

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MARIANNY SOARES ALVES



**ATIVIDADE FÍSICA E CARDIOTOXICIDADE INDUZIDA POR
QUIMIOTERAPIA EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

**CURITIBA, PR
2025**

MARIANNY SOARES ALVES

ATIVIDADE FÍSICA E CARDIOTOXICIDADE INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA EM
MULHERES COM CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de conclusão de curso apresentado como
requisito parcial para a conclusão do Curso de
Especialização em Fisiologia do Exercício,
Departamento de Educação Física, Setor de Ciências
Biológicas, Universidade Federal do Paraná.
Orientadora: Prof. Dra. Edina Maria de Camargo.

CURITIBA, PR
2025

RESUMO

Introdução: De acordo com as estimativas mais recentes da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2024), o câncer de mama (CM) feminino é o segundo tipo de câncer mais prevalente no mundo, com cerca de 2,3 milhões de novos casos diagnosticados anualmente. O tratamento do câncer pode levar a uma cardiotoxicidade induzida por antraciclinas é um fenômeno contínuo que começa com lesão miocárdica subclínica, inicialmente detectável apenas por biomarcadores circulantes, e posteriormente resulta uma redução assintomática da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), que, se não identificada e tratada precocemente, pode evoluir para insuficiência cardíaca (IC). **Objetivo:** Sintetizar as evidências disponíveis na literatura revisada por pares sobre atividade e cardiotoxicidade induzida por quimioterapia em mulheres com câncer de mama. **Métodos:** A revisão seguiu os procedimentos metodológicos descritos na literatura e foi realizada na base de dados *PubMed*. Foram incluídos estudos empíricos, de natureza quantitativa, a partir do ano de 2017, que apresentassem informações sobre a relação entre tratamento de câncer e cardiotoxicidade. As sintaxes utilizadas incluíram: "*cardiotoxicity and physical activity and breast cancer*", abrangendo o período de 2017 a 2024. **Resultados:** Após o emprego dos critérios de exclusão foram identificados e analisados 5 artigos. A FEVE demonstrou resultado significativo em 1 dos 5 estudos analisados. A variável GLS apresentou diferença significativa em 1 dos 4 estudos. O VO_2 máx mostrou melhora significativa em 4 dos 5 estudos avaliados. Em relação aos biomarcadores cardíacos, a troponina (cTn) apresentou menor elevação no grupo intervenção em 1 dos 4 estudos, enquanto os outros não demonstraram diferenças significativas. Contudo, devido à grande heterogeneidade entre os estudos, incluindo variações nos protocolos de exercício, tipos de quimioterapia e métodos de avaliação da função cardíaca, não foi possível estabelecer uma relação conclusiva entre a prática de exercícios e a prevenção da cardiotoxicidade. **Conclusão:** Considerando as evidências disponíveis, os dados revisados sugerem que a prática regular de exercício pode ser uma estratégia segura para pacientes oncológicos, mas sua eficácia na preservação da função cardíaca ainda requer mais investigação.

Palavras-chave: Atividade Física; Câncer; Tratamento de Câncer; Cardiotoxicidade;

ABSTRACT

Introduction: According to the most recent estimates from the World Health Organization (WHO, 2024), breast cancer (BC) is the second most prevalent cancer worldwide, with approximately 2.3 million new cases diagnosed annually. Cancer treatment can lead to chemotherapy-induced cardiotoxicity, a continuous phenomenon that begins with subclinical myocardial injury, initially detectable only by circulating biomarkers, and later results in an asymptomatic reduction in left ventricular ejection fraction (LVEF), which, if not identified and treated early, may progress to heart failure (HF). **Objective:** To synthesize the available peer-reviewed literature on physical activity and chemotherapy-induced cardiotoxicity in women with breast cancer. **Methods:** A review was conducted following the methodological procedures described in the literature and was performed using the PubMed database. Empirical, quantitative studies published since 2017 that provided information on the relationship between cancer treatment and cardiotoxicity were included. The search syntax used was "cardiotoxicity and physical activity and breast cancer," covering the period from 2017 to 2024. **Results:** After applying the exclusion criteria, 5 articles were identified and analyzed. LVEF showed a significant result in 1 of the 5 studies analyzed. The GLS variable presented a significant difference in 1 of the 4 studies. VO₂ max showed significant improvement in 4 of the 5 studies evaluated. Regarding cardiac biomarkers, troponin (cTn) showed lower elevation in the intervention group in 1 of the 4 studies, while the others did not show significant differences. However, due to the large heterogeneity among the studies, including variations in exercise protocols, chemotherapy types, and cardiac function assessment methods, it was not possible to establish a conclusive relationship between exercise and cardiotoxicity prevention. **Conclusion:** Based on the available evidence, the reviewed data suggest that regular exercise may be a safe strategy for cancer patients, but its effectiveness in preserving cardiac function still requires further investigation.

Keywords: Physical Activity; Cancer; Cancer Treatment; Cardiotoxicity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - Identificação De Estudos a Partir de Bases de Dados e Registros.....	13
--	-----------

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – <i>Características Gerais Dos Estudos Incluídos</i>	16
TABELA 2 – <i>Comparação da FEVE nos estudos incluídos</i>	17
TABELA 3 – <i>Comparação do GLS nos estudos incluídos</i>	19
TABELA 4 – <i>Comparação do VO₂ máx nos estudos incluídos</i>	21
TABELA 5 – <i>Comparação dos Biomarcadores Cardíacos nos estudos incluídos</i>	23

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

2D-STE – Ecocardiograma Bidimensional com *Strain*

3D-STE – Ecocardiograma Tridimensional com *Strain*

BNP – Peptídeos Natriuréticos Tipo B

CM – Câncer de Mama

cTn – Troponina Cardíaca

DCV – Doenças Cardiovasculares

FEVE – Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

GLS – Deformação Longitudinal Global (*Strain Longitudinal Global*)

hs-cTnI – Troponina I de alta sensibilidade

hs-cTnT – Troponina T de alta sensibilidade

IC – Insuficiência Cardíaca

Inflammaging – Estado inflamatório crônico associado ao envelhecimento

INCA – Instituto Nacional do Câncer

NP – Peptídeos natriurético

NT-ProBNP – Peptídeo Natriurético Tipo B N-terminal

OMS – Organização Mundial de Saúde

VO₂ máx – Consumo máximo de oxigênio

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. METODOLOGIA.....	12
2.1. Delineamento da Pesquisa.....	12
2.2 Critérios de Inclusão e Exclusão.....	12
2.3 Processos de Seleção de Estudos.....	12
2.4 Extração e Análise de Dados.....	13
3. RESULTADOS.....	14
3.1 Resultados Ecocardiográficos.....	17
3.2 Resultados de Capacidade Cardiorrespiratória	21
3.3 Resultados de Biomarcadores Cardíacos.....	23
4. DISCUSSÃO.....	25
4.1 Dados Ecocardiográficos.....	25
4.2 Capacidade Cardiorespiratória.....	27
4.3 Biomarcadores Cardíacos.....	28
5. CONCLUSÃO.....	31
REFERÊNCIAS.....	32

1. INTRODUÇÃO

De acordo com as estimativas mais recentes da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2024), o câncer de mama (CM) feminino é o segundo tipo de câncer mais prevalente no mundo, com cerca de 2,3 milhões de novos casos diagnosticados anualmente. Entre as mulheres, trata-se do tipo mais frequentemente diagnosticado e a principal causa de mortalidade oncológica na maioria dos países. No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2023), a doença é o mais incidente entre as mulheres em todas as regiões, com uma estimativa de cerca de 73 mil novos casos por ano, sendo também a principal causa de morte por câncer entre as brasileiras.

Os avanços nos tratamentos oncológicos, como as antraciclinas, uma classe de antibióticos citostáticos amplamente reconhecidos por sua eficácia quimioterápica (PAI, 2012), foram decisivos para o aumento das taxas de sobrevida em mulheres com CM. Atualmente, a taxa de sobrevivência de 5 anos para mulheres com CM invasivo é de aproximadamente 90% (GREENLEE et al., 2022). No entanto, esses agentes quimioterápicos apresentam efeitos cardiovasculares adversos, podendo desencadear disfunção cardíaca de forma aguda ou tardia, um quadro amplamente conhecido como cardiotoxicidade (KHORI et al., 2022). A cardiotoxicidade induzida por antraciclinas é um fenômeno contínuo que começa com lesão miocárdica subclínica, inicialmente detectável apenas por biomarcadores circulantes, e posteriormente resulta uma redução assintomática da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), que, se não identificada e tratada precocemente, pode evoluir para insuficiência cardíaca (IC) (CARDINALE; BERGLER-KLEIN, 2023).

