

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

LUCIANA DE SOUZA SANTOS

**Avaliação da capacidade física e efeito do treinamento físico em
sobreviventes de linfoma de Hodgkin**

**São Paulo
2023**

LUCIANA DE SOUZA SANTOS

Avaliação da capacidade física e efeito do treinamento físico em sobreviventes
de linfoma de Hodgkin

Versão Original

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

Programa de Cardiologia
Orientador: Profº Dr. Carlos Eduardo Negrão

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

Santos, Luciana de Souza
Avaliação da capacidade física e efeito do
treinamento físico em sobreviventes de linfoma de
Hodgkin / Luciana de Souza Santos. -- São Paulo,
2023.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientador: Carlos Eduardo Negrão.

Descritores: 1.Doença de Hodgkin 2.Aptidão física
3.Fluxo sanguíneo do antebraço 4.Exercício físico
5.Antraciclinas 6.Função cardíaca

USP/FM/DBD-406/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Carlos Eduardo Negrão**, pela oportunidade, disposição e principalmente pelo seu tempo cedido para me ensinar e ajudar. Muito obrigada, foi um privilégio poder ser sua aluna.

À **Dra. Marilia Harumi Higuchi** por colaborar e possibilitar o desenvolvimento da minha pesquisa. Gostaria de agradecer todo carinho e atenção.

Aos meus colegas de trabalho, **Newton Nunes, Ana Claudia Exposito, Daniela Regina Agostinho**, pelo apoio e compreensão no dia a dia de trabalho, facilitando a minha rotina enquanto acadêmica.

Às secretárias e amigas **Sandra e Elaine** que não mediram esforços sempre dando um “jeitinho” na agenda para encaixar e atender todos os pacientes. Além de sempre terem um cafezinho para oferecer e aquecer nosso coração. Muito obrigada por todo carinho e dedicação de vocês.

À equipe de pós-graduação, **Luana, Neusa, Mônica, Juliana, Valdecira e Sidnei** que sempre foram extremamente atenciosos e dispostos a tirar nossas dúvidas. Muito obrigada pela paciência, carinho e comprometimento sempre nos lembrando dos prazos e deveres. Muito obrigada!

Aos meus pais e irmão **Vera, Alci e Cesar** que sempre torceram, me apoiaram e me possibilitaram estar e crescer em um ambiente saudável e cheio de oportunidades. Obrigada por sempre acreditarem no meu potencial.

Ao meu noivo **Pablo** que me motivou a todo momento na reta final. Obrigada por me ajudar, apoiar sendo um facilitador no meu dia a dia e pela paciência e parceria.

À **FAPESP** pelo auxílio financeiro durante estes anos de trabalho.

A todos os **voluntários** que participaram da pesquisa. Muito Obrigada!!

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO.....	17
1.1	Linfoma de Hodgkin e Doença Cardiovascular.....	18
1.2	Exercício Físico e Fatores de Risco de Doença Cardiovascular.....	21
1.3	Exercício Físico e Câncer.....	21
2	OBJETIVOS.....	26
2.1	Estudo 1.....	26
2.2	Estudo 2.....	26
3	MÉTODOS.....	27
3.1	Desenho do Estudo.....	27
3.2	Amostra.....	27
3.3	Medidas e Procedimentos.....	28
3.3.1	Avaliação da Função e Estrutura Cardíaca.....	28
3.3.2	Avaliação de Biomarcadores Sanguíneos.....	29
3.3.3	Avaliação Cardiopulmonar em Esforço.....	30
3.3.4	Avaliação da Variabilidade da Frequência Cardíaca.....	31
3.3.5	Avaliação do Controle Autonômico Cardíaco e Periférico.....	31
3.3.6	Avaliação do Fluxo Sanguíneo Muscular.....	33
3.3.7	Protocolo de Treinamento Físico.....	34
3.4	Planejamento Experimental.....	35

3.5	Análise Estatística.....	36
4.	RESULTADOS.....	37
4.1	Estudo 1.....	37
4.1.1	Características Basais.....	37
4.2	Estudo 2.....	43
4.2.1	Efeitos do Treinamento Físico.....	43
5.	DISCUSSÃO.....	50
5.1	Estudo 1.....	50
5.1.1	Impacto do Linfoma Hodgkin.....	50
5.1.1.1	Função Cardíaca.....	50
5.1.1.2	Capacidade Física.....	51
5.1.1.3	Fluxo Sanguíneo Muscular.....	52
5.1.1.4	Controle Autonômico Cardíaco.....	53
5.2	Estudo 2.....	53
5.2.1	Função Cardíaca.....	54
5.2.2	Capacidade Física.....	54
5.2.3	Fluxo Sanguíneo Muscular.....	55
5.2.4	Controle Autonômico Cardíaco.....	56
5.3	Limitações.....	56
5.4	Perspectivas Clínicas.....	57
6.	CONCLUSÕES.....	59
7.	REFERÊNCIAS.....	60

LISTAS**Listas de abreviaturas**

ABVD	Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbazina.
AF	alta frequência
ANOVA	análise de variância
BF	baixa frequência
BFiRR/AFiRR	relação entre os componentes de BF e alta AF do iRR
BNP	peptídeo natriurético
c-TnI	troponina I
c-TnT	troponina T
CVM	condutância vascular muscular
DAC	doença arterial coronariana
DC	débito cardíaco
DDVE	diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DH	doença de Hodgkin
dL	decilitro
DSVE	diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EM	estresse mental
ϵ	strain
FC	frequência cardíaca
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FSM	fluxo sanguíneo muscular
GCS	grupo controle saudável

GLHNT	grupo Linfoma de Hodgkin não treinado
GLHT	grupo Linfoma de Hodgkin treinado
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IMC	índice de massa corporal
iRR	intervalo R-R
KPS	constante do produto de solubilidade
LH	Linfoma de Hodgkin
LHLN	Linfoma de Hodgkin linfocitário nodular
MBF	muito baixa frequência
mg	miligrama
min	minutos
mL	mililitro
mmHg	milímetro de mercúrio
mRR - ms	média do intervalo RR
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	pressão arterial
PAD	pressão arterial diastólica
PAM	pressão arterial média
PAS	pressão arterial sistólica
PetCO ₂	pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração
PetO ₂	pressão parcial de oxigênio no final da expiração
pg	picograma
PT	potência total
REC	recuperação
rMSSD – ms	diferença da raiz quadrada das médias

RVP	resistência vascular periférica
SDANN – ms	desvio padrão do intervalo RR normal médio para todos os 5 segmentos
SDNN – ms	desvio padrão de todos os intervalos RR normais
SDNNi – ms	média dos desvio-padrões de todos os intervalos RR para todos os 5 segmentos de toda a gravação
SR	strain rate
u.n.	unidade normalizada
VE	ventilação pulmonar
VE/VCO ₂	equivalente ventilatório de dióxido de carbono
VE/VO ₂	equivalente ventilatório de oxigênio
VO ₂ PICO	consumo de oxigênio pico
W	watt
X ²	teste qui-quadrado

Listas de figuras

Figura 1. Planejamento amostral

Figura 2. Avaliação da pressão arterial e frequência cardíaca a cada batimento cardíaco

Figura 3. Avaliação do fluxo sanguíneo muscular por pletismografia de oclusão venosa

Figura 4. Treinamento físico com aferição da frequência cardíaca e pressão arterial

Figura 5. Desenho do protocolo experimental

Figura 6. Resposta da frequência cardíaca (FC) basal, pico e recuperação (REC) durante o teste cardiopulmonar do grupo Linfoma de Hodgkin (GLH) e do grupo controle saudável (GCS)

Figura 7. Resposta do fluxo sanguíneo muscular (painel A) e da condutância vascular (painel B) durante o teste de estresse mental no grupo Linfoma de Hodgkin (GLH) e no grupo controle saudável (GCS)

Figura 8. Resposta do fluxo sanguíneo muscular (painel A) e da condutância vascular (painel B) durante o teste de estresse mental no grupo Linfoma de Hodgkin treinado (GLHT), grupo Linfoma de Hodgkin não treinado (GLHNT)

Figura 9. Correlação entre a condutância vascular muscular (CV) e o consumo de oxigênio de pico ($VO_{2\text{pico}}$) no período pós-intervenção

Lista de tabelas

Tabela 1. Dados basais dos pacientes com Linfoma de Hodgkin e dos indivíduos controle saudáveis

Tabela 2. Respostas de frequência cardíaca e pressão arterial durante o estresse mental em pacientes com Linfoma de Hodgkin e indivíduos saudáveis

Tabela 3. Características físicas e clínicas dos pacientes com Linfoma de Hodgkin selecionados para o grupo treinamento físico e grupo sem treinamento físico, no período pré e pós-intervenção

Tabela 4. Resposta de frequência cardíaca e pressão arterial durante o estresse mental em pacientes com Linfoma de Hodgkin selecionados para o grupo treinado e grupo não treinado, no período pré e pós-intervenção

RESUMO

Conhecimentos. A condição clínica de sobreviventes de Linfoma de Hodgkin (LH) tem sido objetivo de muita investigação, mas ainda carece de informações e esclarecimentos.

Objetivos. Estudar a função cardíaca, o controle autonômico cardíaco, a capacidade física e a função vascular em sobreviventes de LH cinco anos após o término do tratamento. Além disso, estudar os efeitos do treinamento físico (TF) nesses aspectos fisiológicos, nesses pacientes.

Métodos. Foram incluídos no estudo 18 pacientes com diagnóstico anatomopatológico de LH, submetidos à quimioterapia com antraciclina (protocolo ABVD) e radioterapia mediastinal há 5 anos ou mais, com idade igual ou maior que 18 anos de ambos os sexos e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada (GLH). Um grupo controle saudável (GCS) pareado por sexo e idade também foi incluído no estudo. Em um estudo adicional, os sobreviventes de LH foram aleatoriamente divididos em dois grupos: 1) Treinado (HLT, n=8) e 2) Não treinado (LHNT, n=10). A função cardíaca foi avaliada pelo ecocardiograma unidimensional (modo-M), bidimensional (modo-B), com Doppler pulsado, contínuo, a cores e tecidual. O controle autonômico cardíaco foi avaliado pela análise espectral no domínio do tempo e da frequência. O fluxo sanguíneo muscular foi avaliado pela técnica de plestismografia de oclusão venosa. A capacidade física foi avaliada pelo teste cardiopulmonar com protocolo em rampa até a exaustão. O estresse mental foi desencadeado pelo Stroop Color Test. O treinamento físico (TF) teve duração de quatro meses, com três sessões semanais. Cada sessão consistiu em 5 minutos de aquecimento, 40 minutos de exercício aeróbio, 10 minutos de exercício resistido e 5 minutos de recuperação.

Resultados. Pacientes do GLH, ainda que tivessem FEVE preservada, apresentaram o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE, $p=0,010$) e o diâmetro sistólico do

ventrículo esquerdo (DSVE, $p=0,006$) significativamente aumentados quando comparados aos do GCS. O strain rate longitudinal ($p=0,001$) e o strain radial ($p=0,001$) foram significativamente menores no GLH. Os níveis de BNP foram significativamente maiores no GLH ($p=0,001$). Os pacientes do GLH apresentaram VO_2 pico ($p=0,013$) e ventilação pulmonar de pico ($0,035$) diminuídos comparados com os dos indivíduos do GCS. Além disso, o fluxo sanguíneo muscular ($p=0,006$) e a condutância vascular muscular ($p=0,02$) no repouso, e a resposta vasodilatadora muscular durante o estresse mental foram menores no grupo GLH quando comparados aos dos indivíduos GCS (Interação, $p<0,001$). Não foram observadas diferenças entre os grupos estudados nos índices alfa de baixa frequência e alfa de alta frequência no estudo do controle autonômico cardíaco. O TF diminuiu os níveis plasmáticos de BNP ($p<0,001$). O TF aumentou o VO_2 pico ($p<0,001$) e a ventilação pulmonar de pico ($p=0,001$). O TF aumentou o fluxo sanguíneo muscular ($p<0,001$) e a condutância vascular muscular ($p=0,004$) no repouso e a condutância vascular durante o estresse mental (Efeito grupo, $p=0,03$). Além disso, o TF atenuou a resposta de pressão arterial diastólica ($p=0,016$) e a pressão arterial média ($p=0,052$) durante o estresse mental. Finalmente, o TF diminuiu o peso corporal e o índice de massa corporal ($p=0,016$ e $p=0,020$, respectivamente).

Conclusões. Pacientes sobreviventes de LH por mais de cinco anos têm fluxo sanguíneo muscular diminuído e resposta vasodilatadora muscular atenuada durante estresse mental. Além disso, esses pacientes apresentam capacidade física diminuída. O TF combinado, supervisionado, por quatro meses restaura o fluxo sanguíneo muscular no repouso e durante o estresse mental. Além disso, o TF melhora a capacidade física, o que está associado à melhora de fluxo sanguíneo muscular em sobreviventes de LH por mais de cinco anos. Finalmente, o TF diminuiu os níveis plasmáticos de BNP, o que é compatível com um melhor funcionamento cardíaco.

Palavras-chave: Doença de Hodgkin. Aptidão física. Fluxo sanguíneo do antebraço. Exercício físico. Antraciclinas. Função cardíaca.

ABSTRACT

Background. The clinical status in Hodgkin Lymphoma (HL) survivors has been a matter of a lot of investigations, but this field still needs further information and clarification.

Objectives. To study the cardiac function, autonomic cardiac control, physical capacity, and vascular function in long-term HL survivors. In addition, to study the effects of exercise training (ET) on these physiological features in this set of patients.

Methods. Eighteen patients with anatomopathological diagnose of HL five years after being submitted to chemotherapy with anthracycline (ABVD protocol) and mediastinal radiotherapy, age >18 years old, both sexes with preserved left ventricular ejection fraction (>50%) were included in the study (HL). Ten age-paired healthy controls (HC) were also enrolled in the study. In an additional study, the HL survivors were randomly divided into two groups: 1) Exercise trained (HLT, n=8) and 2) Untrained (HLUT, n=10). The cardiac function was evaluated by transthoracic echocardiography and the autonomic cardiac control by spectral analysis at the time and frequency domains. The forearm blood flow (FBF) was assessed by venous occlusion plethysmography. The physical capacity was evaluated by cardiopulmonary exercise test. Mental stress was elicited by Stroop Color Word Test. ET was conducted for four months, three times a week. The exercise session consisted of 60 minutes: 5 minutes stretching exercises, 40 minutes of cycling on a bicycle ergometer, 10 minutes of local strengthening exercises, and 5 minutes of cool down with stretching exercises.

