

Importância da Prática de Atividade Física para Prevenção do Risco de Cardiotoxicidade: Revisão Sistemática

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n3.433>

Importance of Physical Activity Practice for Cardiotoxicity Risk Prevention: Systematic Review

Importancia de la Práctica de Actividad Física para la Prevención del Riesgo de Cardiotoxicidad: Revisión Sistemática

Marcos Vinicius dos Santos Corrêa¹; Sergio Luiz Soares Marcos da Cunha Chermont²; Tatiana Abelin Saldanha Marinho³; Mônica Maria Pena Quintão⁴

Resumo

Introdução: A cardiotoxicidade pode afetar de forma direta a capacidade funcional, a ventilação pulmonar e a força muscular e, também, de forma indireta, outros órgãos e sistemas. O exercício físico é sugerido como uma estratégia não farmacológica efetiva e de baixo custo para minimizar ou prevenir dano miocárdico associado ao tratamento com antraciclinas. **Objetivo:** Discutir os efeitos do exercício físico em pacientes com risco para cardiotoxicidade pós-tratamento oncológico com quimioterapia e/ou radioterapia. **Método:** Realizada pesquisa nas bases de dados SciELO, PEDro e PubMed, nos idiomas português e inglês, por artigos científicos publicados entre 2007 e 2018. **Resultados:** Foram encontrados 256 *abstracts*, 34 foram selecionados para uma leitura na íntegra por atenderem aos critérios de inclusão, 25 artigos foram excluídos por não se enquadrarem nos critérios de inclusão e somente nove apresentaram associação dos efeitos do exercício na presença de cardiotoxicidade. **Conclusão:** A melhora do consumo máximo de oxigênio ($VO_{2\text{ max/pico}}$) e da distância percorrida em 6 minutos (DP6M) foi mais evidente no treinamento contínuo e, assim como no exercício resistido, permaneceu por médio e longo prazo. As medidas da DP6M e do $VO_{2\text{ max/pico}}$ e de ausência foram os parâmetros indicativos de melhora. **Palavras-chave:** Cardiotoxicidade; Tolerância ao Exercício; Tratamento Farmacológico; Sobreviventes de Câncer.

Abstract

Introduction: Cardiotoxicity can directly affect functional capacity, pulmonary ventilation and muscle strength, as well as indirectly affect other organs and systems. Exercise is suggested as an effective and inexpensive non-pharmacological strategy to minimize or prevent myocardial damage associated with anthracycline treatment. **Objective:** To discuss the effects of physical exercise in patients with cardiotoxicity following cancer treatment with chemotherapy and/or radiotherapy. **Method:** Scielo, PEDro and PubMed databases were researched, in Portuguese and English, for scientific articles published between 2007 and 2018. **Results:** We found 256 abstracts, 34 were selected for full reading because they met the inclusion criteria, 25 articles were excluded because they did not meet the inclusion criteria and only 9 presented the association of exercise effects in the presence of cardiotoxicity. **Conclusion:** The improvement in maximal oxygen uptake ($VO_{2\text{ max/peak}}$) and 6-minute walk distance (6MWD) were more evident in continuous training and, as in resistance exercise, remained in the medium and long term. Measurements of 6MWD and maximal oxygen uptake $VO_{2\text{ max/peak}}$ and dyspnea were the indicative parameters for improvement. **Key words:** Cardiotoxicity; Exercise Tolerance; Drug Therapy; Cancer Survivors.

Resumen

Introducción: la cardiotoxicidad puede afectar directamente la capacidad funcional, la ventilación pulmonar y la fuerza muscular, así como afectar indirectamente a otros órganos y sistemas. El ejercicio se sugiere como una estrategia no farmacológica efectiva y económica para minimizar o prevenir el daño miocárdico asociado con el tratamiento con antraciclina. **Objetivo:** Discutir los efectos del ejercicio físico en pacientes con cardiotoxicidad después del tratamiento del cáncer con quimioterapia y/radioterapia. **Método:** Se investigaron las bases de datos SciELO, PEDro y PubMed, en portugués e inglés, para artículos científicos publicados entre 2007 y 2018. **Resultados:** Encontramos 256 resúmenes, 34 fueron seleccionados para lectura completa porque cumplían con los criterios de inclusión, 25 artículos fueron excluidos porque no cumplían los criterios de inclusión y solo 9 presentaron la asociación de los efectos del ejercicio en presencia de cardiotoxicidad. **Conclusión:** La mejora en el consumo máximo de oxígeno ($VO_{2\text{ max/pico}}$) y la distancia de caminata de 6 minutos (6MWD) fue más evidente en el entrenamiento continuo y, como en el ejercicio de resistencia, se mantuvo en mediano y largo plazo. Las mediciones de 6MWD y $VO_{2\text{ max/pico}}$ y disnea fueron los parámetros indicativos para la mejora. **Palabras clave:** Cardiotoxicidad; Tolerancia al Ejercicio; Tratamiento Farmacológico; Supervivientes de Câncer.

¹ Centro Universitário Serra dos Órgãos (Unifeso). Teresópolis (RJ), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-0858-1930>

² Departamento de Fisioterapia do Hospital Santa Martha. Santa Rosa. Niterói (RJ), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-2997-471X>

³ Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Rio de Janeiro (RJ), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-9093-7806>

⁴ Departamento de Fisioterapia do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Rio de Janeiro (RJ), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-5268-4577>

Endereço para correspondência: Marcos Vinicius dos Santos Corrêa. Rua Doutor Oliveira, 1133 - Bloco 3, Apto. 208 - Barra do Imbuí. Teresópolis (RJ), Brasil. CEP 25965-175. E-mail: marcosvinicius232@yahoo.com.br



INTRODUÇÃO

O termo *câncer* refere-se a um conjunto de mais de 100 doenças, que têm como característica principal a multiplicação desordenada de células¹. De acordo com o *Global Cancer Statistics 2018*, a estimativa do câncer teve um aumento de 18,1 milhões de novos casos e aproximadamente 9,6 milhões de óbitos em 2018².