Embora diversas vias moleculares estejam envolvidas no desenvolvimento da cardiotoxicidade, os mecanismos exatos ainda não são totalmente compreendidos. O mecanismo mais reconhecido na literatura é o estresse oxidativo induzido pelas antraciclinas, que promove a formação excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS), levando a danos celulares nos cardiomiócitos, disfunção mitocondrial e apoptose, contribuindo para a disfunção cardíaca (DEMPKE et al., 2023; ZAGAMI et al., 2023). Esse mecanismo, por sua vez, está associado a um maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares em sobreviventes de câncer a longo prazo (MEHTA et al., 2018). Um estudo prospectivo conduzido por Ramin et al. (2020), que acompanhou 628 mulheres com câncer de mama e 3.140 sem a doença ao longo de 25 anos, revelou um risco significativamente maior de mortalidade cardiovascular entre as sobreviventes, especialmente entre as mais idosas.

A detecção e o tratamento precoces da cardiotoxicidade são essenciais para a recuperação da função cardíaca e para a redução de eventos adversos, mesmo em estágios assintomáticos (CARDINALE et al., 2015). Evidências indicam que a intervenção precoce possibilita a recuperação completa da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), resultando em melhores desfechos cardíacos em pacientes com cardiomiopatia induzida por antraciclinas (CARDINALE et al., 2010). Nesse contexto, a ecocardiografia é uma ferramenta essencial para a avaliação da função cardíaca, sendo a FEVE um dos principais parâmetros utilizados, com disfunção ventricular definida como uma redução $> 10\%$ (HAJJAR et al., 2020). No entanto, as manifestações de DCV em pacientes oncológicos têm se estendido além da redução da FEVE, exigindo uma abordagem mais ampla para a detecção precoce dessas alterações (ADDISON et al., 2023). A deformação longitudinal global (GLS) tem se mostrado um preditor sensível da redução subsequente da FEVE, sendo útil para a identificação de dano cardíaco subclínico. Além disso, biomarcadores cardíacos, como peptídeos natriuréticos (NP) e troponinas cardíacas (cTn), têm ganhado destaque por possibilitarem a detecção precoce da cardiotoxicidade (CHIANCA et al., 2022).

Além dos efeitos diretos da cardiotoxicidade, a terapia adjuvante para o CM tem sido associada a um comprometimento significativo da aptidão cardiorrespiratória (ACR), avaliada pelo consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx) (PEEL et al., 2014). O VO_2 máx representa a quantidade máxima de oxigênio que um indivíduo consegue captar, transportar e utilizar durante o exercício máximo, sendo um dos principais indicadores da capacidade aeróbica (ASHFAQ et al., 2022; HERDY; CAIXETA, 2015). Estudos indicam que, mesmo com FEVE preservada ($\geq 50\%$), mulheres com câncer de mama apresentam reduções significativas na ACR, com um VO_2 máx até 27% menor em comparação a mulheres saudáveis da mesma idade e déficits ainda mais pronunciados durante a quimioterapia adjuvante e em casos metastáticos, chegando a reduções de 31% e 33%, respectivamente (JONES et al., 2012). Baixos níveis de ACR estão associados a maior morbidade e mortalidade por todas as causas, sendo um preditor independente robusto de mortalidade relacionada ao câncer e a DCV em sobreviventes de câncer (LYON et al., 2022).

Neste contexto, intervenções com exercício estão emergindo como uma estratégia promissora para reduzir o risco de desenvolver cardiotoxicidade no campo da cardio-oncologia, uma vez que demonstram benefícios na ACR, qualidade de vida e fadiga, além de contribuírem para maior tolerância e eficácia ao tratamento (KANG et al., 2022). Ademais, em pacientes com CM, a atividade física tem sido associada à melhora da função cardiopulmonar, sugerindo um

papel potencial na mitigação dos efeitos adversos da cardiotoxicidade (GINZAC et al., 2019). A evidência disponível sobre a viabilidade, adequação, tipo e dose ideal de atividade física para sobreviventes de câncer ainda necessita de maior esclarecimento, mas os estudos realizados até o momento indicam que a prática de exercícios após o diagnóstico pode estar associada à redução da mortalidade geral e específica por câncer (SBOC; SBAFS, 2022). Em uma revisão sistemática e metanálise publicada por Lin et al. (2015), que incluiu 160 ensaios clínicos randomizados com 7.487 participantes, demonstrou que o exercício físico, além de apresentar baixo risco de efeitos colaterais em comparação com medicamentos, pode ser uma abordagem eficaz na prevenção de doenças cardiovasculares (DCV), influenciando diversos biomarcadores. Os resultados mostraram que o treinamento físico aumentou significativamente a ACR, o que se revelou um preditor independente de risco de DCV. Embora os mecanismos subjacentes aos efeitos cardioprotetores do exercício físico ainda não sejam completamente compreendidos, evidências indicam que esses benefícios podem estar relacionados à redução do estresse oxidativo e a mudanças nas isoformas das proteínas contráteis dos cardiomiócitos (KIRKHAM; DAVIS, 2015).

Diante disso, esta revisão sistemática foi desenvolvida com a finalidade de discutir os efeitos de diferentes intervenções de exercício físico na função cardíaca de mulheres com câncer de mama submetidas à quimioterapia, analisando variáveis como FEVE, GLS, VO_2 máx. e biomarcadores de lesão cardíaca (cTn e NP), a fim de avaliar o potencial cardioprotetor da atividade física contra a cardiotoxicidade induzida pelo tratamento oncológico. Além disso, busca-se refletir sobre as implicações clínicas da prescrição de exercícios para pacientes oncológicas, considerando seu uso como estratégia preventiva e terapêutica para doenças cardiovasculares, bem como identificar lacunas na literatura e apontar direções para futuras pesquisas sobre o papel do exercício físico na mitigação da cardiotoxicidade induzida pela quimioterapia.

O objetivo do presente estudo foi sintetizar as evidências disponíveis na literatura revisada por pares sobre a atividade física e a cardiotoxicidade induzida por quimioterapia em mulheres com câncer de mama.

2. METODOLOGIA

2.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA

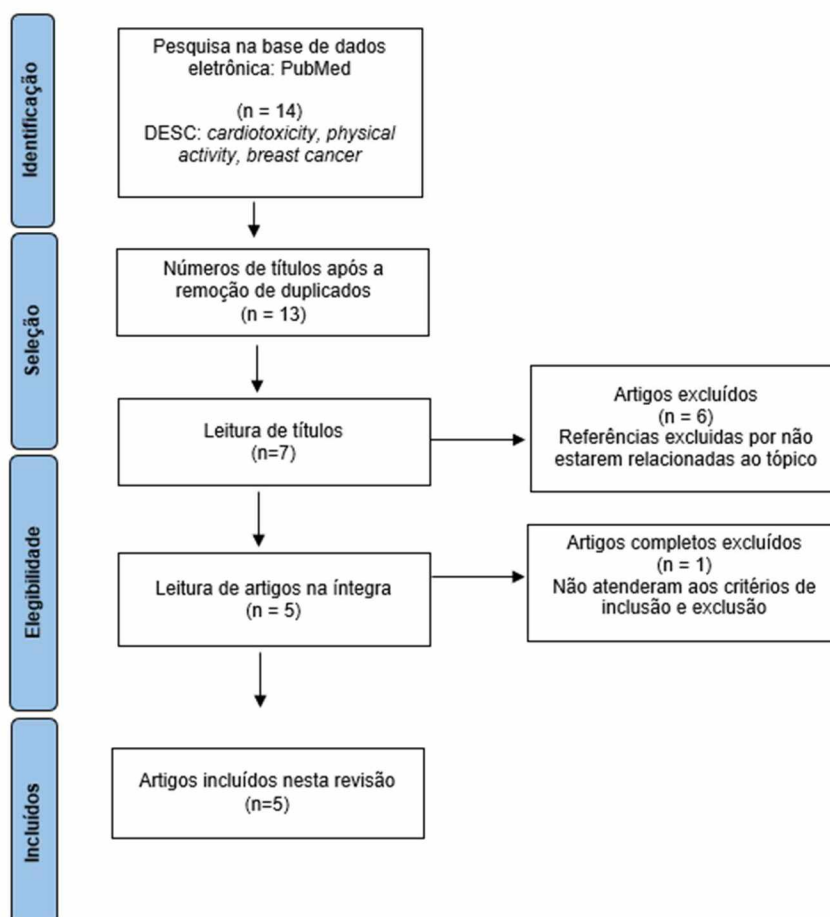
Este estudo caracteriza-se como uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados que avaliaram os efeitos da atividade física na função cardíaca de mulheres com câncer de mama submetidas à quimioterapia. A seleção dos artigos foi realizada na base de dados PubMed, utilizando os descritores pelo *Medical Subject Headings* (MeSH) e pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), combinados com os operadores booleanos AND e OR. As sintaxes utilizadas incluíram: "*cardiotoxicity and physical activity and breast cancer*", abrangendo o período de 2017 a 2024. A busca foi realizada no mês de agosto de 2024.