Results. Despite the preserved left ventricular ejection fraction, the HL survivors had augmented left ventricle diastolic diameter (LVEDD, $p=0,010$) and left ventricle systolic diameter (LVESD, $p=0,006$) when compared to HC. The longitudinal strain rate ($p=0,001$) and radial strain ($p=0,001$) were lower in the LH survivors. The plasma BNP levels were significantly increased in the HL survivors ($p=0,001$). The peak VO_2 ($p=0,013$) and peak pulmonary ventilation (0,035) were lower in the LH survivors. The resting forearm blood

flow ($p=0,006$) and forearm vascular conductance ($p=0.02$) were lower in the HL survivors when compared to HC. In addition, the muscle vasodilatory responses during mental stress were lower in the HL survivors (Interaction, $p<0,001$). There were no differences in the alpha low and alpha high frequencies between groups in the study of autonomic cardiac control. ET decreased the plasma BNP levels ($p< 0,001$) in HL survivors. ET increased peak VO_2 ($p<0,001$) and peak pulmonary ventilation ($p=0,001$). ET increased forearm blood flow ($p<0,001$) and forearm vascular conductance ($p<0,004$) at rest and forearm vascular conductance during mental stress (Group effect, $p=0,03$). In addition, ET attenuated the diastolic ($p=0.016$) and mean arterial pressure responses ($p=0.052$) during mental stress. Finally, ET decreased body weight and body mass index ($p=0.016$ e $p=0.020$, respectively).

Conclusions. Patients with anatomopathological diagnose of HL five years after being submitted to chemotherapy with anthracycline (ABVD protocol) and mediastinal radiotherapy have decreased muscle blood flow and attenuated muscle vasodilatory responses during mental stress. In addition, these patients have diminished physical capacity. Combined supervised ET restores muscle vascular conductance at rest and muscle vascular conductance during mental stress in HL survivors. Furthermore, ET improves physical capacity, which is associated with muscle blood flow. Finally, ET decreases plasma BNP levels, which suggests that ET improves cardiac function in this set of patients.

Keywords: Hodgkin disease. Physical fitness. Forearm blood flow. Exercise. Anthracyclines. Heart function.

1. INTRODUÇÃO

Linfoma ou Doença de Hodgkin (LH ou DH) é um tipo de câncer que acomete o sistema linfático, que é composto por órgãos (linfonodos ou gânglios) e tecidos que produzem as células responsáveis pela imunidade e vasos que conduzem essas células através do corpo¹. A doença surge quando um linfócito (célula de defesa do corpo), predominantemente do tipo B, se transforma em uma célula maligna¹ dando origem às células de Reed-Sternberg². A célula maligna começa a produzir nos linfonodos cópias idênticas também chamadas de clones. Quando não tratadas, essas células malignas podem se disseminar de forma ordenada para os tecidos próximos, podendo atingir também outras partes do corpo. Frequentemente, a doença se origina na região do pescoço e na região do mediastino no tórax¹. Segundo a Organização Mundial da Saúde, (OMS), o LH é dividido em dois grupos: LH clássico, correspondendo a aproximadamente 90% dos casos, e LH predominantemente linfocitário nodular (LHLN) correspondendo a cerca de 10% dos casos. O LH clássico pode ser classificado em quatro subtipos³:

- Esclerose nodular no qual a área afetada possui células normais, células de Reed-Sternberg e áreas de fibrose. Frequentemente esse subtipo acomete mais adolescentes e adultos jovens. É o subtipo mais comum, representando cerca de 60% a 80% dos casos;
- Celularidade mista no qual a área afetada apresenta grande quantidade de células de Reed-Sternberg, além de outros tipos de células. Ocorre em 25% a 30% dos casos e é mais comum em adultos mais velhos;
- Rico em linfócitos que é considerado raro e costuma ser encontrado em poucos gânglios linfáticos, geralmente na parte superior do corpo;
- Depleção linfocitária que é um tipo mais raro. Por ser diagnosticado em estágios mais avançados, ele é considerado o subtipo mais agressivo. Acomete mais idosos e

portadores de HIV. Atinge normalmente, gânglios linfáticos do abdômen, baço, fígado e medula.

Já a forma de LHLN é caracterizada por uma variação das células de Reed-Stenberg, que se assemelham a pipocas (células pipocas) e costuma aparecer em gânglios linfáticos do pescoço e axilas. Ele é tratado de maneira diferente dos tipos clássicos desse linfoma.

O LH apresenta uma distribuição bimodal. O primeiro pico ocorre na adolescência e até os 30 anos, enquanto o segundo pico ocorre em pessoas com mais de 55 anos³. De modo geral os pacientes costumam ser assintomáticos por muito tempo, porém, em alguns casos ocorre o aparecimento de nódulos inchados e indolores no pescoço, no tórax, no abdome e na virilha, o que os leva a uma consulta médica e ao diagnóstico.

Segundo alguns autores³, os pacientes podem apresentar:

- Dor nos gânglios inflamados
 - Suores noturnos intensos, com ou sem febre
 - Febre ou calafrios à noite ou mesmo durante o dia
 - Perda de apetite
 - Perda de peso inexplicável
 - Fadiga ou perda de energia
 - Coceira inexplicável
 - Tosse e dificuldade para respirar ou desconforto no peito, causados por um gânglio linfático grandemente aumentado nesta região
 - Aumento do fígado ou do baço
- O LH, se diagnosticado em estágios iniciais e localizado, apresenta elevada taxa de cura, alcançando uma sobrevida de 90-96%. Em estágios mais avançados, a taxa de cura é de 80-95%^{4,5}. Seu tratamento padrão consensual é o esquema Adriamicina (nome comercial para Doxorrubicina), Bleomicina, Vinblastina e Dacarbazina (ABVD), frequentemente associado à radioterapia mediastinal⁶.

1.1 Linfoma de Hodgkin e Doença Cardiovascular

A doença cardiovascular é a causa mais comum de morte não oncológica nos pacientes com LH⁷. Estudos recentes, em sobreviventes de LH assintomáticos, com pelo

menos 10 anos de ausência da doença, mostram que a doença da artéria coronária (DAC) acomete 26% dos casos⁹. Curiosamente, esses estudos chamam a atenção para o fato de que a maioria dos pacientes são assintomáticos, mesmo na presença de DAC grave^{10,18}.

O risco elevado de doença cardiovascular em pacientes com LH pode estar relacionado tanto aos efeitos diretos das terapias contra o câncer, quanto aos fatores de risco de doença cardiovascular⁸. Há evidências de que a antraciclina (doxorubicina) causa alterações cardíacas. Essa cardiotoxicidade inclui disfunção diastólica, anormalidades da condução cardíaca, arritmias e trombose, podendo resultar até em insuficiência cardíaca²⁰. Sabe-se, também, que essas drogas para o tratamento do câncer podem provocar alterações na função arterial e função venosa.²⁰ Um estudo recente do nosso laboratório envolvendo mulheres com câncer de mama tratadas com doxorubicina associada à ciclofosfamida mostrou que agudamente durante uma sessão de quimioterapia essas drogas aumentam a atividade nervosa simpática muscular e as micropartículas endoteliais. O resultado hemodinâmico dessas respostas é uma redução do fluxo sanguíneo muscular e um aumento da pressão arterial²⁵. Apesar de não sabermos ainda se esses efeitos se mantêm ao longo do tratamento, fica a ideia de que há necessidade de um cuidado especial dos pacientes durante o tratamento com doxorubicina e ciclofosfamida.

Almeida LB e col. (2023) estudaram o impacto da quimioterapia de alta dosagem no controle autonômico em pacientes hospitalizados com câncer submetidos a transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas. Esses autores concluíram que o controle autonômico piorou durante a internação desses pacientes após o tratamento em altas doses, o que foi associado a sinais precoces de cardiotoxicidade. Além disso, o componente de baixa frequência/alta frequência (BF/AF) avaliados por meio da análise da variabilidade da frequência cardíaca associou-se positivamente à troponina I cardíaca e o RMSSD associou-se inversamente à gravidade da cardiotoxicidade⁴⁶.

Groarke e colaboradores²⁵ verificaram que, apesar de terem função ventricular preservada no estudo ecocardiográfico, sobreviventes de LH apresentam déficit cronotrópico ao esforço. Neste mesmo estudo, ficou evidenciado que os pacientes com LH têm frequência cardíaca de repouso aumentada e lentidão na recuperação da frequência cardíaca pós-exercício, o que sugere alterações no controle autonômico cardíaco. No presente estudo, nós investigaremos o controle autonômico cardíaco associado à modulação vagal e simpática em sobreviventes de LH.

Complicações cardiovasculares relacionadas ao tratamento com radioterapia mediastinal também são conhecidas. Esse tratamento pode provocar cardiomiopatia com ou sem insuficiência cardíaca congestiva evidente e arritmias¹⁹. Fatores de risco, tais como, hipertensão, ganho de peso e tabagismo também podem contribuir para o desenvolvimento de doença cardiovascular em sobreviventes de LH.⁸ As diretrizes de cardio oncologia recomendam que seja feito um diagnóstico dos fatores de risco de doença cardiovascular desde a consulta inicial para a prevenção dessas doenças e do risco de cardiotoxicidade³⁶.

Estudos prévios mostram que a capacidade física, expressa pelo consumo de oxigênio de pico ($VO_{2\text{pico}}$), é um preditor independente de mortalidade cardiovascular e de mortalidade geral^{23,24}. No câncer, o $VO_{2\text{pico}}$ pode ser uma estratégia para avaliar a atividade e a progressão da neoplasia e disfunção cardíaca²². Alguns estudos têm mostrado diminuição da capacidade física em pacientes oncológicos, quer pela própria doença, quer pelo tratamento do câncer²². Seja por uma razão ou por outra, o fato é que a diminuição da capacidade física pode ser uma forma efetiva de controle do estado clínico do paciente com câncer. Uma das propostas deste presente estudo é investigar se pacientes LH que foram submetidos à quimioterapia com antraciclina e radioterapia mediastinal há cinco anos ou mais têm capacidade física diminuída em comparação com indivíduos saudáveis da mesma idade.

1.2 Exercício Físico e Fatores de Risco de Doença Cardiovascular

O exercício físico é uma conduta não medicamentosa no controle de fatores de risco de doença cardiovascular. Resultados marcantes na hipertensão, obesidade e diabetes são alcançados pelo exercício físico praticado regularmente. Estudo do nosso grupo mostra que uma única sessão de exercício físico de intensidade moderada diminui a pressão arterial de vigília e de sono, em pacientes hipertensos idosos (Urbana jacc, 2003). O efeito hipotensor do exercício físico também é verificado após um período de treinamento físico (Laterza hypertension, 2012). Pacientes hipertensos virgem de medicamento têm a sua pressão arterial reduzida após um período de quatro meses de treinamento físico, o que está associado a uma melhora no controle barorreflexo arterial da frequência cardíaca e da atividade nervosa simpática muscular. Em estudo clássico, Trombetta e colaboradores (Trombetta, *American Journal Physiology – Heart and Circulatory Physiology*, 2003) descreveram redução do peso corporal em torno de 10kg após um período de quatro meses de exercício físico e dieta hipocalórica. Nesse estudo ficou evidenciado também que a perda de peso provocada pelo exercício ocorre pela redução de gordura corporal, ao contrário da dieta hipocalórica isolada na qual a diminuição do peso corporal ocorre pela redução de ambos, a gordura corporal e a massa magra. O *American College of Sports Medicine* preconiza exercício físico aeróbio para melhorar o controle da glicemia em adultos com diabetes do tipo II ⁴⁰.

1.3 Exercício Físico e Câncer

O papel do exercício físico no paciente com câncer tem sido objeto de investigação. Num dos primeiros estudos sobre o treinamento físico em pacientes com câncer, MacVicar e colaboradores avaliaram os efeitos de 10 semanas de exercício físico supervisionado em pacientes com câncer de mama durante o tratamento com quimioterapia. Esses autores verificaram que o exercício físico provocou um aumento de 40% no VO_{2pico} quando

comparado com o grupo não treinado⁴⁷. Courneya e colaboradores⁴⁸ estudando os efeitos do exercício aeróbio não linear (com variação de intensidade e volume) em pacientes com LH e linfoma não Hodgkin durante a quimioterapia e radioterapia verificaram aumento de 17% no consumo de oxigênio de pico em pacientes treinados comparado com um aumento de 2% nos pacientes com cuidados usuais. Outros investigadores⁴⁹ reportaram que o treinamento físico não linear, com intensidade e duração de exercício aeróbio continuamente alterado ao longo de 12 semanas, em pacientes com câncer de mama localmente avançado, submetidas à quimioterapia neoadjuvante com antraciclina-ciclofosfamida apresentaram um ganho de 13% no $VO_{2\text{pico}}$ comparado com uma queda de 9% neste parâmetro de capacidade física no grupo não treinado. Em uma revisão sistemática com metanálise na qual foram investigados os efeitos do treinamento físico na capacidade de física, em adultos com câncer de pulmão em estágio avançado, mostrou que essa conduta não medicamentosa pode melhorar ou evitar o declínio na capacidade física⁴¹. Uma das propostas do presente estudo é investigar se o treinamento físico combinado melhora a capacidade física de sobreviventes do LH que foram submetidos à quimioterapia com antraciclina (segundo o protocolo ABVD) e radioterapia mediastinal há 5 anos ou mais.

Estudos têm mostrado que pacientes com câncer cerebral em tratamento podem apresentar alterações clínicas relacionadas à diminuição da capacidade física e cognitiva, e distúrbios psicossociais em decorrência da doença e dos efeitos colaterais dos medicamentos que perduram desde o diagnóstico da doença até o final da vida. Sandler e colaboradores⁴⁴ avaliaram 15 estudos sobre os efeitos do exercício físico em pacientes com câncer cerebral. Esses autores concluíram que o exercício é seguro, viável e potencialmente benéfico, podendo atenuar a gravidade e a interferência dos sintomas do câncer cerebral, melhorar a capacidade aeróbia e a composição corporal.

As diretrizes de prescrição de exercício do *American College of Sports Medicine*

destacam que o exercício melhora a ansiedade, sintomas depressivos, fadiga, qualidade de vida e capacidade física⁴². Esses achados fortalecem a recomendação de exercício físico para sobreviventes de câncer. De fato, os sobreviventes de câncer devem evitar a inatividade e tentar participar de 150 minutos de exercícios de intensidade moderada, bem como pelo menos duas sessões de exercícios de resistência por semana⁴³.

O treinamento físico realizado durante a administração de quimioterapia à base de doxorrubicina pode também ser uma estratégia valiosa para atenuar a cardiotoxicidade⁴⁵. Gomes-Santos IL e col. (2021), em um estudo pré-clínico, mostraram que o treinamento físico de baixa a moderada intensidade realizado durante o tratamento com doxorrubicina atenua a atrofia cardíaca, preserva a tensão miocárdica e aumenta a tolerância ao exercício. Dessa forma, esses autores concluíram que o exercício físico pode ser uma conduta não medicamentosa para aliviar a cardiotoxicidade induzida por doxorrubicina.