No Brasil, o câncer é a segunda doença com maior número de mortalidade, depois das doenças cerebrovasculares e cardiovasculares. Em 2014, foram aproximadamente 395 mil novos casos; destes, 205 mil em homens e 190 mil em mulheres, com maior incidência decrescente para próstata, pulmão e reto nos homens e nas mulheres câncer de mama, colo do útero, reto, tireoide e pulmão³.

Ao longo das últimas décadas, o tratamento do câncer apresentou uma grande evolução. O desenvolvimento e a implementação dos tratamentos antineoplásicos melhoraram substancialmente o prognóstico de pacientes com câncer⁴. Mesmo tendo trazido benefícios clínicos, não se pode subestimar a segurança no uso da terapia oncológica. Em razão dos seus mecanismos de ação, muitos fármacos podem causar efeitos deletérios importantes no sistema cardiovascular. A cardiotoxicidade, apesar de ser a segunda maior causa de óbito em remissão da doença, ainda não apresenta um consenso geral em relação à sua definição⁵.

Uma das mais acuradas definições de cardiotoxicidade foi realizada por meio de uma avaliação cardíaca, que foi formulada pelo *Cardiac Review and Evaluation Committee*. Essa avaliação leva em consideração critérios que não incluem as lesões cardiovasculares subclínicas que podem ocorrer no início de resposta a alguns agentes quimioterápicos: (1) cardiomiopatia com redução da fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE), seja ela global ou no septo interventricular; (2) sintomas associados à insuficiência cardíaca (IC); (3) sinais associados à presença de IC, como terceira bulha B3, taquicardia, ou ambos; (4) redução da FEVE de pelo menos 5% para 55% com sintomatologia de IC, ou uma redução na FEVE de pelo menos 10% para 55% sem sinais e sintomas de IC⁶⁻⁸.

A disfunção cardíaca associada ao tratamento quimioterápico pode ter três formas diferentes de apresentação: aguda, subaguda e crônica. A cardiotoxicidade aguda e subaguda comumente aparece a partir do início do tratamento e até duas semanas após o fim do tratamento. Esse tipo é considerado raro e pode causar diferentes tipos de arritmias, anormalidades na repolarização ventricular e no intervalo QT do eletrocardiograma (ECG), síndrome coronariana aguda, reações no pericárdio e alterações no miocárdio. A cardiotoxicidade crônica é o tipo mais

frequente dependendo da dose cumulativa administrada, pode ser caracterizada com dois subtipos, tendo como base o aparecimento dos sintomas clínicos: o primeiro subtipo tem como característica o aparecimento dos sintomas dentro do período de um ano após a realização da última sessão de quimioterapia; porém, no segundo subtipo, a sintomatologia aparece mais tardiamente no período posterior a um ano de tratamento. Em sua maioria, os sintomas são disfunção ventricular esquerda sistólica e/ou diastólica assintomática que leva à cardiomiopatia grave congestiva e, por sua vez, pode levar à morte^{9,10}.

A toxicidade cardíaca também pode ser caracterizada como tipos I e II. Essa classificação se baseia no efeito do agente anticancerígeno sobre cardiomiócito. O tipo I pode causar morte do cardiomiócito por meio de necrose ou apoptose e é irreversível. O tipo II causa disfunção no cardiomiócito, mas não ocorre a morte celular⁹. Em 1979, von Hoff et al.¹¹ realizaram uma análise dos fatores de risco potenciais para o desenvolvimento da IC congestiva induzida por doxorubicina (DOX) por uma análise retrospectiva de 4.018 registros de pacientes. A incidência geral de IC congestiva induzida por drogas foi de 2,2% (88 casos). Contudo, estudos mais recentes observaram que havia um maior risco de acordo com a dose aplicada, nos quais tem-se observado que o risco para o desenvolvimento da cardiotoxicidade apresenta variações de acordo com a dose do medicamento aplicado. A DOX está associada com 5% dos casos de IC quando tem uma dosagem de 400 mg/m², entretanto o risco pode ser elevado para aproximadamente 48%, quando a dose ministrada é de 700 mg/m². Em trabalhos prévios que relacionaram o cronograma de pacientes que eram tratados semanalmente, a incidência de IC foi menor do que na comparação dos pacientes que recebiam o tratamento com três vezes por semana. Também pôde ser observada uma maior prevalência na população com idade mais avançada ou que apresentasse alguma cardiopatia prévia; fatores que predispõem para desenvolvimento de IC por uso de medicamentos anticancerígenos^{12,13}.

Diversos mecanismos têm sido desenvolvidos para descrever a fisiopatologia da cardiotoxicidade, muito embora esses mecanismos ainda não sejam totalmente claros, uma vez que as antraciclinas afetam os cardiomiócitos. Uma fundamentação metodológica proposta envolve a peroxidação lipídica e o estresse oxidativo nos cardiomiócitos. Como consequência do mecanismo de ação das antraciclinas, a síntese de DNA, RNA e proteínas tende a ficar comprometida, assim como mecanismos importantes que são envolvidos na transcrição e na regulação de genes cardioespecíficos. Essa degradação proteica encontra-se relacionada com o aumento da degradação de miofilamentos, o qual leva a

um desequilíbrio no número de proteínas do sarcômero, como a titina, acarretando assim o processo de sarcopenia cardíaca. Contudo, esses efeitos podem ser potencializados com o uso de terapias combinadas, como, por exemplo, as antraciclina e o anticorpo monoclonal trastuzumab. O uso dessa combinação poderá ocasionar efeitos em níveis mitocondriais, o que pode afetar as transformações de energia e provocar lesões no DNA. Entretanto, as antraciclina acarretam um desequilíbrio na regulação dinâmica da função cardíaca, nas alterações na atividade adrenérgica, na adenilato ciclase e na homeostasia do cálcio⁸.