2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos estudos empíricos quantitativos, publicados a partir de 2017, que avaliaram os efeitos do exercício físico na prevenção ou redução da cardiotoxicidade induzida pela quimioterapia em mulheres com câncer de mama. Os desfechos analisados foram fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), consumo máximo de oxigênio (VO₂máx), troponina cardíaca (cTn), peptídeo natriurético (NP) e *strain longitudinal global* (GLS). Foram excluídos artigos de revisão, opiniões, cartas ao editor, dissertações, teses e estudos que não abordassem diretamente os desfechos selecionados.

2.3 PROCESSO DE SELEÇÃO DE ESTUDOS

A busca inicial resultou em 14 estudos, dos quais 7 foram selecionados após a leitura dos títulos e resumos. Por fim, foi feita a leitura completa dos textos para confirmação dos critérios de inclusão. Os artigos restantes ao final dessas etapas que atenderam aos critérios de inclusão totalizaram 5.

FIGURA 1 – Identificação De Estudos a Partir de Bases de Dados e Registros**Figura 1.** Etapas de seleção dos artigos incluídos na revisão sistemática sobre atividade física e cardiotoxicidade em mulheres com câncer de mama.

2.4 EXTRAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados extraídos dos estudos incluídos foram organizados em uma tabela contendo informações sobre: autores, ano de publicação, delineamento do estudo, amostra, protocolo de exercício utilizado, variáveis analisadas e principais achados. A análise dos resultados será conduzida de forma descritiva, sintetizando os achados e comparando os efeitos do exercício sobre os desfechos cardiovasculares de interesse. Não foi avaliado a qualidade dos estudos.

3. RESULTADOS

Cinco estudos atenderam aos critérios de inclusão e foram analisados nesta revisão sistemática. As publicações ocorreram entre 2018 e 2023, com a maior parte da amostra composta por mulheres da Austrália (27,4%), Portugal (24,5%) e França (23,5%). O tamanho das amostras variou de 29 a 104 participantes. Os estudos incluíram diferentes intervenções de exercício físico, sendo dois estudos utilizando treinamento aeróbico, um estudo aplicando treinamento resistido, um estudo combinando ambos, e um estudo utilizou treinamento multimodal. A duração das intervenções variou de 10 semanas a 12 meses, com sessões realizadas entre 3 e 4 vezes por semana. Todos os estudos incluíram população feminina com diagnóstico de câncer de mama em tratamento com quimioterapia, e analisaram pelo menos um dos seguintes desfechos: fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx), troponina cardíaca (cTn), peptídeo natriurético (NP) e *strain longitudinal global* (GLS). Todos os estudos usaram o delineamento experimental, do tipo ensaio clínico randomizado de grupo/classe. Em relação às variáveis analisadas, a FEVE foi reportada em quatro estudos, assim como a GLS. O VO_2 máx foi avaliado em todos os estudos. Quanto aos biomarcadores, a cTn foi mensurada em quatro estudos, e o NP esteve presente nos resultados de três estudos (tabela 1).

Os estudos que avaliaram a FEVE utilizaram diferentes métodos de mensuração. Três estudos utilizaram ecocardiografia, sendo um deles com análise da FEVE por meio do método biplano de discos (Simpson) e outro com ecodopplercardiográfica transtorácica. Além disso, um estudo utilizou a técnica de *speckle-tracking* associada à ressonância magnética cardíaca, método considerado padrão-ouro na avaliação da função cardíaca. Os estudos que avaliaram o VO_2 máx utilizaram diferentes métodos. Três estudos realizaram a medição direta por teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) máximo com análise de gases respiração a respiração, sendo dois em esteira e um em cicloergômetro. Entre os testes em esteira, um seguiu um protocolo de rampa, considerando a média móvel de 30 segundos, enquanto outro utilizou o protocolo de Haskell, com incrementos de 2 METs a cada 3 minutos. No cicloergômetro, o protocolo incluiu incrementos de 10 watts/minuto até a exaustão. Dois estudos estimaram o VO_2 máx por equação validada baseada na velocidade e inclinação da esteira, devido a restrições da pandemia de COVID-19 (tabela 2).

Os estudos que avaliaram a GLS utilizaram ecocardiografia bidimensional com *speckle-tracking* (2D-STE), com imagens adquiridas nas visualizações apicais de quatro, duas e três

câmaras e analisadas off-line pelo *software* ECHOPAC. Um estudo associou a ecocardiografia tridimensional para FEVE à análise do GLS por *speckle-tracking* bidimensional, enquanto outro utilizou ecocardiografia Doppler transtorácica, seguindo as diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia. Os estudos que avaliaram a cTn e o NP utilizaram diferentes métodos de análise. Três estudos mensuraram ambos os biomarcadores por meio de análises clínicas a partir de amostras sanguíneas, enquanto um estudo avaliou exclusivamente a troponina utilizando o método ADVIA Centaur (tabela 3).

Tabela 1 – Características Gerais dos Estudos Incluídos

Autor/Ano	Tipo de Intervenção	Amostra (N)	Duração	Variáveis Analisadas
<i>Foulkes et al., 2023</i>	Treinamento multimodal progressivo de 3 fases, de 3 a 4 x por semana. Intensidade moderada.	104 mulheres. Grupo intervenção (Ext): 52 participantes Grupo controle (UC): 52 participantes	12 meses (1 ano)	VO ₂ máx, FEVE, GLS, cTn, NP
<i>Antunes et al., 2023</i>	Treinamento combinado (aeróbico + resistido), 3 vezes por semana.	93 mulheres Grupo intervenção: 47 participantes Grupo controle (UC): 46 participantes	12 semanas	VO ₂ máx, FEVE, GLS, NP
<i>Ma, 2018</i>	Treinamento aeróbico em esteira, realizado 3 vezes por semana a partir do primeiro ciclo de quimioterapia. Intensidade moderada a vigorosa.	64 mulheres Grupo observação: 31 participantes Grupo controle: 33 participantes	16 semanas	VO ₂ máx, FEVE, cTn, NP
<i>Kerrigan et al., 2023</i>	Treinamento resistido (intervalado) de 60 a 90% da FC, realizado 3 vezes por semana	29 mulheres	10 semanas	VO ₂ máx, FEVE, cTn
<i>Jacquinet et al., 2022</i>	Treinamento aeróbico, 3 vezes por semana.	89 mulheres	12 semanas	VO ₂ máx, FEVE, GLS

O₂ máx: Consumo máximo de oxigênio; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; GLS: Strain longitudinal global; cTn: Troponina cardíaca (hs-cTnI ou hs-cTnT); NP: Peptídeo natriurético (BNP/NT-proBNP). **Ext**: Grupo experimental (intervenção com exercício físico). **Uc**: Grupo controle (cuidados habituais ou sem exercício físico).

3.1 RESULTADOS ECOCARDIOGRÁFICOS

Tabela 2 – Comparação da FEVE nos estudos incluídos

Autor/Ano	Grupo	FEVE Inicial (Média ± DP)	FEVE Final (Média ± DP)	ΔFEVE	Valor de <i>p</i>
<i>Foulkes, et al. 2023</i>	Ext	60,4 ± 4,0	58,2 ± ____	- 2,2	0,42
	Uc	59,8 ± 3,5	58,6 ± ____	- 1,2	
<i>Antunes, et al. 2023</i>	Ext	60,1 ± 2,9	59,6 ± 3,3	- 0,8	0,349
	Uc	61,2 ± 3,3	59,2 ± 3,1	- 1,6	
<i>Ma., 2018</i>	Ext	55,0 ± 3,5	60,0 ± 2,9	+ 5,0	< 0,05
	Uc	51,0 ± 5,6	47,0 ± 2,6	- 4,0	
<i>Kerrigan, et al. 2023</i>	Ext	____	_____	_____	____
	Uc	____	_____	_____	
<i>Jacquino, et al. 2022</i>	Ext	61,6 ± 6,9	61,5 ± 6,3	- 0,1	0,78
	Uc	59,6 ± 6,7	61,2 ± 6,9	1,6	

FEVE: Fração de Ejeção do Ventriculo Esquerdo, expressa como média ± desvio padrão (DP). ΔFEVE: Diferença entre os valores iniciais e finais da FEVE no estudo. Ext: Grupo Experimental (intervenção com exercício físico). Uc: Grupo Controle (cuidados habituais ou sem exercício físico). Valor de *p*: Probabilidade estatística associada à diferença entre os momentos inicial e final dentro de cada grupo. **Ext**: Grupo experimental (intervenção com exercício físico). **Uc**: Grupo controle (cuidados habituais ou sem exercício físico).

