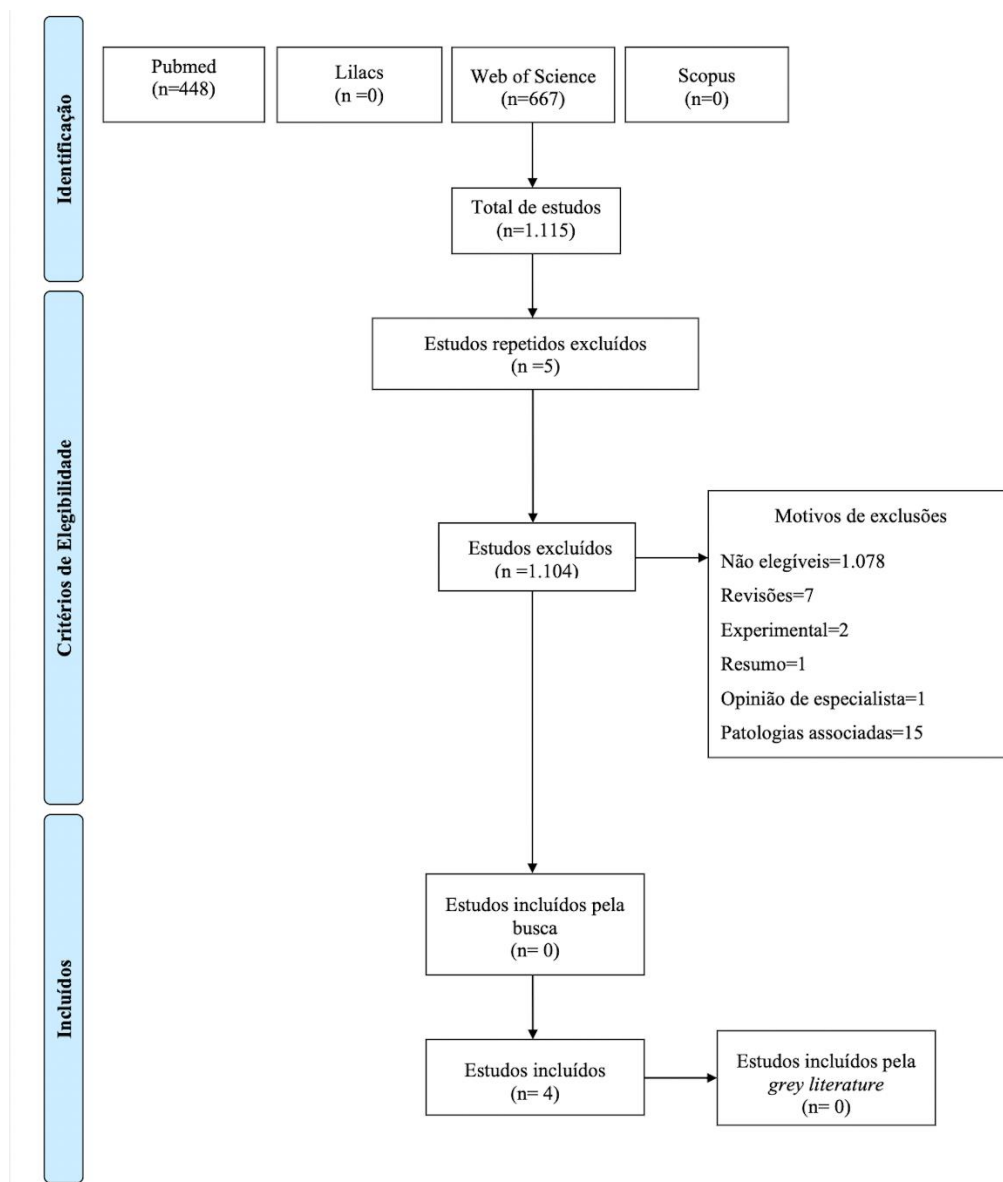


Figura 1 Fluxograma segundo preconiza o PRISMA

Avaliação do risco de viés qualidade metodológica

Devido ao baixo número de publicações sobre o assunto, foram incluídos estudos randomizados e não-randomizados, e a avaliação do risco de viés e qualidade metodológica foi realizada a partir da escala PEDro pois permite avaliar ambos os desenhos experimentais. De acordo com a pontuação na escala de 0 a 10, a qualidade dos estudos foi classificada como excelente (9-10), boa (6-8), razoável (4-5) ou fraca (<4).