O exercício físico foi sugerido como uma estratégia não farmacológica efetiva e de baixo custo para minimizar ou prevenir dano miocárdico associado ao tratamento com DOX. Vários mecanismos são ativados durante e após o exercício físico, para manter ou restaurar a homeostase celular. Mudanças nas concentrações intracelulares de adenosina trifosfato (ATP) com níveis aumentados de adenosina difosfato (ADP) e adenosina monofosfato (AMP), reservas reduzidas de glicogênio, mudanças de temperatura e pH, perda de cálcio, entre outras, são fatores importantes para a aumento da formação das espécies reativas de oxigênio (ERO) no miocárdio durante e após prolongado exercício. Se essa situação persistir, pode haver um efeito modulador nos sistemas de defesa de células cardíacas, em contraste com a ideia anterior de que a ERO serve principalmente como gatilho para danos oxidativos em razão do seu papel de sinalização molecular¹⁴.

Alguns biomarcadores são utilizados para a realização do diagnóstico precoce da cardiotoxicidade como o peptídeo natriurético cerebral e as troponinas. A ecocardiografia e a medicina nuclear são outras ferramentas fundamentais na detecção precoce^{15,16}.

Alguns medicamentos apresentam um potencial de cardiotoxicidade que, dependendo da dose do quimioterápico, pode ou não apresentar reversibilidade. Esses medicamentos estão descritos no Quadro 1.

Assim sendo, este estudo teve como objetivo rever a eficácia da atividade física para prevenir o risco de cardiotoxicidade em pacientes que realizaram tratamento oncológico com o uso de quimioterápicos, radioterápicos ou ambos concomitantemente.

MÉTODO

Para a construção desta revisão sistemática, foram selecionados artigos científicos publicados no período de agosto de 2017 a abril de 2018, com a busca limitada a artigos de jornais e revistas publicados nos idiomas português e inglês, nas bases eletrônicas SciELO, PubMed e PEDro.

Os critérios de inclusão para os estudos empregados foram: ter mais de 18 anos de idade; ter realizado tratamento para algum tipo de câncer com quimioterapia, radioterapia ou concomitantes, ou algum desses tratamentos com cirurgia; estudos que avaliaram os efeitos do exercício físico como potencial redutor das variáveis relacionadas à cardiotoxicidade proveniente do tratamento antineoplásico; ou estudos que deveriam apresentar variáveis de teste de capacidade funcional, de exercícios físicos como teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), consumo máximo de oxigênio ($VO_{2\text{ max/pico}}$), testes de força muscular periférica e dispneia. Somente foram incluídos estudos que fossem classificados como ensaios clínicos. Foram excluídos artigos que não apresentavam uma metodologia na qual a intervenção utilizada não fosse bem detalhada ou que apresentassem algum tipo de falha na execução nos testes funcionais, como não seguir os critérios da *American Thoracic Society* para o TC6M.

Foram usados os seguintes descritores para a pesquisa dos artigos: cardiotoxicidade, tolerância ao exercício, quimioterapia, radioterapia, função cardíaca, sobrevivente de câncer para a pesquisa em Português; e *cardiotoxicity, cardiac toxicity, cancer survivors, chemotherapy, radiotherapy, exercise tolerance, cardiac function*, para a pesquisa em

Quadro 1. Medicamentos com potencial de cardiotoxicidade

Cardiotoxicidade	Medicamento	Dose cumulativa	Achados na biópsia endomiocárdica (microscopia eletrônica)	Reversibilidade
Tipo I	Doxorrubicina Ciclofosfamida	Sim	Vacúolos, destruição dos sarcômeros, necrose	Não
Tipo II	Trastuzumabe Sunitinibe Sorafenibe	Não	Aparência benigna ultraestrutura	Sim (maioria dos casos)

Fonte: Adaptado de Kalil Filho et al.¹⁷.

língua inglesa; para a combinação dos descritores, foi utilizado o operador booleano “AND”.

Primeiramente, os estudos foram analisados por meio dos títulos nas bases de dados pesquisadas e posteriormente foi realizada a análise dos resumos, com exclusão dos artigos que apresentavam algum tipo de repetição e que não puderam ser obtidos na íntegra. Assim, os estudos foram selecionados para leitura e, para revisão sistemática, os ensaios clínicos que preencheram todos os critérios de inclusão. Foi utilizada a escala PEDro para a análise do nível de evidência e graus de recomendação dos estudos.

RESULTADOS

Foram encontrados ao todo 256 artigos; destes, 142 foram na base de dados PEDro, outros 37 na SciELO e 77 PubMed. Após análise, foram retirados 36 por repetição, 220 por não se enquadrarem nos critérios de

inclusão e, na análise dos resumos e títulos, 34 foram selecionados para uma leitura na íntegra e 25 artigos foram excluídos por não se enquadrarem nos critérios de inclusão, ou por apresentarem algum viés nos testes, como não seguir os critérios da *American Thoracic Society* para o TC6M. Foram incluídos nove artigos que preencheram e apresentaram critérios metodológicos para a realização dos testes de capacidade funcional. O resultado da busca está relacionado no Fluxograma a seguir.

Os nove ensaios clínicos apresentados nesta revisão realizaram randomização, porém somente dois foram cegos. O número da amostra dos estudos variou entre 16 e 272 participantes e foram diversificados em relação à sua origem: dois dos Estados Unidos da América, um da Dinamarca, um da Austrália, um da Sérvia, um da Turquia, um do Canadá e um da Holanda. Estes estudos estão apresentados de forma mais detalhada no Quadro 2.