Os valores da FEVE foram reportados em quatro estudos, apresentando variações entre os grupos de intervenção e controle. Ma (2018) observou um aumento significativo da FEVE no grupo de exercício ($55,0 \pm 3,5\%$ para $60,0 \pm 2,9\%$; $p < 0,05$), enquanto o grupo controle apresentou uma redução de $51,0 \pm 5,6\%$ para $47,0 \pm 2,6\%$. Nos demais estudos, a FEVE manteve-se relativamente estável em ambos os grupos. Foulkes et al. (2023) registrou uma leve redução no grupo de exercício ($60,4 \pm 4,0\%$ para $58,2 \pm _\%$) e no grupo controle ($59,8 \pm 3,5\%$ para $58,6 \pm _\%$), sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,42$). De forma semelhante, Antunes et al. (2023) reportou um leve declínio nos dois grupos: no grupo de exercício, a FEVE reduziu de $60,1 \pm 2,9\%$ para $59,6 \pm 3,3\%$, enquanto no grupo controle caiu de $61,2 \pm 3,3\%$ para $59,2 \pm 3,1\%$ ($p = 0,349$). Jacquinet et al. (2022) não identificou alterações expressivas, com valores finais semelhantes aos iniciais em ambos os grupos ($p = 0,78$). O estudo de Kerrigan et al. (2023) não apresentou dados quantitativos para essa variável, impossibilitando sua inclusão na análise comparativa (tabela 2).

Tabela 3 – Comparação do GLS nos estudos incluídos

Autor/Ano	Grupo	GLS inicial (média ± DP)	GLS final (média ± DP)	Δ GLS	Valor de p
<i>Foulkes, et al. 2023</i>	Ext	-19,7 ± 1,8	- 18,7 ± __	1,0	<0,007
	Uc	-19,9 ± 2,0	- 19,3 ± __	0,6	0,2
<i>Antunes, et al. 2023</i>	Ext	- 21,1 ± 1,9	- 20,1 ± 1,8	- 1,0	0,29
	Uc	- 21,3 ± 2,2	- 20,1 ± 2,1	- 1,2	
<i>Ma. 2018;</i>	Ext	—	—	—	—
	Uc	—	—	—	—
<i>Kerrigan, et al. 2023</i>	Ext	-19,3 ± __	- 17,4 ± __	2,1	—
	Uc	-21,0 ± __	- 18,9 ± __	1,6	
<i>Jacquino, et al. 2022</i>	Ext	-20,8 ± 2,6	- 20,2 ± 1,9	0,6	—
	Uc	-19,3 ± 2,0	- 19,8 ± 2,6	- 0,5	—

GLS: Global Longitudinal Strain, expresso como média ± desvio padrão (DP). **Δ GLS:** Diferença entre os valores iniciais e finais do GLS no estudo. **Ext:** Grupo Experimental (intervenção com exercício físico). **Uc:** Grupo Controle (cuidados habituais ou sem exercício físico). **Valor de p:** Probabilidade estatística associada à diferença entre os momentos inicial e final dentro de cada grup

A GLS foi analisada em quatro estudos, com variações nos valores entre os grupos de intervenção e controle. No estudo de Foulkes et al. (2023), o grupo experimental apresentou menor redução do GLS em comparação ao grupo controle, sendo a única análise com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,007$). Em contrapartida, Antunes et al. (2023) não observaram mudanças relevantes entre os grupos ($p = 0,29$). Os estudos de Jacquinet et al. (2022) e Kerrigan et al. (2023) não reportaram valores de p , impossibilitando a avaliação estatística dos achados. Além disso, Kerrigan et al. (2023) não apresentou os desvios padrão para os valores de GLS, o que limita a comparação direta com os demais ensaios. O estudo de Ma (2018) não forneceu dados quantitativos sobre os valores de GLS, impossibilitando sua inclusão na comparação entre os ensaios analisados (tabela 3).

3.2 RESULTADOS DE CAPACIDADE CARDIORRESPIRATÓRIA

Tabela 4 – Comparação do VO_2 máx nos estudos incluídos

Autor/Ano	Grupo	VO_2 Inicial (Média ± DP)	VO_2 Final (Média ± DP)	ΔVO_2	Valor de p
<i>Foulkes, et al. 2023</i>	Ext	23,4 ± 4,3	25,4 ± __	2,0	< 0,001
	Uc	23,0 ± 5,0	21,5 ± __	-1,5	
<i>Antunes, et al. 2023</i>	Ext	23,1 ± 3,3	24,2 ± 4,0	0,9	0,041
	Uc	21,5 ± 4,8	20,8 ± 4,4	-0,9	
<i>Ma, 2018;</i>	Ext	14,8 ± 3,5	22,3 ± 2,7	7,5	< 0,05
	Uc	14,6 ± 2,1	13,5 ± 2,5	-1,1	
<i>Kerrigan, et al. 2023</i>	Ext	16,9 ± 5,0	18,5 ± 6,0	1,6	0,05
	Uc	17,9 ± 3,9	16,9 ± 4,0	- 1,0	
<i>Jacquino, et al. 2022</i>	Ext	25,7 ± 6,1	26,4 ± 6,2	0,7	0,97
	Uc	24,3 ± 8,3	23,8 ± 6,9	- 0,5	

VO_2 máx: Consumo máximo de oxigênio (mL/kg/min), expresso como média ± desvio padrão (DP). **ΔVO_2 :** Diferença percentual entre os valores iniciais e finais. **Ext:** Grupo Experimental (intervenção com exercício físico). **Uc:** Grupo Controle (cuidados habituais ou sem exercício físico). **Valor de p:** Probabilidade estatística associada à diferença entre os momentos inicial e final dentro de cada grupo.

O VO_2 máx foi analisado em todos os estudos incluídos, com variações entre os grupos de intervenção e controle. Ma (2018) relatou um aumento significativo no grupo de exercício ($14,8 \pm 3,5$ para $22,3 \pm 2,7 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, $p < 0,05$), enquanto o grupo controle apresentou uma leve redução ($14,6 \pm 2,1$ para $13,5 \pm 2,5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$). Resultados semelhantes foram observados por Kerrigan et al. (2023), que registrou um aumento no grupo experimental ($16,9 \pm 5,0$ para $18,5 \pm 6,0 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, $p = 0,05$), em contraste com a redução no grupo controle ($17,9 \pm 3,9$ para $16,9 \pm 4,0 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$). Foulkes et al. (2023) também encontrou uma melhora significativa no grupo de exercício ($23,4 \pm 4,3$ para $25,4 \pm \text{---} \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, $p < 0,001$), enquanto o grupo controle apresentou uma redução ($23,0 \pm 5,0$ para $21,5 \pm \text{---} \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$). Por outro lado, Antunes et al. (2023) observou um aumento modesto no grupo de exercício ($23,1 \pm 3,3$ para $24,2 \pm 4,0 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, $p = 0,041$) e uma leve redução no grupo controle ($21,5 \pm 4,8$ para $20,8 \pm 4,4 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$). Já Jacquinet et al. (2022) não identificou diferenças significativas entre os grupos, com uma leve melhora no grupo de exercício ($25,7 \pm 6,1$ para $26,4 \pm 6,2 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) e uma pequena redução no grupo controle ($24,3 \pm 8,3$ para $23,8 \pm 6,9 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, $p = 0,97$) (tabela 4).