Análise estatística

Os resultados dos quatro estudos incluídos na presente revisão tiveram dois desfechos compilados na metanálise: FEVE e GLS. O modelo de efeito aleatório foi usado com o estimador de variância *DerSimonian e Laird*, e os dados foram apresentados em diferença média para as variáveis contínuas. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada usando o teste estatístico I^2 e o teste Cochran's Q. Heterogeneidade estatística foi considerada relevante quando o teste Cochran's Q resultou em um valor de $p < 0.005$ e $I^2 > 50\%$. Os resultados foram apresentados em forest plot e intervalo de confiança de 95% (CI 95%). A metanálise foi realizada utilizando o software Review Manager versão 5.4.

3. RESULTADOS

Descrição dos estudos

Ao total, 137 indivíduos ($51,5 \pm 8,5$ anos) participaram dos ensaios clínicos, 79 no grupo intervenção e 57 no controle. As características dos estudos incluídos nesta revisão estão detalhadas na Tabela 1. Em relação às intervenções, três (03) estudos realizaram treino combinado com exercícios resistidos e aeróbicos (25–27) e um (01) realizou treinamento aeróbico exclusivo (28). Todos os estudos foram realizados em pacientes com câncer de mama. O emprego do exercício físico como medida profilática de cardioproteção foi realizado durante o período de tratamento com quimioterapia em todos os estudos. O número de sessões variou de 4 a 45 (24-27), realizadas entre 8 e 12 semanas e com duração de 20 a 60 minutos dependendo da fase do tratamento citotóxico. A intensidade do esforço utilizada por Kirkham, A.A. et al. (24) aumentou progressivamente a cada uma ou duas semanas de 50 para 75% da frequência cardíaca de reserva; Howden, J.E. et al. (25) realizaram aumentos de 2 a 10% da intensidade a cada semana de treinamento a partir da capacidade basal do teste de esforço máximo; Kirkham, A.A. et al. (27) e Hojan, K. et al. (26) realizaram, respectivamente, treinamento com 70% e 80% da frequência cardíaca máxima prevista para a idade ($220 - \text{idade}$).

A função cardíaca foi avaliada através da ecocardiografia com doppler. A capacidade funcional foi avaliada através de testes incrementais submáximos em dois estudos, um em esteira (25) e outro em cicloergômetro (26). Hojan, K. et al. avaliaram através do teste de caminhada de 6 minutos (TC6') (26) e Kirkham, A.A. et al. Não avaliaram a capacidade funcional (27).

Desfecho primário

A função cardíaca, desfecho primário desta revisão, foi determinada através da FEVE (fig. 2) e GLS (fig. 3). A metanálise dos 4 estudos incluídos não demonstrou alterações significativas na FEVE (MD: 1.37 [-0,84, 3,59]; $p=0,23$, I^2 : 55%) e no GLS (MD: 0,21 [-0,84, 1,26]; $p=0,69$, I^2 : 49%). A assimetria entre os estudos tende ser maior para a FEVE (Chi^2 : 6,69, $df=3$, $p=0,08$) do que para o GLS (Chi^2 : 5,84, $df=3$, $p=0,12$).

No estudo de Hojan K. et al. (2020) os pacientes do grupo intervenção manifestaram preservação da FEVE (26). O efeito profilático do exercício físico sobre a manutenção da FEVE após a infusão da quimioterapia cardiotoxica foi significativo quando comparado ao grupo controle (controle: $63,9 \pm 2,7\%$ vs $59,8 \pm 4,0\%$; $\Delta = -6,5\%$; $p=0,009$; intervenção: $65,7 \pm 5,0\%$ vs $64,8 \pm 5,8\%$; $\Delta = -1,4\%$; $p=0,143$; FEVE pré vs pós respectivamente para cada grupo). Além disso, os valores de FEVE registrados ao final do estudo foram significativamente maiores do que os registrados no grupo controle (Dif.: $7,8\%$; $p=0,003$).

