

AMANDA GONZALES RODRIGUES

**Efeito do treinamento físico em pacientes com disfunção cardíaca
relacionada à terapia do câncer**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutora em
Ciências.

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Roberto Kalil Filho

São Paulo

2023

AMANDA GONZALES RODRIGUES

**Efeito do treinamento físico em pacientes com disfunção cardíaca
relacionada à terapia do câncer**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutora em
Ciências.

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Roberto Kalil Filho

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Rodrigues, Amanda Gonzales
Efeito do treinamento físico em pacientes com
disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer /
Amanda Gonzales Rodrigues. -- São Paulo, 2023.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientador: Roberto Kalil Filho.

Descritores: 1.Cardiotoxicidade 2.Insuficiência
cardíaca 3.Exercício físico 4.Antineoplásicos
5.Quimioterapia 6.Neoplasia

USP/FM/DBD-051/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Dedico essa tese aos meus pais **Cleidinéia e Francisco**, a quem agradeço pelo esforço realizado para eu pudesse me tornar a médica e pessoa que sou hoje. Aos meus queridos irmãos **Rodrigo, Adele e Sarah** pelo carinho e parceria. Ao meu marido **Paulo André**, por estar ao meu lado durante toda essa jornada, ao meu filho **Daniel**, minha razão de viver e à **Deus**, causa primordial de todas as coisas.

AGRADECIMENTOS

Expresso minha especial gratidão a todos os **pacientes** envolvidos nesse estudo, que se empenharam para que pudéssemos juntos, retribuir à ciência o que ela tem nos proporcionado. Sem vocês esse trabalho não teria sido realizado.

Agradeço ao meu orientador, professor **Roberto Kalil Filho**, exemplo de que sucesso depende de muita dedicação e trabalho árduo, a honra de tê-lo como professor e confiança em todos esses anos trabalhando juntos.

Ao professor **Carlos Eduardo Negrão**, pelo empenho e motivação, que serviram como pilares de sustentação para a conclusão deste trabalho, pelo compartilhamento generoso de conhecimentos e esforços para que me tornasse uma pesquisadora. Uma honra poder aprender com você.

Ao doutor **Allan Robson Kluser Sales**, pelos valiosos ensinamentos e incontáveis horas dedicadas ao projeto, pelo apoio técnico e científico, pela disponibilidade de sempre. Por atender e responder minhas dúvidas mais simples, por me mostrar que podemos não chegar à perfeição, mas sempre dá pra melhorar um pouquinho mais o sinal do nervo.

À minha colega e amiga **Patrícia Alves de Oliveira**, pela incansável disposição em ajudar, pelos anos de parceria, pelos numerosos cafés e acima de tudo pela amizade construída e fortalecida dia após dia.

Ao professor **Edson Bonini** por me apresentar e me fazer amar a cardiologia, ao doutor **Dante Fanganiello Senra** por me ensinar os primeiros passos como cardiologista e ao professor **Mauricio Wajngarten** pelos anos de ensinamentos e parceria que me fizeram ser a cardiologista que sou.

Aos **colegas médicos, profissionais de educação física, pesquisadores e secretárias**, da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração, que de alguma maneira colaboraram para a conclusão deste trabalho.

A equipe da **Cardiologia do Exercício do Hospital Sírio-Libanês**, pelo apoio e motivação enquanto eu preparava minha dissertação.

Ao **Instituto do Coração (HC-FMUSP)** pela estrutura física e acadêmica que desde 2005 permite meu desenvolvimento na área assistencial e de ensino/pesquisa.

Ao **Centro de Cardiologia e Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Sírio-Libanês** por entenderem que sem ciência não há evolução e permitirem que esse projeto fosse realizado e à coordenadora **Roberta Saretta**, pelo apoio e incentivo de sempre.

A **FAPESP** pelo apoio financeiro que permitiu o desenvolvimento deste projeto.

"Você não pode esperar construir um mundo melhor sem melhorar os indivíduos. Para esse fim, cada um de nós deve trabalhar para o seu próprio aperfeiçoamento e, ao mesmo tempo, compartilhar uma responsabilidade geral por toda a humanidade."

Marie Curie

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS.....	16
2.1. Objetivo Primário.....	16
2.2. Objetivo Secundário.....	16
3. MÉTODOS	18
3.1. Desenho do Estudo.....	18
3.2. Amostra.....	18
3.3. Cálculo Amostral	19
3.4. Medidas e Procedimentos	20
3.5. Protocolo Experimental das Manobras Fisiológicas	27
3.6. Protocolo de Treinamento Físico	30
3.7. Análise Estatística	31
4. RESULTADOS	33
4.1. Características basais	33
4.2. Efeitos do Treinamento Físico	37

5. DISCUSSÃO	51
6. CONCLUSÕES	60
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Fisiopatologia da cardiotoxicidade	5
Figura 2.	Planejamento experimental	19
Figura 3.	Técnica para avaliação da atividade nervosa simpática muscular	23
Figura 4.	Técnica para avaliação do fluxo sanguíneo muscular	24
Figura 5.	Técnica para avaliação hemodinâmica	25
Figura 6.	Técnica de biópsia muscular	26
Figura 7.	Avaliação da resposta ao estresse mental	29
Figura 8.	Avaliação do controle mecanorreflexo muscular	29
Figura 9.	Avaliação do controle metaborreflexo muscular	30
Figura 10.	Treinamento físico com aferição da frequência cardíaca e pressão arterial.	31
Figura 11.	Capacidade física pré e pós-treinamento	39
Figura 12.	Qualidade de vida pré e pós-treinamento	39
Figura 13.	Atividade nervosa simpática muscular pré e pós-treinamento	42
Figura 14.	MicroRNAs identificados na análise da musculatura esquelética	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características físicas, clínicas e laboratoriais em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer.....	34
Tabela 2. Função cardíaca, capacidade física, qualidade de vida e parâmetros hemodinâmicos em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer.....	36
Tabela 3. Parâmetros neurovasculares em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer.	37
Tabela 4. Efeito do treinamento físico na qualidade de vida e na capacidade física em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer	38
Tabela 5. Efeito do treinamento físico nos parâmetros hemodinâmicos e na função cardíaca em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer.....	40
Tabela 6. Efeito do treinamento físico no controle neurovascular em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer	41
Tabela 7. Efeito do treinamento físico nos parâmetros hemodinâmicos e neurovasculares durante o estresse mental em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer.....	43
Tabela 8. Efeito do treinamento físico nas respostas hemodinâmicas e neurovasculares durante a estimulação dos mecanorreceptores em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer.....	44
Tabela 9. Efeito do treinamento físico nas respostas hemodinâmicas e neurovasculares durante o exercício e após o exercício com oclusão circulatória para estimulação dos metaborreceptores, em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer.....	46

Tabela 10. Expressão de microRNAs no músculo esquelético em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer submetidos a treinamento físico.....**48**

RESUMO

Rodrigues Amanda G: Efeito do treinamento físico em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução. Apesar dos avanços no tratamento do câncer, certos medicamentos aumentam a susceptibilidade para a doença cardiovascular. A disfunção ventricular é, sem dúvida, a alteração no sistema cardiovascular que mais preocupa. Evidências mostram que o treinamento físico diminui significativamente a atividade nervosa simpática, aumenta a capacidade física e melhora a qualidade de vida em paciente com insuficiência cardíaca de diferentes etiologias. Contudo, não é conhecido se esses benefícios também ocorrem no paciente com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer. O objetivo do estudo é avaliar os efeitos do treinamento físico na atividade nervosa simpática muscular e nos seus mecanismos de controle, na função cardíaca, na musculatura esquelética, na capacidade física e, por fim, na qualidade de vida, em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer. **Métodos.** Vinte e nove pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (<50%), relacionada à terapia do câncer, foram aleatoriamente randomizados para o grupo treinado (T, n=14) e grupo não treinado (NT, n=15). A atividade nervosa simpática muscular foi avaliada diretamente pela técnica de microneurografia e o fluxo sanguíneo muscular pela técnica pletismografia de oclusão venosa. Os parâmetros hemodinâmicos foram avaliados de forma não invasiva batimento a batimento. A capacidade física foi avaliada pelo teste cardiopulmonar e a qualidade de vida pelo questionário *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*. A função cardíaca foi avaliada pelo ecodopplercardiograma. Para

análises da expressão dos microRNAs na musculatura esquelética foi realizada a biópsia do músculo vastolateral. O treinamento físico supervisionado teve duração de quatro meses, com 3 sessões semanais, numa intensidade variando entre o limiar anaeróbio e 10% do ponto de compensação respiratória. O teste de estresse mental foi conduzido pela aplicação do *Stroop Word Color Test*. O controle mecanorreflexo muscular foi avaliado pelo exercício passivo do membro inferior não dominante e o controle metaborreflexo pela oclusão circulatória após exercício isométrico no membro inferior não dominante.

Resultados. Nove pacientes do grupo T e 11 do grupo NT concluíram o estudo. A capacidade física, a carga de trabalho e a qualidade de vida melhoraram significativamente no grupo T, o que não ocorreu no grupo NT. A atividade nervosa simpática muscular diminuiu significativamente no grupo T, o que não aconteceu no grupo NT. O fluxo sanguíneo e a condutância vascular muscular não foram alteradas pelo treinamento físico. O treinamento físico aumentou significativamente as respostas de fluxo sanguíneo muscular durante ativação dos mecanorreceptores, o que sugere uma melhora na função endotelial. Foram identificados 20 microRNAs com expressão alterada no músculo esquelético. Dentre esses, 12 foram expressos diferentemente no músculo esquelético dos pacientes do grupo T, sendo 8 com diminuição e 4 com aumento da expressão. **Conclusão.** O treinamento físico diminui atividade nervosa simpática muscular e altera o microambiente celular na musculatura esquelética, em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer. Essas respostas parecem contribuir para a melhora na capacidade física e qualidade de vida desses pacientes. Finalmente, o treinamento físico é seguro e recomendável ao paciente com insuficiência cardíaca relacionada à terapia do câncer.

Descritores: 1. Cardiotoxicidade, 2. Insuficiência cardíaca, 3. Exercício físico, 4. Antineoplásicos, 5. Quimioterapia, 6. Neoplasia

ABSTRACT

Rodrigues Amanda G: Effect of physical training in cancer therapy-related cardiac dysfunction. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introduction. Despite advances in cancer treatment, certain drugs increase susceptibility to cardiovascular disease. Ventricular dysfunction is, undoubtedly, the alteration in the cardiovascular system that is of most concern. Evidence shows that physical training significantly decreases sympathetic nerve activity, increases physical capacity and improves quality of life in patients with heart failure of different etiologies. However, whether these benefits also occur in the patient with cardiac dysfunction related to cancer therapy is unknown. The aim of the study is to evaluate the effects of physical training on muscle sympathetic nerve activity its control mechanisms, on cardiac function, skeletal muscle, physical capacity and, finally, on quality of life, in patients with cardiac dysfunction related to cancer therapy. **Methods.** Twenty-nine patients with heart failure with reduced ejection fraction (<50%) related to cancer therapy were randomly randomized to trained (T, n=14) and untrained (NT, n=15) groups. Muscle sympathetic nerve activity was directly evaluated using the microneurography technique and muscle blood flow using the venous occlusion plethysmography technique. Hemodynamic parameters were assessed non-invasively on a beat-by-beat basis. Physical capacity was assessed by the cardiopulmonary exercise testing, and quality of life using the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. Cardiac function was assessed by doppler echocardiography. For analyzes of the expression of microRNAs in the skeletal muscle, a biopsy of the vastus lateralis muscle was performed. Supervised physical training lasted four months, with 3 weekly sessions, at an intensity varying between the anaerobic

threshold and 10% below the respiratory compensation point. The mental stress test was conducted by applying the Stroop Word Color Test. Muscle mechanoreflex control was assessed by passive exercise of the non-dominant lower limb and metaboreflex control by circulatory occlusion after isometric exercise in the non-dominant lower limb. **Results.** Nine patients in the T group and 11 in the NT group completed the study. Physical capacity, workload and quality of life improved significantly in the T group, which did not occur in the NT group. Muscle sympathetic nerve activity significantly decreased in the T group, which was not observed in the NT group. Blood flow and muscular vascular conductance were not altered by physical training. Physical training significantly increased muscle blood flow responses during mechanoreceptor activation, suggesting an improvement in endothelial function. We identified 20 microRNAs with altered expression in skeletal muscle. Among these, 12 were expressed differently in the skeletal muscle of patients in the T group, 8 with a decrease and 4 with an increase in expression. **Conclusion.** Exercise training decreases muscle sympathetic nerve activity and changes the cellular microenvironment in skeletal muscle in patients with cardiac dysfunction related to cancer therapy. These responses seem to contribute to the improvement in the physical capacity and quality of life in these patients. Finally, physical training is safe and recommended for patients with cardiac dysfunction related to cancer therapy.

Key words: 1. Cardiotoxicity, 2. Heart failure, 3. Physical exercise, 4. Antineoplastic Agents, 5. Chemotherapy, 6. Cancer

INTRODUÇÃO

.

1. Introdução

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo. Dados do Global Cancer Observatory mostram que em 2020 ocorreram cerca de 19 milhões de novos casos e quase 10 milhões de mortes por câncer e a expectativa é que até 2040 haja um aumento de 47% da mortalidade¹.

Apesar dessa estimativa, dados do *Câncer Statistics 2021* mostram que as taxas de mortalidade por câncer diminuíram². A melhora do prognóstico e sobrevida dos pacientes com câncer têm ocorrido pela melhora das triagens, métodos diagnósticos e, sobretudo, pelo desenvolvimento de novas terapias para o tratamento. No entanto, esse avanço levou também ao reconhecimento dos efeitos tardios associados ao tratamento oncológico.

O paciente oncológico tornou-se um portador de uma doença crônica sujeito a alterações fisiológicas decorrentes do tratamento, como o uso de quimioterapia³. Dentre os efeitos adversos, as complicações mais frequentes são a perda de massa e de função muscular e alterações cardiovasculares^{4,5}. A toxicidade cardiovascular relacionada à terapia do câncer, sobretudo a provocada pelos quimioterápicos, resulta em efeitos adversos que comprometem significativamente a capacidade funcional e a qualidade de vida⁶, com impacto na mortalidade, independentemente do prognóstico oncológico. Sem dúvida, a disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer, está entre as mais graves consequências do tratamento sistêmico do câncer⁷.

Portanto, a busca por tratamentos para a agressão cardíaca causada pelo tratamento do câncer representa um grande desafio.

Definição de Toxicidade Cardiovascular Relacionada à Terapia do Câncer

Diferentes definições de toxicidade cardiovascular relacionadas à terapia do câncer têm sido descritas na literatura. As definições são baseadas nos efeitos adversos cardiovasculares mais comuns encontrados durante a terapia oncológica, tais como miocardites, hipertensão arterial, arritmias e prolongamento do intervalo QT, toxicidades vasculares e disfunção cardíaca/insuficiência cardíaca⁸.

A disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer pode se manifestar por meio de insuficiência cardíaca (IC) assintomática, com alterações na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), no *strain longitudinal global* (SLG) e/ou em biomarcadores, ou de maneira sintomática, numa forma leve, moderada ou grave⁹. A presença de sintomas de IC, mesmo que leves, estão associadas a pior prognóstico, com maior risco de hospitalização e morte¹⁰.

A disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer assintomática geralmente é identificada por alterações da FEVE ou ainda mais precocemente por alterações do SLG. Uma redução na FEVE < 50% ou declínio $\geq 10\%$ dos valores basais, têm sido aceitos como critérios em alguns consensos¹¹. Alterações na deformação longitudinal global também podem detectar a presença de disfunção miocárdica, antes mesmo de mudanças significativas na FEVE ou aparecimento de sintomas¹². Uma redução no SLG >15% em relação ao basal, sobretudo na ausência de alterações da FEVE, tem sido sugerida como um marcador de disfunção miocárdica subclínica. Alterações nos biomarcadores, tais como, peptídeo natriurético cerebral (BNP) e troponina, também podem ser utilizados em conjunto com os dados do SLG, para detecção precoce de cardiotoxicidade, especialmente em pacientes submetidos a regimes baseados em antraciclina¹³.

Entre os fatores que aumentam o risco de desenvolvimento de toxicidade cardiovascular relacionada à terapia do câncer, estão, a presença de doença

cardiovascular prévia, o tipo, a dose e a duração do tratamento oncológico. Alguns tratamentos, como a quimioterapia baseada em antraciclinas e a radioterapia, apresentam um potencial cardiotoxicidade tardia maior⁹.

As antraciclinas estão entre os quimioterápicos mais utilizados no tratamento do câncer, sendo eficaz para diversos tipos, principalmente mama e linfoma. Também são os quimioterápicos mais comumente associados à disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer, aguda ou tardia¹⁴. A incidência da cardiotoxicidade por antraciclina que resulta em disfunção ventricular aumenta conforme a dose utilizada, variando de 3–5% com doses de 400 mg/m² e 18–48% com doses de 700 mg/m²¹⁵. Em estudo envolvendo 2.625 pacientes submetidos à quimioterapia à base de antraciclinas, a incidência de disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer foi de 9%, sendo que em 98% dos casos a disfunção apareceu em até 12 meses¹⁶.

Outros quimioterápicos, tais como, mitoxantrona, ciclofosfamida, trastuzumabe ifosfamida e tretionida, também estão associados ao desenvolvimento de disfunção miocárdica¹⁷.

É importante entender que os efeitos cardiotoxicos de alguns quimioterápicos são cumulativos. Contudo, outros fatores relacionados à velocidade de infusão, associação com outros quimioterápicos, principalmente o trastuzumabe¹⁸, presença de múltiplos fatores de risco cardiovasculares como tabagismo, obesidade, hipertensão arterial, diabetes, antes ou após o tratamento, idade, disfunção ventricular prévia ou história de infarto, valvopatia prévia, altas doses de radioterapia (≥ 30 Gy) ou radioterapia mediastinal (principalmente hemitórax esquerdo) e susceptibilidade genética, também estão associados a um aumento do risco de desenvolver alteração cardíaca¹⁹.

A radioterapia é um tratamento eficaz muito usado no tratamento do câncer, porém o seu uso está associado ao desenvolvimento de cardiopatias. Doença do pericárdio, valvulopatias, doença arterial coronariana e cardiomiopatias têm sido descritas em sobreviventes de câncer tratados com radioterapia. A prevalência de cardiomiopatia induzida por radiação é estimada em mais de 10% dos pacientes²⁰. A fibrose, secundária ao tratamento radioterápico, resulta principalmente em cardiomiopatia restritiva com disfunção diastólica. Um estudo mostrou que na ausência de quimioterapia baseada em antraciclina, a radioterapia não está associada a aumento do risco de disfunção sistólica ou IC^{21, 22}.

Fisiopatologia da Cardiotoxicidade

Para entender de que maneira o tratamento do câncer, sobretudo a quimioterapia, atua levando à disfunção cardíaca é preciso lembrar que todo o material genético dos organismos celulares está contido no ácido desoxirribonucleico (DNA), que anatomicamente é formado por uma fita com dupla hélice unidas por histonas, o que torna essa fita compacta e segura dentro do núcleo. Essas fitas se separam quando há necessidade de acesso às informações presentes nas hélices de DNA durante alguns processos celulares. Essa separação resulta em supertorções na molécula, que podem induzir à quebra das fitas de DNA. As topoisomerasas, por sua vez, são enzimas responsáveis por diminuir a tensão causada por essas supertorções e, portanto, fundamentais em diversos processos celulares. As topoisomerasas podem ser classificadas em I e II e em subfamílias ou isoformas α e β , com diferentes mecanismos de ação celular. As topoisomerasas II são importantes para a reparação de alterações topológicas do DNA, associadas com a replicação²³. Ainda não se sabe exatamente quais são os mecanismos pelos quais os quimioterápicos (antraciclinas) agem nos

cardiomiócitos. Contudo, a base molecular da alteração cardíaca parece ser o aumento de espécies reativas de oxigênio (ERO), alterações no metabolismo do ferro e na homeostase mitocondrial Ca^{2+} , associadas à atividade anti topoisomerasas II- β e II- α ²⁴ (Figura 1).

Mais recentemente, outros mecanismos foram associados ao desenvolvimento da cardiomiopatia por antraciclina. As células progenitoras endoteliais são particularmente sensíveis à doxorrubicina. Estudo sugere que a ação da droga nas células progenitoras endoteliais aumentam o risco de cardiotoxicidade²⁵. Sabe-se que o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e o seu receptor 2 (VEGFR) desempenham um papel importante na angiogênese e são altamente expressos nas células endoteliais. Assim como a doxorrubicina pode levar à inibição da síntese de proteínas e à regulação negativa (*downregulation*) da VEGFR2, outras drogas como os anticorpos monoclonais também estão associadas à disfunção ventricular por inibição do VEGF^{26,27,28}.

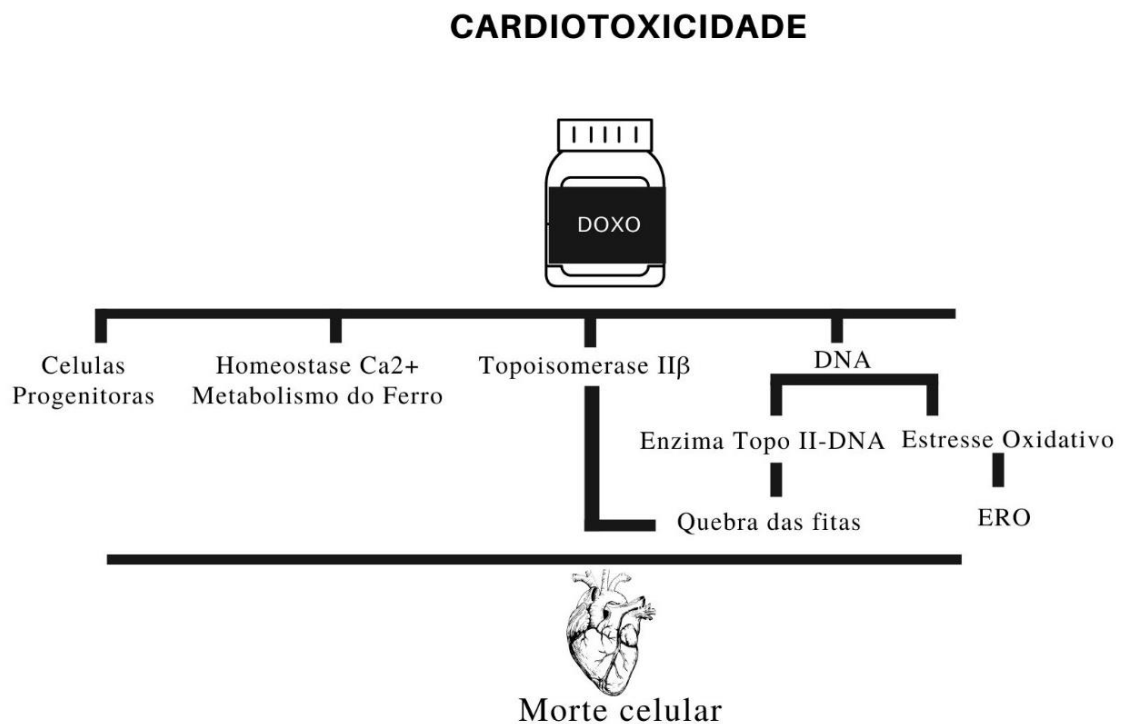


Figura 1. Fisiopatologia da cardiotoxicidade.