3.3 – RESULTADOS DE BIOMARCADORES CARDÍACOS

Tabela 5 – Comparação dos Biomarcadores Cardíacos nos estudos incluídos

Autor/Ano	Grupo	CTn Inicial (Média ± DP)	CTn Final (Média ± DP)	Δ CTn	Valor de p	NP inicial (Média ± DP)	NP Final (Média ± DP)	Δ NP	Valor de p
<i>Foulkes, et al. 2023</i>	Ext	2,8 ± 2,3	25,5 ± __	22,7	0,002	34,6 ± 27,8	44,0 ± __	9,4	0,81
	Uc	2,8 ± 1,9	46,2 ± __	43,2		39,3 ± 35,1	45,8 ± __	6,5	0,69
<i>Antunes, et al. 2023</i>	Ext	5,8 ± 10,9	13,6 ± 6,6	7,8	0,93	67,4 ± 47,9	96,5 ± 76,4	29,1	__
	Uc	4,9 ± 3,5	14,6 ± 7,3	9,7		67,0 ± 79,6	106,3 ± 124,2	39,3	0,56
<i>Ma, 2018;</i>	Ext	0,004 ± 0,003	0,005 ± 0,003	0,001	>0,05	25,1 ± 11,6	38,1 ± 16,8	13,0	>0,05
	Uc	0,006 ± 0,001	0,005 ± 0,002	-0,001		45,2 ± 22,9	67,9 ± 29,2	22,7	<0,05
<i>Kerrigan, et al. 2023</i>	Ext	24,6 ± 43,8	13,9 ± 14,9	- 10,7	0,21	__	__	__	__
	Uc	15,6 ± 25,3	27,1 ± 60,8	11,5		__	__	__	__
<i>Jacquino, et al. 2022</i>	Ext	__	__	__	__	__	__	__	__
	Uc	__	__	__		__	__	__	__

cTn: Troponina cardíaca de alta sensibilidade (**hs-cTnI** ou **hs-cTnT**), expressa em média ± desvio padrão (**DP**). **Δ cTn:** Diferença entre os valores iniciais e finais. **NP:** Peptídeo natriurético (**BNP** ou **NT-proBNP**), expresso em média ± DP. **Δ NP:** Variação entre os valores iniciais e finais. **Ext:** Grupo Experimental (intervenção com exercício físico). **Uc:** Grupo Controle (cuidados habituais ou sem exercício físico). **Valor de p:** Probabilidade estatística associada à diferença entre os momentos inicial e final dentro de cada grup

Os biomarcadores cTn e NPs foram analisados em quatro e três estudos, respectivamente. É importante destacar que os estudos utilizaram diferentes subtipos desses marcadores: Foulkes, Kerrigan e Ma analisaram troponina I de alta sensibilidade (hs-cTnI), enquanto Antunes analisou troponina T de alta sensibilidade (hs-cTnT). Com relação ao peptídeo natriurético, Foulkes e Antunes reportaram peptídeo natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP), enquanto Ma apresentou dados tanto de peptídeo natriurético tipo B (BNP) quanto de NT-proBNP, sendo que os valores considerados na tabela se referem ao BNP por estarem completos para todos os grupos analisados (tabela 5).

O estudo de Foulkes et al. (2023) observou um aumento significativo nos níveis de hs-cTnI no grupo controle ($2,8 \pm 1,9$ para $46,2 \pm \text{—}$; $p = 0,002$), enquanto no grupo exercício o aumento foi menos acentuado ($2,8 \pm 2,3$ para $25,5 \pm \text{—}$). No estudo de Antunes et al. (2023), que analisou hs-cTnT, ambos os grupos apresentaram elevação nos níveis de troponina (grupo exercício: $5,8 \pm 10,9$ para $13,6 \pm 6,6$; grupo controle: $4,9 \pm 3,5$ para $14,6 \pm 7,3$), sem diferença estatisticamente significativa entre eles ($p = 0,93$). No estudo de Ma (2018), os níveis de hs-cTnI permaneceram praticamente estáveis, tanto no grupo exercício ($0,004 \pm 0,003$ para $0,005 \pm 0,003$) quanto no grupo controle ($0,006 \pm 0,001$ para $0,005 \pm 0,002$; $p > 0,05$). Já Kerrigan et al. (2023) identificaram uma redução nos valores de hs-cTnI no grupo exercício ($24,6 \pm 43,8$ para $13,9 \pm 14,2$), enquanto o grupo controle apresentou um aumento ($15,6 \pm 25,3$ para $27,1 \pm 60,8$; $p = 0,21$) (tabela 5).

O estudo de Foulkes et al. (2023), que analisou NT-proBNP, observou um aumento nos níveis do marcador em ambos os grupos, sendo de $34,6 \pm 27,8$ para $44,0 \pm \text{—}$ no grupo exercício e de $39,3 \pm 35,1$ para $45,8 \pm \text{—}$ no grupo controle, sem diferenças estatisticamente significativas ($p = 0,81$ e $p = 0,69$, respectivamente). Antunes et al. (2023), também avaliando NT-proBNP, encontrou um aumento no grupo controle ($67,0 \pm 79,6$ para $106,3 \pm 124,2$; $p = 0,56$), enquanto no grupo exercício a elevação foi menos expressiva ($67,4 \pm 47,9$ para $96,5 \pm 76,4$). Já o estudo de Ma (2018), que analisou BNP, relatou um aumento no grupo exercício ($25,1 \pm 11,6$ para $38,1 \pm 16,8$; $p > 0,05$), embora sem significância estatística, enquanto no grupo controle ocorreu um aumento significativo ($45,2 \pm 22,9$ para $67,9 \pm 29,2$; $p < 0,05$) (tabela 5).

4. DISCUSSÃO

4.1 DADOS ECOCARDIOGRÁFICOS

A avaliação não invasiva da FEVE é a estratégia mais amplamente utilizada para monitorar alterações na função cardíaca durante e após tratamentos oncológicos potencialmente cardiotoxícos (PLANA et al., 2014). Declarações de consenso em cardio-oncologia recomendam o monitoramento serial da FEVE como o melhor método para identificar alterações na função ventricular esquerda (ZAMORANO et al., 2016). A redução da FEVE induzida por antraciclinas, quando não identificada precocemente, pode resultar em insuficiência cardíaca irreversível e aumento da mortalidade precoce por todas as causas (PAI et al., 2000; MILLER et al., 2012).

Evidências recentes sugerem que a lesão cardíaca pode preceder a redução detectável da FEVE (LEVIS et al., 2020). No estudo de Sawaya et al. (2012), que acompanhou 81 pacientes com câncer de mama em quimioterapia com antraciclinas, apenas 15% dos que desenvolveram cardiotoxicidade apresentaram uma redução da FEVE $> 8\%$. Isso reforça que a FEVE pode não ser um marcador suficientemente sensível para a detecção precoce da disfunção cardíaca. De maneira semelhante, os ensaios de Foulkes et al. (2023), Antunes et al. (2023) e Jacquinet et al. (2022) não identificaram diferenças estatisticamente significativas na FEVE entre os grupos experimentais e controles, sugerindo que alterações nesse parâmetro ocorrem tardiamente, frequentemente em estágios avançados da disfunção miocárdica.

Por outro lado, o estudo de Ma (2018) relatou um aumento significativo da FEVE no grupo experimental (+5,0) em comparação ao controle (-4,0). Uma possível hipótese para essa divergência pode estar relacionada ao protocolo de avaliação. Enquanto os demais estudos mensuraram a FEVE apenas durante ou logo após a intervenção, Ma (2018) realizou avaliações em três momentos distintos: antes da quimioterapia, aos 6 meses e aos 12 meses. Esse acompanhamento prolongado pode ter favorecido a detecção de alterações mais tardias na FEVE, como sugerido por estudos anteriores (LYON et al., 2022; ANTUNES et al. 2021; TUCKER et al., 2018). Esse achado reforça a necessidade de estudos metodologicamente mais rigorosos que adotem novas abordagens para a detecção precoce de lesões cardíacas, como a análise do GLS e o uso de biomarcadores, incluindo a cTn e o NP (KHOURI et al. 2013; SAWAYA et al. 2012).

Estudos demonstram que o GLS é um marcador precoce com alta sensibilidade da disfunção ventricular, permitindo a detecção de alterações subclínicas antes mesmo da redução da FEVE, no qual uma redução de 15% no GLS em relação ao basal é considerada anormal (HAJJAR et al., 2020; HERRMANN et al., 2021). Em um estudo de coorte com 450 pacientes, observou-se que aqueles com FEVE preservada ($> 55\%$), mas com declínio do GLS $> -18\%$, apresentavam maior predisposição ao desenvolvimento de disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer (CTRD). Além disso, esses pacientes tiveram uma mortalidade cardiovascular significativamente maior em comparação aos que mantiveram um GLS dentro dos limites normais (ARAÚJO-GUTIERREZ et al., 2021). Resultados semelhantes foram relatados em um ensaio clínico conduzido com 43 mulheres com câncer de mama submetidas a quimioterapia com antraciclinas e FEVE $> 50\%$, no qual se investigaram os potenciais preditores de cardiotoxicidade induzida por quimioterapia. O estudo demonstrou que a redução no pico de GLS precedeu qualquer diminuição da FEVE, indicando que a queda nos níveis de GLS pode prever uma redução subsequente da FEVE (SAWAYA et al., 2011).