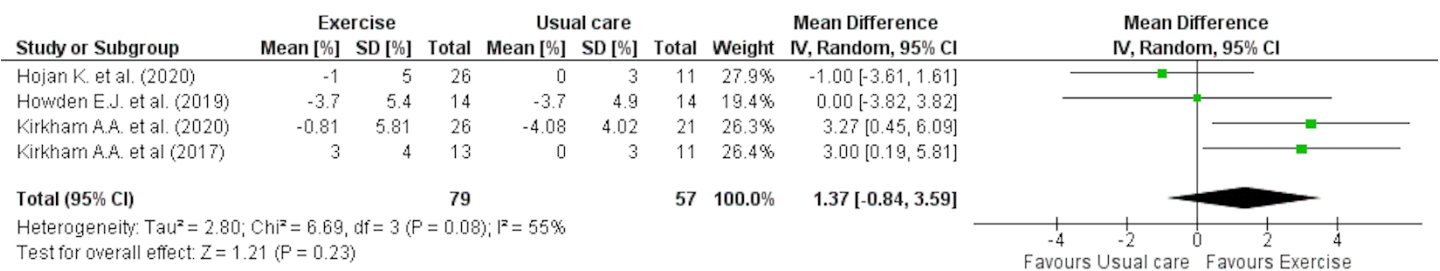


Figura 2. Forest Plot – FEVE

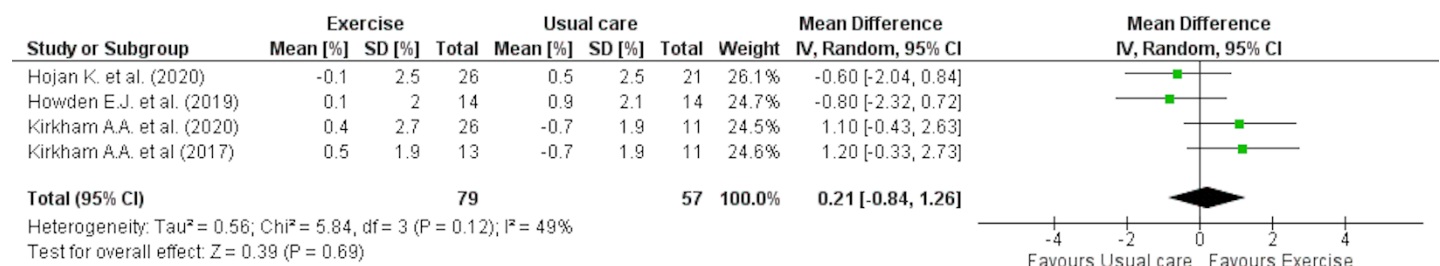


Figura 3. Forest Plot – GLS

Desfechos secundários

No estudo Howden et al. (2018) (25) os pacientes foram tratados com antraciclinas e a incidência de incapacidade funcional ($VO_{2pico} < 18$ ml/kg/min) foi proporcionalmente maior no grupo controle, onde a queda foi 14%, enquanto no grupo intervenção a redução foi de apenas 5%. A análise multifatorial demonstrou interação significativa ($p = 0,054$) entre exercício físico e tempo, demonstrando claramente que nestes pacientes a capacidade funcional segue uma trajetória bem distinta entre os grupos ao longo tratamento. Kirkham et al. (2020) (24) também avaliaram os preditores de capacidade funcional através do VO_{2pico} , entretanto não apresentaram análises comparando os grupos. Os autores subdividiram o grupo exercício em participantes com alta aderência ($\geq 80\%$) e baixa aderência ($\approx 45\%$) e demonstraram que a redução do VO_{2pico} foi significativa no grupo de baixa aderência (-3.4 mL/kg/min; $p < 0.01$) enquanto nos voluntários com maior aderência houve preservação da capacidade funcional (-1.5 mL/kg/min, $p = 0.11$).