Função Autonômica na Insuficiência Cardíaca

O sistema nervoso autonômico (simpático e parassimpático) são sistemas antagonísticos que trabalham de forma a manter a homeostase do organismo. Este conceito é conhecido desde 1939, quando foi descrito por Walter Cannon²⁹. No sistema cardiovascular o sistema nervoso autonômico pode ser dividido em componentes intrínsecos e extrínsecos. O sistema intrínseco é constituído por fibras autonômicas que entram no saco pericárdico e fazem sinapses com numerosos gânglios cardíacos distribuídos pelo coração, como no nó sinusal, nó átrio-ventricular e na junção veia pulmonar-átrio esquerdo, além de vasos sanguíneos cardíacos ao redor da raiz aórtica. O sistema extrínseco, por sua vez, é composto por fibras simpáticas e parassimpáticas que medeiam conexões entre o coração e o sistema nervoso. Desse modo o sistema nervoso é capaz de influenciar reflexamente, por meio de neurotransmissores, a frequência cardíaca, a resistência vascular periférica e o débito cardíaco. Os sistemas simpático e parassimpático são modulados por quatro arcos reflexos: reflexo simpato-inibitório (barorreflexo arterial), simpato-excitatório (quimiorreflexo central e periférico), reflexo cardiopulmonar (barorreflexo cardiopulmonar) e ergorreflexo (mecanorreflexo e metaborreflexo) musculares^{30,31,32}.

O controle barorreflexo arterial atua por meio de barorreceptores localizados nas carótidas e aorta, ajustando a pressão arterial durante um estímulo químico e/ou mecânico. Os quimiorreflexos (central e periférico) são responsáveis pela regulação das respostas ventilatórias às mudanças nos níveis de oxigênio e dióxido de carbono arteriais. Sendo um mecanismo simpato-excitatório, sua ativação resulta em aumento da ventilação pulmonar (volume-minuto), frequência cardíaca, pressão arterial e atividade nervosa simpática. Os receptores cardiopulmonares, por sua vez, localizam-se nos grandes vasos arteriais do tórax e pescoço, principalmente na bifurcação das carótidas e

na aorta. São ainda identificados conjuntos de receptores aferentes cardíacos vagais não mielinizados nas câmaras cardíacas, sensíveis à distensão, aferentes cardíacos vagais mielinizados nos átrios e junção com as grandes veias, que respondem à mudança da frequência cardíaca e volemia, e aferentes espinhais, constituídos por fibras mielinizadas e não mielinizadas que são ativados por estímulos mecânicos ou químicos aplicados diretamente no epicárdio. Há também os controles aferentes musculares caracterizados por fibras do tipo III e IV, também conhecidos por ergorreceptores (mecano e metaborreceptores) musculares, que ao serem ativados por mudança no tônus e no metabolismo muscular, respectivamente, modulam a atividade nervosa simpática^{31,32}.

A IC é uma síndrome clínica complexa de caráter sistêmico, caracterizada pela incapacidade do coração em suprir adequadamente as demandas metabólicas dos tecidos. O baixo débito cardíaco, secundário à disfunção ventricular, resulta em um desbalanço autonômico, com redução dos reflexos simpato-inibitórios, como o controle barorreflexo arterial e o controle barorreflexo cardiopulmonar, e aumento dos reflexos simpato-excitatórios, incluindo o controle quimiorreflexo. O controle ergorreflexo também está alterado em pacientes com IC. Estudos mostram que o controle mecanorreflexo muscular está hipersensibilizado na IC³³. A consequência dessas alterações autonômicas é um aumento no sistema nervoso simpático, o que a longo prazo resulta em vasoconstrição periférica, ativação do sistema renina-angiotensina e baixo fluxo sanguíneo muscular³⁴. Uma inadequada perfusão tecidual resultante do baixo débito crônico e um baixo fluxo sanguíneo muscular podem explicar, em parte, a origem da miopatia esquelética e, sobretudo, a intolerância ao esforço físico na IC.

A hiperativação simpática na IC está presente mesmo em fases mais precoces da síndrome³⁵ e estudos mostram associação da atividade nervosa simpática com o prognóstico do paciente^{36,37}. Estudos mostram que a atividade nervosa simpática

muscular (ANSM) em frequência por minuto é em geral de 20 a 27 disparos/minutos em controles saudáveis^{38,39,40}. Em pacientes com IC, anteriormente a inclusão do beta-bloqueadores como terapia chave, a ANSM era em torno de 45 disparos/min⁴¹. Com a introdução de beta-bloqueadores, a ANSM foi significativamente reduzida. Num elegante estudo desenvolvido por De Matos L. e colaboradores, ficou evidenciado que pacientes com IC tratados por 6 meses com carvedilol apresentavam uma média de 32 disparos/min⁴². A ANSM tem direta associação com a classe funcional. Um estudo publicado por Munhoz RT e colaboradores mostrou que o número de disparos espontâneos de ANSM por minuto, em pacientes com IC, em classe funcional II (*NYHA*) variou de 26 a 58, com média de 38 disparos. Nos pacientes em classe funcional IV, a ANSM era em média de 49 disparos/min (30 e 76)⁴³.

Existem diferentes maneiras de avaliar a atividade nervosa simpática, como a medida das catecolaminas a variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial e a técnica da microneurografia. Na prática clínica, a medida da concentração plasmática de noradrenalina (catecolaminas) sem dúvida é a mais utilizada. A microneurografia foi descrita em humanos por Valbo AB e colaboradores em 1968, e desde então vem sendo usada como uma medida direta de atividade nervosa simpática. Essa técnica é segura, eficaz e muito útil para avaliar a atividade nervosa simpática em humanos^{44,45}.

Função Autonômica no Câncer

Diferente da IC por outras etiologias onde a ativação simpática e suas consequências já estão bastante elucidadas, as consequências da terapia do câncer no sistema nervoso autônomo ainda são muito pouco conhecidas. Dos poucos estudos a

respeito desse assunto, alguns investigadores descreveram algum grau de desregulação parassimpática em pacientes com câncer⁴⁶.

O tratamento do câncer pode contribuir para a desregulação autonômica de diversas maneiras. Um estudo sugere que a piora da função autonômica pode estar associada às alterações no estilo de vida, comuns no paciente com câncer. Distúrbios do sono, ganho de peso, estresse e redução da capacidade cardiorrespiratória têm sido descritos nesses pacientes⁴⁷. Outros estudos sugerem que a disfunção autonômica possa ocorrer pela presença de lesão direta em diferentes componentes do sistema nervoso autônomo, secundária à invasão e à compressão direta do tumor ou ainda como consequência do tratamento do câncer como cirurgias, radioterapia e quimioterapia⁴⁸. Já foi descrito que existe um aumento significativo da atividade nervosa simpática em pacientes com câncer avançado, sugerindo uma possível associação entre a disfunção autonômica e a gravidade da doença⁴⁹. Outro mecanismo que poderia explicar a disfunção autonômica em pacientes com câncer seria o estado pró-inflamatório, sem necessariamente haver dano intrínseco no nervo. Sabe-se que o excesso de citocinas pró-inflamatórias diminui a atividade vagal, tanto o tratamento quimioterápico, quanto o tratamento por radiação, estão associados a um estado pró-inflamatório que pode alterar o equilíbrio simpato-vagal, promovendo um aumento da resposta simpática. Nesse mesmo estudo, Thayer JF e colaboradores mostraram que o aumento da frequência cardíaca em repouso e a redução da variabilidade da frequência cardíaca estavam associados a níveis alterados de proteína C reativa e leucocitose⁵⁰.

Embora seja conhecido que o sistema nervoso simpático pode ser influenciado pela toxicidade, pouco se sabe sobre como as terapias antitumorais atuam causando disfunção autonômica. Estudo em pacientes que receberam antraciclinas demonstrou redução na variabilidade da frequência cardíaca e altos níveis circulantes de

norepinefrina, antes mesmo da presença de disfunção ventricular esquerda⁵¹. Outro estudo avaliou a função autonômica em mulheres com câncer de mama, sem disfunção ventricular e assintomáticas tratadas com radioterapia e altas doses de quimioterápicos. A variabilidade da frequência cardíaca foi anormal em 85% das pacientes, principalmente sobre os índices parassimpáticos. Esses autores concluíram que a variabilidade da frequência cardíaca pode ser um sinal precoce de disfunção diastólica e um precursor de desenvolvimento de disfunção sistólica⁵². Esses achados sugerem que a toxicidade produzida pela antraciclina não está restrita apenas às alterações nos cardiomiócitos e suportam a hipótese de que a regulação autonômica cardíaca está alterada em pacientes submetidos à terapia com antraciclina, podendo ser detectada mesmo antes do início da disfunção ventricular.

Sales ARK e colaboradores avaliaram a ANSM durante uma única sessão de quimioterapia baseada em doxorubicina e ciclofosfamida. Esses autores verificaram que essas drogas agudamente provocam aumento significativo da ANSM, além de redução do fluxo sanguíneo muscular. Nesse estudo, os pacientes apresentavam níveis normais de função ventricular⁵³.

Alterações Histológicas e Metabólicas no Músculo Esquelético na Insuficiência Cardíaca

A hiperativação simpática e conseqüente redução do fluxo sanguíneo muscular na IC estão associadas com o aumento de inflamação e atrofia das fibras musculares, o que resulta em intolerância ao esforço físico. Análises de biopsias musculares em pacientes com IC mostram uma redução na área de secção transversal da musculatura dos membros inferiores quando comparada à de indivíduos saudáveis. Além disso, o tipo de fibra predominante muda na IC, o que pode ser observado pela presença marcante de

fibras glicolíticas (IIB de contração rápida) em detrimento das fibras oxidativas (tipo I de contração lenta)^{54,55}. Outros mecanismos como o aumento das espécies reativas de oxigênio, o metabolismo alterado do Ca^{2+} , a disfunção endotelial, a diminuição do volume mitocondrial e a diminuição da capacidade oxidativa muscular contribuem para a miopatia esquelética na IC^{56,57,58}. Nós não podemos deixar de considerar também o descondicionamento físico como um elemento de explicação para a miopatia esquelética. Em conjunto, estas respostas explicam, em grande parte, a redução da capacidade física no paciente com IC.

O exercício físico praticado de forma programada, por sua vez, pode melhorar significativamente a miopatia esquelética em pacientes com IC⁵⁹. O aumento de fluxo sanguíneo periférico provocado pelo exercício diminui a resposta inflamatória sistêmica, o estresse oxidativo e a atividade do sistema ubiquitina-proteassoma, a qual é responsável pela degradação de proteínas musculares⁶⁰. O resultado de todas essas modificações é a melhora da miopatia esquelética, a principal responsável pela intolerância aos esforços em pacientes com IC.

Evidências acumuladas mostram a importância dos microRNAs como reguladores da atrofia muscular na caquexia, na sarcopenia e na diferenciação muscular⁶¹. Mais recentemente os microRNAs têm se mostrado úteis também na avaliação diagnóstica e prognóstica da IC⁶². MicroRNAs são pequenos RNAs não codificantes que regulam a expressão gênica. Alteração na expressão dos microRNAs 1 e 133a são associadas a diferentes ações na miogênese, resultando em miopatia esquelética na IC crônica. Antunes-Correa L.M. mostrou que 4 meses de exercício físico resulta em aumento significativo na expressão do microRNA-1, mas não na expressão do microRNA-133a⁶³. O microRNA 1 tem um papel regulador importante na regeneração e proliferação do miócito esquelético.

Alterações Musculoesqueléticas no Câncer

A fadiga é descrita em mais de 75% dos pacientes com câncer, sobretudo naqueles tratados com quimioterapia⁶⁴. As causas da fadiga em pacientes com câncer são multifatoriais. Contudo, há consenso de que a sarcopenia- frequentemente encontrada em pacientes com câncer e que resulta de um balanço proteico e energético negativo associado à baixa ingestão de alimentos – contribui, sobremaneira, para a fadiga precoce em pacientes que sofrem de câncer.

Alguns microRNAs já foram associados à cardiotoxicidade baseada em antraciclinas⁶⁵. O microRNA-130a aumenta durante a quimioterapia adjuvante com epirrubicina/ciclofosfamida seguida de docetaxel mais trastuzumabe⁶⁶. Na IC causada por doxorubicina, a expressão do microRNA-24 é significativamente aumentada⁶⁷.

Apesar desses importantes achados ainda não se sabe quais microRNAs estão expressos na musculatura esquelética de pacientes com IC associada à terapia do câncer e, tampouco, se o exercício é capaz de modificar a expressão de microRNAs nesses pacientes.

Papel do Exercício Físico na Insuficiência Cardíaca e no Câncer

Evidências acumuladas nas últimas décadas mostram que o exercício físico melhora significativamente a capacidade funcional e a qualidade de vida do paciente com IC por diversas etiologias. Os benefícios do exercício físico estão associados à diminuição na atividade nervosa simpática e melhora no estado vasoconstritor^{68,69}.

Estudos também mostram que a melhora na função autonômica com o treinamento físico em pacientes com IC está associada à melhora do controle barorreflexo⁷⁰ e do controle ergorreflexo. Em relação a este último, o treinamento físico

umenta a sensibilidade metaborreflexa e atenua a hipersensibilidade mecanorreflexa muscular da ANSM⁷¹.

O exercício físico é capaz também de mitigar os efeitos colaterais da doxorrubicina no coração. Estudos em animais descrevem o benefício do exercício na função mitocondrial⁷² e na função cardíaca. Estudo publicado por Gomes-Santos IL mostrou que o exercício físico em animais, atenua os efeitos da doxorrubicina no coração, observado pela preservação do encurtamento circunferencial na análise do *strain* e da melhora na tolerância ao exercício⁷³. O exercício físico diminui o peso do coração e a espessura do cardiomiócito, em consequência da redução nuclear de calcineurina/fator nuclear de células T ativadas (NFAT) e da expressão e translocação do fator de transcrição GATA-4⁷⁴.

Independente do regime antineoplásico utilizado ou da presença de cardiotoxicidade, estudos mostram uma redução de 5 a 22% na capacidade física em pacientes com câncer⁷⁵. Um estudo com sobreviventes de câncer infantil também mostrou que doses cumulativas de antraciclina exercem impacto na capacidade de exercício, mesmo na ausência de disfunção sistólica⁷⁶.

Por outro lado, o treinamento físico melhora a capacidade funcional, a qualidade de vida^{5,77,78,79} e, possivelmente, a sobrevida⁸⁰ em pacientes com câncer. Courneya e colaboradores mostraram melhora significativa na aptidão física, na composição corporal e taxas de conclusão da quimioterapia em pacientes com câncer de mama, submetidos a treinamento físico aeróbio e resistido⁸¹. Outro estudo realizado em mulheres com câncer de mama submetidas à quimioterapia com antraciclina, mostrou que o exercício físico realizado de forma programada é capaz de reduzir a perda da capacidade funcional que ocorre naturalmente na doença. Os autores mostraram uma redução de 6% no VO₂ pico nos pacientes que realizaram treinamento físico, enquanto

nos pacientes com cuidados habituais, a queda foi de 18%⁸². Ainda em mulheres com câncer de mama submetidas à terapia adjuvante (quimioterapia, radioterapia ou terapia hormonal) observou-se que um mês de exercício é capaz de melhorar a capacidade funcional e de reverter a disfunção autonômica induzida pelo câncer⁸³. Em relação à resposta na função autonômica foi verificado que o exercício físico melhorou a regulação autonômica cardíaca, tanto durante quanto após o tratamento do câncer⁸⁴.

Embora estudos mostrem os benefícios do exercício mitigando os efeitos da terapia antineoplásica, faltam informações se o exercício físico melhora a função cardíaca, o controle neurovascular, a miopatia esquelética e a capacidade física em pacientes com cardiotoxicidade.

No presente estudo, nós investigamos os efeitos do treinamento físico na atividade nervosa simpática e nos seus mecanismos de controle, na função cardíaca, na musculatura esquelética, na capacidade física e, por fim, na qualidade de vida, em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida associada à terapia do câncer.

A nossa hipótese é a de que o treinamento físico diminui a atividade nervosa simpática em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer e que essa redução é decorrente da melhora da hipersensibilidade mecanorreflexa muscular e do aumento da sensibilidade do controle metaborreflexo muscular. Finalmente, o treinamento físico melhora a miopatia esquelética nesta população de pacientes.

OBJETIVOS

1. Objetivos

2.1 Objetivo Primário

Avaliar os efeitos do treinamento físico na atividade nervosa simpática e na capacidade física em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer.

2.2 Objetivos Secundários

Avaliar se o treinamento físico em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer:

- A. Melhora a função cardíaca;
- B. Melhora a resposta neurovascular e hemodinâmica durante o estresse mental;
- C. Melhora o controle mecano e metaborreflexo muscular da atividade nervosa simpática;
- D. Melhora a miopatia esquelética.

MÉTODOS

▪

2. Métodos

3.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um ensaio clínico controlado, randomizado, em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer.

3.2 Amostra

Foram selecionados pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer, com idade maior que 18 anos, de ambos os sexos, fração de ejeção do ventrículo esquerdo <50%, classe funcional I a III da *New York Heart Association (NYHA)*, clinicamente estáveis e em tratamento medicamentoso específico para a IC. Foram excluídos pacientes com doença arterial coronariana, doença cardíaca valvar moderada ou severa, sorologia positiva para Doença de Chagas, e limitações ortopédicas para a realização de exercício físico ou incapacidade para realizar treinamento supervisionado no número de sessões programadas. Os pacientes foram recrutados principalmente do ambulatório de cardio-oncologia do Instituto do Câncer de São Paulo e ambulatório privado da médica Marina Bond. Todos os pacientes incluídos no estudo foram matriculados no ambulatório de pesquisa da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo onde passaram por uma avaliação médica inicial com anamnese e exame físico, confirmando assim os critérios de inclusão. Após esclarecimento verbal sobre os procedimentos e riscos envolvidos nesse estudo, os pacientes foram solicitados a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os aspectos éticos foram preservados de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 de outubro de 1996 e a Declaração de Helsinque de 2013. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Sírio Libanês (HSL 2014-84),

pela Comissão Científica do Instituto do Coração (SDC COP 002/15/002) e Comissão Científica do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (NP 767/2015) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3.3 Cálculo Amostral

Para a realização do cálculo amostral adotou-se como referência o estudo de Roveda e colaboradores ⁴¹, tendo como desfecho a ANSM. Foi utilizado o programa *Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, versão 2.3* (Disponível em <http://www.openepi.com>). Considerou-se um intervalo de confiança de 95% (bidirecional), poder estatístico de 90% e diferença pré e pós-protocolo de treinamento físico de 60 ± 7 para 38 ± 7 disparos/100 batimentos cardíacos para a variável ANSM. A amostra calculada foi de seis pacientes. Considerando que, além da análise da ANSM frente ao treinamento físico, foi avaliada a resposta dessa variável num grupo que não foi submetido a nenhum treinamento, e considerando as possíveis perdas de pacientes ou desistências de participação na pesquisa ao longo do protocolo, foi proposta uma amostra de 10 indivíduos em cada grupo (Figura 2).

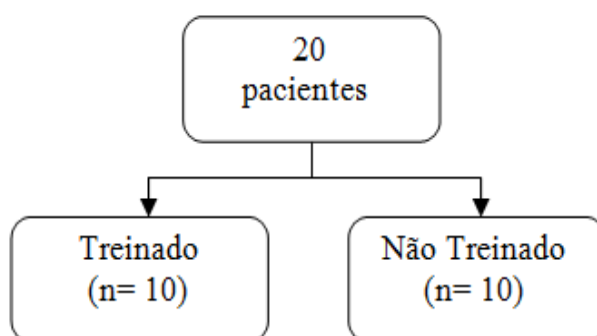


Figura 2. Planejamento experimental.

3.4 Medidas e Procedimentos

Avaliação da função cardíaca

Os pacientes foram submetidos a estudo ecocardiográfico unidimensional (modo-M), bidimensional (modo-B), com Doppler pulsado, contínuo e a cores e tecidual. Foram avaliados os seguintes índices ecocardiográficos: volumes atrial e ventricular esquerdo, índices de função sistólica e massa do ventrículo esquerdo, avaliação valvar para quantificação de insuficiência. As imagens bidimensionais do átrio esquerdo e do VE foram utilizadas para os cálculos dos volumes sistólicos e diastólicos finais biplanos, pelo método de Simpson biplano modificado⁸⁵.

O volume sistólico (volume diastólico final–volume sistólico final), débito cardíaco (volume sistólico X frequência cardíaca) e fração de ejeção [(volume sistólico / volume diastólico final) x 100%] do ventrículo esquerdo também foram calculados. As imagens para a avaliação do *strain* regional e global, *strain* (\mathcal{E}) e *strain rate* (SR) foram obtidas pelo eixo curto paraesternal da base (logo abaixo da válvula mitral) e do ápice (1-2cm acima da obliteração da cavidade do ventrículo esquerdo), bem como nas visões apicais 2,3 e 4 das câmaras cardíacas. Os vídeos foram obtidos para análise *offline* (Echopac; GE Healthcare, Oslo, Norway), específico software que rastreia marcadores acústicos naturais e estima o \mathcal{E} e SR em seis segmentos do ventrículo esquerdo para cada visão. Na visão do eixo curto, o ventrículo esquerdo foi dividido em segmentos septal, ântero-septal, inferior, posterior, anterior e lateral. Os dados radiais, circunferenciais e rotacionais desses segmentos foram calculados para fornecer dados globais de \mathcal{E} e SR, rotação (Rot) e taxa de rotação (RotR). A comparação da rotação basal e apical facilitou o cálculo da torção do ventrículo esquerdo. Na visão do eixo longo, o ventrículo esquerdo foi dividido em segmentos da parede septal basal, medial e apical, bem como

segmentos da parede lateral basal, medial e apical. Mais uma vez, esses parâmetros foram calculados para fornecer medidas globais de \mathcal{E} e SR longitudinais. Dados de SR foram registrados em sístole e início da diástole. A otimização de imagem bidimensional foi realizada, incluindo a manutenção da taxa de quadros entre 40 e 90 fps. As imagens obtidas foram armazenadas e analisadas *offline* por um único avaliador experiente no final do estudo.

Avaliação de biomarcadores

Amostras de sangue para as análises bioquímicas foram coletadas em jejum noturno, no laboratório de Análise Clínicas do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Foram avaliados peptídeo natriurético cerebral (BNP; pg/mL), proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-us; mg/L), e troponina I cardíaca (c-TnI; pg/mL).