Apesar das evidências emergentes sugerirem um papel potencial do GLS na predição da toxicidade cardíaca relacionada à terapia, o momento ideal para as avaliações ecocardiográficas ainda não está bem definido. Entre os ensaios analisados, apenas o estudo de Foulkes et al. (2023) identificou uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos controle e intervenção ($p < 0,007$), indicando uma possível preservação da função miocárdica no grupo experimental. Nos demais estudos, a ausência de efeitos significativos pode estar associada à curta duração das intervenções e à heterogeneidade nos métodos de avaliação. A ampla variação nas técnicas de aferição do GLS (2D-STE, 3D-STE e ecocardiografia Doppler transtorácica), combinada às limitações inerentes a cada método, como dependência da qualidade da imagem e variação entre examinadores, pode ter influenciado os resultados, tornando mais desafiadora a detecção de melhorias sutis na função cardíaca. Conforme destacado por Plana et al. (2014) no Consenso da Sociedade Americana de Ecocardiografia e da Associação Europeia de Imagem Cardiovascular, a padronização dos protocolos é essencial para garantir maior confiabilidade nos resultados. A falta dessa uniformização compromete a comparação entre estudos e pode limitar a aplicabilidade clínica do GLS como ferramenta preditiva da toxicidade cardíaca induzida pela quimioterapia.

4.2 CAPACIDADE CARDIORRESPIRATÓRIA

A aptidão cardiorrespiratória é um marcador prognóstico significativo, com evidências indicando que níveis reduzidos de VO_2 máx estão associados à piora na qualidade de vida e a um risco aumentado de morbidade e mortalidade relacionada ao câncer (MICHALSKI et al., 2022; MAGINADOR et al., 2020). Estudos indicam que pacientes oncológicos apresentam um VO_2 máx cerca de 30% inferior ao de indivíduos sedentários, porém saudáveis, pareados por idade e sexo (JONES et al., 2011).

Os achados de Ma (2018), Foulkes et al. (2023) e Antunes et al. (2023) demonstraram melhorias mais expressivas no VO_2 máx, corroborando a literatura prévia que associa o exercício físico a ganhos expressivos na capacidade cardiorrespiratória em pacientes com câncer em estágio inicial, conforme destacado por Jones et al. (2011). Os estudos de Ma (2018) e Foulkes et al. (2023) demonstraram as maiores melhorias no VO_2 máx, com intervenções baseadas em exercício aeróbico e treinamento multimodal, respectivamente. Ambos os estudos adotaram predominantemente uma intensidade moderada, o que pode ter contribuído para os resultados positivos. No estudo de Ma (2018), foram incluídos períodos curtos de maior intensidade, sempre intercalados com intervalos prolongados de recuperação em intensidade moderada, estratégia que pode ter favorecido adaptações cardiorrespiratórias sem comprometer a tolerância ao esforço.

Esses resultados estão alinhados com a literatura sobre reabilitação cardíaca, que aponta que o exercício aeróbico contínuo em intensidade moderada está associado a melhorias na capacidade cardiorrespiratória, na função vascular e na tolerância ao esforço em pacientes oncológicos (ANTUNES et al., 2021; CHEN et al., 2012). Além disso, conforme destacado por Tucker et al. (2018), intervenções com intensidade moderada e duração superior a seis meses demonstraram maior eficácia na melhora do VO_2 máx e da FEVE. Esses achados destacam a importância de ensaios clínicos de longa duração para uma compreensão mais precisa da relação dose-resposta do exercício, permitindo definir com maior exatidão a intensidade, o volume e a frequência ideais para otimizar os benefícios cardiorrespiratórios em pacientes oncológicos.

Esse aspecto torna-se ainda mais relevante ao analisarmos os estudos de Kerrigan et al. (2023) e Jacquinot et al. (2022), que, ao utilizarem protocolos de maior intensidade e menor duração, não demonstraram melhorias significativas no VO_2 máx. A ausência de efeitos expressivos nesses estudos pode estar relacionada justamente à alta intensidade aliada ao curto

período de intervenção, em contraste com os achados positivos observados em protocolos mais longos e com predominância de intensidade moderada. Além disso, a heterogeneidade nas modalidades de exercício e na carga total de treinamento dificulta a comparação direta entre os estudos, reforçando a importância de investigações futuras que avaliem intervenções prolongadas e bem controladas para determinar com maior precisão a eficácia do treinamento físico. Para além, o número limitado de ensaios incluídos nesta revisão não permite analisar o papel de diferentes tipos de treinamento e intensidade relatada nos resultados dos estudos.

4.3 BIOMARCADORES CARDÍACOS

Pesquisas das últimas três décadas confirmam que a cTn e os NPs são biomarcadores essenciais no diagnóstico e monitoramento de DCV, como a síndrome coronariana aguda (cTn) e a insuficiência cardíaca (NP) (PUDIL et al., 2020; MICHEL et al., 2019). Esses são, atualmente, os únicos biomarcadores recomendados pelas diretrizes da Sociedade Americana de Oncologia Clínica para o monitoramento da cardiotoxicidade em pacientes tratados com antraciclinas (ARMENIAN et al., 2016). Além disso, a literatura sugere que a combinação de biomarcadores com parâmetros de deformação miocárdica, como o GLS, pode aprimorar a detecção precoce de disfunções cardíacas subclínicas (SAWAYA et al., 2012; FAWZY et al., 2024). Diretrizes recentes reforçam que a avaliação da cTn e dos NPs é essencial para a estratificação do risco cardiovascular basal em pacientes submetidos a quimioterapias cardiotóxicas (LYON et al., 2020; PUDIL et al., 2020; CELUTKIENE et al., 2020).

Os achados desta revisão evidenciam uma grande heterogeneidade nos resultados relacionados à cTn e aos NPs, ressaltando limitações metodológicas que comprometem a interpretação dos efeitos do exercício sobre a cardiotoxicidade induzida por quimioterapia. Embora a literatura reconheça o valor desses biomarcadores no monitoramento da toxicidade cardíaca associada às antraciclinas, os estudos analisados apresentaram achados inconsistentes. Apesar de Foulkes et al. (2023) terem identificado um aumento significativo da hs-cTnI no grupo controle ($p = 0,002$), com elevação menos acentuada no grupo exercício, essa diferença entre os grupos não foi estatisticamente testada, impossibilitando uma conclusão definitiva sobre o efeito atenuador do exercício na lesão miocárdica. Por outro lado, os demais estudos analisados (Antunes et al., 2023; Kerrigan et al., 2023; Ma, 2018) não encontraram diferenças

estatisticamente significativas nos níveis de hs-cTnI entre os grupos exercício e controle, apesar de algumas variações nos valores absolutos.

Essa discrepância pode ser parcialmente atribuída à falta de padronização nos ensaios de cTn, uma limitação amplamente reconhecida na literatura (HAJJAR et al., 2020). Além disso, as diferenças no tipo de troponina analisado podem ter influenciado os achados, uma vez que Foulkes, Kerrigan e Ma avaliaram hs-cTnI, enquanto Antunes utilizou hs-cTnT. Sabe-se que essas isoformas diferem em expressão gênica, características bioquímicas, funções fisiológicas e perfil de liberação dos cardiomiócitos, o que pode impactar a interpretação dos resultados (PERRONE et al., 2021). Outro fator relevante diz respeito à precisão dos ensaios laboratoriais. Evidências sugerem que, em baixas concentrações de troponina (<3 ng/L), a imprecisão dos testes é elevada (CLERICO et al., 2022), o que levanta questionamentos sobre a real sensibilidade dessas análises na detecção de pequenas reduções induzidas pelo exercício.