Hojan, K. et al (2020) (26) avaliaram a capacidade funcional através TC6' e encontraram decréscimo significativo no grupo controle. A distância média percorrida no TC6' reduziu 6% no grupo controle ao final do período de acompanhamento pós-tratamento antineoplásico ($441,6 \pm 24,88\text{m}$, $416 \pm 31,68\text{m}$; $p=0,04$), enquanto no grupo intervenção o desempenho médio foi mantido estável ($448,7 \pm 50,06\text{m}$, $449,6 \pm 55,33\text{m}$; $p=0,31$).

Qualidade metodológica

No resultado da análise da qualidade metodológica, realizada através da Escala PEDro, a pontuação dos artigos incluídos variou entre 5 e 8 pontos. A pontuação média foi de 6,5. Os voluntários incluídos nos estudos não participaram de forma cegada devido a impossibilidade de mascaramento da intervenção (exercício físico). Em relação à randomização dos grupos, dois estudos (25,26) (praticamente 47,7% da amostra) não alocaram os sujeitos de forma aleatória. Houve, inclusive, no estudo de Howden, J. E. et al. (2018), a possibilidade de escolha por parte do participante, ocasionando importante comprometimento à qualidade metodológica do ensaio clínico. Um dos estudos obteve qualidade metodológica razoável (4) e três estudos qualidade boa (6, 7 e 8), mas nenhum ensaio incluído obteve qualidade excelente.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na Revisão Sistemática

Autor, ano, grupos, número amostral e idade do voluntários	Diagnóstico primário	Fármaco e Dose	Protocolo GI	Protocolo GC
Kirkham, A.A. et al. (2020) GI = 26 (49,0±10,0 anos) GC = 11 (50,0±10,0 anos)	CA de Mama	Antraciclina e Doxorubicina 2400mg/m ² , ou Ciclofosfamida 2400mg/m ²	ER* e EA* 2-3x/semana com intensidade de 50-75% da FC de reserva e progressões a cada 1-2 semanas. De 16 a 36 sessões.	Não receberam intervenção, porém não precisaram se abster de atividades físicas.
Howden, E.J. et al. (2019) GI = 14 (42,0±9,0 anos) GC = 14 (52,0±12,0 anos)	CA de mama	Antraciclina e FEC* Dose NR*	ER e EA 2x/semana +1 x home based. Intensidade do exercício conforme o teste de exercício incremental submáximo com progressão de 2% a 10% na intensidade por semana. Total de 34 sessões.	Cuidados médicos usuais, sem precisar abster-se de atividades físicas.
Kirkham, A.A. et al. (2018) GI = 13 (51,0±9,0 anos) GC = 11 (50,0±10,0 anos)	CA de mama	Antraciclina e Doxorubicina Dose NR*	EA realizados 24 horas antes de cada infusão de quimioterapia. Intensidade de 70% da FC prevista para a idade. Total de 4 sessões.	Os participantes necessitavam abster-se de exercícios aeróbicos de intensidade vigorosa por 72h antes e 48h após cada tratamento.
Hojan, K. et al. (2020) GI = 36 (54,0±6,4 anos) GC = 21 (55,0±5,2 anos)	CA de mama	Trastuzumabe 8mg/kg inicial após 6mg/kg durante 1 ano de tratamento	EA e ER 5x/semana a 80% da FC máxima, realizados entre 3 e 6 meses após o tratamento com trastuzumabe. Total de 45 sessões.	Atividades usuais indicadas para pessoas saudáveis. Orientação por meio de material impresso.