Avaliação da capacidade física

A capacidade física foi avaliada pelo teste cardiopulmonar em cicloergômetro (Ergoline–Via Sprint 150 P), seguindo protocolo de rampa, com incrementos de 5,0 a 15 W/min, mantendo uma velocidade de 60 a 70 rotações por minuto até a exaustão⁸⁶. As respostas metabólicas e ventilatórias (SensorMedics–VmaxAnalyzer Assembly, Encore 29S) e o eletrocardiograma (Micromed–Cardio PC 13, com as doze derivações simultâneas), foram avaliados continuamente durante o teste. A frequência cardíaca foi registrada em repouso, ao final de cada minuto do esforço e final de cada minuto do período de recuperação. A pressão arterial foi verificada em repouso, a cada dois minutos durante o esforço e a cada dois minutos do período de recuperação. A capacidade física máxima foi determinada pelo consumo de oxigênio (VO_2) no

momento da exaustão, o que denominamos de consumo de oxigênio pico (VO_2 pico). Para determinação do limiar anaeróbio foi estabelecido o seguinte critério: menor valor de equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2), menor valor de pressão parcial de oxigênio no final da expiração ($PetO_2$) e perda da linearidade entre VO_2 e o VCO_2 . Em relação ao ponto de compensação respiratória foi utilizado o seguinte critério: menor valor de equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO_2) e valor máximo de pressão parcial de CO_2 no final da expiração ($PetCO_2$)⁸⁷.

Avaliação da qualidade de vida

A qualidade de vida foi avaliada pelo questionário de qualidade de vida na IC traduzido para a versão em português (*Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire- MLHFQ*), um instrumento especificamente aplicável para pacientes com IC⁸⁸. O questionário é constituído por 21 perguntas sobre possíveis impactos da IC na qualidade de vida, em três domínios, físicos, psicológicos (emocionais) e gerais, que envolvem os itens relacionados a considerações financeiras, efeitos colaterais de medicamentos e estilo de vida, nos últimos 30 dias. Utilizam-se escalas de respostas que variam de 0 a 5. O escore total (escore global) pode variar de 0 a 105, e quanto mais baixo melhor a qualidade de vida. Os pacientes responderam ao questionário isoladamente e sem interferência do pesquisador.

Avaliação da atividade nervosa simpática muscular

Para avaliação da ANSM foi utilizada a técnica direta de registro de multiunidade da via pós-ganglionar eferente, do fascículo nervoso muscular, no nervo fibular, imediatamente inferior à cabeça fibular⁸⁹. Foram implantados um microeletrodo no nervo fibular e um microeletrodo referência (Figura 3), com distância de 1-3 cm para

registro do nervo. Os eletrodos foram conectados a um pré-amplificador (ganho: 1.000). Foi utilizado um filtro passa-banda (700 a 2.000 Hz) para alimentação do sinal do nervo e também um discriminador de amplitude para armazenagem em osciloscópio e caixa de som. O neurograma filtrado foi alimentado por meio de um integrador para a obtenção da atividade neural média. A ANSM foi registrada continuamente durante todo o protocolo. Para efeito de análise do nervo foi utilizado critério de disparos por minuto e disparos por 100 batimentos, por um mesmo pesquisador⁹⁰.

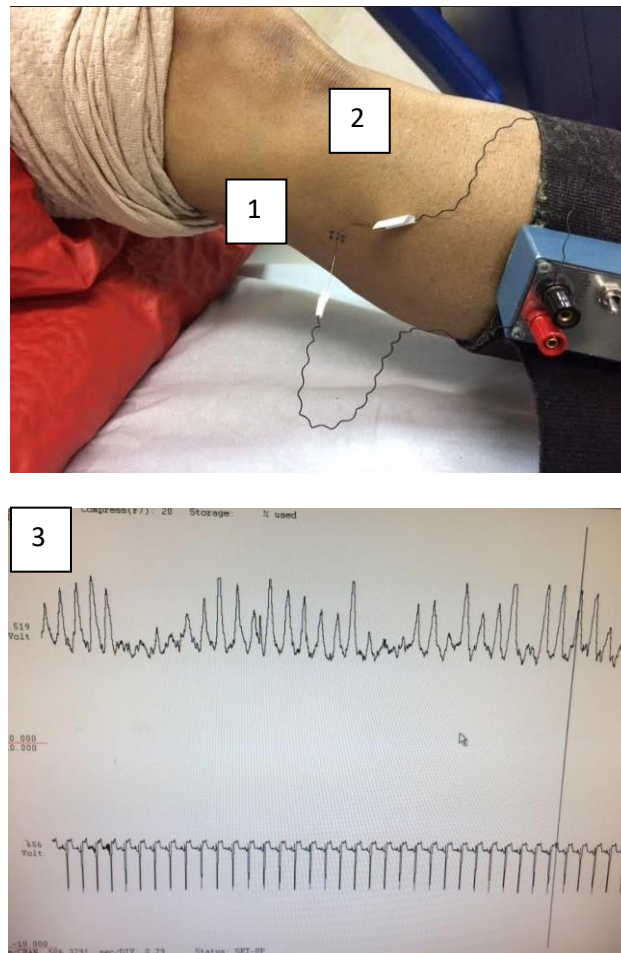


Figura 3. Avaliação da atividade nervosa simpática muscular pela técnica da microneurografia. 1 = eletrodo inserido no nervo fibular; 2 = eletrodo referência; 3 = registro do nervo.

Avaliação do fluxo sanguíneo muscular do antebraço

Foi utilizado a técnica de pletismografia de oclusão venosa para avaliação do fluxo sanguíneo muscular⁴³. Nesta técnica o paciente é posicionado em decúbito dorsal com o braço elevado acima do coração, para garantir uma drenagem venosa adequada. Um tubo silástico preenchido com mercúrio ligado a um transdutor de baixa pressão é colocado em volta do antebraço e conectado ao pletismógrafo (Hokanson 201 AG). Manguitos de esfigmomanômetro são colocados em volta do punho e na parte superior do braço (Figura 4). Em pacientes mastectomizadas utilizamos o braço contralateral àquele submetido à linfadenectomia. O manguito do punho foi insuflado acima de 240 mmHg. A cada 15 segundos, o manguito superior do braço foi insuflado acima da pressão venosa durante 8 segundos. O fluxo sanguíneo no antebraço foi registrado durante todos as manobras e expresso em mL/min/100mL de tecido. Para cálculo da condutância vascular muscular utilizou-se a razão entre o fluxo sanguíneo no antebraço e a pressão arterial média; o resultado, multiplicado por 100, e expresso em “unidades”.

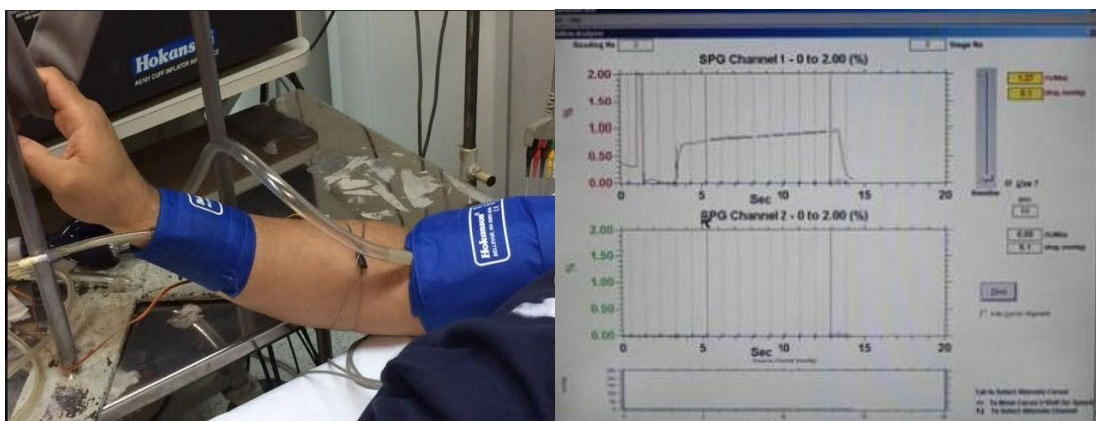


Figura 4. Avaliação do fluxo sanguíneo muscular por pletismografia de oclusão venosa.

Avaliação das medidas hemodinâmicas

As pressões arteriais sistólica, diastólica e média e a frequência cardíaca, foram avaliadas de maneira não invasiva, batimento-a-batimento, pelo método de

fotopletismografia infra-vermelha digital através de um manguito de tamanho apropriado conectado no dedo médio da mão não dominante pelo Finometer®*PRO* (*Finapres Medical Systems*) (Figura 5).



Figura 5. Avaliação da pressão arterial e da frequência cardíaca a cada batimento cardíaco de maneira não invasiva.

Avaliação do músculo esquelético

Foi realizada biópsia do vasto-lateral, no ponto médio entre a borda superior da patela e o trocânter, ou na área de maior secção transversal do músculo (Figura 6). Foi realizado assepsia com clorexidine e anestesia local com lidocaína 1%. A seguir, foi realizada uma incisão na pele e subcutâneo de meio centímetro de comprimento e 1 cm de profundidade. Através da incisão era introduziu-se uma agulha de Allendale (Bergstron modificada) até uma profundidade que fosse suficiente para ultrapassar a fáscia e penetrar no músculo. Usando pressão negativa, por meio de uma seringa acoplada à agulha, retirou-se um pequeno fragmento do músculo que variava de 80 a 100mg. Após a retirada da agulha, foi feito compressão local por mais ou menos cinco minutos em seguida realizado

pontos falsos com *Steri-Strip*TM e enfaixamento da coxa com gaze estéril e atadura. O paciente foi orientado a manter o enfaixamento por um período de seis a oito horas, mantendo o ponto falso até pelo menos três dias. Os fragmentos de músculo obtidos no procedimento foram imediatamente congelados em -80°C, e o fragmento que será utilizado para avaliação histológica foi armazenado em nitrogênio líquido. Todas as análises foram realizadas ao final do projeto. A biópsia foi executada em dois momentos: 1) no início do estudo e 2) após 16 semanas de treinamento físico ou seguimento clínico.



Figura 6. Técnica de biópsia muscular.

Os níveis de microRNA e mRNA no músculo vasto lateral foram analisados pelo método de reação em cadeia da polimerase em tempo real, conforme descrito anteriormente⁶³. As amostras congeladas de músculo esquelético foram homogeneizadas em Trizol e o RNA foi isolado de acordo com as instruções do fabricante (Invitrogen Life Technologies, EUA). Após a extração, a concentração total de RNA foi quantificada usando NanoDrop Spectrophotometer (NanoDrop Technologies, EUA) e verificada a integridade por eletroforese em gel de EtBr-agarose. O RNA foi iniciado com 0,5 µg/µL de oligo dT (Fermentas/Thermo Scientific

Molecular Biology, EUA) para gerar a primeira fita de DNA. A transcrição reversa foi realizada usando Revertaid M-MuLV Reverse Transcriptase (Fermentas/Thermo Scientific Molecular Biology, EUA). O cDNA para análise de microRNA foi sintetizado a partir do RNA total usando primers específicos de gene de acordo com o protocolo TaqMan MicroRNA Assay (Applied Biosystems, EUA). Os dados gerados foram submetidos à análise bioinformática para identificação dos microRNAs cuja expressão no músculo esquelético estava alterada em pacientes oncológicos que desenvolveram IC pelo tratamento do câncer. Para finalização dessa primeira etapa de varredura será preciso realizar a confirmação por PCR em tempo real dos microRNAs identificados com expressão significativamente alterada no *microarray*. Uma vez finalizada essa etapa será considerada vias de sinalização por eles reguladas para aprofundamento da investigação sobre os efeitos do treinamento físico na miopatia esquelética em pacientes oncológicos que desenvolveram IC pelo tratamento do câncer.

3.5 Protocolo Experimental das Manobras Fisiológicas

O protocolo experimental consistiu em avaliação das respostas de ANSM, fluxo sanguíneo no antebraço e hemodinâmicas durante o estresse mental, controle mecanorreflexo e metaborreflexo muscular, realizado nessa sequência, portanto não randomizada. Iniciava-se com 15 minutos de medidas basais, com o paciente em repouso. A seguir o paciente realizava o protocolo de estresse mental, que consistia em aplicação do *Stroop Color Word Test* por quatro minutos⁹¹. Nesse teste é apresentado ao paciente uma prancheta com uma série de palavras escritas em cores cujo significado da palavra é diferente da cor que ela é escrita. É solicitado ao paciente que diga em voz alta e o mais rápido possível a cor que a palavra está escrita, não o significado da palavra (Figura 7). Todos os parâmetros fisiológicos eram registrados continuamente durante

três minutos de medidas basais e quatro minutos de teste. Ao final do teste era solicitado ao paciente avaliar o nível de estresse conforme a escala: 0 = não estressante; 1= pouco estressante; 2= estressante; 3= muito estressante; 4= extremamente estressante.

Após recuperação para que todas os parâmetros fisiológicos retornassem aos níveis basais, o paciente era submetido ao exercício passivo. Isto é, extensão e flexão da articulação do joelho da perna não dominante por um período de 3 minutos, numa frequência de 30 contrações por minuto, para ativação dos mecanorreceptores e avaliação do controle mecanorreflexo muscular (Figura 8⁷¹). Todos os parâmetros fisiológicos eram registrados continuamente durante três minutos basais e três minutos de exercício.

Finalmente, após recuperação, o paciente realizava o exercício isométrico com a perna não dominante a 30% da força de contração voluntária máxima por três minutos. Ao final do exercício, a circulação do músculo que realizou o exercício era ocluída com um manguito inflado a 240 mmHg, por dois minutos, para ativação seletiva dos metaborreceptores e avaliação do controle metaborreflexo muscular (Figura 9⁷¹). Todos os parâmetros fisiológicos eram registrados por três minutos basais, três minutos de exercício e dois minutos de oclusão circulatória.

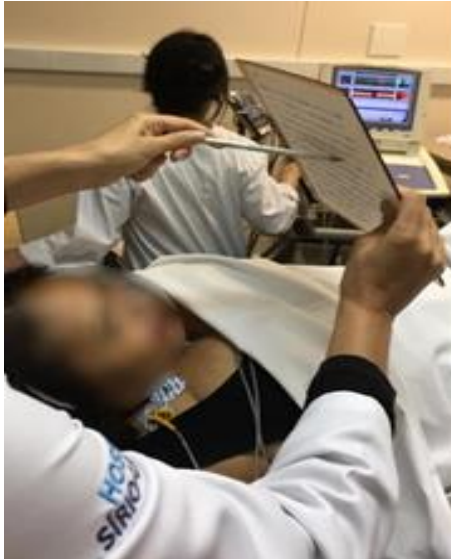


Figura 7. Teste de estresse mental.



Figura 8. Avaliação do controle mecanorreflexo muscular

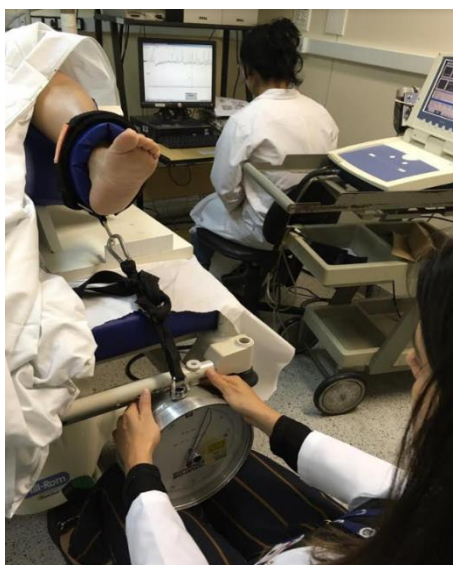


Figura 9. Avaliação do controle metaborreflexo muscular.

3.6 Treinamento Físico

O treinamento físico supervisionado teve duração de 4 meses (48 sessões), com três sessões semanais. As sessões consistiam em 5 minutos de aquecimento, 40 minutos de exercício aeróbio, 10 minutos de exercícios resistidos e 5 minutos de relaxamento. O exercício aeróbio era realizado em cicloergômetro, com carga progressiva, até uma intensidade que varia entre o limiar anaeróbio e 10% do ponto de compensação respiratória, aferidos pela frequência cardíaca correspondente a essas demandas metabólicas registradas no teste cardiopulmonar. Durante o treinamento também eram monitorados a pressão arterial e sintomas (Figura 10). Após o exercício aeróbio, os pacientes realizavam os exercícios resistidos, com carga submáxima (<50% da força de contração voluntária máxima), com sequências de até 12 repetições.



Figura 10. Treinamento físico com aferição da frequência cardíaca e pressão arterial.

3.7 Análise Estatística

Os dados são apresentados como média \pm erro padrão da média (EPM). As diferenças dentro de cada grupo (pós vs. pré) foram testadas pelo teste *t* de Student pareado, enquanto o teste *t* de Student não pareado foi usado para comparar as mudanças (delta absoluto) entre grupos. O teste Chi Quadrado de Pearson foi utilizado para comparação de variáveis categóricas. Para verificar os efeitos do treinamento físico durante as manobras fisiológicas (estresse mental, estimulação de mecanorreceptores e metaborreceptores) foi utilizada ANOVA de dois caminhos para medidas repetidas. No caso de significância, o teste de Bonferroni foi utilizado como procedimento post-hoc. Consideramos diferença significativa um valor $p < 0,05$.

RESULTADOS

.

4. Resultados

Foram pré-selecionados para este estudo 81 pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer. Vinte e nove foram incluídos no estudo, sendo 14 randomizados para o grupo T e 15 para o grupo NT. No grupo T, 9 pacientes concluíram sua participação no estudo. Dois pacientes foram excluídos, um por descompensação relacionado à IC e um por reinício da quimioterapia, ambos ainda no início das avaliações, dois desistiram durante o treinamento e 1 está em treinamento. No grupo NT, 11 pacientes concluíram sua participação no estudo. Dois pacientes desistiram após início das avaliações, um paciente foi excluído por internação seguida de mudança de cidade e um por falecimento decorrente de complicações do câncer. Todos os pacientes incluídos nesse estudo apresentaram disfunção cardíaca após 6 meses ou mais do término do tratamento para o câncer.

4.1 Características Basais

As características físicas e clínicas dos pacientes que completaram o estudo estão descritas na Tabela 1. Os pacientes eram semelhantes quanto à idade e ao IMC, quanto aos parâmetros clínicos (classe funcional), medicamentos utilizados para tratamento da IC, parâmetros laboratoriais e comorbidade. Todos os pacientes que completaram o estudo eram mulheres. O tipo de câncer mais predominante foi o de mama e o esquema quimioterápico mais utilizado foi o AC + T (doxorubicina + ciclofosfamida + docetaxel). Radioterapia foi realizada em 67% dos pacientes do grupo T e em 45% dos pacientes do grupo NT.

Tabela 1. Características físicas, clínicas e laboratoriais em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer

	T	NT	P
	(n=9)	(n=11)	
Características Físicas	54 ± 3	50 ± 3	0,44
Idade, anos			
IMC, kg/m ²	29 ± 2	29 ± 2	0,93
Gênero			
Feminino	9 (100%)	11 (100%)	
Masculino	0	0	
Classe Funcional			
NYHA-I	6 (67%)	7 (63%)	0,89
NYHA-II	3 (33%)	3 (27%)	0,77
NYHA-III	0	1 (10%)	0,35
Medicações			
Beta- bloqueador	9 (100%)	10 (91%)	0,35
IECA/BRA	8 (72%)	8 (89%)	0,37
Espironolactona	6 (54%)	5 (55%)	0,34
Terapia hormonal	4 (36%)	6 (67%)	0,65
Biomarcadores			
BNP sérico, pg/ml	155 ± 85	145 ± 48	0,93
Troponina I, ng/ml	0,010 ± 0	0,014 ± 0	0,34
PCR (us) mg/L	4,5 ± 2	5,4 ± 2	0,67
Comorbidades			
HAS	3 (33%)	3 (27%)	0,76
Diabetes	1 (11%)	1 (9%)	0,81
Dislipidemia	1 (11%)	4 (36%)	0,19
Tipo de Câncer			
Mama	8 (89%)	9 (82%)	0,66

Linfoma	1 (11%)	1 (9%)	
Timoma	0	1 (9%)	
Regime Quimioterápico			
AC	2 (22%)	4 (35%)	
AC + T	6 (67%)	4 (35%)	
AC + TH	1 (11%)	1 (10%)	
PAC	0	1 (10%)	
R-CHOP	0	1 (10%)	
Radioterapia	6 (67%)	5 (45%)	0,34

Valores em média \pm EPM. T, grupo treinado e NT, grupo não treinado; IMC, índice de massa corpórea; NYHA, *New York Heart Association*; IECA, enzima conversora de angiotensina; BRA, bloqueador receptor de angiotensina; BNP, peptídeo natriurético cerebral; PCR, proteína C reativa; HAS, hipertensão arterial sistêmica; AC, doxorrubicina + ciclofosfamida; AC-T, doxorrubicina + ciclofosfamida + docetaxel; AC-TH, doxorrubicina + ciclofosfamida + docetaxel+ trastuzumabe; PAC, doxorrubicina + ciclofosfamida + cisplatina; R-CHOP, rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona.

Na Tabela 2 são representados os resultados de função cardíaca, capacidade física, qualidade de vida e parâmetros hemodinâmicos, dos pacientes T e NT no período pré- intervenção. Com exceção da PAS, que era maior nos pacientes T, todos os parâmetros eram semelhantes entre os grupos.

Tabela 2. Função cardíaca, capacidade física, qualidade de vida e parâmetros hemodinâmicos em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer.

	T	NT	P
	(n=9)	(n=11)	
Função Cardíaca			
FEVE, %	34 ± 4	38 ± 2	0,44
DDVE, mm	55 ± 2	50 ± 3	0,20
DSVE, mm	45 ± 3	41 ± 3	0,50
SGL	-12 ± 1	-13 ± 2	0,06
Capacidade Física			
VO ₂ pico, mL/kg/min	15,5 ± 1	17,3 ± 1	0,14
Qualidade de Vida			
MLHFQ	33 ± 8	43 ± 10	0,44
Parâmetros Hemodinâmicos			
PAS, mmHg	138 ± 5 [†]	120 ± 3	0,02
PAD, mmHg	76 ± 3	69 ± 3	0,71
PAM, mmHg	94 ± 4	87 ± 3	0,17
FC, bpm	66 ± 3	64 ± 3	0,16

Dados apresentados como média ± erro padrão da média (EPM). T, grupo treinado e NT; grupo não treinado; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVE, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; SGL, *strain* global longitudinal; VO₂pico, consumo de oxigênio de pico; MLHFQ, *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PAM, pressão arterial média; FC, frequência cardíaca.

Por limitações técnicas, os dados do SGL foram obtidos em 5 pacientes do grupo T e 4 pacientes do grupo NT.