Sabe-se que o treinamento físico provoca profundas adaptações cardiovasculares. Dentre elas, a bradicardia de repouso é uma das adaptações mais marcantes²⁶. Essa resposta ao treinamento físico tem sido explicada por aumento do tônus vagal, diminuição do tônus simpático e mesmo alterações no nó sinusal²⁸. A resposta de recuperação da frequência cardíaca após uma sessão aguda de exercício tem sido igualmente descrita como uma adaptação ao treinamento físico. Indivíduos treinados apresentam uma recuperação da frequência cardíaca pós-exercício bem mais rápida que indivíduos não treinados²⁸. Esses conhecimentos nos levam naturalmente a supor que o treinamento físico pode ser uma estratégia para a recuperação do controle autonômico cardíaco em pacientes com LH. Aqui reside outra proposta do presente estudo. Nós investigaremos se o treinamento físico diminui a frequência cardíaca de repouso e aumenta a velocidade de recuperação da frequência cardíaca pós-exercício, em pacientes com LH.

Resultados muito significativos têm sido descritos sobre os efeitos do exercício físico na função vascular. Hambrecht R e colaboradores (NEJM, 2000) elegantemente demonstraram que o treinamento físico aeróbio melhora a resposta vasodilatadora da artéria coronária provocada por acetilcolina em pacientes com insuficiência cardíaca. Laufs U e colaboradores (Lauf U *Circulation*, 2004) descreveram que o treinamento aeróbio diminui a formação de neointima, aumenta a circunferência do lúmen e a área de neoangiogênese em modelo animal de experimentação. Em nossa experiência, o exercício físico praticado regularmente provoca aumento na condutância vascular na musculatura esquelética. Numa coorte de mais de 120 pacientes com insuficiência cardíaca (Dados não publicados), nós verificamos que o treinamento físico aumenta significativamente o fluxo sanguíneo no antebraço (Dados não publicados). Em pacientes portadores de câncer, alguns autores verificaram que o treinamento intervalado de intensidade elevada melhora a espessura média intima da carótida, a distensibilidade da carótida e a rigidez arterial, em pacientes com câncer de testículo⁵⁰. Em pacientes oncológicos, uma revisão sistemática recente com metanálise mostra que o treinamento físico durante ou após o tratamento da câncer provoca melhora significativa na vasodilatação mediada por fluxo³⁷. No presente estudo, nós estudaremos os efeitos do treinamento físico no fluxo sanguíneo muscular e na função vascular endotélio-dependente em sobreviventes de LH que foram submetidos à quimioterapia com antraciclina (segundo o protocolo ABVD) e radioterapia mediastinal há 5 anos ou mais. Para alcançar esse objetivo, nós avaliaremos o fluxo sanguíneo muscular no repouso e durante a reação de defesa, provocada pelo estresse mental, que em humanos depende, em grande parte, da função endotelial (Dietz NM. Nitric oxide contributes to the rise in forearm blood flow during mental stress in humans. *J Physiol* 480: 361–368, 1994.)

Apesar das informações ainda limitadas sobre os benefícios do exercício físico em sobreviventes de câncer, resultados obtidos em um conjunto estudos fortalecem a ideia de que

o exercício físico é uma conduta que deve fazer parte do tratamento do paciente com câncer. Um programa de exercício físico bem estruturado e individualizado tem se mostrado seguro, bem tolerado e muito benéfico ao paciente com câncer. Esses pontos fundamentam a investigação que conduziremos sobre os efeitos do treinamento físico em pacientes sobreviventes do LH.

2. OBJETIVOS

2.1 Estudo 1

Neste estudo, nós testaremos a hipótese de que sobreviventes de LH têm:

- Alteração na função cardíaca;
- Alteração no controle autonômico cardíaco;
- Alteração na função vascular;
- Diminuição na capacidade física

2.2 Estudo 2

Neste estudo, nós testaremos a hipótese de que o treinamento físico em sobreviventes de LH:

- Melhora a função vascular endotélio-dependente;
- Melhora o controle autonômico cardíaco;
- Melhora a capacidade física

3. MÉTODOS

3.1 Desenho do Estudo

Estudo 1

Estudo clínico, transversal, caso controle.

Estudo 2

Estudo clínico, prospectivo, randomizado.

3.2 Amostra

Estudo 1

Pacientes do Instituto do Câncer de São Paulo (ICESP), com diagnóstico anatomopatológico de LH, que foram submetidos à quimioterapia com antraciclina (segundo o protocolo ABVD) e radioterapia mediastinal há 5 anos ou mais, com idade igual ou maior que 18 anos, de ambos os sexos e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada (igual ou maior que 50%) foram consecutivamente selecionados para o estudo (GLH). Os pacientes que apresentassem insuficiência renal (creatinina maior ou igual 1,5 mg/dL), alergia a contraste com iodado, resposta miocárdica isquêmica durante o teste cardiopulmonar de esforço e *Status performance* muito comprometido (ECOG 3 ou maior) e/ou KPS 60 ou menor, e/ou expectativa de vida < 1 ano seriam excluídos do estudo. Gestantes também foram excluídas do estudo. Um grupo controle saudável pareado por sexo e idade também foi incluído no estudo (GCS). Este estudo foi aprovado pelo Comitê Científica do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (# SDC 4327/15/154) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brazil (# CAAE 62084016.2.0000.0065). Os aspectos éticos foram seguidos 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 registrado no www.ClinicalTrials.gov (#NCT04636255).

Estudo 2

Vinte pacientes com LH do Instituto do Câncer de São Paulo (ICESP) que foram submetidos à quimioterapia com antraciclina (segundo o protocolo ABVD) e radioterapia mediastinal há 5 anos ou mais foram aleatoriamente divididos em dois grupos: 1) treinado (GLHT) e não-treinado (GLHNT) (Figura 1).

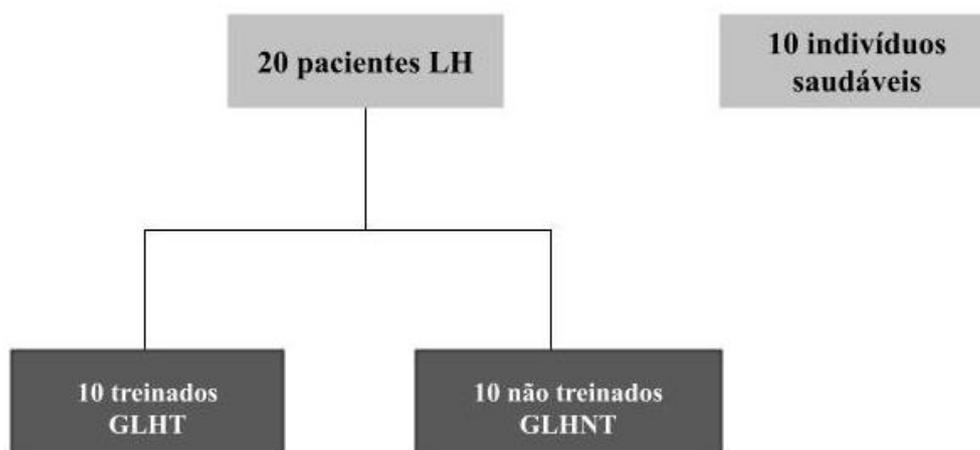


Figura 1. Planejamento experimental.

3.3 Medidas e Procedimentos

3.3.1 Avaliação da Função e Estrutura 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 parâmetros ecocardiográficos: volume atrial e ventricular esquerdo, índices de função sistólica e massa do ventrículo esquerdo. As imagens bidimensionais do átrio esquerdo e do ventrículo esquerdo foram utilizadas para os cálculos dos volumes sistólicos e diastólicos finais biplanos, pelo método de Simpson biplano modificado²⁹ O volume sistólico (volume diastólico final–volume sistólico final) e fração de ejeção [(volume sistólico/volume diastólico final) x 100%] do

ventrículo esquerdo, também foram calculados pelo mesmo método.

Os dados para a avaliação do *strain* regional e global, *strain* (ϵ) e *strain rate* (SR) foram obtidos 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 câmaras. Os vídeos foram obtidos para análise *off line* (Echopac; GE Healthcare, Oslo, Norway), específico *software* que rastreia marcadores acústicos naturais e estima o ϵ e SR em seis segmentos do ventrículo esquerdo para cada visão.

Na visão do eixo curto, o ventrículo esquerdo foi dividido em segmentos septal, antero-septal, inferior, posterior, anterior e lateral. Os dados radiais, circunferenciais e rotacionais desses segmentos foram calculados para fornecer dados globais de ϵ e SR, rotação (Rot) e taxa de rotação (RotR). A comparação da rotação basal e apical facilita o cálculo da torção do ventrículo esquerdo. Na visão do eixo longo, o ventrículo esquerdo é dividido em segmentos da parede septal basal, medial e apical, bem como segmentos da parede lateral basal, medial e apical. Mais uma vez, esses são calculados para fornecer medidas globais de ϵ e SR longitudinais. Dados de SR são registrados em sístole e início da diástole. A otimização de imagem bidimensional é realizada, incluindo a manutenção da taxa de quadros entre 40 e 90 fps. As imagens obtidas foram armazenadas e analisadas *off line* por um único avaliador experiente ao final do estudo.

3.3.2 Avaliação de Biomarcadores Sanguíneos. Foi avaliado o peptídeo natriurético cerebral (BNP; pg/mL) e a troponina I cardíaca (c-TnI; pg/mL). O peptídeo natriurético cerebral (BNP) tem sido descrito como um importante marcador de disfunção cardíaca precoce, com implicações prognósticas bem reconhecidas em pacientes com insuficiência cardíaca. Um estudo mostrou que o BNP é um marcador clínico relevante para o monitoramento da insuficiência cardíaca em pacientes com câncer³⁰. O valor de corte do BNP de 100 pg/mL é

usado rotineiramente para o diagnóstico de insuficiência cardíaca crônica na população geral³¹. Ele tem sido sugerido também para a avaliação de cardiotoxicidade relacionada à quimioterapia. A troponina é um importante marcador de injúria miocárdica³². Alguns estudos mostram que a troponina T (c-TnT) está significativamente aumentada em pacientes tratados com antraciclina, sendo um potencial marcador de toxicidade³³. Em pacientes tratados com altas doses de quimioterapia, a troponina T (c-TnT) é sugerida como um potente marcador de disfunção ventricular precoce^{34,35}.

3.3.3 Avaliação Cardiopulmonar em Esforço. Foi realizada em ciclo ergômetro (Ergoline – Via Sprint 150 P), seguindo protocolo de rampa, com incrementos de 7,5 a 15 W/min, dependendo da carga máxima predita para cada paciente e velocidade de 60 a 70 rotações por minuto até a exaustão. 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, com o indivíduo posicionado no ciclo ergômetro, ao final de cada minuto do teste de esforço e no 1º, 2º, 4º e 6º minuto do período de recuperação. A pressão arterial foi medida sempre pelo mesmo avaliador, em repouso, nos 30 segundos finais a cada dois estágios do exercício e no 1º, 2º, 4º e 6º minuto do período de recuperação. A capacidade física foi determinada pelo $VO_{2\text{pico}}$, avaliado na intensidade máxima de exercício. O limiar anaeróbico foi determinado no minuto em que o indivíduo apresentava: a) o menor valor de equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2) e o menor valor de pressão parcial de oxigênio no final da expiração ($P_{\text{et}O_2}$), antes que esses parâmetros iniciassem um aumento progressivo, e b) o incremento não linear da razão produção de dióxido de carbono e consumo de oxigênio. O ponto de compensação respiratória foi determinado no minuto em que o indivíduo apresentava: a) o menor valor de equivalente

ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO_2), antes que esse parâmetro iniciasse um aumento progressivo e b) o valor máximo de pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração ($PetCO_2$), antes de iniciar uma queda progressiva nessa resposta.

3.3.4 Avaliação da Variabilidade da Frequência Cardíaca. Foi avaliada pelo Holter 24 horas. Foram considerados os seguintes parâmetros: média do intervalo RR (mRR - ms), desvio padrão de todos os intervalos RR normais (SDNN - ms), desvio padrão do intervalo RR normal médio para todos os 5 segmentos (SDANN - ms), média dos desvio-padrões de todos os intervalos RR para todos os 5 segmentos de toda a gravação (SDNNi - ms), diferença da raiz quadrada das médias (rMSSD - ms), número dos intervalos RR normais diferindo por mais de 50 ms, como porcentagem do número total de intervalos RR normais.

3.3.5 Avaliação do Controle Autonômico Cardíaco e Periférico. A frequência cardíaca (FC) foi obtida através do registro eletrocardiográfico. Já, a frequência respiratória foi monitorada por meio de uma cinta torácica piezoelétrica (Pneumotrace II[®]) colocada ao redor do tórax do paciente. A pressão arterial foi medida continuamente, a cada batimento cardíaco, por técnica não invasiva, com um monitor de pressão arterial (Finometer[®] PRO), o qual afere a pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) a cada batimento cardíaco (Figura 2). Todos os sinais biológicos foram gravados em computador, por meio do sistema de aquisição de sinais biológicos (Windaq/Dataq[®]), com uma resolução de 16 bits e em uma frequência de amostragem de 500 Hz por canal. Um programa de computador automatizado (HeartScope[®]) foi usado para o processamento dos sinais da frequência cardíaca, pressão arterial e frequência respiratória. Foram extraídas as séries temporais do intervalo R-R (iRR), da pressão arterial sistólica e diastólica e da respiração no período basal. As flutuações espontâneas das séries temporais do iRR, pressões sistólica e diastólica, e frequência

respiratória no período basal, nos segmentos entre 250 e 300 intervalos em que houver estacionariedade nos sinais, foram selecionados e avaliados no domínio da frequência por meio de análise espectral monovariada pelo método autorregressivo, obtendo-se, assim, a modulação autonômica cardiovascular e vasomotora. A modulação dos componentes oscilatórios presentes nas séries temporais do iRR, das pressões sistólica e diastólica e da frequência respiratória foram calculadas com base na recursão de Durbin-Levinson, com a ordem do modelo escolhido de acordo com o critério de Akaike. Este procedimento permite a quantificação automática da frequência central e da potência relevante de cada componente oscilatório presente em cada série temporal. As potências espectrais do iRR, das pressões sistólica e diastólica e da frequência respiratória são quantificadas na faixa de baixa frequência (BF – entre 0,04 e 0,15 Hz) e na faixa de alta frequência (AF – entre 0,15 e 0,4 Hz), sempre sincronizadas com a respiração. E, os valores absolutos das densidades espectrais do iRR, PAS e PAD foram expressos em ms^2 e mmHg^2 , respectivamente, e calculados em unidades normalizadas (u.n.). O procedimento de normalização foi executado pela divisão da potência do componente de BF ou AF pela variância total (potência total – PT), subtraindo-se a potência do componente de muito baixa frequência (MBF) e multiplicando o resultado por 100. Já a relação entre os componentes de BF e alta AF do iRR foi calculada para se obter o balanço simpato-vagal ($\text{BF}_{\text{iRR}}/\text{AF}_{\text{iRR}}$).