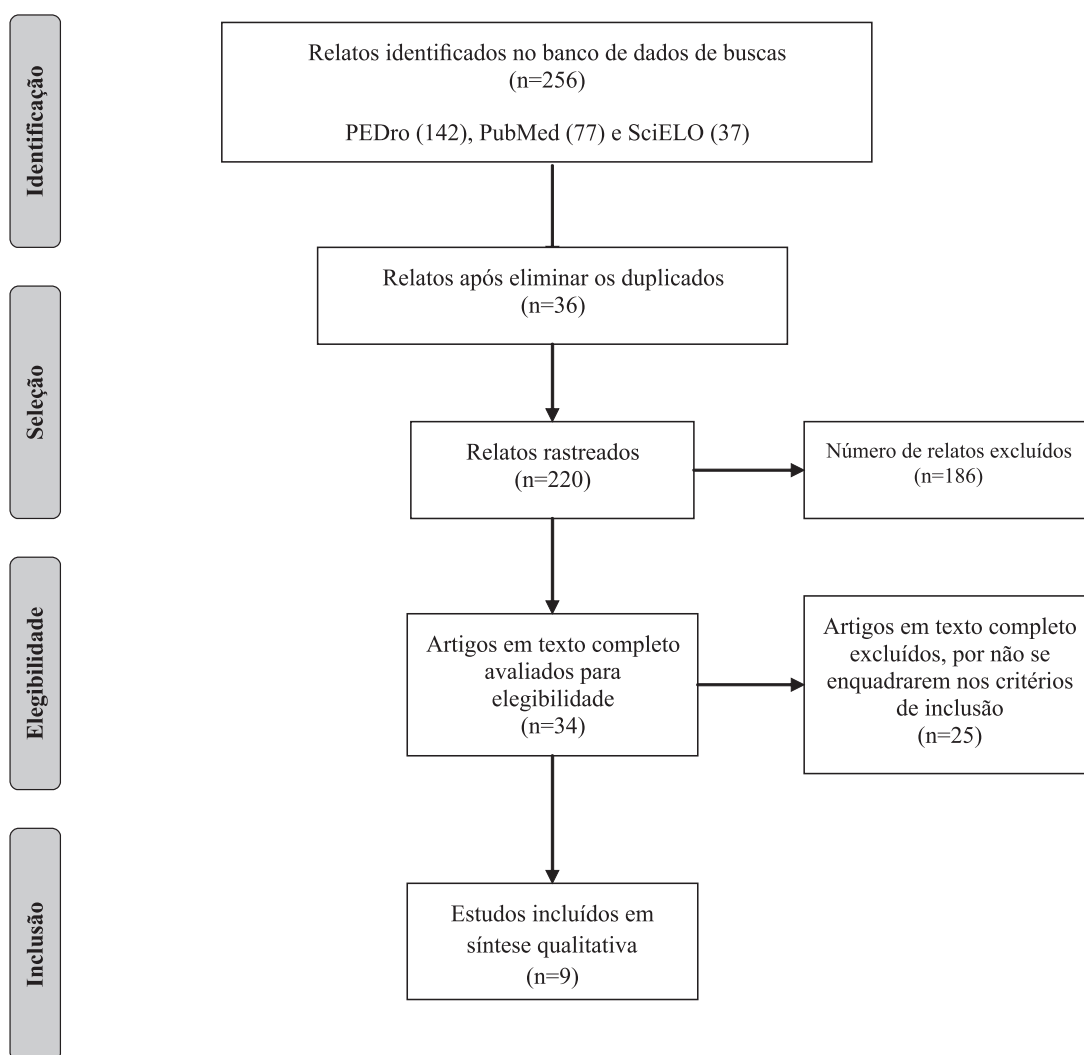


Figura 1. Resultado da busca

Quadro 2. Resultados dos artigos relacionados

Autor/ano	Local de realização do estudo	Tipo de estudo	Tipo de tratamento/ amostra	Testes funcionais/ avaliação	Intervenção	Resultados
Mustian et al., 2009 ¹⁸	Estados Unidos da América	Ensaio clínico randomizado	38 pacientes Treinamento pós-Qt GI: Treinamento aeróbico e treinamento resistido GC: Orientação de não realizar atividades 4 semanas de tratamento e 3 meses de acompanhamento	TC6M, <i>handgrip</i> e bioimpedância elétrica no início do tratamento, 4 semanas depois e após um acompanhamento de 3 meses	GI: Treinamento aeróbico com 60% a 70% da FC de reserva FM: 1 conjunto = 8-15 repetições para cada um dos 11 exercícios de um nível baixo a moderadamente desafiador até 7 dias por semana 4 séries com 15 repetições	GI: Melhora na DP6M e na força muscular GI após 3 meses: Manteve a melhora da FM e na DP6M
Toohey et al., 2016 ¹⁹	Austrália	Ensaio clínico randomizado	16 pacientes Treinamento pós-Qt, Rxt e terapia hormonal GTI: Treinamento aeróbico intervalado GTC: Treinamento aeróbico contínuo 12 semanas de tratamento	TC6M: as avaliações foram realizadas dentro dos 7 dias anteriores ao início do programa e dos 7 dias seguintes	GTI: T1 com 85% da FC máxima, com 7 intervalos de 30 segundos GTC: Realizou treinamento contínuo com 55% da FC máxima durante 20 minutos	GTI: Aumento de 18,48% na DP6M GTC: Aumento de 1,16% na DP6M
Brdareski et al., 2012 ²⁰	Sérvia	Estudo prospectivo randomizado	18 pacientes Treinamento pós-Qt e Rxt, terapia hormonal ou passaram por cirurgia E1: Treinamento aeróbico supervisionado E2: Os participantes foram orientados a não mudar seus hábitos de vida 3 semanas	VO _{2max} O peso corporal VO _{2max} foi determinado no início e após 1 período de treino de 3 semanas A avaliação subjetiva do esforço foi realizada após cada curso de treinamento em ambos os grupos	E1: TS com cicloergômetro 2x por semana, durante 3 semanas, com 21 minutos E2: Os participantes foram convidados a não mudar seus hábitos de engajamento físico regular, nem os hábitos nutricionais durante o período da pesquisa	Aumento do VO ₂ (14,46%) em ambos os grupos E1 de 11,86% E2 de 17,72%
Courneya et al., 2007 ²¹	Canadá	Ensaio clínico prospectivo controlado e randomizado	242 pacientes Qt adjuvante ao treinamento AET: Treinamento aeróbico RET: Treinamento resistido GC: Orientado a não iniciar um programa de exercícios 12 semanas	VO _{2max} Os pacientes foram avaliados na linha de base (1 a 2 semanas após o início da quimioterapia); ponto médio (meio de quimioterapia); após a intervenção (3 a 4 semanas após a quimioterapia); e seguimento de 6 meses (dados não apresentados)	AET: No início com 60% do VO _{2max} , da 1ª a 6ª semanas, após com 70% do VO _{2max} na 7ª e 12ª semanas, e com 80% após a 12ª semana RET: MMSS e MMII com 8 a 12 repetições com 60 a 70% de 1RM GC: Orientado a não iniciar um programa de exercícios	O VO _{2max} maior no grupo AET
Vardar Yağlı et al., 2015 ²²	Turquia	Ensaio clínico randomizado	52 pacientes Treinamento pós-Rxt e Qt GI: Treinamento aeróbico com yoga consistiu em sessões grupais de aproximadamente 60 minutos GC: Treinamento aeróbico 6 semanas	TC6M Os grupos foram submetidos ao teste submáximo no primeiro atendimento, na 3ª sessão e na 6ª semana	Os dois grupos foram instruídos a realizarem exercícios aeróbicos durante 30 minutos por dia, no nível de exercícios de 60% a 70% da -FR _{max} prevista. O programa de yoga consistiu em sessões em grupo (<i>Hope Lodge</i>) por 60 minutos, 3 vezes por semana, durante 6 semanas	Treinamento aeróbico e yoga tiveram um aumento na DP6M de 17,09% Treinamento aeróbico apresentou um aumento de 12,58%