Além disso, os níveis de cTn são modulados por fatores fisiológicos individuais, como idade, sexo e composição corporal, resultando em variações naturais entre os indivíduos. Seu baixo índice de individualidade sugere que mudanças dentro de um mesmo paciente podem ter relevância clínica, mesmo quando permanecem dentro dos valores de referência populacionais (MURTAGH et al., 2023). Nesse contexto, o processo de *inflammaging* – termo introduzido por Franceschi et al. (2000) – descreve um estado inflamatório crônico associado ao envelhecimento, que pode contribuir para a elevação basal dos níveis de cTn. Evidências mais recentes indicam que a ativação persistente de citocinas pró-inflamatórias e a secreção de fatores imunomoduladores por células senescentes promovem remodelação ventricular e substituição progressiva de cardiomiócitos por tecido fibrótico, comprometendo a função miocárdica (CLERICO et al., 2022). Dessa forma, a inflamação crônica relacionada à idade pode influenciar os níveis de biomarcadores cardíacos, dificultando a diferenciação entre os efeitos cardiotóxicos do tratamento oncológico e os processos degenerativos naturais do envelhecimento. Esse desafio é particularmente relevante considerando que a incidência do câncer de mama aumenta significativamente a partir dos 50 anos (INCA, 2023).

Em relação aos NPs, a maioria dos estudos analisados não identificou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Foulkes et al. (2023) e Antunes et al. (2023) analisaram NT-proBNP, observando um aumento nos níveis do biomarcador em ambos os grupos avaliados, porém sem relevância estatística. Por outro lado, Ma (2018) relatou um aumento significativo no grupo controle, onde os níveis de BNP elevaram-se de $45,2 \pm 22,9$

para $67,9 \pm 29,2$ ($p < 0,05$). No grupo exercício, também houve um aumento, de $25,1 \pm 11,6$ para $38,1 \pm 16,8$, mas sem significância estatística ($p > 0,05$). No entanto, a ausência de um teste estatístico comparando diretamente os grupos limita a interpretação dos efeitos do exercício sobre os níveis de BNP. A utilização de diferentes biomarcadores de peptídeos natriuréticos entre os estudos pode ter dificultado a comparação dos achados. Embora BNP e NT-proBNP sejam amplamente utilizados na avaliação da função cardíaca, sua relação não é fixa e pode ser influenciada por diversas condições clínicas, sendo a idade um fator determinante (RORTH et al., 2020). Além disso, níveis elevados de NPs não são exclusivos da cardiotoxicidade, podendo estar associados a uma ampla gama de condições cardíacas e não cardíacas, como fibrilação atrial concomitante e disfunção renal (McDONAGH et al., 2022).

Essas variações fisiológicas, somadas à falta de padronização nos métodos de medição, podem ter impactado os achados desta revisão. Nesse sentido, Clerico et al. (2022) ressaltam a importância de medições seriadas realizadas com o mesmo método e, idealmente, no mesmo laboratório, a fim de reduzir a variabilidade e melhorar a confiabilidade dos resultados. Outro fator relevante é que o uso rotineiro de biomarcadores na detecção precoce da cardiotoxicidade ainda não está bem estabelecido, sendo um cenário complexo devido à influência de regimes de quimioterapia distintos, populações heterogêneas e variações no tempo de coleta de sangue entre os estudos (PUDIL et al., 2020). Por fim, esta revisão incluiu estudos com diferentes metodologias de exercício, variando tempo e intensidade das intervenções, o que limitou os achados.

Entre as limitações deste estudo, destaca-se a busca realizada exclusivamente na base de dados PubMed e restrita aos idiomas inglês e português, o que pode ter levado à exclusão de estudos relevantes publicados em outras bases ou em idiomas diferentes. Além disso, a heterogeneidade das metodologias dos estudos incluídos, como variações nos protocolos de exercício, tipos de quimioterapia e formas de avaliação dos biomarcadores, dificulta a comparação direta entre os achados. Além disso, a escassez de estudos com acompanhamento prolongado limita a compreensão dos efeitos do exercício a longo prazo na prevenção da cardiotoxicidade. Portanto, há uma necessidade urgente de pesquisas adicionais que adotem maior padronização nos métodos e contem com acompanhamento prolongado, a fim de elucidar de forma mais precisa esses aspectos.

5. CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática analisou os efeitos da atividade física na mitigação da cardiotoxicidade induzida pela quimioterapia em mulheres com câncer de mama. A FEVE inicial e final apresentou diferença estatisticamente significativa em apenas 1 dos 5 estudos incluídos na revisão. A variável GLS também demonstrou diferença significativa em apenas 1 dos 4 estudos analisados. O VO_2 máx apresentou melhora significativa em 4 dos 5 estudos avaliados, sugerindo benefícios mais consistentes sobre a capacidade cardiorrespiratória. Em relação aos biomarcadores cardíacos, a troponina (cTn) demonstrou menor elevação no grupo intervenção em 1 dos 4 estudos, enquanto os demais não apresentaram diferenças significativas. No entanto, devido à grande heterogeneidade dos estudos, incluindo diferenças nos protocolos de exercício, tipos de quimioterapia e métodos de avaliação da função cardíaca, não foi possível estabelecer uma relação conclusiva entre a prática de exercícios e a prevenção da cardiotoxicidade. Além disso, a escassez de estudos com acompanhamento prolongado compromete a compreensão dos efeitos a longo prazo da atividade física nessa população. Outra limitação relevante deste estudo foi a busca realizada apenas na base de dados PubMed e restrita aos idiomas inglês e português. Isso pode ter limitado a inclusão de estudos publicados em outras bases e em diferentes idiomas, que poderiam oferecer perspectivas adicionais sobre o tema. No entanto, dentro da base de dados utilizada, foi observada uma lacuna de conhecimento na área, destacando a necessidade de mais pesquisas sobre o impacto do exercício físico na prevenção da cardiotoxicidade induzida pela quimioterapia.

Diante disso, há necessidade de mais ensaios clínicos randomizados com maior padronização dos protocolos de intervenção e acompanhamento prolongado para elucidar melhor os efeitos da atividade física na prevenção da cardiotoxicidade em sobreviventes de câncer. Considerando as evidências disponíveis, os dados revisados sugerem que a prática regular de exercício pode ser uma estratégia segura para pacientes oncológicos, mas sua eficácia na preservação da função cardíaca ainda requer mais investigação.

REFERÊNCIAS

- ADDISON, Daniel et al.** Cardiovascular Imaging in Contemporary Cardio-Oncology: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, v. 148, n. 16, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001174>.
- ANTUNES, P. et al.** Effects of exercise on cardiac function outcomes in women receiving anthracycline or trastuzumab treatment for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Applied Sciences*, [s.l.], 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/>.
- ANTUNES, P. et al.** Effects of exercise training on cardiac toxicity markers in women with breast cancer undergoing chemotherapy with anthracyclines: a randomized controlled trial. *European Journal of Preventive Cardiology*, v. 30, n. 9, p. 844–855, jul. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad063>.
- ARAÚJO-GUTIERREZ, Raquel; CHITTURI, Kalyan R.; XU, Jiaqiong; et al.** Baseline global longitudinal strain predictive of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cardio-Oncology*, [s.l.], v. 7, n. 4, 2021. DOI: 10.1186/s40959-021-00090-2.
- ARMENIAN, S. H. et al.** Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in adult cancer survivors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*, v. 35, p. 893-911, 2016.
- ASHFAQ, Atiq; CRONIN, Neil; MÜLLER, Philipp.** Recent advances in machine learning for maximal oxygen uptake ($VO_2 max$) prediction: A review. *Informatics in Medicine Unlocked*, v. 28, p. 100863, 2022. DOI: 10.1016/j.imu.2022.100863.
- CARDINALE, D. et al.** Anthracycline-Induced Cardiomyopathy: Clinical Relevance and Response to Pharmacologic Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 55, n. 3, p. 213-220, 2010. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.095.
- CARDINALE, D. et al.** Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*, v. 131, n. 22, p. 1981-1988, 2015. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777.
- CARDINALE, Daniela; BERGLER-KLEIN, Jutta.** Monitoring and treatment of cardiovascular complications during cancer therapies. Part I: Anthracyclines, HER2-targeted therapies and fluoropyrimidines. European Society of Cardiology, 07 abr. 2023. Disponível em: <https://www.escardio.org>.
- CELUTKIENĖ J, et al.** Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2020 22: 1504 –1524.
- CHEN, Y.M.; Li, Z.B.; Zhu, M.; Cao, Y.M.** Effects of exercise training on left ventricular remodelling in heart failure patients: An updated meta-analysis of randomised controlled trials. *Int. J. Clin. Pract.* 2012, 66, 782–791.

CHIANCA, Michela et al. Management and treatment of cardiotoxicity due to anticancer drugs: 10 questions and answers. *European Journal of Preventive Cardiology*, v. 29, n. 17, p. 2163-2172, nov. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac170>.

CLERICO, A. et al. Variability of cardiac troponin levels in normal subjects and in patients with cardiovascular diseases: analytical considerations and clinical relevance. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, v. 61, n. 2, p. 195-213, 2023. DOI: 10.1515/cclm-2022-1285.