Dados da MLHFQ foram obtidos em 9 pacientes do grupo T e 9 do NT. Não foi possível encontrar os dados de 1 paciente do grupo NT e 1 paciente do mesmo grupo não compareceu para responder ao questionário.

† = diferença significativa vs. NT

Na Tabela 3 apresentamos os resultados dos parâmetros neurovasculares dos pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer pré-intervenção. Não havia diferenças, pré- intervenção, entre os grupos T e NT.

Tabela 3. Parâmetros neurovasculares em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer

	T	NT	P
	(n=9)	(n=11)	
Parâmetros Neurovasculares			
ANSM, disparos/min	36 ± 3	34 ± 2	0,69
ANSM, disparos/100bpm	55 ± 5	48 ± 5	0,31
FSM, ml/min/100ml-tec	1,7 ± 0,2	1,8 ± 0,2	0,52
CVM (U)	1,7 ± 0,3	1,8 ± 0,2	0,73

Dados apresentados como média ± erro padrão da média (EPM). T, grupo treinado e NT, grupo não treinado. ANSM, atividade nervosa simpática muscular; FSM, fluxo sanguíneo muscular; CVM, condutância vascular muscular.

Dados da ANSM não foram obtidos em 2 pacientes do grupo NT por questões técnicas.

Dados do FSM e CVM não foram obtidos em dois pacientes do grupo T e 1 do NT por questões técnicas.

4.2 Efeitos do Treinamento Físico

Os efeitos do treinamento físico na capacidade física, na qualidade de vida e nos biomarcadores, são apresentados na Tabela 4. A capacidade física, avaliada pelo consumo de oxigênio pico (VO_{2pico}), aumentou significativamente no grupo T ($P=0,03$, intragrupo), o que não ocorreu no grupo NT. A comparação entre grupos mostrou que a mudança no grupo T foi significativamente maior que no grupo NT ($P=0,01$; Figura 13). A carga de trabalho aumentou significativamente no grupo T ($P=0,006$). Essa resposta não foi verificada no grupo NT. A comparação entre os grupos não mostrou diferença entre eles. Não foram observadas mudanças significativas em outros parâmetros do teste cardiopulmonar, tais como, *Slope* VE/ VCO_2 e ventilação minuto. O treinamento físico

melhorou significativamente a qualidade de vida no grupo T ($P=0,01$), mas não no grupo NT no qual esse parâmetro continuou inalterado. A comparação entre os grupos mostrou que as mudanças ocorridas na qualidade de vida foram significativamente maiores no grupo T ($P=0,02$; Figura 14). O treinamento físico não resultou em mudanças significativas nos biomarcadores, BNP, troponina e PCR.

Tabela 4. Efeito do treinamento físico na qualidade de vida e na capacidade física em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer

	T			NT		
	(n=9)			(n=11)		
	Pré	Pós	delta	Pré	Pós	delta
Qualidade de Vida						
MLHFQ	33 ± 8	14 ± 4*	-19 ± 6 [†]	43 ± 9	42 ± 15	-1 ± 5
Capacidade Física						
VO ₂ pico mL/kg/min	15,5 ± 0,6	17,8 ± 0,8*	2 ± 1 [†]	17,7 ± 0	16,0 ± 1	-2 ± 1
Slope VE/VCO ₂	34 ± 2	33 ± 2	-1 ± -1	31 ± 1	30 ± 1	-0,5 ± 0
Carga, watts	73 ± 6	88 ± 6*	15 ± 0	79 ± 5	87 ± 9	8 ± 4
VE, L/min	45 ± 2	49 ± 4	4 ± 2	47 ± 3	48 ± 3	1 ± -1
Biomarcadores						
BNP sérico, pg/ml	155 ± 85	205 ± 114	50 ± 59	145 ± 77	107 ± 31	-39 ± 49
Troponina I, ng/ml	0,01 ± 0,0	0,01 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,01 ± 0,0	0,02 ± 0,0	0,0 ± 0,0
PCR (us) mg/L	4,5 ± 2	4,2 ± 1,0	-0,3 ± 2	5,8 ± 2,2	4,8 ± 2	-1 ± 1

Dados apresentados como média ± erro padrão da média (EPM). A resposta foi calculada usando delta absoluto de variação (momento pós vs. pré). T, treinamento e NT, grupo não treinamento; MLHFQ, *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*; VO₂pico, consumo de oxigênio de pico; VE/VCO₂, equivalente

ventilatório de dióxido de carbono; VE, ventilação; BNP, peptídeo natriurético cerebral; PCR, proteína C reativa.

*= diferença significativa vs. pré, intragrupo; † = diferença significativa vs. NT, intergrupos. Dados do MLHFQ referentes a 9 pacientes do grupo T e 9 do grupo NT
Dados da capacidade física obtidos de 9 pacientes do grupo T e 10 do grupo NT

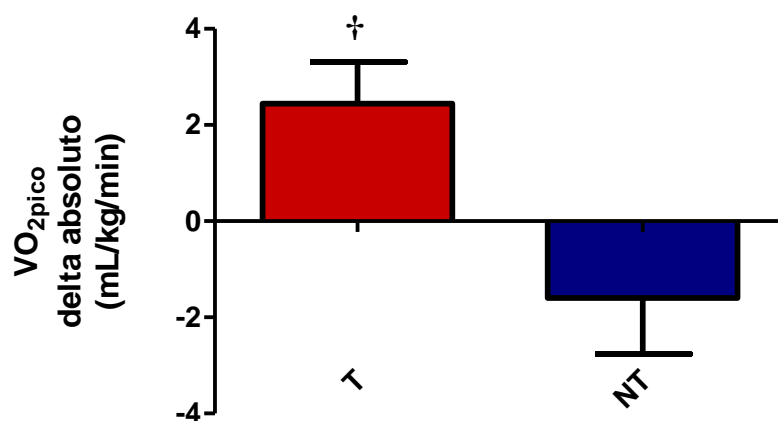


Figura 11. Efeito do treinamento físico na capacidade física em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer. Mudança absoluta (delta) no consumo de oxigênio de pico (VO₂pico). T, treinado e NT, não treinado; VO₂pico, consumo de oxigênio pico. † = diferença significativa vs. NT. O VO₂pico não foi obtido em 1 paciente do NT por má adaptação ao bocal.

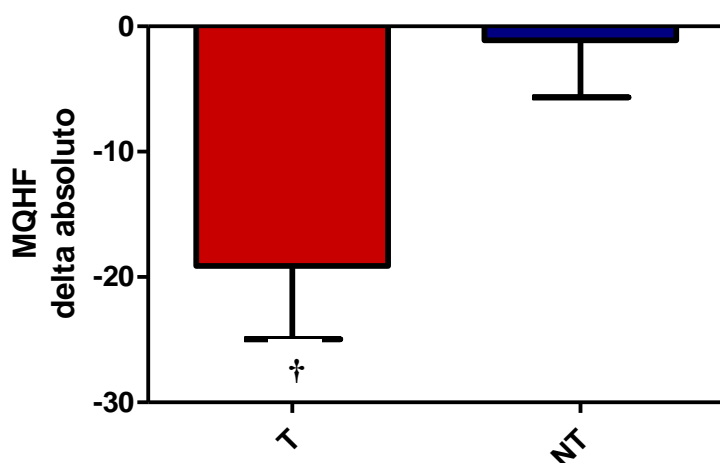


Figura 12. Efeito do treinamento físico na qualidade de vida pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer. Mudança absoluta (delta) no questionário de qualidade de vida. T, treinado e NT, não treinado; MLHFQ, *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*. † = diferença significativa vs. NT.

Na Tabela 5 a seguir são mostrados a função cardíaca e os parâmetros hemodinâmicos em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer T e NT. Não foram verificadas mudanças significativas nos parâmetros de função cardíaca e nos parâmetros hemodinâmicos em nenhum dos dois grupos estudados.

Tabela 5. Efeito do treinamento físico nos parâmetros hemodinâmicos e na função cardíaca em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer

	T			NT		
	(n=9)			(n=11)		
	Pré	Pós	delta	Pré	Pós	delta
Função						
Cardíaca						
FEVE, %	34 ± 4	37 ± 3	3 ± 3	39 ± 2	39 ± 3	0 ± 4
DDVE, mm	55 ± 2	56 ± 3	1 ± 2	47 ± 3	49 ± 3	1 ± 1
DSVE, mm	45 ± 3	45 ± 4	0 ± 3	39 ± 3	41 ± 9	2 ± 2
SGL	-13 ± 2	-14 ± 1	-2 ± 1	-13 ± 2	-13 ± 1	-0 ± 1
Parâmetros						
Hemodinâmicos						
PAS, mmHg	138 ± 5 [†]	137 ± 6	-1 ± 7	124 ± 3	129 ± 6	4 ± 6
PAD, mmHg	76 ± 3	72 ± 3	-4 ± 4	74 ± 3	76 ± 3	3 ± 4
PAM, mmHg	99 ± 4	96 ± 4	-3 ± 5	92 ± 3	97 ± 4	4 ± 5
FC, mmHg	66 ± 3	63 ± 3	-3 ± 3	72 ± 4	72 ± 5	-1 ± 4

Dados apresentados como média ± erro padrão da média (EPM). T, treinado e NT, não treinado. FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVE, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; SGL, *strain* global longitudinal; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica, PAM, pressão arterial média; FC, frequência cardíaca;

Por motivos técnicos, a FEVE não foi obtida em 2 pacientes do grupo NT e os DDVE e DSVE em 4 pacientes desse mesmo grupo. O SGL corresponde a 7 pacientes do

grupo T e 4 do grupo NT. Isso ocorreu por limitações técnicas na aquisição de imagens.

Parâmetros hemodinâmicos foram obtidos de 9 pacientes do grupo T e 9 do grupo NT.

† = diferença significativa pré vs. NT

Na Tabela 6 são apresentados os efeitos do treinamento físico no controle neurovascular. Observa-se que a ANSM por minuto ($P=0,004$) diminuiu significativamente com o treinamento físico, o que não ocorreu com o seguimento clínico. A comparação entre os grupos mostrou que a mudança na ANSM em disparos por minuto foi significativamente maior no grupo T ($P=0,009$; Figura 15). O fluxo sanguíneo muscular e a condutância vascular muscular não foram alterados nem pelo treinamento físico, nem pelo seguimento clínico.

Tabela 6. Efeito do treinamento físico no controle neurovascular em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer

	T (n=9)			NT (n=11)		
	Pré	Pós	delta	Pré	Pós	delta
ANSM, disparos/min	36 ± 3	30 ± 3*	-6 ± 1†	35 ± 3	34 ± 2	-1 ± 1
ANSM, disparos/100bpm	55 ± 5	48 ± 5	-7 ± 4	50 ± 5	49 ± 6	0 ± 3
FSM, ml/min/100ml-tec	1,6 ± 0,3	2,2 ± 0,4	0,6 ± 0,5	1,8 ± 0,2	2,0 ± 0,3	0,2 ± 0,2
CVM (U)	1,6 ± 0,3	2,2 ± 0,4	0,6 ± 0,5	1,9 ± 0,2	2,1 ± 0,3	0,2 ± 0,3

Dados apresentados como média \pm erro padrão da média (EPM). T, treinado e NT, não treinado. ANSM, atividade nervosa simpática muscular; FSM, fluxo sanguíneo muscular; CVM, condutância vascular muscular.

Dados da ANSM não foram obtidos em 2 pacientes do NT por limitação técnica.

Dados de FSM e CVM correspondem a 6 pacientes do grupo T e 8 do grupo NT. * = diferença significativa vs. pré, intragrupo; † = diferença significativa vs. NT, intergrupos.

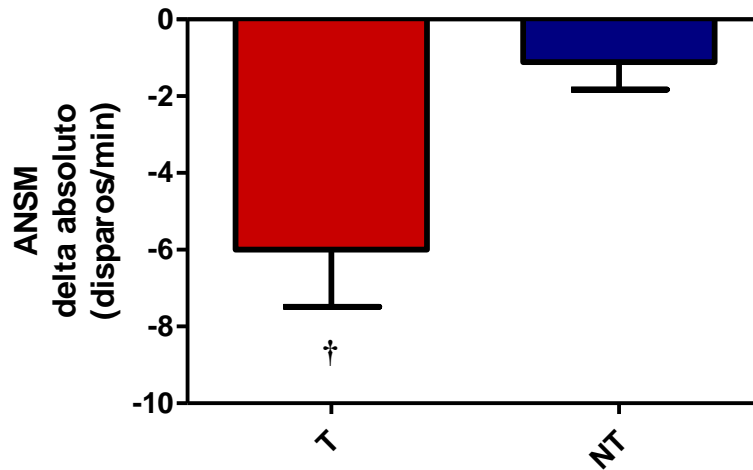


Figura 13. Efeito do treinamento físico na atividade nervosa simpática muscular em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer. ANSM, atividade nervosa simpática muscular. † = diferença significativa vs. NT.

Efeito do treinamento físico nas respostas durante as manobras fisiológicas

Para verificar os efeitos do treinamento físico nas respostas hemodinâmicas e neurovasculares durante manobras fisiológicas (estresse mental, estimulação de mecanorreceptores e metaborreceptores) foram comparadas as respostas (delta absoluto, pico de resposta menos basal) do período pré-treinamento físico e seguimento clínico com as respostas (delta absoluto, pico de resposta menos basal) do período pós-treinamento físico e seguimento clínico. Apresentaremos somente os dados dos pacientes que tiveram registro de ANSM no período pré e pós-intervenção, o que corresponde a 9 pacientes do grupo T e 9 do grupo NT.

Em relação ao estresse mental, não foram verificadas mudanças significativas na frequência cardíaca, pressão arterial, ANSM, fluxo sanguíneo muscular e a condutância vascular muscular em nenhum dos dois grupos estudados (Tabela 7).

Tabela 7. Efeito do treinamento físico nos parâmetros hemodinâmicos e neurovasculares durante o estresse mental em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer

	T (n=9)		NT (n=9)	
	Pré	Pós	Pré	Pós
Parâmetros Hemodinâmicos				
PAS, mmHg	10 ± 5	8 ± 4	9 ± 2	5 ± 2
PAD, mmHg	6 ± 2	5 ± 1	8 ± 2	5 ± 1
PAM, mmHg	7 ± 3	8 ± 2	8 ± 2	5 ± 1
FC, mmHg	6 ± 2	7 ± 2	5 ± 1	5 ± 1
Parâmetros Neurovasculares				
ANSM, disparos/min	5 ± 1	6 ± 2	7 ± 1	5 ± 1
ANSM, disparos/100bpm	4 ± 1	6 ± 2	6 ± 1	5 ± 1
FSM, ml/min/100ml-tec	1 ± 0,4	0,9 ± 0,4	2 ± 0,2	2,8 ± 0,4
CVM (U)	0,9 ± 0,3	-0,2 ± 0,1	1,8 ± 0,1	1,5 ± 0,0

Valores em média ± EPM. T, treinado, NT não treinado, PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PAM, pressão arterial média; FC, frequência cardíaca; ANSM, atividade nervosa simpática muscular; FSM, fluxo sanguíneo muscular; CVM, condutância vascular muscular. Dados de FSM e CVM correspondem a 7 pacientes do grupo T e 9 do NT.

Para verificar se o treinamento físico pode alterar as respostas hemodinâmicas e neurovasculares durante a estimulação de mecanorreceptores musculares (exercício passivo) foram comparadas as respostas (delta absoluto, pico de resposta menos basal) do período pré-treinamento físico e seguimento clínico com as respostas (delta absoluto, pico de resposta menos basal) do período pós-treinamento físico e seguimento clínico. Observa-se que as respostas de frequência cardíaca, pressão arterial e ANSM não foram

alteradas nem pelo treinamento físico, nem pelo seguimento clínico (Tabela 8). No entanto, observa-se que o treinamento físico aumentou significativamente as respostas de fluxo sanguíneo muscular e reduziu significativamente as de condutância vascular muscular (Efeito grupo, $P=0,031$; $P= 0,038$, respectivamente). Essa resposta está de acordo com a ideia de que o treinamento físico melhorou a função vascular possivelmente mediada pelo endotélio.

Tabela 8. Efeito do treinamento físico nas respostas hemodinâmicas e neurovasculares durante a estimulação dos mecanorreceptores em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer

	T (n=9)		NT (n=9)	
	Pré	Pós	Pré	Pós
Parâmetros				
Hemodinâmicos				
PAS, mmHg	4 ± 2	2 ± 1	4 ± 1	2 ± 1
PAD, mmHg	2 ± 1	1 ± 1	2 ± 1	1 ± 1
PAM, mmHg	2 ± 2	2 ± 1	3 ± 1	1 ± 1
FC, mmHg	0 ± 1	0 ± 1	2 ± 1	1 ± 1
Parâmetros				
Neurovasculares				
ANSM, disparos/min	4 ± 2	5 ± 1	4 ± 1	5 ± 1
ANSM, disparos/100bpm	6 ± 2	9 ± 2	5 ± 1	6 ± 1
FSM, ml/min/100ml-tec	0,3 ± 0,1	0,5 ± 0,2 [†]	-0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,2
CVM (U)	0,7 ± 0,2	0,5 ± 0,3 [†]	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,2

Valores em média ± EPM. T, treinado, NT não treinado, PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PAM, pressão arterial média; FC, frequência cardíaca; ANSM, atividade nervosa simpática muscular; FSM, fluxo sanguíneo muscular; CVM, condutância vascular muscular.

Não foi possível realizar a análise hemodinâmica e da ANSM em 1 paciente do grupo T durante essa manobra. FSM e CVM correspondem a 5 pacientes do grupo T e 8 do grupo NT. † = diferença significativa vs NT, Efeito grupo.

Para investigar se o treinamento físico pode influenciar as respostas hemodinâmicas e neurovasculares durante o exercício (extensão da perna) foram comparadas as respostas (delta absoluto, pico de resposta menos basal) do período pré-treinamento físico e seguimento clínico com as respostas (delta absoluto, pico de resposta menos basal) do período pós-treinamento físico e seguimento clínico. Observa-se que as respostas de frequência cardíaca, pressão arterial, ANSM, fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular muscular durante o exercício de extensão da perna não foram significativamente alteradas pelo treinamento físico ou seguimento clínico (Tabela 9).

Para avaliar se o treinamento físico pode alterar as respostas hemodinâmicas e neurovasculares durante a estimulação dos metaborreceptores (oclusão da circulação do músculo previamente envolvido no exercício), foram comparadas as respostas (delta absoluto, pico de resposta menos basal) do período pré-treinamento físico e seguimento clínico com as respostas (delta absoluto, pico de resposta menos basal) do período pós-treinamento físico e seguimento clínico. As respostas de frequência cardíaca, pressão arterial, fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular muscular não foram alteradas nem pelo treinamento físico, nem pelo seguimento clínico. Observa-se, no entanto, que a ANSM em disparos espontâneos por minuto ($P=0,1$) durante a estimulação dos metaborreceptores musculares tendem a aumentar no grupo T, o que não foi verificado no grupo NT.

Tabela 9. Efeito do treinamento físico nas respostas hemodinâmicas e neurovasculares durante o exercício e após o exercício com oclusão circulatória para estimulação dos metaborreceptores, em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer

	T		NT	
	(n=9)		(n=9)	
	Pré	Pós	Pré	Pós
Pico do exercício isométrico				
(30% CVM)				
PAS, mmHg	12 ± 3	10 ± 5	14 ± 2	12 ± 2
PAD, mmHg	8 ± 2	8 ± 3	9 ± 1	12 ± 3
PAM, mmHg	10 ± 2	9 ± 3	11 ± 2	10 ± 3
FC, mmHg	10 ± 2	10 ± 2	8 ± 1	8 ± 2
ANSM, disparos/min	10 ± 2	11 ± 4	12 ± 3	11 ± 3
ANSM, disparos/100bpm	7 ± 1	11 ± 4	12 ± 5	24 ± 16
FSM, ml/min/100ml-tec	0,3 ± 0,1	0,7 ± 0,3	-0,1 ± 0,1	1 ± 0,4
CVM (U)	0,1 ± 0,1	0,7 ± 0,4	-0,2 ± 0,2	0,7 ± 0,3
Oclusão circulatória pós exercício				
PAS, mmHg	16 ± 4	17 ± 5	16 ± 3	13 ± 2
PAD, mmHg	8 ± 2	9 ± 1	10 ± 1	10 ± 3
PAM, mmHg	12 ± 3	13 ± 2	13 ± 2	10 ± 2
FC, mmHg	10 ± 1	7 ± 1	8 ± 1	6 ± 2
ANSM, disparos/min	6 ± 3	8 ± 3	3 ± 2	3 ± 1
ANSM, disparos/100bpm	4 ± 2	7 ± 3	3 ± 4	2 ± 2
FSM, ml/min/100ml-tec	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,3	0,2 ± 0,2	0,5 ± 0,2
CVM (U)	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,3	0 ± 0,2	0,3 ± 0,2

Valores em média ± EPM. T, treinado, NT não treinado; CVM, contração voluntária máxima; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica, PAM, pressão arterial média; FC, frequência cardíaca; ANSM, atividade nervosa simpática muscular; FSM, fluxo sanguíneo muscular; CVA, condutância vascular muscular.

Não foi possível realizar análise das respostas hemodinâmicas e da ANSM em 1 paciente do grupo treinamento e 1 paciente do grupo NT durante a manobra de oclusão circulatória.

O FSM correspondente a 5 pacientes do grupo T e 7 do grupo NT

Efeito do treinamento físico na musculatura esquelética

Para investigar os efeitos do treinamento físico na musculatura esquelética, os pacientes T e NT foram submetidos à biópsia do músculo vasto lateral. O tecido obtido foi utilizado para a análise de expressão de microRNAs pela técnica de *microarrays* de microRNA. Para tanto, se extraiu RNA das amostras coletadas, com posterior processamento e escaneamento dos 28 GeneChip de microRNA para identificação dos transcritos diferentemente expressos.

Os dados gerados foram submetidos à análise bioinformática para a identificação dos microRNAs cuja expressão no músculo esquelético estava alterada em pacientes oncológicos que desenvolveram insuficiência cardíaca pelo tratamento do câncer. Foram identificados 20 microRNAs ($P<0,01$ ou $P<0,05$; Figura 14).