* FEC: 5-fluorouracil, epirubicina e ciclofosfamida * NR: Não Relatado * ER: Exercícios Resistidos *EA:Exercícios aeróbios

Tabela 2. Valores de GLS e FEVE

Autor, ano		GLS pré (Média e DP)	GLS pós (Média e DP)	p-valor GLS	FEVE pré (Média e DP)	FEVE pós (Média e DP)	p-valor FEVE
Kirkham, A.A. et al., 2020	GI	-20,2±2,4	-19,8±2,7	0,14	57 ±5,0	56±4,0	0,08
	GC	-19,6±1,9	-20,3±1,6		58±3,0	58±3,	
Howden, E.J. et al., 2019	GI	-19,7±2,0	-19,6±2,0	0,28	64,1±5,0	60,6±5,4	0,95
	GC	-20,4±2,1	-19,5±2,0		62,8±4,9	59,1±4,1	
Kirkham, A.A. et al., 2018	GI	-19,2±1,9	-18,7±1,4	0,15	57±4	57±4	0,95
	GC	-19,6±1,9	-20,3±1,6		58±3	58±3	
Hojan, K. et al, 2020.	GI	-17,5±2,5	-17,6±2,5	0,782	65,7±5,0	64,9±5,9	0,009*
	GC	-17,3±2,5	-16,8±2,5		63,9±2,72	59,8±4,0	

*Estatisticamente significativo

DISCUSSÃO

A revisão conduzida para testar a ação profilática do exercício físico na miocardiopatia induzida por fármacos antineoplásicos reafirma o potencial preventivo sobre a capacidade funcional, mas falha ao tentar demonstrar cardioproteção ao longo do período de seguimento adotado nos estudos incluídos (25–28).

A redução de 10% na FEVE após o início do tratamento antineoplásico é um dos critérios de diagnóstico da cardiotoxicidade, apesar de expressar baixa associação com os sintomas clínicos e capacidade funcional (29). O GLS, por sua vez, descreve a função diastólica do ventrículo esquerdo (30) e pode prever o grau de fibrose global do ventrículo esquerdo (31) e capacidade funcional de pacientes com IC e FEVE preservadas (24,32). A partir dessas variáveis ecocardiográficas, esta revisão demonstrou que a incidência de

cardiotoxicidade, dentro da janela de tempo utilizada no seguimento, não ocorreu de maneira acentuada nos voluntários alocados no grupo controle. Talvez seja essa a informação mais relevante encontrada até o momento neste levantamento, pois as oscilações dos marcadores de função cardíaca observadas entre a pré e pós-avaliação foram muito discretas para ambos os grupos.

Os estudos incluídos na revisão acompanharam os pacientes nas fases aguda/subaguda (25,26,28) e crônica de início precoce (27). Na fase aguda/subaguda do tratamento a incidência de cardiotoxicidade é muito baixa (aproximadamente 1% de incidência), assim como na fase crônica de início precoce (aproximadamente 2,1% de incidência) (33). Apenas no ensaio clínico de Howden, J.E. et al (2018) foi observada redução >10% da FEVE em apenas 5 participantes (17% da amostra) após o tratamento com antraciclinas (25). Nos demais estudos não foram observados alterações compatíveis com os critérios de cardiotoxicidade definidos pela American Society of Echocardiography (3).

Apesar de não encontrar cardiotoxicidade significativa, Hojan, K. et al. (2020) demonstraram que o programa de exercícios físico realizado cinco vezes na semana com intensidade moderada evitou a redução na FEVE manifestada no grupo controle (GI $64,88 \pm 5,81$ vs GC $59,82 \pm 4,02$, $p= 0,01$) e capacidade funcional, no qual observou-se manutenção da distância percorrida GI ($448,7 \pm 50,06$ vs $449,6 \pm 55,3$ $p=0,312$) e diminuição significativa no grupo controle ($441,6 \pm 24,88$ vs $416 \pm 31,68$ $p= 0,042$) (26). Tais resultados justificam a continuidade das investigações para que se confirme e valide os potenciais efeitos profiláticos do exercício físico sobre a incidência da cardiotoxicidade associada à quimioterapia.