Quadro 2. continuação

Autor/ano	Local de realização do estudo	Tipo de estudo	Tipo de tratamento/ amostra	Testes funcionais/ avaliação	Intervenção	Resultados
Dolan et al., 2016 ²³	Canadá	Estudo-piloto randomizado	36 pacientes Treinamento pós-Qt e Rxt CMT: Treinamento aeróbico contínuo de intensidade moderada AIT: Treinamento intervalado aumentando a intensidade GC: Manutenção dos hábitos de vida 6 semanas	VO _{2 pico} A FC de repouso foi observada após 5 minutos em silêncio e sentado. Após, foi avaliada a força muscular dos membros inferiores 3 meses após a intervenção, ambos os grupos de exercícios foram abordados por e-mail	CMT: TC de intensidade moderada AIT: Realizou TI aumentando a intensidade GC: Os participantes foram orientados a manter seus hábitos normais	GC, CMT e AIT aumentaram a capacidade aeróbica (P=0,844) VO _{2 pico} Após 3 meses, 92% das mulheres no grupo AIT relataram atingir ou substituir as recomendações de exercícios semanais, de acordo com as diretrizes
Hornsby et al., 2014 ²⁴	Estados Unidos da América	Ensaio clínico randomizado cego	20 pacientes Treinamento pós-Qt GI: Treinamento aeróbico supervisionado GC: Receber doxorrubicina mais ciclofosfamida 3 meses	VO _{2 pico} Os pacientes foram avaliados no início do treinamento, 3 ^a , 6 ^a , 9 ^a e 12 ^a semanas	GI: TS com exercícios aeróbicos no cicloergômetro 3 vezes por semana com 60%-100% da capacidade de exercício (VO _{2 pico}) GC: Receber doxorrubicina mais ciclofosfamida	GI aumentou VO _{2 pico} em 13,3% GC teve um decréscimo de 8,6%
Brocki et al., 2014 ²⁵	Dinamarca	Ensaio clínico randomizado avaliador cego	78 pacientes Treinamento pós-Rxt GI: Treinamento aeróbico GC: Recebeu treinamento de exercícios individual 10 semanas	TC6M, prova de função pulmonar Os pacientes foram avaliados na 3 ^a semana após a cirurgia e após o 4 ^o e 12 ^o mês	GI: TS, uma hora, 1 vez por semana durante 10 semanas. As sessões foram baseadas em exercícios aeróbicos com intensidade-alvo de 7-12 na classificação de Borg GC: Recebeu instrução individual em treinamento de exercícios	Ambos os grupos apresentaram um aumento na DP6M p=0,57, 4 meses depois; e p=0,93, 1 ano depois Não foi encontrada alteração concreta na prova de função pulmonar
Kamphoff et al., ²⁶ 2018	Holanda	Ensaio clínico randomizado	272 pacientes Treinamento pós-Qt HI: Realizou exercícios de resistência 70%-85% de 1RM LMI: Fez exercício de resistência de baixa intensidade 40%-55% de 1RM 12 semanas	Prova de função pulmonar, <i>handgrip</i>	HI: Realizou exercícios de resistência entre 70%-85% de 1RM por 8 minutos e elevando para 80% por um período de 3 a 5 minutos LMI: Fez exercício de resistência entre 40%-55% de 1RM e TI com 30%-45% por 8 minutos e elevando entre 40%-50% por 3 a 5 minutos	VO _{2 pico} LMI: aumento de 1% HI: aumento de 1,6% Handgrip LMI: aumento de 1,5% HI: aumento de 1,4%

Legendas: QT: quimioterapia; GC: grupo controle; GI: grupo intervenção; TC6M: teste de caminhada de 6 minutos; DP6M: medida da distância percorrida em 6 minutos; VO_{2 max/pico}: consumo máximo de oxigênio; GE: grupo exercícios; MET: estimativa do equivalente metabólico; FC: frequência cardíaca; FM: força máxima; LV: limiar ventilatório; AMI: exercício aeróbico moderado e intenso; Rxt: radioterapia; 1RM: uma repetição máxima; TA: treinamento aeróbico; TC: treinamento contínuo; TI: treinamento intervalado; TS: treinamento supervisionado; CPT: capacidade pulmonar total; CA: capacidade aeróbica; GTI: grupo treinamento intervalado; GTC: grupo treinamento contínuo; E1: *exercise 1*; E2: *exercise 2*; AET: *aerobic exercise training*; RET: *resistance exercise training*; LMI: *low-to moderate intensity*; HI: *high intensity*.