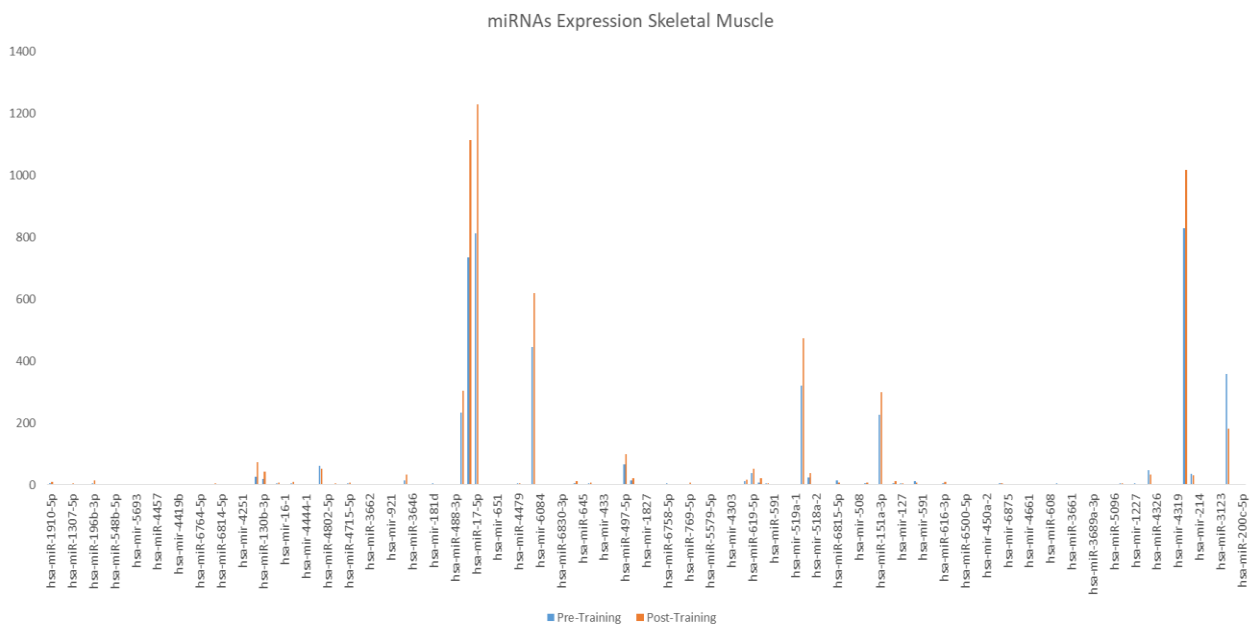


Figura 14. MicroRNAs identificados com significância estatística em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer

Dentre esses microRNAs, 12 foram expressos diferentemente no músculo esquelético dos pacientes do grupo T, sendo 8 com diminuição e 4 com aumento da expressão (Tabela 10).

Tabela 10. Expressão de microRNAs no músculo esquelético em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer submetidos a treinamento físico

MicroRNA	T (n=7) Pré	T (n=7) Pós	Diferença de expressão	P
MicroRNAs cuja expressão foi aumentada com o treinamento físico				
hsa-miR-7107-5p	181,268	356,819	175,551	0,050
hsa-miR-5196-5p	32,839	47,539	14,699	0,047
hsa-miR-6879-5p	50,343	60,416	10,073	0,014
hsa-miR-765	2,355	3,778	1,424	0,045
MicroRNAs cuja expressão foi diminuída com o treinamento físico				
hsa-miR-497-5p	99,265	65,128	-34,137	0,026
hsa-miR-221-3p	303,068	233,558	-69,510	0,021
hsa-miR-151a-3p	298,168	226,000	-72,168	0,036
hsa-miR-222-3p	473,211	320,369	-152,842	0,033
hsa-miR-106b-5p	617,737	443,927	-173,810	0,023
hsa-miR-20a-5p	1015,807	828,622	-187,185	0,049
hsa-miR-106a-5p	1113,789	734,007	-379,782	0,021
hsa-miR-17-5p	1229,180	811,344	-417,836	0,021

Dados apresentados como diferença de expressão. T, grupo treinado; hsa-miR, microRNA humano

Para finalização dessa primeira etapa de varredura será preciso realizar a confirmação por PCR em tempo real dos microRNAs identificados com expressão significativamente alterada no *microarray*. Uma vez finalizada essa etapa, serão consideradas as vias de

sinalização por eles reguladas para aprofundamento da investigação sobre os efeitos do treinamento físico na miopatia esquelética em pacientes oncológicos que desenvolveram insuficiência cardíaca pelo tratamento do câncer. Esses experimentos serão realizados brevemente, uma vez que o material necessário para essa análise já foi adquirido.

DISCUSSÃO

5. Discussão

Este estudo foi desenvolvido para verificar se o exercício físico realizado com frequência, caracterizado como treinamento físico, pode melhorar a intolerância ao esforço físico e o controle neurovascular no repouso e durante manobras fisiológicas, em pacientes com disfunção cardíaca associada ao tratamento do câncer. Além disso, este estudo direcionou seus objetivos para os efeitos do treinamento físico na musculatura esquelética desses pacientes.

Foi encontrado que o treinamento físico aumenta o VO_2 pico e a carga de trabalho, isto é, marcadores de capacidade física. Em relação ao controle neurovascular, os dados mostram que o treinamento físico reduz a ANSM no repouso. Durante manobras fisiológicas, o treinamento físico aumenta a resposta de fluxo sanguíneo muscular durante a estimulação dos mecanorreceptores musculares e tende a aumentar a resposta de ANSM durante a ativação dos metaborreceptores musculares. Em relação à musculatura esquelética, os ensaios realizados até o momento mostram que foram identificados 12 microRNAs expressos diferentemente no músculo esquelético dos pacientes que participaram do programa de treinamento físico, sendo 8 com diminuição de expressão e 4 microRNAs com aumento de expressão.

Melhora da Capacidade Física e da Qualidade de Vida

Estudos prévios realizados em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida consistentemente evidenciam que o treinamento físico aumenta a capacidade física^{92,93}. Contudo, essa resposta em pacientes com insuficiência cardíaca associada ao tratamento do câncer é desconhecida. O presente estudo mostra pela primeira vez que, num estudo randomizado em dois grupos, controle não treinado e

grupo experimental treinado em que os pacientes participaram de um programa de exercício físico de intensidade moderada, que o treinamento físico aumenta a capacidade física em pacientes com disfunção cardíaca associada ao tratamento do câncer baseado em quimioterapia e, em parte, em radioterapia. Essa resposta tem implicações clínicas. Primeiro, o consumo de oxigênio de pico é um marcador independente de prognóstico, tanto em pacientes com doença cardiovascular, quanto em indivíduos sem doença cardiovascular⁹⁴. Segundo, a melhora na capacidade física, sem dúvida, contribui para a melhora na qualidade de vida. Outro ponto que merece destaque é o fato de que o aumento no VO_2 pico em torno de 13% observado nos pacientes com insuficiência cardíaca associada ao tratamento do câncer é semelhante ao de outros estudos envolvendo pacientes com insuficiência cardíaca provocada por outras etiologias⁹².

Melhora no Controle Neurovascular

Um dos pontos de maior interesse neste estudo é verificar se o treinamento físico pode melhorar a ANSM e aumentar o fluxo sanguíneo muscular em pacientes com IC associada ao tratamento do câncer, uma vez que ambos, a ANSM e o fluxo sanguíneo muscular são preditores independentes de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca⁹⁵. Nós encontramos que a treinamento físico diminui significativamente a ANSM. Contudo, não foi verificado aumento significativo no fluxo sanguíneo muscular. A ausência de aumento no fluxo sanguíneo muscular surpreende, uma vez que estudos prévios do nosso laboratório^{63,96}, o treinamento físico aeróbio aumentou o fluxo sanguíneo na perna e o fluxo sanguíneo no antebraço. Por outro lado, esses resultados evidenciam que a fisiopatologia envolvida em pacientes com insuficiência cardíaca associada ao tratamento do câncer é diferente daquela conhecida em pacientes com

insuficiência cardíaca por outras etiologias. É possível que a alteração no vaso sanguíneo seja amplificada pelo efeito aditivo da disfunção cardíaca e da própria agressão da droga no vaso sanguíneo.

Os mecanismos envolvidos na melhora da ANSM estão fora do escopo do presente estudo. No entanto, é possível sugerir alguns mecanismos que norteiam essa resposta após o treinamento físico. Alguém poderia sugerir que o treinamento físico melhorou a sensibilidade dos pressorreceptores arteriais que controlam reflexamente a atividade nervosa simpática. Estudos clínicos e estudos em animais fundamentam esse pensamento. Pacientes com doença coronária apresentam redução na atividade nervosa simpática associada à melhora do controle barorreflexo arterial quando submetidos ao treinamento físico⁴⁰. Em animais com insuficiência cardíaca induzida por infarto do miocárdio, o treinamento físico provocou melhora no controle aórtico aferente que modula a atividade nervosa simpática renal⁹⁷. Novamente, esses achados corroboram a ideia de que a melhora no controle barorreflexo arterial pode estar envolvida na diminuição da ANSM no presente estudo. Há também a possibilidade de que o treinamento físico diminuiu a hipersensibilidade dos quimiorreceptores periféricos que regulam reflexamente a atividade nervosa simpática. Alguns investigadores elegantemente mostraram que o treinamento físico diminui a hipersensibilidade dos quimiorreceptores periféricos durante a exposição à hipoxia⁹⁸. É improvável que a diminuição no *drive* simpático periférico se deva à melhora nos mecanorreceptores musculares. No presente estudo, o treinamento físico não alterou o controle da atividade nervosa simpática em resposta ao exercício passivo quando há estimulação seletiva dos mecanorreceptores musculares. Nós não podemos afastar a possibilidade de que a redução na ANSM se deva ao aumento da sensibilidade do controle metaborreflexo muscular associado ao aumento na expressão dos receptores TRPV1 (*Transient receptor*

potential vanilloid type-1) e receptores CB1 (cannabinoid receptor type-1)⁷¹. Um aumento na ANSM durante a estimulação dos metaborreceptores musculares após o treinamento físico como explicação para a diminuição no *drive* simpático periférico pode parecer paradoxal, mas não é. Estudos em animais saudáveis mostrou que quando os metaborreceptores musculares são seletivamente destruídos ocorre um aumento na sensibilidade dos mecanorreceptores musculares⁹⁹. Essa resposta evidencia que existe um controle de regulação entre os mecano e metaborreceptores musculares e que um aumento na sensibilidade dos metaborreceptores muscular pode contribuir para uma redução no funcionamento dos mecanorreceptores musculares.

Efeitos do Treinamento Físico nas Respostas a Manobras Fisiológicas

O SWCT tem sido muito utilizado para estudar as respostas hemodinâmicas durante a reação de defesa ou estresse mental no homem⁹¹. No presente estudo essa abordagem foi usada para investigar as respostas hemodinâmicas e neurovasculares durante o estresse mental em pacientes com insuficiência cardíaca causada pelo tratamento do câncer e se tais respostas poderiam ser modificadas por um programa de treinamento físico. Contrariamente à nossa hipótese, o treinamento físico não parece influenciar as respostas hemodinâmicas e neurovasculares durante o estresse mental. Nós não verificamos mudanças significativas nas respostas de frequência cardíaca, pressão arterial, ANSM e fluxo sanguíneo muscular durante o estresse mental em pacientes com insuficiência cardíaca associada ao tratamento do câncer.

O exercício físico passivo tem sido utilizado para investigar o papel dos mecanorreceptores musculares na regulação hemodinâmica e neurovascular³³. No presente estudo, nós observamos que o treinamento físico aumentou a resposta de fluxo sanguíneo muscular durante a ativação dos mecanorreceptores musculares, o que é

compatível com uma melhora na função vascular mediada pelo endotélio¹⁰⁰. Surpreendente foi o fato de não observarmos alterações nas respostas de ANSM em pacientes com insuficiência cardíaca causada pelo tratamento do câncer. Esses resultados contrastam com os resultados encontrados em pacientes com insuficiência cardíaca de outras etiologias. Estudo do nosso laboratório mostrou que o treinamento físico atenua a resposta de atividade nervosa simpática em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida⁷¹. Esses resultados reforçam a ideia de que estamos diante de um novo perfil de paciente com insuficiência cardíaca. Este é um assunto que deve ser amplamente explorado em futuras investigações.

No presente estudo, nós investigamos os efeitos do treinamento físico no controle metaborreflexo muscular que regula a atividade nervosa simpática em pacientes com insuficiência cardíaca associada ao tratamento do câncer. O treinamento físico parece melhorar esse reflexo. Após o treinamento físico, os níveis de ANSM, em frequência de disparos por minuto, no período pós-exercício, com oclusão da circulação na musculatura envolvida no exercício para isolar os metaborreceptores, tende a aumentar. Esse resultado está em linha com os resultados encontrados em nosso laboratório em pacientes com insuficiência cardíaca relacionada a outras etiologias⁷¹. No estudo de Antunes-Correa e colaboradores, o treinamento físico aumentou a sensibilidade do controle metaborreflexo que regula a ANSM. Explorando os mecanismos moleculares que norteiam essa resposta, esses autores verificaram que ela está associada a um aumento na expressão dos receptores TRPV1 (*Transient receptor potential vanilloid type-1*) e dos receptores CB1 (cannabinoid receptor type-1).

Efeitos do Treinamento Físico na Miopatia Esquelética

Sabe-se que as alterações na musculatura esquelética associadas à disfunção cardíaca tem um papel muito importante na intolerância aos esforços físicos em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida⁵⁹. Insuficiência cardíaca provoca mudança no tipo de fibra muscular oxidativa para o tipo de fibra glicolítica, o que resulta em aumento da glicólise e acidose⁵⁹. Se essas alterações na musculatura esquelética, conhecidas como miopatia esquelética, também ocorrem em pacientes com insuficiência cardíaca associada ao tratamento do câncer são absolutamente desconhecidas. Por outro lado, sabe-se que o treinamento físico auxilia muito na reversão da miopatia esquelética. Essa conduta não-farmacológica aumenta a capilarização e, em consequência, o fluxo sanguíneo muscular, cujo resultado é uma diminuição em agentes pró-inflamatórios⁵⁹. Essas respostas, em conjunto, favorecem a produção de energia no músculo esquelético. No presente estudo descrevemos pela primeira vez que o exercício físico praticado com frequência modula a expressão de certos microRNAs na musculatura esquelética, em pacientes com insuficiência cardíaca provocada pelo tratamento do câncer. Resultados preliminares mostram que alguns microRNAs no músculo esquelético têm a sua expressão diminuída pelo treinamento físico, enquanto outros microRNAs têm a sua expressão aumentada pelo treinamento físico. Lembrando, microRNAs são pequenos RNAs, não codificantes, que contêm aproximadamente 22 nucleotídeos, que pós-transcrição controlam a expressão de genes. No músculo esquelético, os microRNAs regulam o desenvolvimento, o crescimento, a regeneração e o metabolismo muscular^{101,102}. Portanto, na continuidade do presente estudo, será muito interessante verificar quais as vias metabólicas relacionadas aos microRNAs que tiveram a sua expressão alterada pelo treinamento físico, seja pelo aumento ou pela diminuição, e quais suas implicações fisiopatológicas e clínicas para o paciente com insuficiência cardíaca associada ao tratamento do câncer.

Relevância Clínica

Evidências acumuladas nos últimos anos mostram que o tratamento melhorou muito o prognóstico de sobrevivência de pacientes com câncer². Contudo, há alguns pontos que precisam ser considerados neste contexto. Existe uma forte relação entre o câncer e a doença cardiovascular. O aumento da sobrevivência em pacientes com câncer também aumentou a incidência da doença cardiovascular, não somente pelo efeito direto do tratamento, mas também pelo desenvolvimento de inúmeros fatores de risco, como sobrepeso, hipertensão, dislipidemia, diabetes^{103,104}. Esse cenário evidencia a importância do diagnóstico precoce e do seguimento do paciente com câncer durante e após o tratamento. O presente estudo contribuiu para o avanço de conhecimento nessa área. Ele mostra que uma conduta não-farmacológica, baseada em treinamento físico pós-tratamento do câncer beneficia, sobretudo, pacientes que desenvolveram insuficiência cardíaca relacionada à terapia do câncer. Conforme já antecipado, o exercício físico praticado regularmente aumentou a capacidade física e diminuiu a atividade nervosa simpática nesses pacientes, o que resultou em melhora na qualidade de vida e, possivelmente, no prognóstico. Além disso, os resultados preliminares desse estudo sugerem que o exercício físico melhora a miopatia esquelética. Neste momento, não é possível identificar as vias metabólicas moduladas pelos microRNAs cuja expressão foi alterada pelo treinamento físico. É possível que elas estejam relacionadas à degradação ou síntese de proteínas. Nossa expectativa é que em breve tenhamos essas respostas.

Limitações

Nós reconhecemos limitações no presente estudo. Não há um grupo controle saudável envolvido no estudo. Portanto, nós não sabemos ao certo a magnitude de

alteração nos parâmetros hemodinâmicos e neurovasculares em pacientes com insuficiência cardíaca associada ao tratamento do câncer. Além disso, o presente estudo não esclarece se o treinamento físico atenua as alterações na capacidade física e no controle autonômico relacionado à ANSM ou se ele normaliza tais parâmetros. O nosso estudo não permite saber se a redução na capacidade física e o aumento na ANSM se devem ao tratamento com antraciclinas ou ao tratamento com radioterapia, uma vez que aproximadamente metade dos pacientes em cada braço do estudo foi submetido a ambos os tratamentos. Contudo, vale lembrar que o objetivo primário de nosso estudo é verificar os efeitos do treinamento físico na capacidade física e nos parâmetros hemodinâmicos e neurovasculares, em pacientes que desenvolveram insuficiência cardíaca relacionada ao tratamento do câncer. A oclusão da circulação ao final do exercício no músculo envolvido no exercício tem sido frequentemente utilizada para ativar seletivamente os metaborreceptores musculares. No entanto, nós não podemos afastar a hipótese de que o aumento na ANSM, frequência cardíaca e pressão arterial não se deve ao desconforto causado pela oclusão circulatória ao invés da ativação seletiva dos metaborreceptores. Se esse for o caso, haveria uma somatória de efeitos regulando os parâmetros autonômicos e hemodinâmicos, não somente os metaborreceptores musculares. É importante ressaltar que os resultados do presente estudo precisam ser confirmados num número maior de pacientes.

CONCLUSÕES

6. Conclusões

O treinamento físico aumenta a capacidade física em pacientes com insuficiência cardíaca associada ao tratamento do câncer com regimes de quimioterapia baseado em antraciclina e radioterapia. Além disso, o treinamento físico provoca uma redução significativa na ANSM. Finalmente, o treinamento físico altera a expressão de microRNAs na musculatura esquelética, o que pode contribuir para a melhoria da miopatia esquelética. Em conjunto, essas respostas desencadeadas pelo treinamento físico contribuem para a melhoria na qualidade de vida de pacientes com insuficiência cardíaca associada ao tratamento do câncer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. Referências Bibliográficas

1. Hyuna Sung, Jacques Ferlay, Rebecca L Siegel . Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Ca Cancer J Clin.* 2021; 71:209–249.
2. Rebecca L. Siegel; Kimberly D. Miller; Hannah E. Fuchs. Cancer Statistics, 2021. *Ca Cancer J Clin.* 2021; 71:7–33.
3. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation.* Jun 2004;109(25):3122-3131.
4. Berthe M.P. Aleman a, Elizabeth C. Moser, Janine Nuver. Cardiovascular disease after cancer therapy. *E J Supplements.* 2014;18-28.
5. Courneya KS. Exercise in cancer survivors: an overview of research. *Med Sci Sports Exerc.* Nov 2003;35(11):1846-1852.
6. Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, Mock V. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. *Lancet.* Aug 2003;362(9384):640-650.
7. Aleman BM, Moser EC, Nuver J, et al. Cardiovascular disease after cancer therapy. *EJC Suppl.* 2014; 12:18-28
8. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano. 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). *Eur Heart J.* 2022 Nov 1;43(41):4229-4361.

9. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J* 2022; 43:280–299.
10. Chen MH, Colan SD, Diller L. Cardiovascular disease: cause of morbidity and mortality in adult survivors of childhood cancers. *Circ Res* 2011; 108:619–628).
11. Ludmilla Abrahão Hajjar; Isabela Bispo Santos da Silva da Costa, Marcelo Antonio Cartaxo Queiroga Lopes. Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da SBC. *Arq Bras Arq Bras Cardiol.* 2020 Nov;115(5):1006-1043.
12. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN et al. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2019; 4:1007–1018.
13. Demissei BG, Hubbard RA, Zhang L et al. Changes in cardiovascular biomarkers with breast cancer therapy and associations with cardiac dysfunction. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e014708.
14. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf.* Apr 2000;22(4):263-302.
15. Barrett-Lee PJ, Dixon JM, Farrell C, et al. Expert opinion on the use of anthracyclines in patients with advanced breast cancer at cardiac risk. *Ann Oncol.* 2009; 20:816-827.
16. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015 Jun 2;131(22):1981-8.

17. Pooja Babbar, D Lokanatha, Linu Abraham Jacob. CARDIOTOXIC EFFECT OF CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*. 2020. Volume 07, Issue 10.
18. Jones RL, Ewer MS. Cardiac and cardiovascular toxicity of nonanthracycline anticancer drugs. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006; 6:1249–69.
19. Saro H Armenian, Christina Lacchetti, Ana Barac. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2017 Mar 10;35(8):893-911
20. Hui-Ming Chang, Tochukwu M. Okwuosa, Tiziano Scarabelli, Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 2. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov, 70 (20) 2552–2565.
21. Paul A Heidenreich, Steven L Hancock, Randall H Vagelos. Diastolic dysfunction after mediastinal irradiation. *Am Heart J*. 2005 Nov;150(5):977-82.
22. Naomi B. Boekel, Fran K. Duane. Heart failure after treatment for breast cancer. *European Journal of Heart Failure* (2020) 22, 366–374.
23. Champoux JJ. *Annu Rev Biochem*. 2001;70:369-413.
24. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med*. Nov 2012;18(11):1639-1642.
25. Jahn, S.K.; Hennicke, T.; Kassack, M.U.; Drews, L.; Reichert, A.S.; Fritz, G. Distinct influence of the anthracycline derivative doxorubicin on the differentiation efficacy of mESC-derived endothelial progenitor cells. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res*. 2020, 1867, 1871.

26. Wang, X.; Bove, A.M.; Simone, G.; Ma, B. Molecular bases of VEGFR-2-mediated physiological function and pathological role. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020, 8, 599281.
27. Silvia Graziani, Luca Scorrano Giovanna Pontarin. Transient Exposure of Endothelial Cells to Doxorubicin Leads to Long-Lasting Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 Downregulation. *Cells.* 2022; Jan 8;11(2):210.
28. Touyz RM, Herrmann J. Cardiotoxicity with vascular endothelial growth factor inhibitor therapy. *NPJ Precis Oncol.* 2018 May 8;2: 13.
29. Cannon WB. *The Wisdom of the Body.* New York: W.W. Norton; 1939.
30. Jeffrey J. Goldberger, MD, Rishi Aror, MD, Una Buckley, MD. Autonomic Nervous System Dysfunction: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2019 March 19; 73(10): 1189–1206.
31. Maria Cláudia Irigoyen, Fernanda M. Consolim-Colombo, Eduardo Moacyr Krieger. Controle cardiovascular: regulação reflexa e papel do sistema nervoso simpático. *Rev Bras Hipertens* 2001; 8: 55-62.
32. Katia De Angelis, Maria Do Socorro Brasileiro Santos, Maria Claudia Irigoyen. SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO E DOENÇA CARDIOVASCULAR. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul - Ano XIII nº 03 Set/Out/Nov/Dez 2004.*
33. Holly R. Middlekauff, Josephine Chiu, Michele A. Muscle mechanoreceptor sensitivity in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004; 1287: H1937–H1943.
34. Negrao CE, Middlekauff HR. Adaptations in autonomic function during exercise training in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2008; 13:51–60.