Há indícios de que mesmo na ausência de declínio considerável na FEVE durante o tratamento com antraciclinas, há risco expressivo de desenvolver IC no longo prazo, especialmente em mulheres acima dos 65 anos de idade (34). Alguns estudos tem descrito que os indivíduos mais suscetíveis ao dano miocárdico são aqueles que apresentam extremos de idade (<18 e >65 anos), disfunção ventricular prévia, hipertensão arterial, diabetes, suscetibilidade genética, exposição à radioterapia na região mediastinal e o uso associado de outros quimioterápicos (7,13,35). Uma possível causa da baixa incidência de

cardiotoxicidade nos estudos selecionados nesta revisão pode estar relacionada ao processo de seleção dos participantes, uma vez que foram excluídos indivíduos com fatores de risco para doença cardíaca estrutural conhecida, arritmias, hipertensão, tabagismo e demais condições associadas ao risco cardiovascular.

Sabe-se que o tratamento com antraciclina nas dosagens de 400, 500 e 550 mg/m² está relacionada à incidência de IC de, respectivamente, 5%, 16% e 26% (35,36). No entanto, eventos subclínicos podem ocorrer em cerca de 30% dos pacientes mesmo nas doses entre 180 e 240 mg/m², cerca de 13 anos após o tratamento (37). Nenhum dos estudos incluídos na revisão ultrapassou a margem de 240mg/m². Nos ensaios de Kirkham, A.A. et al. (2017 e 2020)(24, 27), os voluntários foram submetidos a 240mg/m² de antraciclina e 2.400mg/m² de ciclofosfamida, e nestes voluntários não foram documentadas alterações significativas na FEVE e GLS. Hojan, K. et al (2020) analisaram mulheres com câncer de mama HER2+ do terceiro ao sexto meses após o tratamento com trastuzumabe, todavia, 81% da amostra havia sido infundida concomitantemente com 60 mg/m² de antraciclina, 600 mg/m² de ciclofosfamida e 80mg/m² de paclitaxel a cada 3 semanas, e cerca de 55% das participantes havia realizado radioterapia. Dentre os resultados do estudo, observou-se que os participantes não apresentaram cardiotoxicidade clinicamente relevante. Ainda assim, as voluntárias que praticaram o exercício físico mantiveram os valores de FEVE próximos aos achados na avaliação pré-intervenção assim como conseguiram preservar a distância percorrida no TC6'. Variações opostas tendem ocorrer no GC mantido em tratamento convencional (26). Howden, J.E. et al. (2018), por sua vez, não informaram a dose, mas apresentaram o regime quimioterápico empregado para o tratamento composto por antraciclina, 5-fluoracil, ciclofosfamida e epirrubicina. Com este protocolo de quimioterapia a cardiotoxicidade foi clinicamente significativa (>10%) em 17,8% da amostra, e o protocolo de exercícios empregado atenuou o declínio funcional, todavia não gerou alterações na FEVE (25). A associação de quimioterápicos como antraciclina e trastuzumabe melhoram a regressão da doença, porém pode aumentar a incidência de eventos cardíacos como disfunção ventricular e IC entre 2 e 4% (36,38).

Por outro lado, a capacidade funcional ($\text{VO}_{2\text{ pico}}$) avaliada nos estudos de Howden, E.J. et al. (2018) e Kirkham, A.A. et al (2020) não demonstraram associação entre a FEVE e o GLS, mas a redução de $\text{VO}_{2\text{ pico}}$, entretanto, ocorreu de maneira diretamente proporcional à idade, dose de antraciclina infundida e função cardíaca pré-tratamento. Houve redução maior de $\text{VO}_{2\text{ pico}}$ no grupo controle. Hojan, K. et al (2020) também descreveram decréscimo funcional (6%) no TC6' no GC, mas como a precisão desta avaliação é menor em relação a análise de gases, a diferença não ficou claramente determinada neste estudo.

Hojan, K. et al (2020) também avaliaram biomarcadores cardíacos e observaram aumento significativo das proteínas troponina cardíaca T e da porção N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP). Em paralelo, registraram aumento significativo na FC e redução de resistência vascular sistêmica (RVS) e pressão arterial média (PAM) no grupo controle, enquanto tais alterações não foram documentadas no grupo que participou da intervenção com exercício físico. Estes dados são importantes e abrem uma linha de investigação importante para o entendimento das rotas pelas quais o exercício físico poderia atuar em prol da preservação da função cardiovascular dos pacientes submetidos à repetidos ciclos de infusões de quimioterapia que envolvem substâncias potencialmente cardiotoxícas.