Para uma avaliação qualitativa dos trabalhos, foi realizada análise dos nove estudos incluídos nesta revisão utilizando a escala PEDro. Em nenhum dos trabalhos analisados, houve cegamento dos pacientes e/ou dos terapeutas; com isso, a maior pontuação atingida pelos estudos foi 8/10 (Quadro 3).

DISCUSSÃO

Nesta revisão sistemática, observou-se que os treinamentos aeróbico e de força muscular estão diretamente ligados à diminuição dos efeitos deletérios do tratamento do câncer no sistema cardiovascular e na

Quadro 3. Escala PEDro

	Mustian et al., 2009 ¹⁸	Toohey et al., 2016 ¹⁹	Brdareski et al., 2012 ²⁰	Courneya et al., 2007 ²¹	Vardar YAğlı et al., 2015 ²²	Dolan et al., 2016 ²³	Hornsby et al., 2014 ²⁴	Brocki et al., 2014 ²⁵	Kampshoff et al., 2018 ²⁶
Critério de elegibilidade	S	S	N	S	S	N	S	S	S
Alocação aleatória	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Sequência de alocação aleatória	S	N	N	S	S	N	S	S	S
Igualdade entre os grupos no pré-tratamento	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Cegamento dos pacientes	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Cegamento dos terapeutas	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Cegamento dos examinadores	N	N	N	N	N	N	S	S	N
Follow-up de pelo menos 85% dos participantes	S	S	S	S	N	S	S	S	S
Análise por intenção de tratar	S	S	N	S	N	N	S	S	S
Comparação entre grupos	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Especificação do tamanho da amostra do tratamento	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Total de pontos	7/10	6/10	5/10	7/10	5/10	5/10	8/10	8/10	7/10

Legendas: S: sim; N: não.

melhora da qualidade de vida. Em estudos realizados após o término do tratamento, verificou-se que os pacientes apresentaram melhora na medida da distância percorrida em 6 minutos (DP6M), no $VO_{2\text{ max/pico}}$, e na força e qualidade de vida.

Há evidências que demonstram melhora na capacidade funcional, no resultado da DP6M com o uso de exercício aeróbico em pacientes que realizaram tratamento com quimioterapia e radioterapia, tanto a curto quanto a longo prazo, conforme observado nos estudos de Mustian et al.¹⁸ e Brocki et al.²⁵. Nesses ensaios clínicos randomizados, pacientes com diversos tipos de tumores realizaram treinamento aeróbico, exercícios de baixa e moderada intensidades durante quatro¹⁸ e dez semanas²⁵, respectivamente, com avaliação nas semanas iniciais do tratamento; e a longo prazo com TC6M, dinamometria de prensão e bioimpedância elétrica. Os pacientes foram submetidos a um treinamento com 60% a 70%

da frequência cardíaca máxima por um período de sete dias. Durante esse período, ganharam um pedômetro e foram encorajados a dar dez mil passos por dia durante quatro semanas. Os pacientes também foram instruídos a realizarem exercícios de fortalecimento com o uso de bandas de resistência elástica individualizadas, com cargas de baixa a moderada, aumentando dessa forma a resistência, durante a sexta semana de radiação pós-intervenção, e novamente após três meses da intervenção os pacientes eram acompanhados. No ensaio clínico randomizado de Brocki et al.²⁵ com pacientes pós-radioterapia, o grupo intervenção realizou exercícios por uma hora, uma vez por semana durante dez semanas. As sessões foram baseadas em exercícios aeróbicos com intensidade-alvo de sete a 12 na classificação de Borg. Já o grupo controle recebeu instrução individual em treinamento de exercícios. Ambos os grupos foram submetidos a acompanhamento por um período de 12 meses após o fim do treinamento. Após a

realização do acompanhamento, somente 41 pacientes foram reavaliados, uma vez que alguns desistiram do tratamento e outros por motivo de falecimento. Mesmo com essas perdas involuntárias, foi possível observar que o treinamento aeróbico de baixa e moderada intensidades tem se apresentado bastante útil.

Contudo, outros ensaios clínicos também avaliaram a DP6M em pacientes submetidos ao tratamento para o câncer que desenvolveram cardiotoxicidade. Toohy et al.¹⁹ realizaram ensaio clínico randomizado com pacientes com diversos tipos de tumores que fizeram treinamento aeróbico. Os pacientes foram divididos em dois grupos; dos quais, um realizou treinamento contínuo e intervalado durante 12 semanas, e todos foram submetidos à avaliação com TC6M, que foi realizada no período de sete dias antes do início do programa e dentro dos sete dias seguintes. Os pacientes do grupo que realizou o treinamento contínuo apresentaram um aumento de 1,16% na DP6M comparado com o primeiro teste; enquanto o grupo que realizou o treinamento intervalado obteve um aumento de 18,53% quando comparado com o primeiro teste; entretanto, quando comparados os dois grupos, esse número foi ligeiramente maior no grupo que realizou o treinamento contínuo. Ainda, nesse trabalho, foi observado que ocorreu uma diminuição significativa nos fatores de risco para doenças cardiovasculares.