35. Guido Grassi, Gino Seravalle, Bianca M. Cattaneo, et al. Sympathetic Activation and Loss of Reflex Sympathetic Control in Mild Congestive Heart Failure. *Circulation*. Dec 1995; 92:3206–3211.
36. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1984;311: 819–823
37. Ferguson DW, Berg WJ, Sanders JS. Clinical and hemodynamic correlates of sympathetic nerve activity in normal humans and patients with heart failure: evidence from direct microneurographic recordings. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990; 16: 1125–1134.
38. Raffael Fraga, Fábio G. Franco, Fabiana Roveda, Exercise training reduces sympathetic nerve activity in heart failure patients treated with carvedilol. *Eur J Heart Fail.* 2007 Jun-Jul;9(6-7):630-6
39. Mateus C Laterza, Luciana D N J de Matos, Ivani C Trombetta. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *Hypertension.* 2007 Jun;49(6):1298-306
40. Daniel G. Martinez, José C. Nicolau, Rony L. Lage. Effects of Long-Term Exercise Training on Autonomic Control in Myocardial Infarction Patients. *Hypertension* 2011 Dec;58(6):1049-56.
41. Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MU, Reis SF, Souza M, Nastari L, Barretto AC, Krieger EM, Negrão CE. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42:854-60.

42. Luciana D.N.J. de Matos; Giulliano Gardenghi; Maria Urbana P.B. Rondon; Impact of 6 Months of Therapy With Carvedilol on Muscle Sympathetic Nerve Activity in Heart Failure Patients. *J Card Fail.* 2004 Dec;10(6):496-502
43. Munhoz RT, Negrão CE, Barretto AC. Microneurography and venous occlusion plethysmography in heart failure: correlation with prognosis. *Arq Bras Cardiol.* 2009 Jan;92(1):46-53.
44. A B Vallbo, K E Hagbarth. Activity from skin mechanoreceptors recorded percutaneously in awake human subjects. *Exp Neurol.*1968 Jul;21(3):270-89
45. Wallin G. Intra-neural recording and autonomic function in man. In: Bannister R, editor. *Autonomic failure.* London: Oxford University Press; 1983; 36– 51
46. R Martin, JM Delgado, JM Molt. Cardiovascular reflexes in patients with malignant disease. *The Italian Journal of Neurological Sciences* volume 13, pages125–129 (1992)
47. Lakoski SG, Jones LW, Krone RJ, Stein PK, Scott JM. Autonomic dysfunction in early breast cancer: incidence, clinical importance, and underlying mechanisms. *Am Heart J.* 2015; 170:231–41.
48. Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, Remes J, Ritanen E, Vuolteenaho O, Hartikainen J. Neuroendocrine changes during the evolution of doxorubicin-induced left ventricular dysfunction in adult lymphoma patients. *ClinSci (Lond).* 2001; 101:601–607.
49. Walsh D, Nelson KA. Autonomic nervous system dysfunction in advanced cancer. *Support Care Cancer.* 2002; 10:523–8
50. Thayer JF, Lane RD. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biol Psychol.* 2007 Feb;74(2):224-42.

51. Hrushesky WJ, Fader DJ, Berestka JS, Sommer M, Hayes J, Cope FO. Diminishment of respiratory sinus arrhythmia foreshadows doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Circulation*. 1991; 84:697–707.
52. Tjeerdsma G, Meinardi MT, van Der Graaf WT, van Den Berg MP, Mulder NH, Crijns HJ, et al. Early detection of anthracycline induced cardiotoxicity in asymptomatic patients with normal left ventricular systolic function: autonomic versus echocardiographic variables. *Heart*. 1999; 81:419–23.
53. Allan Robson Kluser Sales, Marcelo Vailati Negrão, Laura Testa. Chemotherapy acutely impairs neurovascular and hemodynamic responses in women with breast cancer. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 317: H1–H12, 2019.
54. M. Schaufelberger, B. O. Eriksson, G. Grimby. Skeletal muscle alterations in patients with chronic heart failure. *European Heart Journal* (1997) 18, 971-980
55. Mancini DM, Coyle E, Coggan A, Beltz J, Ferraro N, Montain S, Wilson JR. Contribution of intrinsic skeletal muscle changes to ³¹P NMR skeletal muscle metabolic abnormalities in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1989 Nov;80(5):1338-46
56. Holly R. Middlekauff. Making the Case for Skeletal Myopathy as the Major Limitation of Exercise Capacity in Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2010 Jul;3(4):537-46.
57. Chati Z, Zannad F, Robin-Lherbier B, Escanye JM, Jeandel C, Robert J, Aliot E. Contribution of specific skeletal muscle metabolic abnormalities to limitation of exercise capacity in patients with chronic heart failure: a phosphorus 31 nuclear magnetic resonance study. *Am Heart J*. 1994; 128: 781–792.
58. Drexler H, Riede U, Münzel T, König H, Funke E, Just H. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 1992; 85: 1751–1759.

59. Carlos E. Negrao Holly R. Middlekauff Igor L. Gomes-Santos and Ligia M. Antunes-Correa Effects of exercise training on neurovascular control and skeletal myopathy in systolic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015 Apr 15;308(8):H792-802.
60. Cunha TF, Bacurau AV, Moreira JB, et al. Exercise training prevents oxidative stress and ubiquitin-proteasome system overactivity and reverse skeletal muscle atrophy in heart failure. *PLoS One*. 2012;7(8):e41701.
61. Laura Yedigaryan, Martina Gatti, Vittoria Marini. Shared and Divergent Epigenetic Mechanisms in Cachexia and Sarcopenia. *Cells*. 2022 Aug; 11(15): 2293.
62. Tijssen AJ, Creemers EE, Moerland PD, de Windt LJ, van der Wal AC, Kok WE, et al. MiR423-5p as a circulating biomarker for heart failure. *Circ Res*. 2010;106(6):1035-9.
63. Ligia M. Antunes-Correa, Patricia F. Trevizan, and Carlos Eduardo Negrão. Effects of aerobic and inspiratory training on skeletal muscle microRNA-1 and downstream-associated pathways in patients with heart failure. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020 Feb;11(1):89-102.
64. Stone P, Hardy J, Broadley K, Tookman AJ, Kurowska A, A'Hern R. Fatigue in advanced cancer: a prospective controlled cross-sectional study. *Br J Cancer* 1999; 79: 1479–1486.
65. Jéssica Diniz Pereira, Jéssica Abdo Gonçalves Tosatti, Ricardo Simões. microRNAs associated to anthracycline-induced cardiotoxicity in women with breast cancer: A systematic review and pathway analysis. *Biomed Pharmacother*. 2020 Nov; 131:110709.

66. Feng Q, Ren Y, Hou A, Guo J, Mao Z. MicroRNA-130a Increases and Predicts Cardiotoxicity during Adjuvant Chemotherapy in Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-Positive Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 2021 Apr;24(2):153-163.
67. Younis NN, Salama A, Shaheen MA, Eissa RG. Pachymic acid attenuated doxorubicin-induced heart failure by suppressing miR-24 and preserving cardiac junctophilin-2 in rats. *Int J Mol Sci*. (2021) 22:e10710.
68. De Mello Franco FG, Santos AC, Rondon MU, et al. Effects of home-based exercise training on neurovascular control in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. Dec 2006;8(8):851-855.
69. Antunes-Correa LM, Kanamura BY, Melo RC, et al. Exercise training improves neurovascular control and functional capacity in heart failure patients regardless of age. *Eur J Prev Cardiol*. Aug 2012;19(4):822-829.
70. Raphaela V Groehs, Edgar Toschi-Dias, Ligia M Antunes-Correa. Exercise training prevents the deterioration in the arterial baroreflex control of sympathetic nerve activity in chronic heart failure patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015 May 1;308(9):H1096-102.
71. Ligia M. Antunes-Correa;Thais S. Nobre; Raphaela V. Groehs. Molecular basis for the improvement in muscle metaboreflex and mechanoreflex control in exercise-trained humans with chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014 Dec 1;307(11):H1655-66.
72. Marques-Aleixo, E Santos-Alves, J R Torrella. Exercise and Doxorubicin Treatment Modulate Cardiac Mitochondrial Quality Control Signaling. *Cardiovasc Toxicol*. 2018 Feb;18(1):43-55.

73. Igor L Gomes-Santos, Camila P Jordão, Clevia S Passos. Exercise Training Preserves Myocardial Strain and Improves Exercise Tolerance in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Apr 1; 8:605993.
74. Oliveira RS, Ferreira JC, Gomes ER, et al. Cardiac anti-remodelling effect of aerobic training is associated with a reduction in the calcineurin/NFAT signalling pathway in heart failure mice. *J Physiol.* Aug 1 2009;587(Pt 15):3899-3910.
75. Hurria A, Jones L, Muss HB. Cancer Treatment as an Accelerated Aging Process: Assessment, Biomarkers, and Interventions. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2016;35:e516-22.
76. Cordula Maria Wolf, Barbara Reiner, Andreas Kühn . Subclinical Cardiac Dysfunction in Childhood Cancer Survivors on 10-Years Follow-Up Correlates with Cumulative Anthracycline Dose and Is Best Detected by Cardiopulmonary Exercise Testing, Circulating Serum Biomarker, Speckle Tracking Echocardiography, and Tissue Doppler Imaging. *Front Pediatr.* 2020 Mar 31; 8:123.
77. Courneya KS, Mackey JR, Bell GJ, Jones LW, Field CJ, Fairey AS. Randomized controlled trial of exercise training in postmenopausal breast cancer survivors: cardiopulmonary and quality of life outcomes. *J Clin Oncol.* May 2003;21(9):1660-1668.
78. Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, et al. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Clin Oncol.* Aug 2006;24(22):3535-3541.
79. Chen X, Zheng Y, Zheng W, et al. The effect of regular exercise on quality of life among breast cancer survivors. *Am J Epidemiol.* Oct 2009;170(7):854-862.

80. Lakoski SG, Eves ND, Douglas PS, Jones LW. Exercise rehabilitation in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. May 2012;9(5):288-296.
81. Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR, Gelmon K, Reid RD, Friedenreich CM, Ladha AB, Proulx C, Vallance JK, Lane K, Yasui Y, McKenzie DC. Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 1;25(28):4396-404.
82. Foulkes S., Howden E, Bigaran A. Persistent Impairment in Cardiopulmonary Fitness after Breast Cancer Chemotherapy. *Medicine & Science in Sports & Exercise*: August 2019 - Volume 51 - Issue 8 - p 1573-1581
83. Mostarda C., Castro-Filha J., Reis A. D., Sevilio M., Jr., Dias C. J., Silva-Filho A. C., et al. (2017). Short-term combined exercise training improves cardiorespiratory fitness and autonomic modulation in cancer patients receiving adjuvant therapy. *J. Exerc. Rehabil*. 13, 599–607.
84. Niederer D, Vogt L, Thiel C, Schmidt K, Bernhorster M, Lungwitz A, Jager E, Banzer W. Exercise effects on hrv in cancer patients. *International journal of sports medicine*. 2013; 34:68–73.
85. Lang RM1, Bierig M, Devereux RB. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Dec;18(12):1440-63.
86. Skinner JS, McLellan TH. The transition from aerobic to anaerobic metabolism. *Res Q Exerc Sport*. Mar 1980;51(1):234-248.

87. Guazzi M, Reina G, Tumminello G, Guazzi MD. Improvement of alveolar-capillary membrane diffusing capacity with exercise training in chronic heart failure. *J Appl Physiol*. Nov 2004;97(5):1866-1873.
88. Carvalho VO, Guimaraes GV, Carrara D, Bacal F, Bocchi EA. Validation of the Portuguese version of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(1):39-44.
89. Leimbach WN, Jr., Wallin BG, Victor RG, Aylward PE, Sundlof G, Mark AL. Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. *Circulation*. May 1986;73(5):913-919.
90. Negrão CE, Rondon MU, Tinucci T, et al. Abnormal neurovascular control during exercise is linked to heart failure severity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. Mar 2001;280(3):H1286-1292.
91. H R Middlekauff , A H Nguyen, C E Negrao, Impact of acute mental stress on sympathetic nerve activity and regional blood flow in advanced heart failure: implications for 'triggering' adverse cardiac events. *Circulation*. 1997 Sep 16;96(6):1835-42.
92. K Meyer, M Schwaibold, S Westbrook. Effects of short-term exercise training and activity restriction on functional capacity in patients with severe chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1996 Nov 1;78(9):1017-22.
93. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med*. 2002;346(11):793-801.
94. Donna M.Mancini, MD; Howard Eisen,MD; William Kussmaul . Value of Peak Exercise Oxygen Consumption for Optimal Timing of Cardiac

- Transplantation in Ambulatory Patients With Heart Failure. *Circulation*. 1991 Mar;83(3):778-86.).
95. Barretto AC, Santos AC, Munhoz R. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2009 Jul 10;135(3):302-7
 96. Trevizan PF, Antunes-Correa LM, Lobo DML. Effects of inspiratory muscle training combined with aerobic exercise training on neurovascular control in chronic heart failure patients. *ESC Heart Fail*. 2021 Oct;8(5):3845-3854.
 97. Eduardo Rondon, 1Maria S. Brasileiro-Santos, 1Edson D. Moreira. Exercise training improves aortic depressor nerve sensitivity in rats with ischemia-induced heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291: H2801–H2806, 2006.
 98. Yu-Long Li , Yanfeng Ding, Chad Agnew. Exercise training improves peripheral chemoreflex function in heart failure rabbits. *J Appl Physiol* (1985). 2008 Sep;105(3):782-90.
 99. Scott A Smith , Jere H Mitchell, R Haris Naseem. Mechanoreflex Mediates the Exaggerated Exercise Pressor Reflex in Heart Failure. *Circulation* 2005 Oct 11;112(15):2293-300.
 100. A Takeshita , Y Hirooka, T Imaizumi. Role of endothelium in control of forearm blood flow in patients with heart failure. *J Card Fail*. 1996 Dec;2(4 Suppl):S209-15.
 101. Siracusa J, Cachexia Sarcopenia Muscle 2018;9:20–27; Horak M, *Dev Biol* 2016;410:1–13.
 102. Mitchelson KR, *World J Biol Chem* 2015;6:162–208; Kovanda A, *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2014;5:509–525.

103. Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG, Taylor CW, van Leeuwen FE. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99:365–375
104. Chow EJ, Mueller BA, Baker KS, Cushing-Haugen KL, Flowers ME, Martin PJ, Friedman DL, Lee SJ. Cardiovascular hospitalizations and mortality among recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Intern Med.* 2011; 155:21–32.

A seguir apresentarei um estudo adicional sobre a temática envolvida nesta tese. Os resultados desse estudo esclarecem alguns pontos a respeito do controle neurovascular e da capacidade física do paciente com disfunção cardíaca relacionada ao tratamento do câncer que contribuem para o avanço de conhecimento na área de cardio- oncologia.

ESTUDO 2

**Hiperativação simpática e redução da capacidade funcional em
pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer**

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO.....	85
2. OBJETIVOS.....	86
2.1 Objetivo Primário.....	86
2.2 Objetivo Secundário.....	86
3. MÉTODOS.....	87
3.1 Medidas e Procedimentos	88
3.2 Análise Estatística.....	89
4. RESULTADOS	90
5. DISCUSSÃO	100
6. CONCLUSÕES.....	104
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	104

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Fluxograma dos participantes do estudo.....88
- Figura 2.** Fração de ejeção do ventrículo esquerdo e consumo de oxigênio de pico em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer, disfunção cardíaca não relacionada à terapia do câncer e controles saudáveis.....93
- Figura 3.** Atividade simpática muscular em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer, disfunção cardíaca não relacionada à terapia do câncer e controles saudáveis.....96
- Figura 4.** Fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular muscular em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer disfunção cardíaca não relacionada à terapia do câncer e controles saudáveis.....97
- Figura 5.** Correlação entre a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e atividade nervosa simpática muscular em disparos por minuto e em disparos a cada 100 batimentos cardíacos, fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular muscular.....98
- Figura 6.** Correlação entre o consumo de oxigênio de pico e a atividade nervosa simpática muscular em disparos por minuto, em disparos a cada 100 batimentos cardíacos, frequência cardíaca, fluxo sanguíneo muscular; condutância vascular muscular e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo.....99

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Parâmetros físicos e clínicos em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer, pacientes com disfunção cardíaca não relacionada à terapia do câncer e controles saudáveis.....	91
Tabela 2. Tipos de câncer e terapia adjuvante em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer.....	92
Tabela 3. Parâmetros do teste cardiopulmonar de exercício em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer, pacientes com disfunção cardíaca não relacionada à terapia do câncer e controles saudáveis.....	94
Tabela 4. Parâmetros hemodinâmicos em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer, pacientes com disfunção cardíaca não relacionada à terapia do câncer e controles saudáveis.....	95

RESUMO

Introdução. A cardiotoxicidade é a alteração cardiovascular mais preocupante em pacientes tratados com quimioterapia. No entanto, permanece desconhecido se pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer apresentam disfunção neurovascular e capacidade de exercício diminuída. Além disso, se essas alterações são semelhantes às observadas em pacientes com insuficiência cardíaca provocada por outras etiologias. **Métodos.** Para responder essas perguntas, foram selecionados para o estudo 16 pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida relacionada a terapias anticancerígenas (ICCa), classe funcional I-III, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) < 50%, 16 controles saudáveis (C) pareados por idade e IMC, e 10 pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida não relacionada à terapia do câncer (ICNCa). A função cardíaca foi avaliada pela ecocardiografia e o consumo de oxigênio pico pelo teste cardiopulmonar de exercício. A atividade nervosa simpática muscular foi avaliada diretamente pela técnica de microneurografia e o fluxo sanguíneo no antebraço por pletismografia de oclusão venosa. **Resultados.** O consumo de oxigênio pico e a fração de ejeção foram significativamente reduzidos em pacientes com ICCa em comparação aos C ($P < 0,0001$), mas nenhuma diferença foi encontrada entre ICCa e ICNCa. A frequência e a incidência de disparos da atividade nervosa simpática muscular foram significativamente maiores em pacientes com ICCa e ICNCa do que nos C ($P < 0,0001$). A atividade nervosa simpática muscular foi semelhante entre pacientes com ICCa e ICNCa. Não foram observadas diferenças no fluxo sanguíneo e na condutância vascular no antebraço entre os grupos. O consumo de oxigênio pico foi inversamente associado à frequência de disparos da atividade nervosa simpática muscular ($r = -0,53$; $P = 0,002$) e à incidência de

disparos ($r=-0,38$; $P=0,01$). O consumo de oxigênio pico foi diretamente associado à fração de ejeção do ventrículo esquerdo ($r=0,71$; $P<0,0001$). **Conclusões:** Pacientes que desenvolvem insuficiência cardíaca devido a terapias do câncer apresentam hiperativação simpática e capacidade de exercício reduzida. Essas alterações fisiológicas são semelhantes às observadas em pacientes com insuficiência cardíaca não relacionada à terapia do câncer.

ABSTRACT

Background: Cardiotoxicity is the most concerning cardiovascular alteration in patients treated with chemotherapy. However, it remains unknown whether patients with anticancer therapy-related cardiac dysfunction have neurovascular dysfunction and diminished exercise capacity, and these changes are like those observed in patients with heart failure provoked by other aetiologies. **Methods:** Sixteen patients with reduced ejection fraction heart failure related to anticancer therapies (HFrEFCA), Functional Class I-III, left ventricular ejection fraction (LVEF) $<50\%$ were studied. Sixteen age-paired healthy controls, and 10 patients with reduced ejection fraction heart failure not related to anticancer therapy (HFrEF) were also studied. Cardiac function was measured by echocardiography and peak oxygen consumption (peak $\dot{V}O_2$) by cardiopulmonary exercise testing. Muscle sympathetic nerve activity (MSNA) was directly evaluated by microneurography and forearm blood flow (FBF) was measured by venous occlusion plethysmography. **Results:** Peak $\dot{V}O_2$ and LVEF were significantly reduced in patients with HFrEFCA compared to controls ($P<0.0001$), but no differences were found between HFrEFCA and HFrEF. MSNA burst frequency and burst incidence were significantly higher in patients with HFrEFCA and HFrEF than in controls ($P<0.0001$). MSNA was similar between patients with HFrEFCA and HFrEF. No differences were observed in FBF and forearm vascular conductance among groups. Peak $\dot{V}O_2$ was inversely associated with MSNA burst frequency ($r=-0.53$, $P=0.002$) and burst incidence ($r=-0.38$, $P=0.01$). Peak $\dot{V}O_2$ was directly associated with LVEF ($r=0.71$, $P<0.0001$). **Conclusions:** Patients who develop heart failure due to anticancer therapies

have sympathetic neural overdrive and reduced exercise capacity. These physiological alterations are like those observed in patients with HFrEF.

1. Introdução

Apesar dos avanços no tratamento da insuficiência cardíaca, essa síndrome continua sendo a principal causa de morte em pacientes com doença cardiovascular¹. A insuficiência cardíaca é caracterizada por intolerância ao exercício e baixa qualidade de vida². Controle neurovascular anormal também foi documentado na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida não relacionada à terapia do câncer³. A atividade nervosa simpática muscular (ANSM) e a vasoconstrição periférica estão marcadamente aumentadas em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida não relacionada à terapia do câncer^{4,5}, o que contribui para a miopatia esquelética e diminuição da capacidade de exercício⁶. Além disso, o aumento da ANSM e a redução do fluxo sanguíneo muscular estão associados a pior prognóstico nesta população⁷.

Não há dúvida de que as novas estratégias terapêuticas melhoraram a sobrevida de pacientes com câncer, mas, infelizmente, algumas drogas podem causar alterações cardíacas, fenômeno conhecido como cardiotoxicidade⁸. A toxicidade cardiovascular representa a principal causa de morte em sobreviventes de câncer de mama e colorretal⁹. Drogas como as antraciclinas estão associadas a um aumento de 5% a 48% na incidência de cardiotoxicidade. Seus efeitos sobre o sistema cardiovascular incluem aumento do intervalo QT, arritmias supraventriculares e ventriculares, síndrome coronariana aguda, miocardite e disfunção ventricular sistólica e diastólica¹⁰. Sem dúvida, a disfunção ventricular sistólica resultando em insuficiência cardíaca é a mais grave consequência. Apesar desse conhecimento, ainda não se sabe se os pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida relacionada a terapias anticancerígenas apresentam alterações neurovasculares e se essas anormalidades são semelhantes às observadas em pacientes com insuficiência cardíaca de outras etiologias. Como as alterações neurovasculares são determinadas principalmente pela gravidade da

disfunção cardíaca², espera-se que a hiperativação simpática e o nível de vasoconstrição sejam semelhantes entre pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida relacionada a terapias anticancerígenas e pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida não relacionada à terapia do câncer causada por outras etiologias. Alternativamente, os efeitos aditivos da disfunção cardíaca e da toxicidade cardiovascular causam distúrbios autonômicos e hemodinâmicos ainda mais graves em pacientes com insuficiência cardíaca associada à terapia do câncer.