Figura 2. Avaliação da pressão arterial e da frequência cardíaca a cada batimento cardíaco de maneira não invasiva.

3.3.6 Avaliação do Fluxo Sanguíneo Muscular. O fluxo sanguíneo muscular foi avaliado pela técnica de pletismografia de oclusão venosa. Nessa técnica o paciente é posicionado em decúbito dorsal com o braço elevado acima do coração, para garantir uma drenagem venosa adequada. Um tubo de silástico preenchido com mercúrio ligado a um transdutor de baixa pressão é colocado em volta do antebraço e conectado ao pletismógrafo (*Hokanson 201 AG*). Mangitos de esfigmomanômetro são colocados em volta do punho e na parte superior do braço (Figura 3). Durante o exame, o manguito do punho é insuflado acima da pressão arterial sistólica (~240 mmHg). Com intervalos de 15 segundos, o manguito superior do braço é insuflado acima da pressão venosa por 7 a 8 segundos. O fluxo sanguíneo no antebraço é registrado durante todos os experimentos e expresso em mL/min/100mL de tecido. A condutância vascular no antebraço é calculada pela razão entre o fluxo sanguíneo no antebraço e a pressão arterial média (medida oscilométrica); o resultado, multiplicado por 100, é expresso em “unidades”.

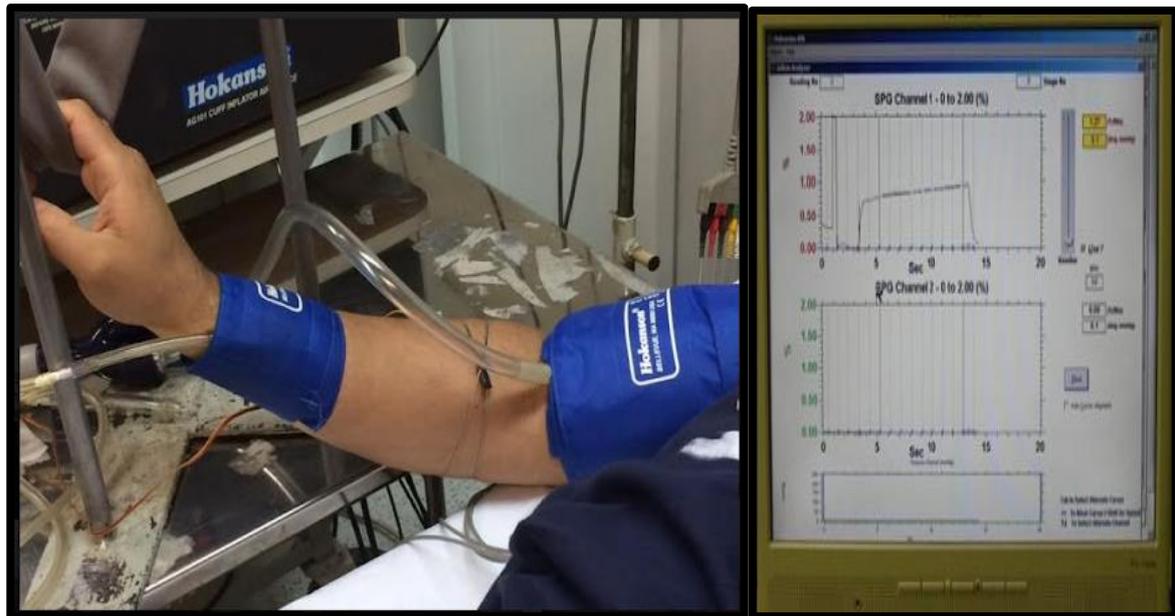


Figura 3. Avaliação do fluxo sanguíneo muscular por pletismografia de oclusão venosa.

3.3.7 Protocolo de Treinamento Físico. O treinamento físico teve duração de 16 semanas, com três sessões semanais. Cada sessão foi constituída de 60 minutos: 5 minutos de aquecimento, 40 minutos de exercício aeróbio (Figura 4), 10 minutos de exercício resistido e 5 minutos de recuperação. O exercício aeróbio foi realizado em ciclo ergômetro, em uma intensidade entre o limiar anaeróbio e 10% abaixo do ponto de compensação respiratória. Os pacientes realizaram exercícios de resistência muscular localizada, com 8-15 repetições em cada série e carga que não ultrapassasse 50% da força de contração voluntária máxima.

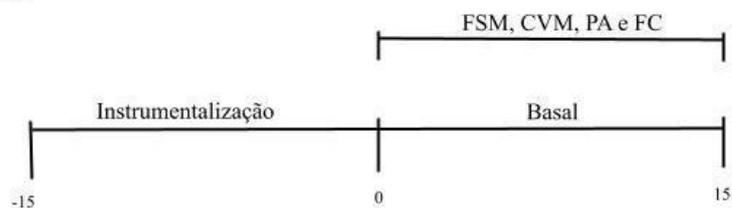


Figura 4. Treinamento físico com aferição da frequência cardíaca e pressão arterial

3.4 Planejamento Experimental

O protocolo experimental iniciava-se com 15 minutos de registros basais, em repouso. A seguir, o paciente realizava o teste de estresse mental, que consistia em 4 minutos de registros basais, 3 minutos de estresse mental, seguido por 3 minutos de recuperação. (Figura 5)

➤ Protocolo Basal



➤ Protocolo Estresse Mental

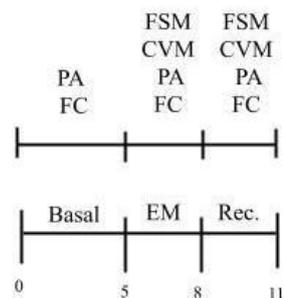


Figura 5. Desenho do protocolo experimental. FSM= fluxo sanguíneo muscular; CVM = condutância vascular muscular; PA = pressão arterial; FC = frequência cardíaca; EM= estresse mental; REC.= recuperação.

3.5 Análise Estatística

Os dados são apresentados como média \pm erro padrão da média. A normalidade foi verificada usando o teste de Shapiro Wilk. Para variáveis contínuas foi utilizado o teste t independente ou análise de variância (ANOVA), de acordo com a necessidade que variou entre anova de uma ou duas vias com medidas repetidas, com posthoc de Bonferroni. Quando adequado, foi utilizada a correlação de Pearson. As variáveis categóricas foram comparadas utilizando o teste qui-quadrado (χ^2). Um $p \leq 0,05$ foi considerado diferença estatística significativa.

O cálculo amostral foi baseado no trabalho de Jo S. Stenehjem e colaboradores usando o software G*Power3.1.9.7.com base em um teste T para dois grupos independentes com erro α de 0,05 e erro β de 0,20, o que resultou em um tamanho de efeito de 1,75, considerado um tamanho de efeito grande, o que nos sugeriu a necessidade de 9 sujeitos no total para o presente estudo.

4. RESULTADOS

4.1 Estudo 1

Foram selecionados consecutivamente 21 pacientes com LH para estudo. Foram incluídos 18 pacientes no estudo; dois pacientes não se interessaram em participar do estudo por motivos pessoais e um paciente não preenchia o critério de inclusão (FEVE < 50).

Participaram também do estudo 10 indivíduos saudáveis.

4.1.1 Características Basais

As características basais do GLH e do GCS são apresentadas na Tabela 1. É possível observar que o sexo, a idade e o IMC não diferem entre os grupos. Da mesma forma, a PAS, PAD e PA média (PAM) não são diferentes entre os grupos GLH e GCS. A frequência de pulso tendeu a ser maior no GLH. Os pacientes do GLH apresentam um $VO_{2\text{pico}}$ e uma ventilação pulmonar pico (VE) reduzidos quando comparado aos indivíduos do GCS. Além disso, o fluxo sanguíneo muscular e a condutância vascular muscular são reduzidos nos pacientes do GLH.

A avaliação da função cardíaca mostrou que os pacientes do GLH, apesar de terem FEVE preservada, apresentam o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) e o diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DSVE) significativamente aumentados quando comparado aos do GCS. O valor do strain rate longitudinal e do strain radial são significativamente menores no GLH. Os níveis de BNP são significativamente maiores no GLH.

Em relação aos resultados do Holter de 24h, observa-se que a porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms é menor no GLH.

Os parâmetros de função autonômica cardíaca estudados não foram diferentes entre os grupos.

Tabela 1. Dados basais dos pacientes com Linfoma de Hodgkin e dos indivíduos controle saudáveis.

	Grupo Linfoma Hodgkin (n=18)	Grupo Controle Saudável (n=10)	P
<i>Características Físicas</i>			
Sexo, M/F	11/7	7/3	0,892
Idade, anos	46 ± 3	42 ± 3	0,420
IMC, kg/m ²	28,6 ± 1,3	25,6 ± 1,4	0,154
Peso, kg	81,4 ± 3,7	72,1 ± 5,4	0,153
Altura, cm	169 ± 0,1	167 ± 0,1	0,528
<i>Capacidade Física</i>			
VO ₂ pico, ml/kg/min	26,4 ± 2,0	34,2 ± 2,1	0,013*
VE pico, L/min	76,5 ± 2,2	89,9 ± 5,3	0,035*
<i>Parâmetros Sanguíneos</i>			
BNP, pg/ml	73,7 ± 2,9	33,1 ± 7,4	0,001*
c-TnI, ng/mL	0,01 ± 0,001	0,01 ± 0,003	0,716
<i>Parâmetros Hemodinâmicos</i>			
PAS, mmHg	123 ± 5	125 ± 4	0,726
PAD, mmHg	71 ± 2	68 ± 3	0,458
PAM, mmHg	88 ± 3	87 ± 3,0	0,801
FP, bpm	82 ± 4	71 ± 3	0,054*
FSM, mL/min/100g tec.	2,1 ± 0,1	2,7 ± 0,1	0,006*

CVM, U	1,8 ± 0,1	2,2 ± 0,1	0,020*
<i>Função Cardíaca</i>			
FEVE, %	57 ± 1,9	58 ± 1,2	0,829
DDVE, mm	4,7 ± 0,1	4,1 ± 0,5	0,010*
DSVE, mm	3,1 ± 0,1	2,4 ± 0,2	0,006*
Strain Longitudinal Global, %	-17 ± 0,4	-17 ± 1,3	0,938
Strain Rate Longitudinal (1seg), s ⁻¹	-0,9 ± 0,2	-1,2 ± 0,2	0,001*
Strain Radial, %	33 ± 1,8	44 ± 3,0	0,001*
Strain Rate Radial, s ⁻¹	2,0 ± 0,2	1,9 ± 0,1	0,679
Strain Circunferencial, %	-13 ± 0,6	-14 ± 0,8	0,355
Strain Rate Circunferencial, s ⁻¹	-1,3 ± 0,1	-1,4 ± 0,1	0,823
<i>Holter 24h</i>			
FC mínima, bpm	54 ± 2,3	49 ± 0,9	0,080
FC média, bpm	81 ± 3,5	78 ± 2	0,469
FC máxima, bpm	134 ± 2,9	145 ± 5,9	0,085
NN méd, ms	794 ± 30,6	768 ± 23,9	0,549
SDNN, ms	134 ± 10,3	135 ± 6,7	0,938
SDANN, ms	118 ± 9,5	117 ± 5,4	0,923
SDNNidx, ms	51 ± 5,4	62 ± 3,3	0,146
rMSSD, ms	27 ± 3,7	34 ± 3,1	0,191
pNN>50, %	2,4 ± 0,4	8,9 ± 1,5	0,001*
<i>Função Autonômica Cardíaca</i>			
Média RR (ms)	852 ± 37,4	901 ± 30,7	0,368

BF _{iRR} u.n. (ms ²)	59,7 ± 4,8	63,1 ± 4,4	0,633
AF _{iRR} u.n. (ms ²)	44,6 ± 3,7	36,7 ± 3,4	0,164
BF _{iRR} /AF _{iRR} (ms ²)	2,3 ± 0,5	2,6 ± 0,4	0,768

Doenças

Hipertensão, n (%)	5 (29)	0 (0)	0,098
<i>Diabetes, n (%)</i>	5 (29)	1 (10)	0,525

Indivíduos, n (%)

Dados apresentados como média ± erro padrão da média. PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; PAM= pressão arterial média; FC= frequência cardíaca; FP= frequência de pulso; IMC= índice de massa corporal; VO_{2pico}= consumo de oxigênio pico; VE= ventilação, FSM= fluxo sanguíneo muscular; CVM= condutância vascular muscular; BNP = peptídeo natriurético do tipo-B; c-TnI= Troponina I; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVE= diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE= diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; NN méd= média de intervalo RR normal; SDNN= desvio padrão de todos intervalos RR normais; SDANN= desvio padrão de todos intervalos RR normais a cada 5 minutos; SDNNidx= média do desvio-padrão dos intervalos RR normais a cada 5 minutos; RMSSD= raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos RR normais adjacentes; pNN>50= porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms; BFRR= baixa frequência de RR; AFRR= alta frequência de RR; BFAFRR= razão de baixa e alta frequência de RR; BF Alfa= índice alfa de baixa frequência; AF Alfa= índice alfa de alta frequência; GL= grupo linfoma; GCS= grupo controle saudável. Os valores se referem ao teste t independente.

Dando continuidade ao conjunto de análise do impacto do LH no controle autonômico cardíaco, nós analisamos a resposta da frequência cardíaca (FC) no teste cardiopulmonar nos GLH e GCS. Os grupos são semelhantes quanto à FC basal, porém o GLH apresentou menor resposta FC no pico do exercício (Interação, p=0,021). A FC de recuperação foi semelhante entre os grupos. (Figura 6).

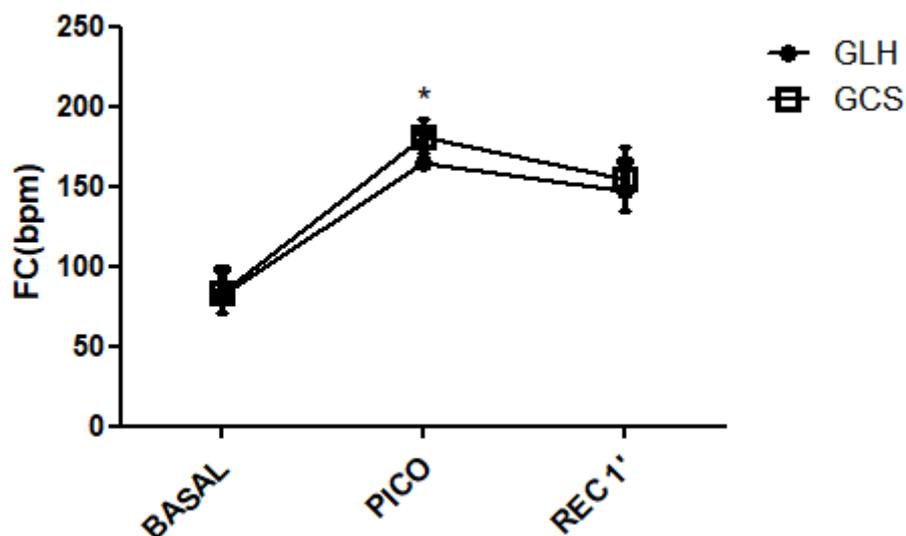


Figura 6. Resposta da frequência cardíaca (FC) basal, pico e recuperação (REC) durante o teste cardiopulmonar do grupo Linfoma de Hodgkin (GLH) e do grupo controle saudável (GCS). Análise de variância de dois caminhos (Two-way ANOVA). *Post hoc* de Bonferroni; * = diferença entre os grupos, $p < 0.05$.