Outros autores realizaram o treinamento aeróbico com diferentes condutas para, além de mensurar a DP6M, também analisar a força muscular periférica, como fizeram Vardar YAğLđ et al.²² por meio da yoga e Mustian et al.¹⁸ utilizando faixas elásticas. Já os pacientes do trabalho de Vardar YAğLđ et al.²² foram divididos em dois grupos: um realizou somente o treinamento aeróbico e o outro fez treinamento aeróbico com yoga. Os pacientes de ambos os grupos apresentaram um aumento significativo na força muscular de quadríceps, abdutores de ombro e na musculatura periférica, que foi medida com o uso de um dinamômetro, sendo esse aumento perceptível no grupo que fez o uso da yoga com o treinamento aeróbico, diferente do estudo de Mustian et al.¹⁸, no qual, com o uso das faixas elásticas, os pacientes apresentaram um pequeno decréscimo da força muscular logo após o período de tratamento. Entretanto, após os três meses de acompanhamento, os pacientes apresentaram aumento da força muscular¹⁸.

$VO_{2\text{MAX}}$ $EVO_{2\text{PICO}}$

Em dois ensaios clínicos randomizados^{21,24}, foi feita a análise do $VO_{2\text{pico}}$ com o uso de treinamento aeróbico, e, somente em um deles²¹, exercícios de fortalecimento muscular. No estudo de Hornsby et al.²⁴, que contou com 20 pacientes que receberam tratamento com quimioterapia

e foram alocados em dois grupos, um realizou somente o tratamento com DOX e ciclofosfamida, e o outro, além do tratamento, também recebeu uma série de exercícios no cicloergômetro, por um período de 12 semanas, sendo possível observar um aumento de significativo no $VO_{2\text{pico}}$ quando comparado com a primeira avaliação; contudo, no grupo que só realizou tratamento com o uso das medicações, foi possível notar uma queda de 8,6% no $VO_{2\text{pico}}$. Corroborando o estudo de Hornsby et al.²⁴, o ensaio clínico randomizado realizado por Courneya et al.²¹ avaliou 242 mulheres com câncer de mama que realizaram tratamento com quimioterapia. O protocolo de exercícios desse estudo foi iniciado ainda durante a quimioterapia. As pacientes foram divididas em três grupos: o primeiro realizou atividades aeróbicas; o segundo, treinamento de resistência; e no terceiro (grupo controle), foi solicitado que não iniciassem atividades físicas. Nas pacientes que ficaram no grupo que realizou o exercício aeróbico, pode-se observar que o $VO_{2\text{pico}}$ teve um aumento mais significativo em relação à avaliação prévia e também quando comparado com os outros grupos; entretanto, no grupo que foram realizadas somente atividades de resistência, foi possível observar um aumento no teste de 1RM. Reforçando esses achados, Dolan et al.²³ realizaram um estudo em que mulheres após a menopausa e que sobreviveram a neoplasias foram divididas em três grupos. Dois fizeram séries de exercícios aeróbicos contínuos, intervalados por seis semanas e um, o grupo controle, teve como objetivo analisar o $VO_{2\text{pico}}$. Nas pacientes que foram submetidas às séries de exercícios intervalados, o $VO_{2\text{pico}}$ aumentou em 11,48% quando comparado com o valor inicial, contudo, o grupo que teve como conduta o exercício contínuo obteve uma melhora pouco maior de 12,95%, e o grupo controle apresentou uma diminuição de -5,97%.

Brdareski et al.²⁰, em ensaio clínico randomizado, fizeram uso de um cicloergômetro. As pacientes foram divididas em dois grupos, cada grupo realizou exercícios aeróbicos com o uso do cicloergômetro durante três semanas de tratamento. Kampshoff et al.²⁶, também em ensaio clínico randomizado, dividiram os pacientes em dois grupos, um realizou treinamento de alta intensidade com exercícios de resistência entre 70% e 85% de 1RM por 8 minutos, elevando para 80% por um período de 3 a 5 minutos; e, no outro de intensidade moderada, a série era composta por exercícios de resistência entre 40% e 55% de 1RM, por 12 semanas; treinamento este com supervisão de fisioterapeutas. Em ambos os grupos, foram feitas sessões de exercícios que incluíam treinos de resistência e fortalecimento, sendo usado como parâmetro o teste de 1RM. Ambos os estudos foram realizados com pacientes após o tratamento de quimioterapia e radioterapia. No

estudo de Brdareski et al.²⁰, as pacientes que realizaram o treinamento supervisionado no cicloergômetro apresentaram melhora no $VO_{2\max}$. No estudo produzido por Kampshoff et al.²⁶, houve progresso no $VO_{2\text{pico}}$ e na força muscular.

Nos estudos analisados, observou-se uma evolução na DP6M e no $VO_{2\max/\text{pico}}$ no que diz respeito ao treinamento aeróbico, seja ele contínuo ou intervalado, com um ganho maior na modalidade contínua com relação à intervalada, e os treinamentos de resistência corroboraram a melhora desses parâmetros.

O estudo realizado mostrou limitações em virtude de existirem trabalhos com perda involuntária da amostra, principalmente aqueles que tinham como objetivo realizar um acompanhamento mais a longo prazo com os pacientes, estudos que foram excluídos por causa dos testes apresentarem algum tipo de viés na sua elaboração e dificuldade de encontrar ensaios clínicos que se enquadrassem na forma nos critérios de inclusão.

CONCLUSÃO

Os estudos analisados demonstraram que o VO_2 e a DP6M foram melhores alcançados no treinamento contínuo em comparação com o treinamento intervalado, com os benefícios permanecendo em médio e longo prazo, assim como os exercícios resistidos promoveram melhora da força muscular por igual período.