DEMPKE, W. C. M. et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity — are we about to clear this hurdle? *European Journal of Cancer*, v. 185, p. 94-104, maio 2023.

FAWZY, Ahmed A. et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography in chemotherapy-induced cardiotoxicity in females with breast cancer. *Cardio-Oncology*, [s.l.], v. 10, n. 13, p. 1-10, 2024. DOI: 10.1186/s40959-024-00209-1.

FOULKES, Stephen J.; HOWDEN, Erin J.; HAYKOWSKY, Mark J. et al. Exercise for the prevention of anthracycline-induced functional disability and cardiac dysfunction: the BREXIT study. *Circulation*, [S.l.], v. 147, n. 7, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062814>.

FRANCESCHI, C. et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 908:244–54. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x>.

GINZAC, A. et al. Treatment-induced cardiotoxicity in breast cancer: a review of the interest of practicing a physical activity. *Oncology*, v. 96, n. 5, p. 223-234, 2019. DOI: 10.1159/000499383.

GREENLEE, H. et al. Risk of Cardiovascular Disease in Women With and Without Breast Cancer: The Pathways Heart Study. *Journal of Clinical Oncology*, v. 40, n. 15, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01736>.

HAJJAR, Ludhmila Abrahão; et al. Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia – 2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 115, n. 5, p. 937-990, 2020. DOI: 10.36660/abc.20201006.

HERDY, Artur Haddad; CAIXETA, Ananda. Classificação Nacional da Aptidão Cardiorrespiratória pelo Consumo Máximo de Oxigênio. *Sociedade Brasileira de Cardiologia*, Florianópolis, SC, 2015.

HERRMANN, Joerg et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *European Heart Journal*, v. 43, n. 4, p. 280-299, 21 jan. 2022. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab674.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Dados e números sobre câncer de mama: relatório anual 2023. Rio de Janeiro: INCA, 2023. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/mama>>.

JACQUINOT, Quentin *et al.* **Cardiotoxicity is mitigated after a supervised exercise program in HER2-positive breast cancer undergoing adjuvant trastuzumab.** *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 9, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1000846>.

JONES, Lee W. *et al.* **Effect of exercise training on peak oxygen consumption in patients with cancer: a meta-analysis.** *The Oncologist*, v. 16, n. 1, p. 112–120, jan. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0197>.

JONES, L. W. *et al.* **Cardiopulmonary Function and Age-Related Decline Across the Breast Cancer Survivorship Continuum.** *Journal of Clinical Oncology*, v. 30, n. 20, p. 2530–2537, 21 maio 2012. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.9014.

KANG, D.-W. *et al.* Exercise cardio-oncology: exercise as a potential therapeutic modality in the management of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 8, p. 805735, 2022. DOI: 10.3389/fcvm.2021.805735.

KERRIGAN, Dennis J. *et al.* **Cardiac rehabilitation improves fitness in patients with subclinical markers of cardiotoxicity while receiving chemotherapy: a randomized controlled study.** *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, [S.l.], 2022. DOI: 10.1097/HCR.0000000000000719.

KHOURI, Michel G. *et al.* Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation*, v. 126, n. 23, p. 2749–2763, 2012. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.100560.

KIRKHAM, Amy A.; DAVIS, Margot K. Exercise prevention of cardiovascular disease in breast cancer survivors. *Journal of Oncology*, v. 2015, p. 917606, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2015/917606>.

LEVIS, Bennett E.; BINKLEY, Phillip P.; SHAPIRO, Charles. Cardiotoxic effects of anthracycline-based therapy: what is the evidence and what are the potential harms? *The Lancet Oncology*, v. 18, n. 4, p. 445–456, 2017. Disponível em: 10.1016/S1470-2045(17)30535-1

LIN, Xiaocheng *et al.* Effects of exercise training on cardiorespiratory fitness and biomarkers of cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Heart Association*, v. 4, n. 7, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002014>.

LYON, Alexander R. *et al.* **2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC).** *European Heart Journal*, v. 43, n. 41, p. 4229–4361, 1 nov. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>.

LYON, Alexander R. *et al.* Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society.

European Journal of Heart Failure, v. 22, n. 11, p. 1945-1960, nov. 2020. DOI: 10.1002/ejhf.1920.

MA, Zhijun. **Effect of anthracycline combined with aerobic exercise on the treatment of breast cancer.** *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 31, n. 3 (Special), p. 1125–1129, maio 2018.

MAGINADOR, Guilherme *et al.* Aerobic Exercise-Induced Changes in Cardiorespiratory Fitness in Breast Cancer Patients Receiving Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*, v. 12, n. 8, p. 2240, 11 ago. 2020. DOI: 10.3390/cancers12082240.

McDONAGH, T. A. *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*, v. 24, n. 1, p. 4-131, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ejhf.2333>.

MEHTA, Laxmi S. *et al.* **Cardiovascular disease and breast cancer: where these entities intersect: a scientific statement from the American Heart Association.** *Circulation*, v. 137, n. 8, p. e30–e66, 2018. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000556.

MICHALSKI, Meghan *et al.* Validity of Estimated Cardiorespiratory Fitness in Patients With Primary Breast Cancer. *JACC: CardioOncology*, v. 4, n. 2, p. 210-219, 21 jun. 2022. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.05.003.

MICHEL, Lars *et al.* Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*, v. 22, n. 2, p. 350-361, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ejhf.1631>.

MILLER, Amy Leigh *et al.* Left ventricular ejection fraction assessment among patients with acute myocardial infarction and its association with hospital quality of care and evidence-based therapy use. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, v. 5, n. 5, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.112.965012>.

MURTAGH, G. *et al.* **Circulating cardiovascular biomarkers in cancer therapeutics-related cardiotoxicity: review of critical challenges, solutions, and future directions.** *Journal of the American Heart Association*, v. 12, 2023. DOI: 10.1161/JAHA.123.029574.

PAI, Vinita B.; NAHATA, Milap C. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Safety*, v. 22, n. 4, p. 263-302, 2012.

PEEL, A. B. *et al.* Cardiorespiratory fitness in breast cancer patients: a call for normative values. *Journal of the American Heart Association*, v. 3, n. 1, p. e000432, 2014. DOI: 10.1161/JAHA.113.000432.

PERRONE, Marco A. *et al.* Cardiac troponins: are there any differences between T and I? *Journal of Cardiovascular Medicine*, v. 22, n. 11, p. 797-805, nov. 2021. DOI: 10.2459/JCM.0000000000001155.

PLANA, Juan Carlos *et al.* Expert Consensus for Multimodal Imaging Assessment of Adult Patients During and After Cancer Therapy: A Report of the American Society of Echocardiography and the *European Association of Cardiovascular Imaging*. *Journal of the American Society of Echocardiography*, Vol. 27, no. 9, p. 911-939, September 2014.

PUDIL, Radek *et al.* Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*, v. 22, n. 11, p. 1966-1983, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ejhf.2017>

RAMIN, Cody *et al.* All-cause and cardiovascular disease mortality among breast cancer survivors in CLUE II, a long-standing community-based cohort. *J Natl Cancer Inst.*, v. 113, n. 2, p. 137-145, 2020. DOI: 10.1093/jnci/djaa096.

RORTH, Rasmus *et al.* **Comparison of BNP and NT-proBNP in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction.** *Circulation: Heart Failure*, v. 13, e006541, 2020. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006541.

SAWAYA, Heloisa *et al.* Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *The American Journal of Cardiology*, v. 107, n. 9, p. 1375-1380, 2011. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.01.006.

SAWAYA, Heloisa; SEBAG, Igal A.; PLANA, Juan Carlos; *et al.* Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, v. 5, n. 5, p. 596-603, 2012. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.973321.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA – SBOC; SOCIEDADE BRASILEIRA DE ATIVIDADE FÍSICA E SAÚDE – SBAFS. **Atividade física e câncer: recomendações para prevenção e controle.** São Paulo: SBOC, 2022.

TUCKER, Wesley J. *et al.* Meta-analysis of exercise training on left ventricular ejection fraction in heart failure with reduced ejection fraction: a 10-year update. *Progress in Cardiovascular Diseases*, v. 62, n. 2, p. 163-171, 2018. DOI: 10.1016/j.pcad.2018.08.006.

ZAGAMI, P. *et al.* Cardiotoxicity of agents used in patients with breast cancer. *JCO Oncology Practice*, v. 20, n. 1, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/OP.23.00494>.

ZAMORANO, Jose Luis *et al.* 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *European Heart Journal*, v. 37, p. 2768-2801, 2016. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211.