Neste estudo, avaliamos a atividade nervosa simpática, o fluxo sanguíneo muscular e a capacidade de exercício em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida relacionada a terapias anticancerígenas. Nossa hipótese é a de que pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida relacionada a terapias anticancerígenas apresentam aumento na ANSM, diminuição no fluxo sanguíneo muscular e redução na capacidade física quando comparados a indivíduos saudáveis. Além disso, o controle neurovascular na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida relacionada a terapias anticancerígenas é semelhante àquele observado na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida não relacionada à terapia do câncer. Finalmente, existe uma associação entre a diminuição na capacidade de exercício e as anormalidades neurovasculares.

2. Objetivos

2.1 Primário

Avaliar a atividade nervosa simpática, o fluxo sanguíneo muscular e a capacidade de exercício em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer.

2.2 Secundário

- A.** Avaliar se o controle neurovascular em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer são semelhantes às observadas em pacientes com disfunção cardíaca não relacionada à terapia do câncer.
- B.** Avaliar se existe uma associação entre a diminuição da capacidade de exercício e as anormalidades neurovasculares em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer.

3. Métodos

3.1 Amostra

Vinte e nove pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer, Classe Funcional I-III, fração do ventrículo esquerdo (FE)<50%, foram selecionados para o estudo. Para testar a hipótese de que a disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer (ICCa) provoca aumento na ANSM, diminuição no fluxo sanguíneo do antebraço e na capacidade física, e se essas respostas ocorrem de forma semelhantes à disfunção cardíaca não relacionada à terapia do câncer, 16 pacientes com ICCa, 16 controles saudáveis (C) e 10 pacientes com ICNCa, pareados por idade e índice de massa corporal (IMC), foram incluídos no estudo (Fluxograma 1). Vale ressaltar que os pacientes com ICNCa e os C também estiveram envolvidos em estudos anteriores de nosso grupo^{11,12}, que foram conduzidos para estudar os efeitos do treinamento físico de alta intensidade na atividade nervosa simpática e no fluxo sanguíneo muscular em pacientes com insuficiência cardíaca, e o impacto de COVID-19 na atividade nervosa simpática, função endotelial e capacidade física em sobreviventes graves de COVID-19, respectivamente. Os pacientes foram recrutados do ambulatório de cardio-oncologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo e do ambulatório privado da médica Marina Bond. Todos os pacientes incluídos no estudo foram matriculados no

ambulatório de pesquisa da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo onde passaram por uma avaliação médica inicial com anamnese e exame físico, para confirmação dos critérios de inclusão. Após esclarecimento verbal sobre os procedimentos e riscos envolvidos nesse estudo, os pacientes foram solicitados a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os aspectos éticos foram preservados de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 de outubro de 1996 e a Declaração de Helsinque de 2013. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Sírio Libanês (HSL 2014-84), Comissão Científica do Instituto do Coração (SDC COP 002/15/002) e Comissão Científica do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (NP 767/2015) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

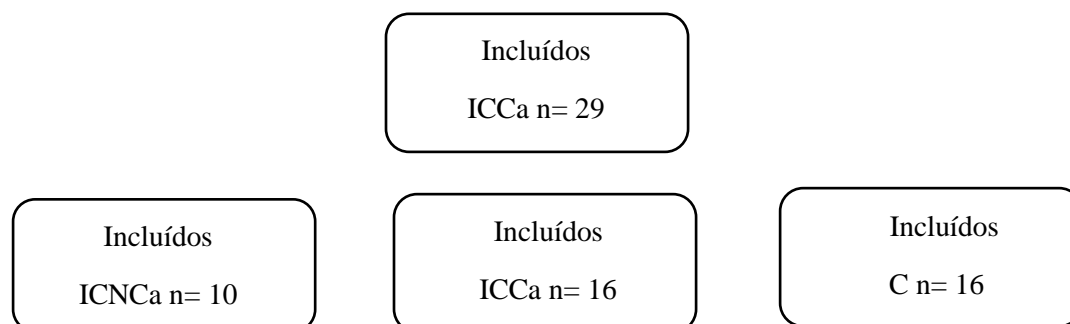


Figura 1. Fluxograma dos participantes do estudo. (ICCa) = pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer; ICNCA = pacientes com disfunção cardíaca não relacionada à terapia do câncer; C = indivíduos controles saudáveis.

3.2 Medidas e Procedimentos

Avaliação da função cardíaca

A função cardíaca foi avaliada pelo ecocardiograma unidimensional (modo-M), bidimensional (modo-B), com Doppler pulsado, contínuo, a cores e tecidual. Detalhes

dessa avaliação estão disponíveis no estudo intitulado “Efeito do treinamento físico em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer”.

Avaliação da capacidade física

A capacidade física foi avaliada pelo teste cardiopulmonar em esforço. Detalhes dessa avaliação estão disponíveis no estudo intitulado “Efeito do treinamento físico em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer”.

Avaliação da atividade nervosa simpática muscular

A ANSM foi avaliada através da técnica direta de microneurografia. Detalhes dessa avaliação estão disponíveis no estudo intitulado “Efeito do treinamento físico em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer”.

Avaliação do fluxo sanguíneo muscular do antebraço

O fluxo sanguíneo muscular foi avaliado pela técnica de pletismografia de oclusão venosa. Detalhes dessa avaliação estão disponíveis no estudo intitulado “Efeito do treinamento físico em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer”.

Avaliação hemodinâmica

A pressão arterial e a frequência cardíaca foram avaliadas de maneira não invasiva, batimento-a-batimento, pelo método de fotopletismografia infravermelha digital pelo Finometer®*PRO* (Finapres Medical Systems).

3.3 Análise Estatística

Para verificar a distribuição dos dados foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk e o teste de Mauchly para verificar a esfericidade. Os pressupostos de normalidade e

esfericidade não foram violados. ANOVA de um caminho foi usada para testar as diferenças entre os grupos e o teste post-hoc de Bonferroni foi usado para detectar diferenças entre os grupos. O teste Chi Quadrado de Pearson foi utilizado para comparação de variáveis categóricas O coeficiente de Pearson foi utilizado para avaliar as relações entre as variáveis de desfecho. O modelo ANCOVA foi usado para testar se o fator de confusão relevante, frequência cardíaca, influenciou as variáveis de resultado. Os dados são apresentados como média \pm EPM. A significância foi estabelecida em $P < 0,05$. Todas as análises e as figuras foram realizadas no GraphPad Prism 8.0 e Statistical 12.0.

4. Resultados

As características físicas e clínicas dos pacientes com ICCa, pacientes com ICNca e C são apresentadas na Tabela 1. Os grupos eram semelhantes quanto à idade e IMC. O grupo ICCa foi composto principalmente por mulheres, diferindo dos grupos C e ICNca ($P=0,003$). Em relação a classe funcional (NYHA), observamos que a maioria dos pacientes do grupo ICCa estavam em Classe Funcional I, enquanto a maioria dos pacientes do grupo ICNca encontravam-se em Classe Funcional II ($P=0,001$ e $P=0,05$, respectivamente). Diferente do grupo ICNca não haviam pacientes em Classe Funcional III no grupo ICCa ($P=0,02$). A principal etiologia da IC no grupo ICNca era isquêmica.

Tabela 1. Parâmetros físicos e clínicos em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer, pacientes com disfunção cardíaca não relacionada à terapia do câncer e controles saudáveis

	Controle (n=16)	ICCa (n=16)	ICNCa (n=10)	P
Idade, anos	44,0 ± 2,0	47,0 ± 2,0	51,0 ± 2,0	0,08
IMC, kg/m ²	28,6 ± 1,2	28,4 ± 1,2	28,5 ± 1,5	0,98
Gênero, F/M	6/10	15/1	5/5	0,003
Classe Funcional				
<i>NYHA</i> -I	0	11 (69%)	0	0,001
<i>NYHA</i> -II	0	5 (31%)	7 (70%)	0,05
<i>NYHA</i> -III	0	0	3 (30%)	0,02
Etiologia				
Isquêmica	-	0	7 (70%)	
Hipertensiva	-	0	2 (20%)	
Idiopática	-	0	1 (10%)	
Cardiotoxicidade	-	16 (100%)	0	
Medicações				
Beta-bloqueador	0	15 (94%)	10 (100%)	0,42
IECA/BRA	0	13 (81%)	9 (90%)	0,55
Espironolactona	0	8 (50%)	7 (70%)	0,32
Função Cardíaca				
DDVE	47 ± 0,8	53 ± 2,3	63 ± 1,5	<0,0001
DSVE	23 ± 0,4	45 ± 2,7	54 ± 1,5	<0,0001

Dados apresentados como média ± EPM. ICCa, disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer, ICNCa, disfunção cardíaca não relacionada à terapia do câncer; C, controle saudável. IMC, índice de massa corpórea; *NYHA*, *New York Heart Association*; IECA, enzima conversora de angiotensina; DDVE, diâmetro diastólico ventrículo esquerdo; DSVE, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo.

O tipo de câncer e o regime de quimioterapia e radioterapia em pacientes com ICNCA são mostrados na Tabela 2. Todos os pacientes foram submetidos, mas não exclusivamente, a esquema quimioterápico baseado em antraciclina. Nove pacientes também receberam algum tipo de radioterapia.

Tabela 2. Tipos de câncer e terapia adjuvante em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer

	ICCa (n=16)
Tipos de câncer	
Mama	13
Linfoma Não-Hodgkin	2
Timoma	1
Regime Quimioterápico	
AC	6
AC- T	7
PAC	1
R-CHOP	1
ABVD	1
Radioterapia	9

ICCa, disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer. R-CHOP, Rituximabe, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona; AC, doxorubicina + Ciclofosfamida; AC-T, doxorubicina + Ciclofosfamida + docetaxel; PAC, doxorubicina + Ciclofosfamida + cisplatina; ABVD, doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina.

A FEVE foi significativamente menor em pacientes com ICCa e ICNCA em comparação com os C (Figura 2A, $P < 0,0001$). Não foram encontradas diferenças entre pacientes com ICCa e ICNCA. O DDVE e DSVE foram significativamente maiores nos pacientes com ICNCA em comparação com os C e os pacientes com ICCa (Tabela 1, $P < 0,0001$). O VO_2 pico corrigido pelo peso corporal (VO_2 pico relativo) foi significativamente menor em pacientes com ICCa e ICNCA quando comparados ao dos

C (Figura 2B, $P<0,0001$). Não foram observadas diferenças entre pacientes com ICCa e os pacientes com ICNca.

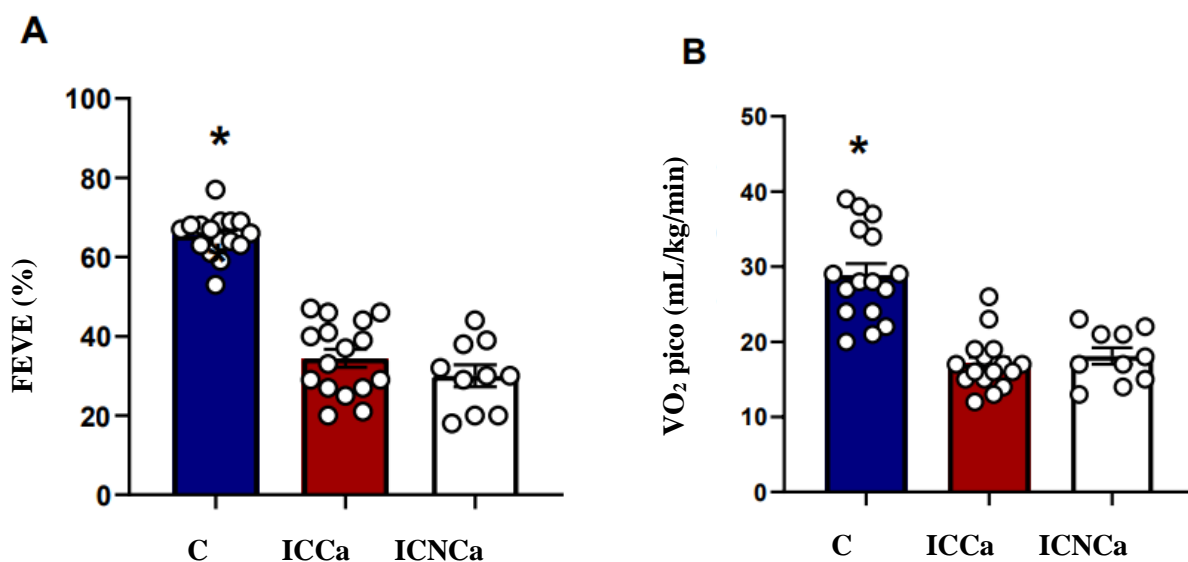


Figura 2. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE, A) e consumo de oxigênio de pico (VO₂ pico, B), em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer (ICCa, n=16), pacientes com disfunção cardíaca não relacionada à terapia do câncer (ICNca, n=10) e controles saudáveis (C, n=16). (A) Observe que a FEVE e o VO₂ pico são significativamente menores em pacientes com ICCa e ICNca quando comparados com os do C. * = diferença significativa.

Outros parâmetros do teste cardiopulmonar estão apresentados na Tabela 3. A pressão arterial sistólica ($P<0,0001$) e diastólica ($P=0,046$) de pico e a frequência cardíaca ($P<0,0001$) de pico foram significativamente maiores no grupo C. A ventilação pulmonar de pico ($P<0,0001$) e a produção de dióxido de carbono de pico ($P<0,0001$) foram significativamente reduzidos em ICCa e ICNca quando comparados às do C. Não foram encontradas diferenças significativas entre pacientes com ICCa e pacientes com ICNca. O VO₂ pico em valores absolutos foi significativamente menor em pacientes com ICCa e pacientes com ICNca que o observado em C ($P<0,0001$). O equivalente

ventilatório de oxigênio de pico (VE/VO₂) e o equivalente ventilatório de dióxido de carbono de pico (VE/VCO₂) não foram significativamente diferentes entre os grupos estudados. Da mesma forma, o *slope* do VE/VCO₂ não foi significativamente diferente entre os grupos estudados. O pulso de oxigênio foi menor em pacientes com ICCa em comparação ao observado no grupo C ($P=0,04$). Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos ICCa e ICNca. A carga de trabalho foi significativamente menor em pacientes com ICCa e pacientes com ICNca comparada com a observada em C ($P<0,0001$). O tempo até a exaustão ajustado à capacidade física dos pacientes ou dos C não foi diferente entre os grupos.

Tabela 3. Parâmetros do teste cardiopulmonar de exercício em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer, pacientes com disfunção cardíaca não relacionada à terapia do câncer e controles saudáveis

	C (n=16)	ICCa (n=16)	ICNca (n=10)	P
PAS max, mmHg	180 ± 6,6	138 ± 4,8	134 ± 7.9	<0,0001
PAD max, mmHg	81 ± 2,6	74 ± 2,2	70 ± 4.4	0,046
FC max, beats/min	175 ± 3,7	135 ± 4,9	121 ± 2.2	<0,0001
VE, L/min	95 ± 6,0	48 ± 3,0	59 ± 5.0	<0,0001
VO ₂ , L/min	2,29 ± 0,1	1,48 ± 0,1	1,42 ± 0.1	<0,0001
VCO ₂ , L/min	2,81 ± 0,2	1,39 ± -0,1	1,63 ± 0.1	<0,0001
VE/VO ₂	42 ± 1,5	39 ± 1,0	42 ± 3.6	0,35
VE/VCO ₂	34 ± 1,0	34 ± 0,9	36 ± 2.4	0,44
VEVCO ₂ slope	31 ± 1,0	32 ± 2,0	35 ± 3.0	0,26
Pulso O ₂ , mL/bpm	13,1 ± 0,9	10.0 ± 1,0†	11.9 ± 1.2	0,04
Tempo, min	562 ± 31	596 ± 44	579 ± 35	0,80
Carga, W	183 ± 14	87 ± 6,0	91 ± 11	<0,0001

Dados apresentados como média ± EPM. ICCa, disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer, ICNca, disfunção cardíaca não relacionada à terapia do câncer; C, controle saudável; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; FC, frequência cardíaca; VE, ventilação; VO₂, consumo de oxigênio; VCO₂, dióxido de carbono.

Os parâmetros hemodinâmicos de repouso são mostrados na Tabela 4. Não foram observadas diferenças significativas na pressão arterial sistólica, diastólica e média entre os grupos estudados. A frequência cardíaca foi maior em pacientes ICCa em comparação com pacientes ICNca ($P = 0,045$). Não foram encontradas diferenças significativas entre pacientes com ICCa e os C.

Tabela 4. Parâmetros hemodinâmicos em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer, pacientes com disfunção cardíaca não relacionada à terapia do câncer e controles saudáveis

	C (n=16)	ICCa (n=16)	ICNca (n=10)	P
PAS, mmHg	130 ± 3,0	129 ± 4,0	131 ± 4,0	0,92
PAD, mmHg	75 ± 2,0	75 ± 3,0	73 ± 2,0	0,86
PAM, mmHg	93 ± 2,0	93 ± 2,6	92 ± 3,2	0,98
FC, beats/min	69 ± 2,5	72 ± 3,0*	63 ± 3,0	0,045

Dados apresentados como média ± EPM. ICCa, disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer, ICNca, disfunção cardíaca não relacionada à terapia do câncer; C, controle saudável. PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica, PAM, pressão arterial média; FC, frequência cardíaca.

Os resultados de ANSM são mostrados na Figura 3. No Painel A são apresentados os registros originais de um paciente com ICCa, um paciente com ICNca e um C. A frequência de disparos ($p < 0,0001$) e a incidência de disparos ($p < 0,0001$) da ANSM foram significativamente maiores em pacientes com ICCa e pacientes com ICNca que em C (Figura 3 B e C, respectivamente). ANSM foi semelhante entre pacientes com ICCa e pacientes com ICNca. Não foram encontradas diferenças em fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular muscular entre os grupos estudados (Figura 4 A e B, respectivamente).

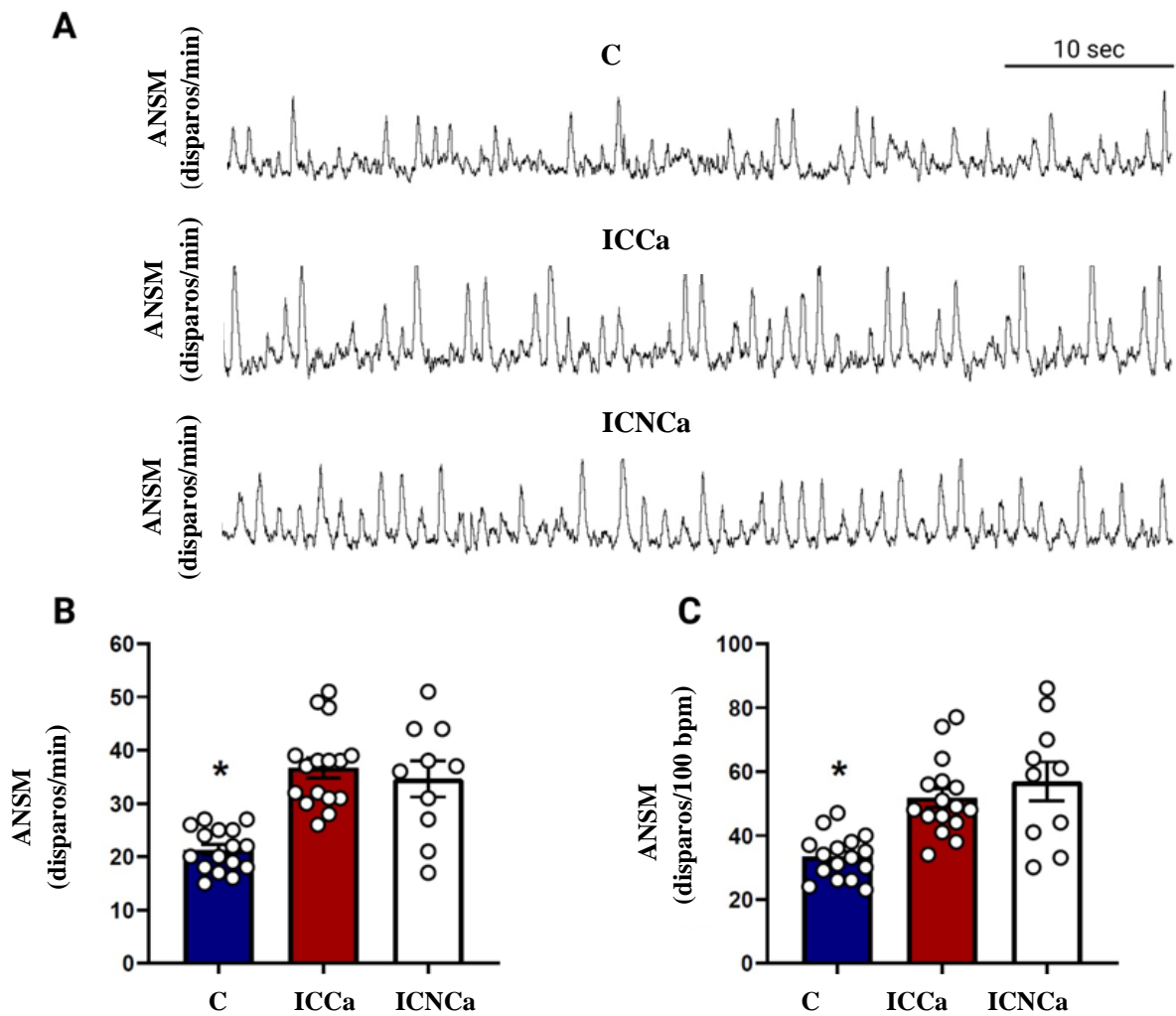


Figura 3. Atividade simpática muscular (ANSM) em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer (ICCa), disfunção cardíaca não relacionada à terapia do câncer (ICNca) e controles saudáveis (C). Registro original do nervo (A); ANSM em disparos/minuto (B) e ANSM em disparos/100 batimentos cardíacos (C). Observe que ambas, a frequência de disparos e a incidência de disparos da ANSM, são mais elevadas em pacientes com ICCa e pacientes com ICNca que em C.