CONTRIBUIÇÕES

Marcos Vinicius dos Santos Corrêa, Sergio Luiz Soares Marcos da Cunha Chermont e Mônica Maria Pena Quintão contribuíram substancialmente na concepção ou no planejamento do estudo, na obtenção, na análise e/ou interpretação dos dados, assim como na redação e/ou revisão crítica. Tatiana Abelin Saldanha Marinho contribuiu na redação e/ou revisão crítica. Todos aprovaram a versão final a ser publicada.

Declaração de conflitos de interesses

Nada a declarar.

Fontes de financiamento

Não há.

REFERÊNCIAS

1. Maia TN, Araujo GBR, Teixeira JAC, et al. Cardiotoxicity of doxorubicin treatment and physical activity: a systematic review. *Int J Cardiovasc Sci*. 2017;30(1):70-80. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/2359-4802.20170004>
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram L, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2018;144(8):1941-53. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.31937>.
3. Barbosa IR, Souza DL, Bernal MM, et al. Cancer mortality in Brazil: temporal trends and predictions for the year 2030. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(16):e746. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000000746>
4. Minami M, Matsumoto S, Horiuchi H. Cardiovascular side-effects of modern cancer therapy. *Circ J*. 2010;74(9):1779-86. doi: <http://dx.doi.org/10.1253/circj.cj-10-0632>
5. Sulpher J, Mathur S, Lenihan D, et al. An international survey of health care providers involved in the management of cancer patients exposed to cardiotoxic therapy. *J Oncol*. 2015;2015:391848. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/391848>
6. Albin A, Pennesi G, Donatelli F, et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(1):14-25. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djp440>
7. Seidman A, Hudis C, Perri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1215-21. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.5.1215>
8. Adão R, Keulenaer G, Leite-Moreira A, et al. Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção. *Rev Port Cardiol*. 2013;32(5):395-409. doi: <https://doi.org/10.1016/j.repc.2012.11.002>
9. Florescu M, Cinteza M, Vinereanu D. Chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Maedica (Buchar) [Internet]*. 2013 [cited 2017 Sept 2];8(1):59-67. Available from: [https://www.maedica.ro/articles/2013/1/2013_Vol8\(11\)_No1_pg59-67.pdf](https://www.maedica.ro/articles/2013/1/2013_Vol8(11)_No1_pg59-67.pdf)
10. Dolci A, Dominici R, Cardinale D, et al. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use. *Am J Clin Pathol*. 2008;130(5):688-95. doi: <https://doi.org/10.1309/AJCPB66LRIIVMQDR>
11. von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1979;91(5):710-7. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-91-5-710>
12. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97(11):2869-79. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.11407>
13. Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, 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 (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-2801. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>
14. Costa TR, Tamburús NY, Souza FR, et al. Cardiotoxicity of chemotherapy drugs and possible protective effects of physical exercise: a literature review. *J Resp Cardio Phys Ther* [Internet]. 2016 [cited 2018 Jan 11];4(2):37-46. Available from: <https://periodicos.ufrn.br/revistadefisioterapia/article/view/8909>
 15. Cardinale D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;53(2):121-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2010.04.002>
 16. Borges JA, Quintão MMP, Chermont SSMC, et al. Fatigue: a complex symptom and its impact on cancer and heart failure. *Int J Cardiovasc Sci*. 2018;31(4):433-42. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/2359-4802.20180027>
 17. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2011 [acesso 2017 dez. 8];96(2 Supl 1):1-52. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2011000700001&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt.
 18. Mustian KM, Peppone L, Darling TV, et al. A 4-week home-based aerobic and resistance exercise program during radiation therapy: a pilot randomized clinical trial. *J Support Oncol* [Internet]. 2009 [cited 2017 Oct 19];7(5):158-67. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3034389/>
 19. Toohey K, Pumpa KL, Arnold L, et al. A pilot study examining the effects of low-volume high-intensity interval training and continuous low to moderate intensity training on quality of life, functional capacity and cardiovascular risk factors in cancer survivors. *PeerJ*. 2016;4:e2613. doi: <https://doi.org/10.7717/peerj.2613>
 20. Brdareški Z, Djurović A, Šušnjar S, et al. Effects of a short-term differently dosed aerobic exercise on maximum aerobic capacity in breast cancer survivors: a pilot study. *Vojnosanit Pregl*. 2012;69(3):237-42. doi: <https://doi.org/10.2298/VSP101117004B>
 21. Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR, et al. Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(28):4396-404. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.2024>
 22. Vardar Yağlı N, Şener G, Arıkan H, et al. Do yoga and aerobic exercise training have impact on functional capacity, fatigue, peripheral muscle strength, and quality of life in breast cancer survivors? *Integr Cancer Ther*. 2015;14(2):125-32. doi: <https://doi.org/10.1177/1534735414565699>
 23. Dolan LB, Campbell K, Gelmon, K, et al. Interval versus continuous aerobic exercise training in breast cancer survivors--a pilot RCT. *Support Care Cancer*. 2016;24(1):119-127. doi: <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2749-y>
 24. Hornsby WE, Douglas PS, West MJ, et al. Safety and efficacy of aerobic training in operable breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a phase II randomized trial. *Acta Oncol*. 2014;53(1):65-74. doi: <https://doi.org/10.3109/0284186X.2013.781673>
 25. Brocki BC, Andreasen J, Nielsen LR, et al. Short and long-term effects of supervised versus unsupervised exercise training on health-related quality of life and functional outcomes following lung cancer surgery: a randomized controlled trial. *Lung Cancer*. 2014;83(1):102-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.10.015>
 26. Kampshoff CS, van Dongen JM, van Mechelen W, et al. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of high versus low-to-moderate intensity resistance and endurance exercise interventions among cancer survivors. *J Cancer Surviv*. 2018;12(3):417-29. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11764-018-0681-0>

Recebido em 29/8/2019
Aceito em 12/11/2019