Para explorar o impacto do LH nas respostas fisiológicas durante manobras fisiológicas, nós comparamos as respostas cardiovasculares durante o estresse mental dos pacientes do GLH com as dos indivíduos do GCS. Observa-se que a PR, PAS, PAD e PAM basal, durante o estresse mental e na recuperação no primeiro minuto do estresse mental não são diferentes entre os grupos estudados (Tabela 2).

Tabela 2. Respostas de frequência de pulso e pressão arterial durante o estresse mental em pacientes com Linfoma de Hodgkin e indivíduos saudáveis

	Basal	1 min	2 min	3 min	Recuperação	Interação valor de <i>p</i>
FP, bpm						
GLH	74±3	79±4	82±4+	83±4+	78±3	0,002
GCS	71±4	81±4+	88±5+	90±5+	77±4	
PAS, mmHg						
GLH	123±5	133±5	137±5	139±5	132±5	0,596

GCS	125±6	135±6	142±6	144±6	132±7	
PAD, mmHg						
GLH	70±2	76±3	77±3	77±4	74±3	0,585
GCS	68±3	72±3	75±4	70±5	71±3	
PAM, mmHg						
GLH	88±3	95±3	97±3	98±4	93±3	0,827
GCS	87±4	93±4	98±4	95±5	91±4	

Dados apresentados como média ± erro padrão da média. PAS= pressão arterial; PAD= pressão arterial diastólica; PAM= pressão arterial média; FP= frequência de pulso. Análise de variância de dois caminhos (Two-way ANOVA). *Post hoc* de Bonferroni; + = diferença entre os grupos, $p < 0.05$.

As respostas de fluxo sanguíneo muscular durante o estresse mental foram significativamente menores no GLH quando comparadas às do GCS (Figura 7, painel A, Interação, $p < 0,001$). Resultados semelhantes foram encontrados na condutância vascular muscular. As respostas desse parâmetro foram significativamente menores no GLH comparadas às do GCS (Figura 7, painel B, $p = 0,002$).

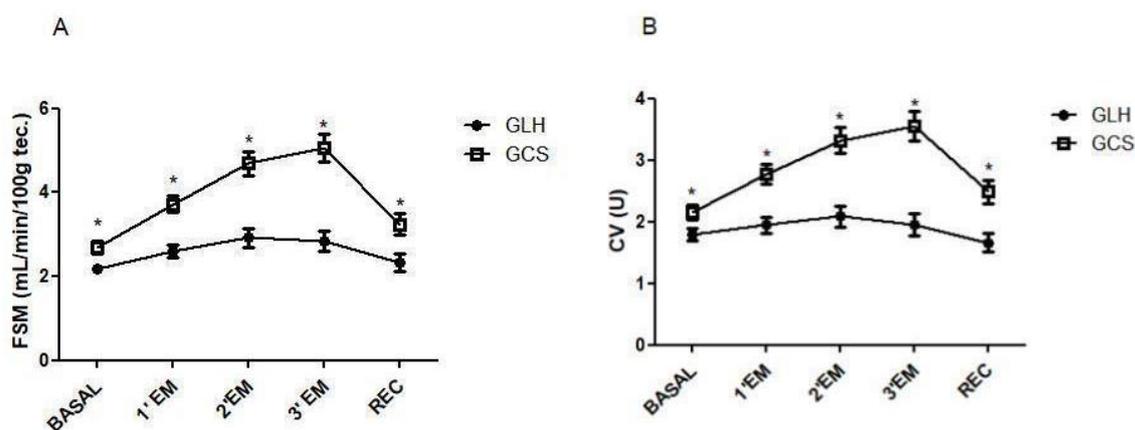


Figura 7. Resposta do fluxo sanguíneo muscular (painel A) e da condutância vascular (painel B) durante o teste de estresse mental no grupo Linfoma de Hodgkin (GLH) e no grupo controle saudável (GCS). FSM= fluxo sanguíneo muscular; CVM= condutância vascular muscular. Análise de variância de dois caminhos (Two-way ANOVA). *Post hoc* de Bonferroni; * = diferença entre grupos, $p < 0.05$.

4.2 Estudo 2

4.2.1 Resultados Basais

Para investigar os efeitos de um programa de exercício físico em pacientes com LH, 20 pacientes foram randomizados em dois grupos: 1) Linfoma de Hodgkin treinado (GLHT, n= 10) e Linfoma de Hodgkin não treinado (GLHNT, n=10) (Tabela 3). Dois pacientes do GLHT desistiram durante o estudo. Assim, terminaram o estudo oito pacientes no GLHT e dez pacientes no GLHUT. Os grupos eram semelhantes quanto ao sexo, idade, peso, estatura e IMC. Os grupos também eram semelhantes quanto à capacidade física, níveis sanguíneos de BNP, função cardíaca, Holter de 24 horas, parâmetros hemodinâmicos e função autonômica cardíaca.

4.2.2 Efeitos do Treinamento Físico

Os dados pré e pós-intervenção dos pacientes dos GLHT e GLHNT são apresentados na Tabela 3. Podemos observar que o GLHT teve redução do peso corporal ($p=0,016$) e IMC ($p=0,020$) após a intervenção, o que não ocorreu o GLHNT com seguimento clínico. A comparação entre os grupos após as intervenções não mostrou diferença significativa no peso corporal e no IMC.

O treinamento físico aumentou significativamente o $VO_{2\text{pico}}$ ($p<0,001$). No grupo GLHNT não foi observada alteração no $VO_{2\text{pico}}$. A comparação entre os grupos mostrou que o grupo GLHT tinha um $VO_{2\text{pico}}$ significativamente maior que o grupo GLHNT ($p=0,049$). O treinamento físico aumentou a VE ($p=0,001$). No GLHNT não houve alteração na VE. A comparação entre os grupos mostrou que a VE era significativamente maior no GLHT quando comparada à do GLHNT ($p=0,005$).

Os níveis de BNP sanguíneos diminuíram significativamente no GLHT ($p< 0,001$) o que não ocorreu no GLHNT. A comparação entre os grupos estudados mostrou uma

tendência à diferença significativa nos níveis de BNP do GLHT em comparação aos do GLHNT ($p=0,07$).

O fluxo sanguíneo muscular basal melhorou significativamente após o treinamento físico ($p<0,001$), bem como a condutância vascular muscular basal ($p=0,004$). No GLHNT não foram observadas mudanças. A comparação entre os grupos mostrou que o fluxo sanguíneo muscular ($p=0,008$) e a condutância vascular muscular ($p=0,005$) após as intervenções foram significativamente maiores nos pacientes do GLHT.

Os pacientes que realizaram exercício físico apresentaram aumento da média do intervalo RR na avaliação autonômica ($p=0,001$). No grupo GLHNT esse parâmetro não foi alterado. Portanto, a comparação entre os grupos no período pós-intervenção mostrou que o intervalo RR foi significativamente maior no grupo GLHT ($p=0,032$). O índice de baixa frequência (BF) foi reduzido no GLHT ($p=0,019$) após o treinamento físico e manteve-se inalterado no GLHNT após intervenção clínica. A comparação entre os grupos não mostrou diferença significativa entre os grupos ($p=0,364$)

Não houve diferença significativa nos parâmetros hemodinâmicos após o treinamento físico. Entretanto, a frequência de pulso tendeu a ser menor no grupo GLHT ($p=0,074$). Além disso, foi verificado que a PAS no GLHNT ($p=0,026$) sofreu um aumento após o período de acompanhamento clínico. Os demais parâmetros hemodinâmicos, de Holter de 24h, de função cardíaca e de função autonômica cardíaca não foram alterados pelo treinamento físico e acompanhamento clínico.

Tabela 3. Características físicas e clínicas dos pacientes com Linfoma de Hodgkin selecionados para o grupo treinamento físico e para o grupo sem treinamento físico, no período pré e pós-intervenção.

	GLHT (n=8)		GLHNT (n=10)		Interação valor de <i>p</i>
	Pré	Pós	Pré	Pós	
<i>Características Físicas</i>					
Idade, anos	50 ± 5	50 ± 5	43 ± 4	43 ± 5	0,277
Sexo (M/F)	6/2	6/2	5/5	5/5	0,549
IMC, Kg/m ²	26,6 ± 1,8	26 ± 1,9 ⁺	28,6 ± 1,5	28,7 ± 1,6	0,044
Peso, kg	77,7 ± 5,8	76,0 ± 6,0 ⁺	81,8 ± 4,9	81,9 ± 5,0	0,037
Estatutura, cm	170 ± 0,1	170 ± 0,1	169 ± 0,1	169 ± 0,1	0,898
<i>Capacidade Física</i>					
VO ₂ pico, ml/kg/min	30,1 ± 3,2	33,5 ± 3,3 ^{*,+}	24,6 ± 2,7	24,3 ± 2,8	0,001
VE pico, L/min	79,5 ± 2,7	95,5 ± 3,2 ^{*,+}	73,1 ± 3,1	71,5 ± 3,7	0,002
<i>Parâmetros Sanguíneos</i>					
BNP, pg/mL	72 ± 4,5	64 ± 3,7 [*]	72,9 ± 3,7	73,3 ± 3,1	0,001
c-TnI, pg/mL	0,01 ± 0,001	0,01 ± 0,001	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,001	0,957
<i>Função Cardíaca</i>					
FEVE, %	55 ± 3,1	56 ± 3,2	58 ± 2,6	57 ± 2,7	0,327
DDVE, mm	4,7 ± 0,2	4,8 ± 0,2	4,6 ± 0,2	4,5 ± 0,2	0,396
DSVE, mm	3,1 ± 0,2	3,2 ± 0,3	3,1 ± 0,2	2,9 ± 0,3	0,143
Strain Longitudinal Global, %	-18 ± 0,6	-17 ± 0,1	-17 ± 0,5	-17 ± 0,6	0,189
Strain Rate Longitudinal (1seg), s ⁻¹	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,650
Strain Radial, %	27,7 ± 5,3	35,6 ± 6,1	33,1 ± 6,2	21,8 ± 7,0	0,033
Strain Rate Radial, s ⁻¹	1,6 ± 0,2	1,9 ± 0,3	2,6 ± 0,3	2,5 ± 0,4	0,395
Strain Circunferencial, %	-13,3 ± 1,2	-14,1 ± 1,7	-10,7 ± 1,4	-12,1 ± 1,9	0,852
Strain Rate Circunferencial, s ⁻¹	-1,1 ± 0,3	1,5 ± 0,2	1,6 ± 0,3	-1,5 ± 0,2	0,231

Holter 24h					
FC mínima, bpm	47 ± 3,2	49 ± 3,4	58 ± 2,7	56 ± 2,9	0,521
FC média, bpm	75 ± 5,2	74 ± 5,1	87 ± 4,4	85 ± 4,3	0,746
FC máxima, bpm	130 ± 4,5	124 ± 8,2	139 ± 3,7	131 ± 3,9	0,747
NN méd, ms	832 ± 49,9	825 ± 46	762 ± 41,8	773 ± 38,5	0,899
SDNN, ms	142 ± 17,3	125 ± 18,2	129 ± 14,5	122 ± 15,3	0,800
SDANN, ms	128 ± 15,9	105 ± 15,8	110 ± 13,3	108 ± 13,2	0,237
SDNNidx, ms	55 ± 9,0	58 ± 9,7	49 ± 7,6	48 ± 8,1	0,194
rMSSD, ms	29 ± 6,2	30 ± 6,1	26 ± 5,2	27 ± 5,1	0,980
pNN>50, %	3,1 ± 0,6	3,4 ± 0,7	1,6 ± 0,5	1,7 ± 0,6	0,751
Parâmetros Hemodinâmicos					
PAS, mmHg	121 ± 8	117 ± 8	114 ± 9	128 ± 9 ⁺	0,026
PAD, mmHg	68 ± 5	66 ± 5	70 ± 6	70 ± 5	0,769
PAM, mmHg	86 ± 6	83 ± 5	84 ± 6	89 ± 6	0,071
FP, bpm	75 ± 6	68 ± 6	85 ± 5	86 ± 5	0,074
FSM, mL/min/100g tec.	2,1 ± 0,2	2,9 ± 0,2 ^{*,+}	2,2 ± 0,2	2,0 ± 0,2	<0,001
CVM, U	1,8 ± 0,2	2,4 ± 0,2 ^{*,+}	1,8 ± 0,2	1,6 ± 0,2	0,002
Função Autonômica Cardíaca					
Média RR	902 ± 60,3	1052 ± 81,9 ^{*,+}	811 ± 50,4	800 ± 68,5	0,005
BF _{iRR} u.n.	63 ± 8,1	53 ± 8,6 [*]	59 ± 6,8	63 ± 7,2	0,012
AF _{iRR} u.n.	52 ± 5,6	55 ± 4,7	38 ± 4,7	38 ± 4,0	0,415
BF _{iRR} /AF _{iRR}	1,7 ± 0,8	1,4 ± 0,6	2,7 ± 0,7	1,3 ± 0,5	0,573

Dados apresentados como média ± erro padrão da média. IMC= índice de massa corporal; VO_{2pico}= consumo de oxigênio pico; BNP = peptídeo natriurético do tipo-B; c-TnI= Troponina I; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDVE= diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE= diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; NN méd= média de intervalo RR normal; SDNN= desvio padrão de todos intervalos RR normais; SDANN= desvio padrão de todos intervalos RR normais a cada 5 minutos; SDNNidx= média do desvio-padrão dos intervalos RR normais a cada 5 minutos; RMSSD= raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos RR normais adjacentes; pNN>50= porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms; BFRR= baixa frequência de RR; AFRR= alta frequência de RR; BFAFRR= razão de baixa e alta frequência de RR; BF Alfa= índice alfa de baixa frequência; AF Alfa= índice alfa de alta frequência; GLT= Grupo Linfoma Treinado e GLS= Grupo Linfoma Sedentário. Análise de variância de dois caminhos

(Two-way ANOVA). *Post hoc* de Bonferroni; * = diferença significativa dentro do grupo, $p < 0.05$; + = diferença significativa entre grupos, $p < 0.05$.