Contudo, diante da baixa incidência de cardiotoxicidade reportada nos dados expostos, não foi possível analisar o papel profilático do exercício na cardiotoxicidade induzida pela quimioterapia, pelo menos no período de seguimento utilizado nos ensaios clínicos incluídos nesta revisão. Entende-se que a redução considerável da função ventricular ocasionando IC é menos proeminente no período inicial de tratamento, assim, os dados desta revisão falham ao tentar determinar a eventual ação protetora do exercício físico nesta fase do tratamento em que a cardiotoxicidade não gera manifestações ecocardiográficas e/ou clínicas importantes. Seguintes maiores serão necessários para esclarecer a probabilidade cardioprotetora do exercício físico nos pacientes submetidos ao tratamento antineoplásico cardiotoxico.

REFERÊNCIAS

1. Park NJ, Chang Y, Bender C, Conley Y, Chlebowski RT, Van Londen GJ, et al. Cardiovascular disease and mortality after breast cancer in postmenopausal women: Results from the Women's Health Initiative. *PLoS One*. 2017;12(9):1–20.
2. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PWF, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation*. 2006;113(6):791–8.
3. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(9):911–39.
4. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2020;31(2):171–90.
5. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:26.
6. Alghafar DA, Younos I, Baimani K Al, Al-Salhi D, Al-Riyami A, Rizvi S, et al. Trastuzumab cardiotoxicity in HER2-positive breast cancer patients in tertiary health care center, sultanate of Oman. *J Oncol Pharm Pract*. 2021 Mar;27(2):312–21.
7. Hajjar LA, Da Costa IBSDS, Lopes MACQ, Hoff PMG, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Brazilian cardio-oncology guideline-2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(5):1006–43.
8. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–81.
9. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (E. *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768–801.
10. Pinto Domingues Carvalho Silva CM, Henrique Pinto G, Harumi Higuchi dos

- Santos M. Quimioterapia E Cardiotoxicidade. *Rev da Soc Cardiol do Estado São Paulo*. 2017;27(4):266–73.
11. Jones LW, Haykowsky MJ, Swartz JJ, Douglas PS, Mackey JR. Early Breast Cancer Therapy and Cardiovascular Injury. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(15):1435–41.
 12. Lebrecht D, Setzer B, Ketelsen UP, Haberstroh J, Walker UA. Time-Dependent and Tissue-Specific Accumulation of mtDNA and Respiratory Chain Defects in Chronic Doxorubicin Cardiomyopathy. *Circulation*. 2003;108(19):2423–9.
 13. Hajjar LA, Hoff PMG, Kalil Filho R. *Manual de Condutas em Cardio-oncologia*. São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte: Atheneu; 2017. 322 p.
 14. Wouters KA, Kremer LCM, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br J Haematol*. 2005;131(5):561–78.
 15. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*. 2010 Jun;10:337.
 16. van Dalen EC, Michiels EMC, Caron HN, Kremer LCM. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(5).
 17. Shaikh F, Dupuis LL, Alexander S, Gupta A, Mertens L, Nathan PC. Cardioprotection and Second Malignant Neoplasms Associated With Dexrazoxane in Children Receiving Anthracycline Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J natl cancer inst [Internet]*. 2016;108(4). Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/jnci/djv357>
 18. Pang Y, Chen R, Qiu SD, Xie W, Pang Y. DEXRAZOXANE PREVENTS DAUNORUBICIN INDUCED CARDIOTOXICITY IN ACUTE NONLYMPHOCYTIC LEUKEMIA PATIENTS. *HEART*. 2013;99(24th Great Wall International Congress of Cardiology / Asia Pacific Heart Congress / International Congress of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation):E243–E243.
 19. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, York M, Spicer D, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol [Internet]*. 1997;15(4):1318–32. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-9193323>
 20. Kirkhaml AA, Davis MK. Exercise Prevention of Cardiovascular Disease in Breast Cancer Survivors. *J Oncol*. 2015;2015.

21. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, Geigle P, Gotay C. Are exercise programs effective for improving health-related quality of life among cancer survivors? A systematic review and meta-analysis. *Oncol Nurs Forum*. 2014;41(6):E326--E342.
22. Powers SK, LOCKE And M, Demirel HA. Exercise, heat shock proteins, and myocardial protection from I-R injury. *Med Sci Sports Exerc*. 2001 Mar;33(3):386–92.
23. Harris MB, Starnes JW. Effects of body temperature during exercise training on myocardial adaptations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280(5):H2271--80.
24. Rangel I, Gonçalves A, De Sousa C, Almeida PB, Rodrigues J, Macedo F, et al. Global longitudinal strain as a potential prognostic marker in patients with chronic heart failure and systolic dysfunction. *Rev Port Cardiol*. 2014;33(7–8):403–9.
25. Kirkham AA, Virani SA, Bland KA, McKenzie DC, Gelmon KA, Warburton DER, et al. Exercise training affects hemodynamics not cardiac function during anthracycline-based chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2020 Nov;184(1):75–85.
26. Howden EJ, Bigaran A, Beaudry R, Fraser S, Selig S, Foulkes S, et al. Exercise as a diagnostic and therapeutic tool for the prevention of cardiovascular dysfunction in breast cancer patients. *Eur J Prev Cardiol*. 2019 Feb;26(3):305–15.
27. Hojan K, Procyk D, Horyńska-Kęstowicz D, Leporowska E, Litwiniuk M. 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*. 2020 May;9(5).
28. Kirkham AA, Eves ND, Shave RE, Bland KA, Bovard J, Gelmon KA, 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*. 2018 Feb;167(3):719–29.
29. Rui Adãoa, Gilles de Keulenaerb, Adelino Leite-Moreira CB-S. Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção. 2013;32(5).
30. Maia TN, Araujo GBR de, Teixeira JAC, Alves Junior E de D, Dias KP. Cardiotoxicity of Doxorubicin Treatment and Physical Activity: A Systematic Review TT - Cardiotoxicidade Decorrente do Tratamento com Doxorubicina e

- Exercício Físico: Revisão Sistemática. *Int J Cardiovasc Sci* [Internet]. 2017;30(1):70–80. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-56472017000100070&lang=en
31. Cameli M, Mondillo S, Righini FM, Lisi M, Dokollari A, Lindqvist P, et al. Left Ventricular Deformation and Myocardial Fibrosis in Patients With Advanced Heart Failure Requiring Transplantation. *J Card Fail* [Internet]. 2016;22(11):901–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2016.02.012>
 32. Hasselberg NE, Haugaa KH, Sarvari SI, Gullestad L, Andreassen AK, Smiseth OA, et al. Left ventricular global longitudinal strain is associated with exercise capacity in failing hearts with preserved and reduced ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(2):217–24.
 33. Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L, et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging. *Circ Hear Fail* [Internet]. 2016;9(1):e002661–e002661. Available from: <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002661>
 34. Doyle JJ, Neugut AI, Jacobson JS, Grann VR, Hershman DL. Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: A population-based study. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8597–605.
 35. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003 Jun;97(11):2869–79.
 36. Sakka M, Kunzelmann L, Metzger M, Grabenbauer GG. Cardiac dose-sparing effects of deep-inspiration breath-hold in left breast irradiation : Is IMRT more beneficial than VMAT? *Strahlenther Onkol* [Internet]. 2017;193(10):800–11. Available from: <https://dx.doi.org/10.1007/s00066-017-1167-0>
 37. Shimomura Y, Baba R, Watanabe A, Horikoshi Y, Asami K, Hyakuna N, et al. Assessment of late cardiotoxicity of pirarubicin (THP) in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Sep;57(3):461–6.
 38. de Azambuja E, Ponde N, Procter M, Rastogi P, Cecchini RS, Lambertini M, et al. A pooled analysis of the cardiac events in the trastuzumab adjuvant trials. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2020;179(1):161–71. Available from: <https://dx.doi.org/10.1007/s10549-019-05453-z>