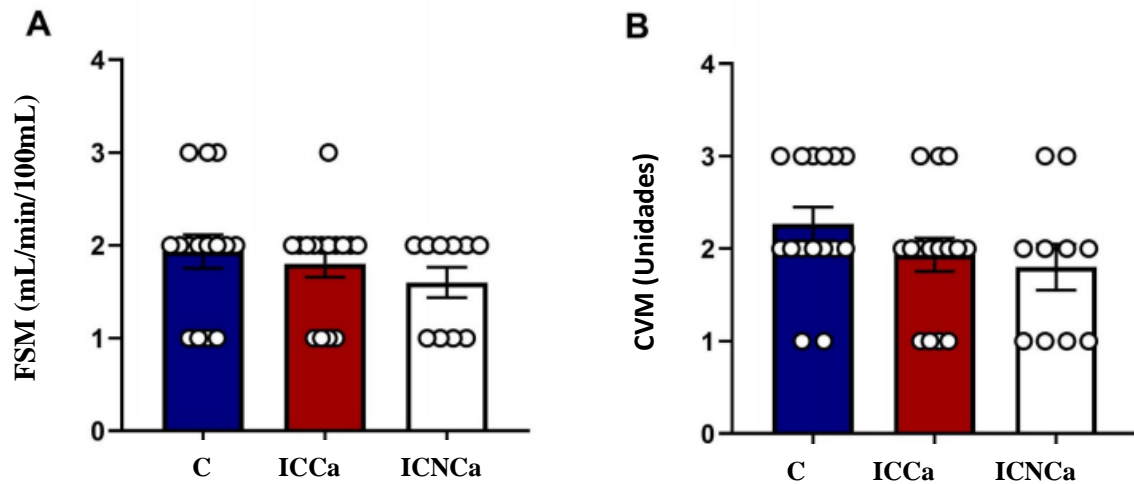


Figura 4. Fluxo sanguíneo muscular (FSM) e condutância vascular muscular (CVM) em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer (ICCa), disfunção cardíaca não relacionada à terapia do câncer (ICNca) e controles saudáveis (C).

Análises adicionais mostraram uma correlação inversa entre a FEVE e a frequência de disparos da ANSM (Figura 5A, $r=-0,63$, $P<0,001$) e a incidência de disparos da ANSM (Figura 5B, $r=-0,55$, $P=0,002$), e uma correlação direta entre a FEVE e o fluxo sanguíneo muscular (Figura 5C, $r=0,31$, $P=0,046$) e a condutância vascular muscular (Figura 5D, $r=0,31$, $P=0,05$). O VO_2 pico foi inversamente correlacionado com a frequência de disparos da ANSM (Figura 6A, $r=-0,53$, $P=0,002$) e a incidência de disparos da ANSM (Figura 6B, $r=-0,38$, $p=0,01$), e a FC (Figura 6C, $r=-0,33$, $P=0,03$). O VO_2 pico se correlacionou com a FEVE (Figura 6F, $r=0,71$, $P<0,0001$).

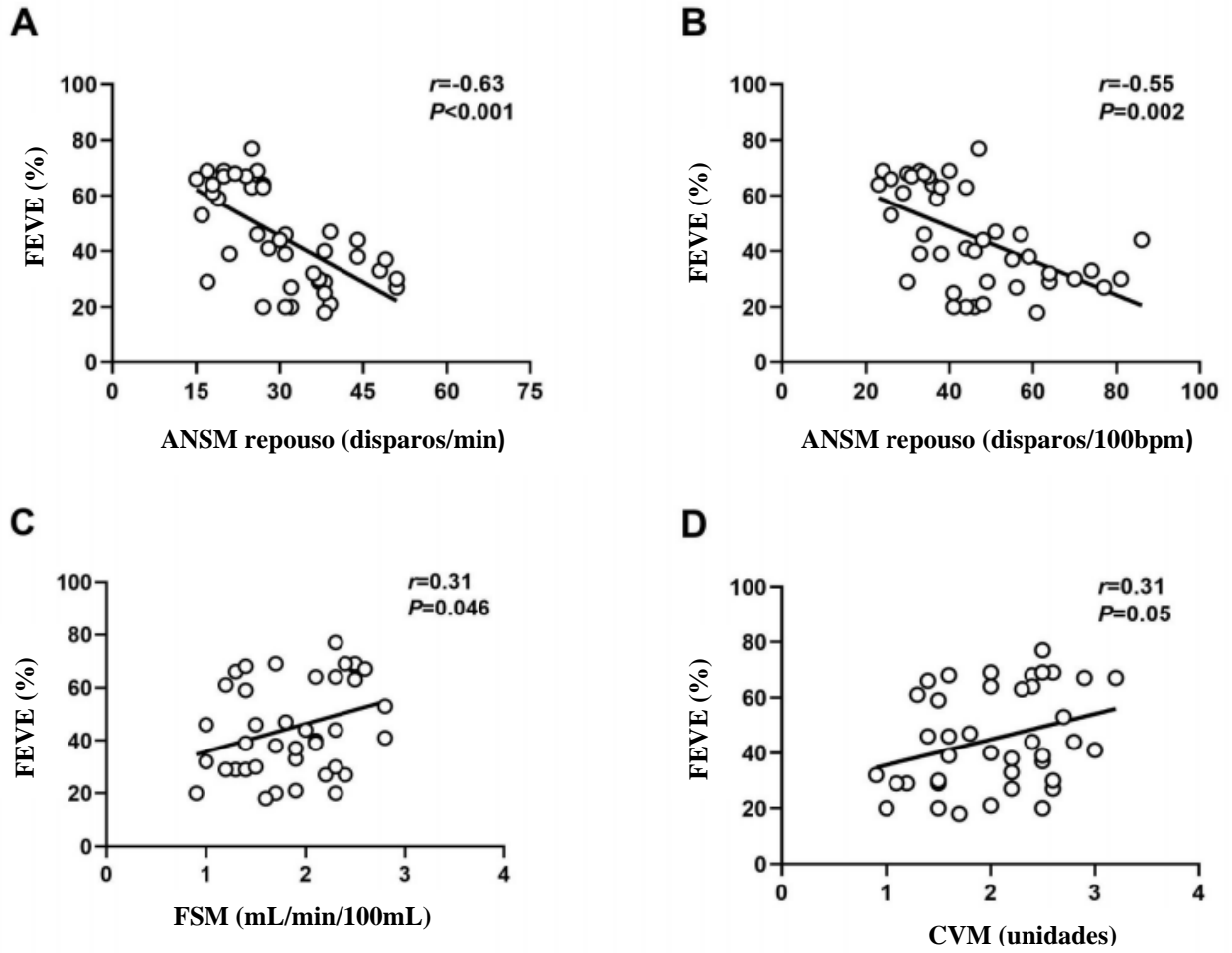


Figura 5. Correlação entre a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e a atividade nervosa simpática muscular (ANSM) em disparos por minuto (A), a ANSM em disparos a cada 100 batimentos cardíacos (B), o fluxo sanguíneo muscular (FSM, C) e a condutância vascular muscular (CVM, D).

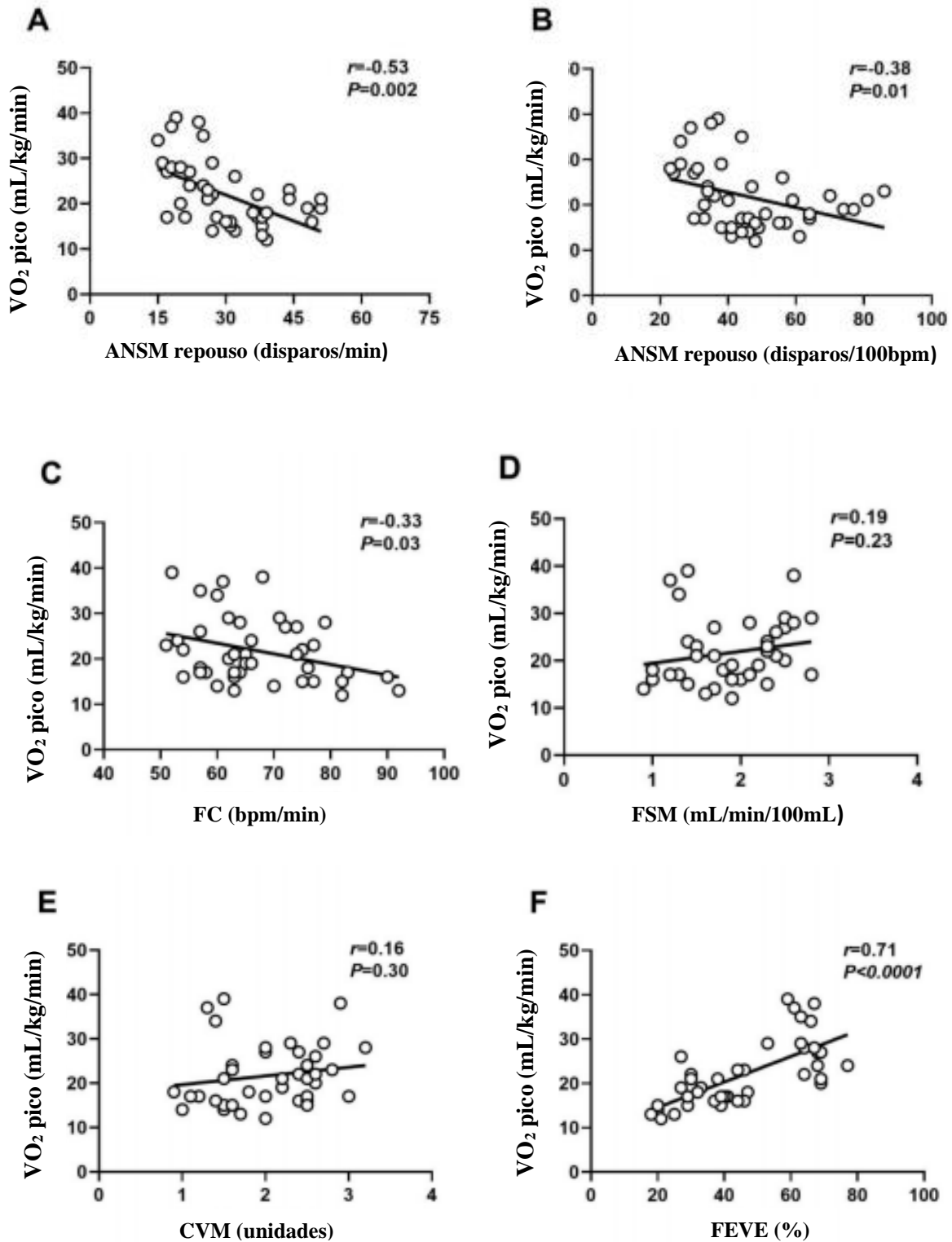


Figura 6. Correlação entre o consumo de oxigênio de pico (VO_2 pico) e a atividade nervosa simpática muscular (ANSM) em disparos por minuto (A), a ANSM em disparos a cada 100 batimentos cardíacos (B), a frequência cardíaca (FC, C), o fluxo sanguíneo muscular (FSM, D); condutância vascular muscular (CVM, E) e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE, F).

5. Discussão

As principais e novas descobertas deste estudo são: 1) Pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapias do câncer têm níveis aumentados de ANSM; 2) Essa desregulação autonômica é semelhante à observada em pacientes com disfunção cardíaca não relacionada à terapia do câncer 3) A capacidade de exercício é igualmente diminuída em pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapias do câncer e pacientes com disfunção cardíaca não relacionada à terapia do câncer; e 4) Existe uma associação inversa entre os níveis de $\dot{V}O_2$ pico e os níveis de ANSM.

A ativação simpática descrita inicialmente pelo aumento dos níveis circulatórios de catecolaminas é um marcador de insuficiência cardíaca¹⁵. Atualmente, sabemos que pacientes com disfunção cardíaca apresentam desbalanço cardíaco vagal e simpático em favor do último, aumento do *spillover* de norepinefrina¹⁶, sendo o *spillover* cardíaco o principal contribuinte¹⁷, e aumento da frequência e incidência de disparos da ANSM¹⁸. No entanto, permanece desconhecido se a ativação simpática também ocorre na ICCa. O nosso estudo mostra que há hiperativação simpática em pacientes com ICCa. Esses pacientes apresentam nível de ANSM muito maiores que os indivíduos C. Outra pergunta de interesse está relacionada ao grau de hiperatividade nervosa simpática nos pacientes ICCa. Seria a hiperativação simpática em pacientes com ICCa semelhante à observada em pacientes ICNca? Uma resposta possível é a de que, devido à semelhança de disfunção cardíaca, a ANSM é semelhante entre os pacientes com ICCa e os pacientes com ICNca. Alternativamente, a disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer provoca um aumento ainda maior na ANSM em pacientes com ICCa. O racional para essa ideia é o fato de haver um efeito aditivo da disfunção cardíaca mais os efeitos cardiovasculares tóxicos generalizados da ação dos tratamentos. O presente estudo fornece informações, pela primeira vez, que o aumento da frequência e incidência de disparos da ANSM em pacientes com ICCa é semelhante àqueles observados em

pacientes ICNCa. Esses achados são muito importantes e têm implicações clínicas, porque a ANSM é um preditor independente de mortalidade em pacientes com ICNCa². Além disso, a ANSM elevada contribui para a miopatia esquelética e intolerância ao exercício em pacientes com IC⁶. Respostas semelhantes também podem ocorrer em pacientes com ICCa.

Os mecanismos envolvidos na ativação simpática em pacientes com ICCa são complexos e estão fora do escopo do presente estudo. Para entender melhor esses mecanismos, estudos futuros devem se concentrar nos controles aferentes da atividade nervosa simpática. A justificativa para esse pensamento é a diminuição do controle barorreflexo, o aumento do controle mecanorreflexo muscular e controle quimiorreflexo, que foram documentados de forma convincente em pacientes com ICNCa⁶. Supostamente a mesma desregulação autonômica ocorre em pacientes com ICCa.

A intolerância ao exercício é uma das principais características da insuficiência cardíaca¹⁹. Os pacientes que sofrem dessa síndrome têm capacidade física diminuída, o que está associada à baixa qualidade de vida e ao aumento de mortalidade²⁰. Há evidências também de que a taxa de sobrevivência de pacientes com câncer também está associada à capacidade física²¹. Estudos prévios também demonstraram que pacientes com câncer apresentam redução de 25% na capacidade física após terapia adjuvante, mesmo na ausência de insuficiência cardíaca²². O nosso estudo estende esse conhecimento a pacientes com cardiomiopatia causada por terapias anticancerígenas. O $\dot{V}O_2$ pico é muito reduzido em pacientes com ICCa quando comparado ao de indivíduos saudáveis. Além disso, o nosso estudo mostra uma associação negativa entre os níveis de $\dot{V}O_2$ pico e os níveis de ANSM. Em conjunto, esses achados sugerem que, tanto a

diminuição do $\dot{V}O_2$ pico, quanto o aumento da ANSM contribuem para o mau prognóstico em pacientes com ICCa.

Alterações no músculo esquelético secundárias à disfunção cardíaca desempenham um papel fundamental na intolerância ao exercício em pacientes com insuficiência cardíaca. A atrofia muscular devido ao catabolismo proteico foi descrita na insuficiência cardíaca²³. Os miofilamentos e as proteínas mitocondriais sofrem alterações quantitativas e qualitativas em portadores dessa síndrome. Essas alterações musculares contribuem para a perda da funcionalidade, intolerância ao exercício e piora da qualidade de vida nesses pacientes. A associação inversa entre $\dot{V}O_2$ pico e ANSM observada no presente estudo sugere que o fluxo simpático exacerbado também está implicado na miopatia esquelética na IC. Este é um tema interessante para futuras investigações.

Mais recentemente, aprendemos que a disfunção cardíaca crônica causa alterações nos miócitos esqueléticos ao nível do ambiente de microRNAs²⁴ e que a terapia não farmacológica baseada no treinamento físico regula positivamente o microRNA-1. Essa resposta regula negativamente a expressão da proteína fosfatase homóloga à tensina (PTEN), o que resulta na redução da ação inibitória sobre a fosfoinositídeo 3-quinase (PI3K) e proteína quinase B (AKT), ou seja, uma via que regula o trofismo do músculo esquelético²⁵. Se esse cenário também ocorre em pacientes com ICCa e contribui para a redução da capacidade física nesse grupo de pacientes é algo a ser desvendado.

A vasoconstrição periférica é uma característica da insuficiência cardíaca. Assim, surpreende o fato de que o fluxo sanguíneo muscular não estava reduzido nos pacientes com ICCa. Achados semelhantes foram observados em um estudo recente, no qual o fluxo sanguíneo muscular em repouso não foi diferente entre pacientes com

insuficiência cardíaca e indivíduos controles saudáveis²⁶. Não há uma explicação clara para o nosso achado. No entanto, é possível que a alteração vascular que resulta em vasoconstrição periférica em pacientes com insuficiência cardíaca se torne mais evidente durante manobras fisiológicas, quando a vasodilatação muscular depende, em grande parte, da função endotelial. De fato, em um estudo anterior, não encontramos diferença na condutância vascular do antebraço em repouso entre pacientes com insuficiência cardíaca e indivíduos controles saudáveis. No entanto, o aumento da condutância vascular do antebraço durante a estimulação dos quimiorreceptores com hipóxia foi diminuído em pacientes com IC, o que é consistente com a ideia de disfunção endotelial.

Limitações do Estudo

Nós reconhecemos limitações em nosso estudo. Medidas dos níveis de catecolaminas poderiam melhorar nosso conhecimento sobre a ativação simpática na nova classe de pacientes com disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer. A frequência cardíaca foi maior nos pacientes com ICCa, o que poderia sugerir que o estado clínico difere entre pacientes com ICCa e pacientes com ICNCa. Essa interpretação não parece ser correta porque uma análise mais aprofundada da frequência cardíaca em repouso por ANCOVA mostrou que esse fenótipo não influenciou os nossos achados. É difícil discriminar se o *overdrive* simpático e a capacidade física reduzida foram causadas pelo regime de antraciclina ou pelo regime de radioterapia, pois nove pacientes foram expostos a ambos os tratamentos.

6. Conclusões

Pacientes que desenvolvem disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer apresentam hiperativação neural e capacidade física reduzida. Essas respostas fisiológicas destacam a necessidade de cuidados especiais durante e após a terapia do câncer.

7. Referências Bibliográficas

1. Roth, Gregory A, George A Mensah .Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study.. 22 de Dec de 2020, J Am Coll Cardiol, pp. 76(25):2982-3021.
2. C E Negrão , M U Rondon, T Tinucci. Abnormal neurovascular control during exercise is linked to heart failure severity. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2001 Mar;280(3):H1286-9.
3. Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MU, Reis SF, Souza M, Nastari L, Barretto AC, Krieger EM, Negrão CE. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. J Am Coll Cardiol. 2003; 42:854-60.
4. W N Leimbach Jr, B G Wallin, R G Victor. Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. Circulation. 1986 May;73(5):913-9.
5. D W Ferguson, F M Abboud, A L Mark. Selective impairment of baroreflex-mediated vasoconstrictor responses in patients with ventricular dysfunction. Circulation. 1984 Mar;69(3):451-60.

6. Ligia M Antunes-Correa, Thais S Nobre, Raphaela V Groehs. Molecular basis for the improvement in muscle metaboreflex and mechanoreflex control in exercise-trained humans with chronic heart failure. *s.l.: Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014. Dec 1;307(11):H1655-66.
7. Barretto AC, Santos AC, Munhoz R, Rondon UM. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality. *Int J Cardiol*. 2009 Jul 10;135(3):302-7.
8. Hajjar LA, Costa IBSS, Lopes MACQ. Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia. *Arq. Bras. Cardiol*. 2020; 115(5): 1006-1043.
9. Patnaik JL, Byers T, DiGuseppi C. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res*. 2011 Jun 20;13(3): R64.
10. Curigliano G, Cardinale D, Dent S. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin*. 2016 Jul;66(4):309-25.
11. Allan R K Sales, Luciene F Azevedo, Thiago O C Silva. High-Intensity Interval Training Decreases Muscle Sympathetic Nerve Activity and Improves Peripheral Vascular Function in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2020 Aug;13(8): e007121. 2022.
12. Diego Faria, Renata Mooll-Bernardes, Laura Testa. Sympathetic Neural Overdrive, Aortic Stiffening, Endothelial Dysfunction, and Impaired Exercise Capacity in Severe COVID-19 Survivors: A Mid-Term Study of Cardiovascular Sequelae. *Hypertension*. 2022 Nov 23.
13. Lang RM1, Bierig M, Devereux RB. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in

- conjunction with the European Association of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.*, 2005.
14. Munhoz RT, Negrão CE, Pereira Barretto AC. Microneurography and venous occlusion plethysmography in heart failure: correlation with prognosis. *Arq Bras Cardiol.* 2009 Jan;92(1):46-53.
 15. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1984 Sep 27;311(13):819-23.
 16. Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation.* 1986 Apr;73(4):615-21.
 17. Ramchandra R, Hood SG, Xing D. Mechanisms underlying the increased cardiac norepinephrine spillover in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018 Aug 1;315(2):H340-H34.
 18. Guido Grassi, Gino Seravalle, Bianca M. Cattaneo. Sympathetic Activation and Loss of Reflex Sympathetic Control in Mild Congestive Heart Failure *Circulation.* 1995; 92:3206–3211.
 19. Marco Giuseppe Del Buono, Ross Arena, Barry A. Borlaug. Exercise Intolerance in Patients with Heart Failure. *JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol.* 2019 May 7;73(17):2209-2225.
 20. Pina IL, Apstein CS, Balady GJ. Exercise and Heart Failure: A Statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation and prevention. *Circulation.* 2003 Mar 4;107(8):1210-25.

21. Lee W Jones, Kerry S Courneya, John R Mackey. Cardiopulmonary function and age-related decline across the continuum of cancer survival breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 10;30(20):2530-7.
22. Amanda B Peel, Samantha M Thomas, Kim Dittus. Cardiorespiratory fitness in breast cancer patients: a call for normative values. *J Am Heart Assoc*. 2014 Jan 13;3(1): e000432.
23. Damien M Callahan, Michael J Toth. Skeletal muscle protein metabolism in human heart failure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013 Jan;16(1):66-71.
24. Liu Q, Deng J, Qiu Y, Gao J, Li J. Non-coding RNA basis of muscle atrophy: *J Mol Ther Nucleic Acids*, 2021. Oct 19; 26:1066-1078.
25. Ligia M Antunes-Correa, Patricia F Trevizan, Aline V N Bacurau . Effects of aerobic and inspiratory training on skeletal muscle microRNA-1 and downstream-associated pathways in patients with heart failure. 2020. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020 Feb;11(1):89-102.
26. Patricia F Trevizan, Ligia M Antunes-Correa , Denise M L Lobo. Effects of inspiratory muscle training combined with aerobic exercise training on neurovascular control in chronic heart failure patients. *ESC Heart Fail*. 2021 Oct;8(5):3845-3854.
27. Nazaré Nunes Alves MJ, dos Santos MR, Nobre TS. Mechanisms of blunted muscle vasodilation during peripheral chemoreceptor stimulation in heart failure patients: *Hypertension*. 2012 Sep;60(3):669-76.