Na Tabela 4 são mostradas as respostas de frequência de pulso e de PAS, PAD e PAM durante o estresse mental nos pacientes do grupo GLHT e GLHNT. A PAS e a frequência de pulso durante o estresse mental não foram alteradas nos sobreviventes do GLHT e GLHNT. Entretanto, a PAD ($p = 0,016$) e a PAM ($p = 0,052$) foram mais baixas no GLHT quando comparadas aos do GLHNT.

Tabela 4. Respostas de frequência de pulso e pressão arterial durante o estresse mental em pacientes com Linfoma de Hodgkin selecionados para o grupo treinado e para o grupo não treinado, no período pré e pós-intervenção

Pré treinamento físico						
	Basal	1 min	2 min	3 min	Recuperação	Interação valor de <i>p</i>
FP, bpm						
GLHT	71±5	75±6	79±6	80±6	76±6	0,829
GLHNT	77±4	82±5	84±6	85±6	79±5	
PAS, mmHg						
GLHT	125±6	134±6	140±7	140±9	134±6	0,928
GLHNT	122±7	132±8	135±7	138±7	130±7	
PAD, mmHg						
GLHT	70±4	72±4	75±5	77±5	72±4	0,154
GLHNT	70±4	79±3	79±4	77±4	75±4	
PAM, mmHg						
GLHT	88±5	93±5	97±6	98±6	92±6	0,484
GLHNT	87±5	97±5	98±5	97±5	94±5	
Pós treinamento físico						

	Basal	1 min	2 min	3 min	Recuperação	
PR, bpm						
GLHT	71±4	75±5	78±5	80±5	72±5	0,854
GLHNT	77±4	85±4	86±4	86±5	79±4	
PAS, mmHg						
GLHT	120±6	126±6	132±7	137±7	132±6	0,073
GLHNT	126±5	138±6	140±6	142±6	132±5	
PAD, mmHg						
GLHT	68±3	67±4*	72±4	73±6	73±4	0,011
GLHNT	72±3	80±3	81±4	80±5	77±3	
PAM, mmHg						
GLHT	85±4	87±4*	92±5	94±5	93±4	0,021
GLHNT	90±3	99±4	101±4	100±5	95±4	

Dados apresentados como média ± erro padrão da média. PAS= pressão arterial; PAD= pressão arterial diastólica; PAM= pressão arterial média; FP= frequência pulso. Análise de variância de dois caminhos (Two-way ANOVA). *Post hoc* de Bonferroni * = diferença significativa entre grupo, $p < 0.05$.

No período pré-intervenção, o fluxo sanguíneo muscular e a condutância vascular muscular eram semelhantes entre os grupos GLHT e GLHNT (Fig. 8, painel A e B, respectivamente). No período pós-treinamento físico, houve tendência de diferença no fluxo sanguíneo muscular entre os grupos (Efeito grupo, $p=0,063$, Fig. 8, painel C). Na condutância vascular muscular, a diferença entre os grupos foi ainda mais evidente. Esse parâmetro foi significativamente maior no GLHT (Efeito grupo, $p=0,03$, Fig. 8, painel D).

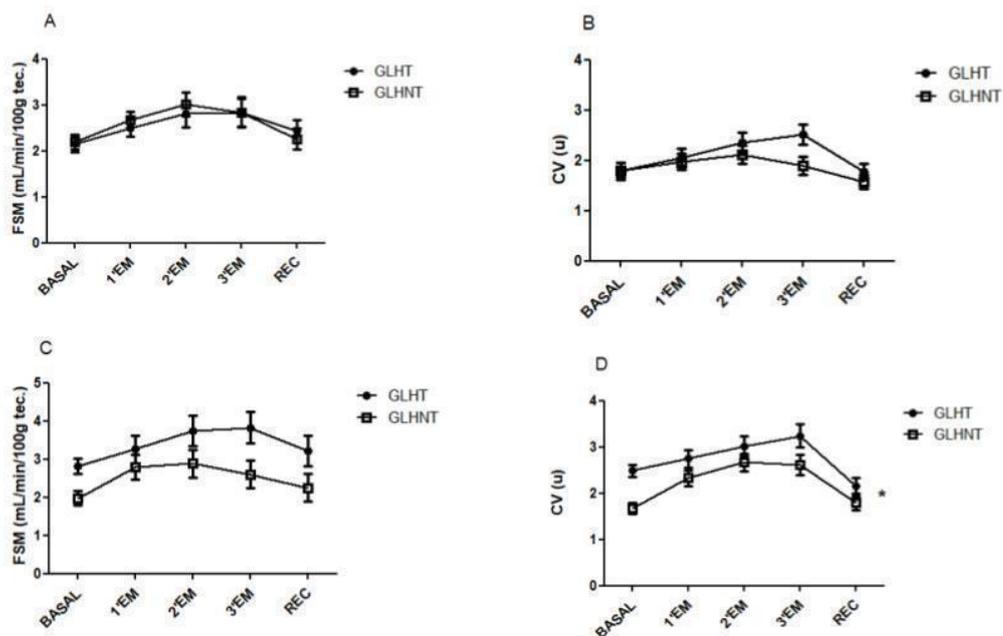


Figura 8. Resposta do fluxo sanguíneo muscular (painel A) e da condutância vascular (painel B) durante o teste de estresse mental no grupo linfoma de Hodgkin treinado (GLHT), grupo linfoma de Hodgkin não treinado (GLHNT). FSM= fluxo sanguíneo muscular; CV= condutância vascular. * = diferença dentro do grupo com relação ao estágio do teste, $p < 0.05$. Os valores se referem a ANOVA de medidas repetidas com dois caminhos. * diferença entre os grupos (Efeito grupo, $p = 0,03$).

Análises adicionais mostraram correlação significativa entre a condutância vascular muscular e o $VO_{2\text{pico}}$ (Fig. 9, $p = 0,034$).

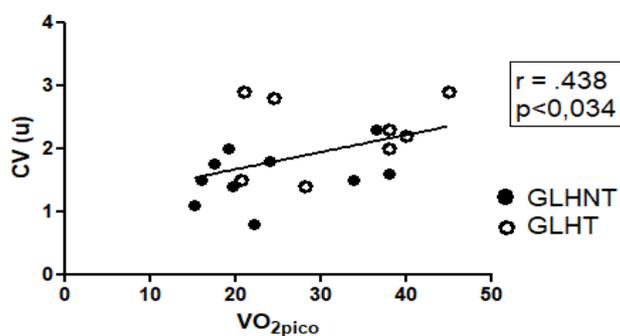


Figura 9. Correlação entre a condutância vascular muscular (CV) e o consumo de oxigênio de pico ($VO_{2\text{pico}}$) no período pós-intervenção.

5. DISCUSSÃO

5.1 Estudo 1

Os principais achados do Estudo 1 são que sobreviventes de LH após cinco anos do término do tratamento têm: 1) Aumento dos diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo e aumento nos níveis plasmáticos de BNP; 2) Capacidade física diminuída; 3) Fluxo sanguíneo muscular diminuído e 4) Resposta vasodilatadora muscular diminuída durante o estresse mental.

5.1.1 Impacto do Linfoma Hodgkin

5.1.1.1 Função Cardíaca

Estudos mostram que as doenças isquêmicas e valvar do coração são as doenças cardiovasculares mais comuns em pacientes com HL submetidos ao tratamento padrão baseado em quimioterapia e radioterapia⁵². Elas são mais frequentes em idosos e pessoas de raça negra e estão diretamente relacionadas à dose e forma de infusão da droga^{52,62}. Em um estudo retrospectivo envolvendo 2.524 pacientes com HL ao longo de 20 anos mostrou uma incidência de 1.715 de eventos cardiovasculares⁵². Em outro estudo, pacientes com LH submetidos à radioterapia mediastinal mostrou um risco 2 a 7 vezes maior de angina pectoris, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e doença valvar⁶³. Sabe-se ainda que a toxicidade provocada pelo tratamento com antraciclinas se deve, em grande parte, à combinação da doxorubicina com a topoisomerase II beta expressa em cardiomiócitos. Essa ligação resulta em dano do DNA e, em consequência, morte celular.

Estes conhecimentos nos levam naturalmente a levantar a hipótese de que sobreviventes de LH tenham alterações na morfologia e na função cardíaca. De fato, no presente estudo, nós verificamos que pacientes que desenvolveram o LH e sobreviveram por

mais de cinco anos têm aumento no diâmetro diastólico final e diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo comparados com indivíduos saudáveis de mesma idade. Além disso, nós observamos que, apesar dos níveis de BNP estarem dentro do padrão de normalidade, eles estão significativamente aumentados em sobreviventes de LH. Esses achados são sugestivos de alterações subclínicas do ventrículo esquerdo.

5.1.1.2 Capacidade Física

Outra informação importante em nosso estudo é a diminuição da capacidade física em sobreviventes de LH. Evidências mostram que a capacidade física se associa com a expectativa de vida. Pessoas com baixa capacidade física têm uma sobrevida menor (Myers et al., *N Eng J Med* 2002;11:793-80). Ao contrário, pessoas com capacidade física maior vivem mais, independentemente de comorbidades.

Capacidade física reduzida tem sido descrita em pacientes com LH^{64,65}. A novidade em nosso estudo é que sobreviventes de LH por mais de cinco anos permanecem com a capacidade física diminuída quando comparados com indivíduos saudáveis de mesma idade.

A explicação para um $VO_{2\text{pico}}$ diminuído em sobreviventes de LH é complexa e está fora do escopo do presente estudo. Entretanto, algumas possibilidades podem ser levantadas. Uma vez que o VO_2 pico no exercício depende em grande parte do débito cardíaco, o qual é determinado pela frequência cardíaca e pelo volume sistólico⁵⁷, qualquer alteração numa dessas respostas ou ambas poderia explicar a diminuição no $VO_{2\text{pico}}$ em sobreviventes de LH. De fato, esses pacientes têm uma frequência cardíaca de pico menor que à observada em indivíduos GCS. Essa resposta não pode ser atribuída ao fato de que os sobreviventes de LH não atingiram um esforço máximo. Nenhum paciente deixou de atingir uma razão de troca respiratória $>1,10$, isto é, um critério de esforço máximo no teste cardiopulmonar. Nós não podemos descartar que alterações no músculo esquelético também contribuem para um menor consumo de oxigênio em sobreviventes de LH. É bem caracterizado que a musculatura

esquelética tem um papel importante no $VO_{2\text{pico}}$ ⁵⁷. A extração de oxigênio pelo músculo é uma resposta muito importante durante o exercício. Os sobreviventes de LH apresentaram uma menor ventilação no pico do exercício quando comparados aos indivíduos do GCS ($76,5 \pm 2,2$ e $89,9 \pm 5,3$; $p=0,035$). Essa resposta pode contribuir para o menor $VO_{2\text{pico}}$ nos sobreviventes de LH. Pacientes que desenvolveram LH tendem a ser menos ativos⁵⁷. Esse ponto pode explicar, pelo menos em parte, o menor $VO_{2\text{pico}}$ nesses pacientes. Finalmente, a menor capacidade física pode estar associada a alterações fisiológicas provocadas pelo LH ou alterações subclínicas em decorrência da progressão da doença. Este é um tópico bem interessante para futuras investigações.

5.1.1.3 Fluxo Sanguíneo Muscular

A reação de defesa desencadeada em humanos pelo estresse mental aumenta a atividade nervosa simpática, o que serve para elevar o débito cardíaco⁶⁶. Essa resposta aumenta o fluxo sanguíneo para o músculo esquelético⁶⁷. Evidências acumuladas mostram que essa vasodilatação muscular é, em grande parte, mediada pela liberação de óxido nítrico pelo endotélio⁶⁸. Esses conhecimentos nos levam à interpretação de que a resposta de fluxo sanguíneo muscular atenuada em sobreviventes de LH está associada a alterações endoteliais. Outra interpretação possível é a de que sobreviventes de LH têm um fluxo nervoso simpático exacerbado durante o estresse mental o que limita a resposta vasodilatadora muscular. A atividade nervosa simpática não foi avaliada no presente estudo. Contudo, existem evidências de que a atividade nervosa simpática limita a resposta vasodilatadora durante o estresse mental em algumas condições patológicas, tais como, a insuficiência cardíaca crônica, cujos pacientes apresentam um fluxo simpático exagerado durante manobras fisiológicas⁶¹. É possível que o mesmo ocorra em sobreviventes de LH. É pouco provável que o fluxo sanguíneo diminuído seja devido a um menor débito cardíaco, desde que não foi verificada

diferença na frequência de pulso entre pacientes sobreviventes LH e indivíduos CS.

Entretanto, uma explicação definitiva precisa aguardar os resultados de outros estudos que avaliem o volume sistólico durante o estresse mental.

5.1.1.4 Controle Autonômico Cardíaco

Estudos prévios mostram resultados controversos em relação aos efeitos do tratamento padrão baseado em quimioterapia e radioterapia em pacientes com LH. Alguns reportam que pacientes com LH submetidos à radioterapia mediastinal apresentam alteração no controle vagal e simpático do coração mesmo após anos do término do tratamento. Esses pacientes apresentam frequência cardíaca de repouso maior e recuperação da frequência cardíaca pós esforço menor²⁶. Outros mostram que alterações autonômicas em pacientes com Linfoma é uma consequência da doença e que pacientes curados não mostram mais sinais de alterações autonômicas. Em testes autonômicos, os pacientes curados da doença, ao contrário dos pacientes com a doença ativa, não apresentavam mais alterações autonômicas. Os pacientes curados apresentam respostas autonômicas semelhantes às daquelas dos indivíduos saudáveis⁶⁰. Os nossos achados concordam com aqueles que reportam normalização do controle autonômico. A frequência cardíaca de repouso e de recuperação do esforço em sobreviventes de LH por mais de cinco anos são semelhantes às dos indivíduos CS. Além disso, não há indício de alteração autonômica cardíaca pela análise espectral. Portanto, os resultados do presente estudo reforçam a ideia de que sobreviventes de LH, nos quais possivelmente houve cura da doença, não apresentam desautonomia em nível cardíaco.

5.2 Estudo 2

Os principais achados dos efeitos do treinamento físico em sobreviventes de LH por mais de cinco anos são: 1) Diminuição dos níveis de BNP plasmático; 2) Aumento da

capacidade física; 3) Aumento da condutância vascular muscular no repouso e durante o estresse mental; 4) Atenuação na elevação da pressão arterial em resposta ao estresse mental; 5) Diminuição no peso corporal e índice de massa corporal em sobreviventes de LH.

5.2 Efeitos do Treinamento Físico

5.2.1 *Função Cardíaca*

Estudo prévio do nosso laboratório mostrou que o exercício físico pode atenuar o impacto da administração de doxorrubicina. Apesar do treinamento físico não preservar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo durante a administração crônica de doxorrubicina, ele preserva o strain circunferencial analisado pelo speckle-tracking e atenua a atrofia cardíaca. Além disso, o treinamento físico restaura a área de secção transversal do cardiomiócito. Até onde pudemos verificar, informações sobre os efeitos do treinamento físico na função cardíaca em sobreviventes de LH não estão disponíveis. A novidade no presente estudo é a redução dos níveis plasmáticos de BNP. Esse achado, que parece mimetizar os efeitos de diuréticos e bloqueadores de receptores AT-1/AT-2, sugere que o treinamento físico melhora o funcionamento cardíaco em sobreviventes de LH após cinco anos do término do tratamento.

5.2.2 *Capacidade Física*

Técnicas de reabilitação têm sido objeto de investigações em pacientes com LH durante e após o tratamento da doença. Entretanto, a diversidade de técnicas e a falta de evidência de qualidade em muitas intervenções de reabilitação têm limitado a recomendação de reabilitação para sobreviventes de LH⁵⁹ para referência). Além disso, existem poucos ensaios controlados, com sessões de exercício físico supervisionadas, com emprego da avaliação cardiopulmonar em esforço para controle do efeito da intervenção⁵⁷. Num estudo

piloto⁵⁸, descreveram que um programa de exercício físico realizado em casa, com supervisão a distância, melhorou a capacidade aeróbica máxima em sobreviventes de LH com queixa de fadiga ou sem queixa de fadiga. Em um estudo clássico, Courneya K and collaborators⁴⁸ descreveram que o treinamento físico aeróbico, supervisionado, não linear no qual a intensidade e o volume do exercício físico eram alterados, aumenta a capacidade física em pacientes com histologia confirmada de LH e não LH, que recebiam quimioterapia ou que não recebiam tratamento. Outros investigadores descreveram que o treinamento de endurance e força melhoram a qualidade de vida em pacientes com Linfoma agendados para terapia⁵⁶. No presente estudo, nós investigamos os efeitos do treinamento físico supervisionado no VO₂ pico em sobreviventes de LH após cinco anos do término do tratamento. O treinamento físico combinado, supervisionado, por quatro meses, três vezes na semana, restaura a capacidade física e melhora ventilação em sobreviventes de LH por mais de cinco anos.

5.2.3 Fluxo Sanguíneo Muscular

Alterações vasculares têm sido descritas em pacientes diagnosticados com LH. Pacientes com LH tratados com antraciclinas têm distensibilidade aórtica diminuída⁵². Sobreviventes de LH tratados com radiação mediastinal têm função vascular diminuída⁵¹. Esses achados sugerem que terapia baseada em antraciclinas e radiação influenciam a função vascular em pacientes com LH. Por outro lado, alguém poderia levantar a hipótese de que a própria doença provoca alteração vascular. Os resultados de um estudo sobre a função vascular em pacientes com LH refutam essa ideia. Células progenitoras endoteliais circulantes anormais têm sido descritas em pacientes sobreviventes de LH em completa remissão da doença por pelo menos dois anos⁵⁵. O nosso estudo estende o conhecimento de que o treinamento físico aumenta o fluxo sanguíneo muscular em sobreviventes de LH. Além disso, esse efeito do treinamento físico é observado também durante manobras fisiológicas. A

condutância vascular muscular é significativamente aumentada durante o estresse mental em sobreviventes de LH treinados quando comparada à de sobreviventes de LH não treinados.

Outra informação importante em nosso estudo é a de que existe uma correlação significativa entre o VO_2 pico e a condutância vascular muscular. Esse achado sugere uma ligação entre o aumento do fluxo sanguíneo muscular e a melhora na capacidade física.

5.2.4 Controle Autonômico Cardíaco

Um resultado surpreendente em nosso estudo foi a ausência de bradicardia pós-treinamento físico em sobreviventes de LH. Redução da frequência cardíaca é uma resposta universalmente aceita para expressar adaptação a treinamento físico. Quer por alteração no nó sinusal, quer por aumento do tônus vagal e diminuição do tônus simpático, a bradicardia é uma resposta esperada em indivíduos treinados. Por outro lado, alguém poderia levantar a hipótese de que não há por que esperar alterações autonômicas cardíaca após o treinamento físico em sobreviventes de LH se os componentes de baixa e alta frequência desses pacientes (Estudo 1) são semelhantes aos dos indivíduos GCS. Da mesma forma, não seria o caso de esperar mudanças na frequência cardíaca de recuperação pós esforço quando não existe diferença entre os sobreviventes de LH e os indivíduos GCS. O treinamento físico não modificou o controle autonômico cardíaco. Esse resultado não surpreende, uma vez que o controle autonômico cardíaco não está alterado nos pacientes sobreviventes de LH.

5.3 Limitações

O presente estudo apresenta limitações. Foram envolvidos no estudo pacientes com LH após cinco anos do término do tratamento com quimioterapia com antraciclina (segundo o protocolo ABVD) e radioterapia mediastinal. Portanto, nós não sabemos o que aconteceu com os parâmetros fisiológicos estudados, isto é, função cardíaca, capacidade física, função

vascular e controle autonômico cardíaco, durante as diferentes fases desde o diagnóstico do LH. É possível que em outras fases fossem encontradas alterações fisiológicas que não foram identificadas após cinco anos. No entanto, vale ressaltar que o presente estudo foi planejado para investigar sobreviventes de LH após cinco anos do tratamento. A nossa hipótese era de que a capacidade física estivesse diminuída e a função vascular investigada pela vasodilatação muscular durante uma manobra fisiológica estivesse alterada em sobreviventes de LH, o que de fato se comprovou.

Não há informações sobre o volume sistólico. Esse parâmetro fisiológico poderia ajudar a explicar a menor capacidade física em sobreviventes de LH. Da mesma forma, não há informações sobre a atividade nervosa simpática muscular. Essa informação poderia ajudar a explicar a menor resposta de fluxo sanguíneo muscular durante o estresse mental em sobreviventes de LH.

5.4 Perspectivas Clínicas

A resposta vasodilatadora muscular atenuada durante o estresse mental em sobreviventes de LH tem implicações clínicas. Essa resposta muscular sugere uma alteração na função endotelial, o que sabidamente precede a doença cardiovascular⁵¹. Além disso, a disfunção endotelial tem um papel muito importante no início da lesão e progressão da doença aterosclerótica⁵³. A diminuição na capacidade física está diretamente associada a um prognóstico ruim, independentemente de comorbidades (Myers et al., *N Eng J Med* 2002;11:793-80). Portanto, ambos a alteração na função vascular endotélio-dependente e a diminuição na capacidade física evidenciam a necessidade de um cuidado especial em sobreviventes de LH. O treinamento físico se apresenta como uma excelente estratégia nesse sentido. Ele é seguro, bem tolerado, alivia a vasoconstrição periférica, tanto no repouso, quanto durante o desafio mental, e melhora significativamente a capacidade física. Além

disso, o treinamento físico diminui os níveis plasmáticos de BNP o que é compatível com um melhor funcionamento cardíaco. Finalmente, o treinamento físico modifica os fatores de risco de doença cardiovascular. Por exemplo, no nosso estudo, ele diminuiu o peso corporal e o índice de massa corporal. Essas evidências, em conjunto, fortalecem muito a recomendação de um programa de exercício ao paciente sobrevivente de LH.

6. CONCLUSÕES

Pacientes sobreviventes de LH após cinco anos do término do tratamento têm fluxo sanguíneo muscular diminuído e resposta vasodilatadora muscular durante estresse mental reduzida. Eles permanecem com diminuição na capacidade física mesmo após cinco anos do término do tratamento e possivelmente remissão da doença.

O treinamento físico combinado, supervisionado, restaura a condutância vascular muscular no repouso e durante o estresse mental em sobreviventes de LH. Além disso, o treinamento físico atenua a elevação da pressão arterial durante o estresse mental. Ambos, o aumento na condutância vascular muscular e a menor resposta pressórica durante o desafio mental são sugestivos de um risco cardiovascular menor durante estresse em sobreviventes de LH. O treinamento físico aumenta a capacidade física, o que se associa à melhora na condutância vascular muscular. O treinamento físico diminui os níveis plasmáticos de BNP, o que é compatível com um melhor funcionamento cardíaco nesses pacientes.

7. REFERÊNCIAS

- 1 Instituto Nacional do Câncer (INCA). Toxicidade cardiovascular causada pelo tratamento do câncer: estratégias para detecção precoce [acesso em 24 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/linfoma-de-hodgkin>
- 2 Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Linfoma de Hodgkin (2020) Consenso mexicano sobre o linfoma de Hodgkin (Gac Med Mex.2021;157(Supl 2):S1-S16. doi: 10.24875/GMM.M210005340)
- 3 A. C. Camargo. Tipos de câncer. [acesso em 20 abr. 2023]. Disponível em: <https://accamargo.org.br/sobre-o-cancer/tipos-de-cancer/linfoma-de-hodgkin>
Brice P, de Kerviler E, Friedberg JW. Classical hodgkin lymphoma. *Lancet* 2021;398:1518-1527.
- 4 Salim S. Hayek, Sarju Ganatra, Carrie Lenneman, Marielle Scherrer-Crosbie, Monika Leja, Daniel J. Lenihan, Eric Yang, Thomas D. Ryan, Jennifer Liu, Joseph Carver, Negareh Mousavi, Rupal O'Quinn, Anita Arnold, Jose Banchs, Ana Barac and Bonnie Ky. Preparing the Cardiovascular Workforce to Care for Oncology Patients *Journal of the American College of Cardiology*. Volume 73, Issue 17, May 2019. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.02.041
- 5 Ansell SM et al. Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2015.
- 6 Cabrera M.E.C, et al. 2019, Evaluación del tratamiento de linfoma de Hodgkin con esquema ABVD en Chile, *Rev.méd. Chile* vol.147 no.4 Santiago abr. 2019 <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872019000400437>
- 7 Susan C. Gilchrist, Ana Barac, Philip A. Ades, Catherine M. Alfano, Barry A. Franklin, Lee W. Jones, Andre La Gerche, Jennifer A. Ligibel, Gabriel Lopez, Kushal Madan, Kevin C. Oeffinger, et al. Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e997–e1012. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000679
- 8 Girinsky T, M'Kacher R, Lessard N, Koscielny S, Elfassy E, Raoux F, Carde P, Santos MD, Margainaud JP, Sabatier L, Ghalibafian M, Paul JF. Prospective coronary heart disease screening in asymptomatic hodgkin lymphoma patients using coronary computed tomography angiography: Results and risk factor analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89:59-66
- 9 Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Aoun P, Bello CM, Bierman PJ, Blum KA, Chen R, Dabaja B, Duron Y, Forero A, Gordon LI, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Hochberg EP, Maloney DG, Mansur D, Mauch PM, Metzger M, Moore JO, Morgan D, Moskowitz CH, Poppe M, Pro B, Winter JN, Yahalom J, Sundar H, Network NCC. Hodgkin lymphoma, version 2.2012 featured updates to the nccn guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10:589-597
- 10 Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, Shephard RJ. Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation*. 2002;106:666-671
- 11 Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2007;109(5):1878-1886.
- 12 Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, et al. Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(4):dju008.
- 13 Galper SL, Yu JB, Mauch PM, et al. Clinically significant cardiac disease in patients with Hodgkin lymphoma treated with mediastinal irradiation. *Blood*. 2011;117(2):412-418.
- 14 Hancock SL, Donaldson SS, Hoppe RT. Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol*. 1993;11(7):1208-1215.

- 15 Myrehaug S, Pintilie M, Tsang R, et al. Cardiac morbidity following modern treatment for Hodgkin lymphoma: supra-additive cardiotoxicity of doxorubicin and radiation therapy. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(8):1486-1493.
- 16 Schellong G, Riepenhausen M, Bruch C, et al. Late valvular and other cardiac diseases after different doses of mediastinal radiotherapy for Hodgkin disease in children and adolescents: report from the longitudinal GPOH follow-up project of the German-Austrian DAL-HD studies. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55(6):1145-1152.
- 17 Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(3):206-214.
- 18 Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CPM, et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med*. 2015;175(6):1007-1017.
- 19 Joseph R. Carver , Charles L. Shapiro , Andrea Ng , Linda Jacobs , Cindy Schwartz , Katherine S. Virgo Karen L. Hagerty, Mark R. Somerfield, David J. Vaughn. Sociedade Americana de Oncologia Clínica Revisão de Evidências Clínicas sobre o Cuidado Contínuo de Sobreviventes Adultos de Câncer: Efeitos Cardíacos e Pulmonares Tardios DOI: 10.1200/JCO.2007.10.9777 *Journal of Clinical Oncology* 25, no. 25 (01 de setembro de 2007) 3991-4008.
- 20 Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, Glick JH, Fisher RI, Connors JM, et al. Comparação randomizada do híbrido ABVD e MOPP / ABV para o tratamento da doença de Hodgkin avançada: Relatório de um estudo intergrupo. *J Clin Oncol* 2003; 21: 607-14.
- 21 Avirup Guha MBBS a, Merna Armanious MD b c, Michael G. Fradley MD, Update on cardio-oncology: Novel cancer therapeutics and associated cardiotoxicities. *Trends in Cardiovascular Medicine*, Volume 29, Issue 1, January 2019, Pages 29-39
- 22 Renske Altena MD a, Patrick J Perik PhD b, Prof Dirk J van Veldhuisen PhD b, Prof^a Elisabeth GE de Vries PhD a, Prof Jourik A Gietema PhD a, Toxicidade cardiovascular causada pelo tratamento do câncer: estratégias para detecção precoce, *THE LANCET Oncology*, Volume 10, Issue 4, abril de 2009 , páginas 391-399.
- 23 Koelwyn GJ, Jones LW, Moslehi J. Unravelling the causes of reduced peak oxygen consumption in patients with cancer: Complex, timely, and necessary. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1320-1322.
- 24 Society AT, Physicians ACoC. Ats/accp statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:211-277.
- 25 Sales ARK, Negrão MV, Testa L, Ferreira-Santos L, Groehs RVR, Carvalho B, Toschi-Dias E, Rocha NG, Laurindo FRM, Debbas V, Rondon MUPB, Mano MS, Hajjar LA, Hoff PMG, Filho RK, Negrão CE. Chemotherapy acutely impairs neurovascular and hemodynamic responses in women with breast cancer. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019 Jul 1;317(7):H1-H12. doi: 10.1152/ajpheart.00756.2018. Epub 2019 Apr 19. PMID: 31002284.
- 26 Groarke JD, Tanguturi VK, Hainer J, Klein J, Moslehi JJ, Ng A, Forman DE, Di Carli MF, Nohria A. Abnormal exercise response in long-term survivors of Hodgkin lymphoma treated with thoracic irradiation: evidence of cardiac autonomic dysfunction and impact on outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Feb 17;65(6):573-83. doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.035.
- 27 Wilson MG, Ellison GM, Cable NT. Basic science behind the cardiovascular benefits of exercise. *Heart*. 2015;101:758-765
- 28 da Silva VP, de Oliveira NA, Silveira H, Mello RG, Deslandes AC. Heart rate variability indexes as a marker of chronic adaptation in athletes: A systematic review. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2015;20:108-118

- 29 Cramer L, Hildebrandt B, Kung T, Wichmann K, Springer J, Doehner W, Sandek A, Valentova M, Stojakovic T, Scharnagl H, Riess H, Anker SD, von Haehling S. Cardiovascular function and predictors of exercise capacity in patients with colorectal cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1310-131.
- 30 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.
- 31 Skovgaard D, Hasbak P, Kjaer A. BNP Predicts Chemotherapy-Related Cardiotoxicity and Death: Comparison with Gated Equilibrium Radionuclide Ventriculography *PLoS One*. 2014; 9(5): e96736.
- 32 Januzzi JL. The role of natriuretic peptide testing in guiding chronic heart failure management: review of available data and recommendations for use. *Jr Arch Cardiovasc Dis*. 2012 Jan; 105(1):40-50.
- 33 Mair J, Artner-Dworzak E, Lechleitner P, Smidt J, Wagner I, Dienstl F, Puschendorf B. Cardiac troponin T in diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem*. 1991 Jun;37(6):845-52.
- 34 Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE, et al. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation* 1997;96:2641-2648
- 35 Sandri MT, Cardinale D, Zorzino L, Passerini R, Lentati P, Martinoni A, Martinelli G, Cipolla CM. Minor increases in plasma troponin I predict decreased left ventricular ejection fraction after high-dose chemotherapy. *Clin Chem*. 2003 Feb;49(2):248-52.
- 36 HAJJAR, Ludhmila Abrahão; COSTA, Isabela Bispo Santos da Silva da; LOPES, Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga; HOFF, Paulo Marcelo Gehm; DIZ, Maria Del Pilar Estevez; FONSECA, Silvia Moulin Ribeiro; BITTAR, Cristina Salvadori; REHDER, Marília Harumi Higuchi dos Santos; RIZK, Stephanie Itala; ALMEIDA, Dirceu Rodrigues; FERNANDES, Gustavo dos Santos; BECK-DA-SILVA, Luís; CAMPOS, Carlos Augusto Homem de Magalhães; MONTERA, Marcelo Westerlund; ALVES, Sílvia Marinho Martins; FUKUSHIMA, Júlia Tizue; SANTOS, Maria Verônica Câmara dos; NEGRÃO, Carlos Eduardo; SILVA, Thiago Liguori Feliciano da; FERREIRA, Silvia Moreira Ayub; MALACHIAS, Marcus Vinicius Bolivar; MOREIRA, Maria da Consolação Vieira; VALENTE NETO, Manuel Maria Ramos; FONSECA, Veronica Cristina Quiroga; SOEIRO, Maria Carolina Feres de Almeida; ALVES, Juliana Barbosa Sobral; SILVA, Carolina Maria Pinto Domingues Carvalho; SBANO, João; PAVANELLO, Ricardo; PINTO, Ibraim Masciarelli F.; SIMÃO, Antônio Felipe; DRACOU LAKIS, Marianna Deway Andrade; HOFF, Ana Oliveira; ASSUNÇÃO, Bruna Morhy Borges Leal; NOVIS, Yana; TESTA, Laura; ALENCAR FILHO, Aristóteles Comte de; CRUZ, Cecília Beatriz Bittencourt Viana; PEREIRA, Juliana; GARCIA, Diego Ribeiro; NOMURA, Cesar Higa; ROCHITTE, Carlos Eduardo; MACEDO, Ariane Vieira Scarlatelli; MARCATTI, Patricia Tavares Felipe; MATHIAS JUNIOR, Wilson; WIERMANN, Evanius Garcia; VAL, Renata do; FREITAS, Helano; COUTINHO, Anelisa; MATHIAS, Clarissa Maria de Cerqueira; VIEIRA, Fernando Meton de Alencar Camara; SASSE, André Deeke; ROCHA, Vanderson; RAMIRES, José Antônio Franchini; KALIL FILHO, Roberto. *Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia – 2020. Arq. Bras. Cardiol.*, v. 115, n. 5, p. 1006-1043, nov. 2020.
- 37 Oliveira GF, Marin TC, Forjaz CLM, Brito LC. Exercise Training and Endothelial Function in Hypertension: Effects of Aerobic and Resistance Training. *Arq Bras Cardiol*. 2021 May;116(5):948-949. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20210111. PMID: 34008819; PMCID: PMC8121457.

- 38 Rivera-Brown AM, Frontera WR. Principles of exercise physiology: responses to acute exercise and long-term adaptations to training. *PM R*. 2012 Nov;4(11):797-804. doi: 10.1016/j.pmrj.2012.10.007. PMID: 23174541.
- 39 Kirkham AA, Bland KA, Sayyari S, Campbell KL, Davis MK. Clinically Relevant Physical Benefits of Exercise Interventions in Breast Cancer Survivors. *Curr Oncol Rep*. 2016 Feb;18(2):12. doi: 10.1007/s11912-015-0496-3. PMID: 26769117.
- 40 Kanaley JA, Colberg SR, Corcoran MH, Malin SK, Rodriguez NR, Crespo CJ, Kirwan JP, Zierath JR. Exercise/Physical Activity in Individuals with Type 2 Diabetes: A Consensus Statement from the American College of Sports Medicine. *Med Sci Sports Exerc*. 2022 Feb 1;54(2):353-368. doi: 10.1249/MSS.0000000000002800. PMID: 35029593; PMCID: PMC8802999.
- 41 Peddle-McIntyre CJ, Singh F, Thomas R, Newton RU, Galvão DA, Cavalheri V. Exercise training for advanced lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Feb 11;2(2):CD012685. doi: 10.1002/14651858.CD012685.pub2. PMID: 30741408; PMCID: PMC6371641.
- 42 Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, May AM, Schwartz AL, Courneya KS, Zucker DS, Matthews CE, Ligibel JA, Gerber LH, Morris GS, Patel AV, Hue TF, Perna FM, Schmitz KH. Diretrizes de exercícios para sobreviventes de câncer: declaração de consenso da mesa redonda multidisciplinar internacional. *Med Sci Sports Exerc*. 2019; 51(11):2375–2390. doi: 10.1249/MSS.0000000000002116.
- 43 Fundo Mundial para Pesquisa do Câncer/Instituto Americano para Pesquisa do Câncer. Dieta, nutrição, atividade física e câncer: uma perspectiva global. Londres: Fundo Mundial para Pesquisa do Câncer; 2018.
- 44 Sandler CX, Matsuyama M, Jones TL, Bashford J, Langbecker D, Hayes SC. Physical activity and exercise in adults diagnosed with primary brain cancer: a systematic review. *J Neurooncol*. 2021 May;153(1):1-14. doi: 10.1007/s11060-021-03745-3. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33907968; PMCID: PMC8079225.
- 45 Gomes-Santos IL, Jordão CP, Passos CS, Brum PC, Oliveira EM, Chammas R, Camargo AA, Negrão CE. Exercise Training Preserves Myocardial Strain and Improves Exercise Tolerance in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Apr 1;8:605993. doi: 10.3389/fcvm.2021.605993. PMID: 33869297; PMCID: PMC8047409.
- 46 de Almeida LB, Laterza MC, Rondon MUPB, Toschi-Dias E, de Matos LDNJ, Oliveira CC, Trevizan PF, Martinez DG. High-dose Chemotherapy Impairs Cardiac Autonomic Control of Hospitalized Cancer Patients Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023 Mar;23(3):e131-e138. doi: 10.1016/j.clml.2022.12.010. Epub 2022 Dec 20. PMID: 36604245.
- 47 Scott JM, Armenian S, Giralt S, Moslehi J, Wang T, Jones LW. Cardiovascular disease following hematopoietic stem cell transplantation: Pathogenesis, detection, and the cardioprotective role of aerobic training. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Feb;98:222-34. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.11.007. Epub 2015 Nov 17. PMID: 26643524; PMCID: PMC5003053.
- 48 Courneya KS, Sellar CM, Stevinson C, McNeely ML, Peddle CJ, Friedenreich CM, Tankel K, Basi S, Chua N, Mazurek A, Reiman T. Randomized controlled trial of the effects of aerobic exercise on physical functioning and quality of life in lymphoma patients. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 20;27(27):4605-12. doi: 10.1200/JCO.2008.20.0634. Epub 2009 Aug 17. PMID: 19687337.
- 49 Jones LW, Fels DR, West M, Allen JD, Broadwater G, Barry WT, Wilke LG, Masko E, Douglas PS, Dash RC, Povsic TJ, Peppercorn J, Marcom PK, Blackwell KL, Kimmick G, Turkington TG, Dewhirst MW. Modulation of circulating angiogenic factors and tumor biology by aerobic training in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy.

- Cancer Prev Res (Phila). 2013 Sep;6(9):925-37. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-12-0416. Epub 2013 Jul 10. PMID: 23842792; PMCID: PMC3800005.
- 50 Adams SC, DeLorey DS, Davenport MH, Stickland MK, Fairey AS, North S, Szczotka A, Courneya KS. Effects of high-intensity aerobic interval training on cardiovascular disease risk in testicular cancer survivors: A phase 2 randomized controlled trial. *Cancer*. 2017 Oct 15;123(20):4057-4065. doi: 10.1002/cncr.30859. Epub 2017 Jul 14. PMID: 28708930.
- 51 Zelcer S, Chen B, Mangel J, Vujovic O, Thiessen-Philbrook HR, Reider M, Mahmud FH. Impaired vascular function in asymptomatic young adult survivors of Hodgkin Lymphoma following mediastinal radiation. *J Cancer Surviv*. 2010 Sep;4(3):218-24. doi: 10.1007/s11764-010-0138-6. Epub 2010 Jul 21. PMID: 20652436.
- 52 Daskalaki M, Makris T, Vassilakopoulos T, Moysakis I, Siakantaris M, Angelopoulou M, Papadogiannis D, Vaiopoulos G, Pangalis G. Effects of anthracyclines on aortic distensibility in patients with lymphomas: a prospective study. *Hellenic J Cardiol*. 2014 May-Jun;55(3):191-6. PMID: 24862610.
- 53 Jacob A, Thyagarajan B, Kumar MP, Shaikh N, Sharon D. Cardiovascular effects of Hodgkin's lymphoma: a review of literature. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018 Jan;144(1):99-107. doi: 10.1007/s00432-017-2560-x. Epub 2017 Dec 18. PMID: 29255934.
- 54 Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016 Feb 19;118(4):620-36. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301. PMID: 26892962; PMCID: PMC4762052.
- 55 Wiessman M, Leshem D, Yeshurun M, Yavin H, Iakobishvilli Z, Raanani P, Kornowski R, Lev EI, Vaturi M. Dysfunctional endothelial progenitor cells in patients with Hodgkin's lymphoma in complete remission. *Cancer Med*. 2019 Jan;8(1):305-310. doi: 10.1002/cam4.1914. Epub 2018 Dec 13. PMID: 30549248; PMCID: PMC6346266.
- 56 Streckmann F, Kneis S, Leifert JA, Baumann FT, Kleber M, Ihorst G, Herich L, Grüssinger V, Gollhofer A, Bertz H. Exercise program improves therapy-related side-effects and quality of life in lymphoma patients undergoing therapy. *Ann Oncol*. 2014 Feb;25(2):493-9. doi: 10.1093/annonc/mdt568. PMID: 24478323.
- 57 Yu AF, Jones LW. Modulation of cardiovascular toxicity in Hodgkin lymphoma: potential role and mechanisms of aerobic training. *Future Cardiol*. 2015 Jul;11(4):441-52. doi: 10.2217/fca.15.29. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26234325; PMCID: PMC5558532.
- 58 Oldervoll LM, Kaasa S, Knobel H, Loge JH. Exercise reduces fatigue in chronic fatigued Hodgkins disease survivors--results from a pilot study. *Eur J Cancer*. 2003 Jan;39(1):57-63. doi: 10.1016/s0959-8049(02)00483-5. PMID: 12504659.
- 59 Amatya B, Khan F, Lew TE, Dickinson M. Rehabilitation in patients with lymphoma: An overview of Systematic Reviews. *J Rehabil Med*. 2021 Mar 17;53(3):jrm00163. doi: 10.2340/16501977-2810. PMID: 33710351; PMCID: PMC8814843.
- 60 Bilora F, Veronese F, Zancan A, Biasiolo M, Pomerri F, Muzzio PC. Autonomic dysfunction in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. A paraneoplastic syndrome? *Hematol Rep*. 2010 Jan 26;2(1):e8. doi: 10.4081/hr.2010.e8. Epub 2010 Nov 26. PMID: 22184521; PMCID: PMC3222264.
- 61 Santos AC, Alves MJ, Rondon MU, Barretto AC, Middlekauff HR, Negrão CE. Sympathetic activation restrains endothelium-mediated muscle vasodilatation in heart failure patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005 Aug;289(2):H593-9. doi: 10.1152/ajpheart.01240.2004. Epub 2005 Mar 18. PMID: 15778282.
- 62 Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, Colan SD, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, Hurwitz CA, Moghrabi A, Samson Y, Schorin MA, Gelber RD, Sallan SE. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated

children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2004 Jul 8;351(2):145-53. doi: 10.1056/NEJMoa035153. PMID: 15247354.

63 Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, van 't Veer MB, Baaijens MH, de Boer JP, Hart AA, Klokman WJ, Kuenen MA, Ouwens GM, Bartelink H, van Leeuwen FE. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2007 Mar 1;109(5):1878-86. doi: 10.1182/blood-2006-07-034405. Epub 2006 Nov 21. PMID: 17119114.

64 Vermaete N, Wolter P, Verhoef G, Gosselink R. Physical activity and physical fitness in lymphoma patients before, during, and after chemotherapy: a prospective longitudinal study. *Ann Hematol*. 2014 Mar;93(3):411-24. doi: 10.1007/s00277-013-1881-3. Epub 2013 Aug 21. PMID: 23963412.

65 Stenehjem JS, Smeland KB, Murbraech K, Holte H, Kvaløy S, Thorsen L, Arbo I, Jones LW, Aakhus S, Lund MB, Kiserud CE. Cardiorespiratory fitness in long-term lymphoma survivors after high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Br J Cancer*. 2016 Jul 12;115(2):178-87. doi: 10.1038/bjc.2016.180. Epub 2016 Jun 28. PMID: 27351215; PMCID: PMC4947700.

66 Middlekauff HR, Nguyen AH, Negrao CE, Nitzsche EU, Hoh CK, Natterson BA, Hamilton MA, Fonarow GC, Hage A, Moriguchi JD. 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. doi: 10.1161/01.cir.96.6.1835. PMID: 9323069.

67 Hilton SM. The defence-arousal system and its relevance for circulatory and respiratory control. *J Exp Biol*. 1982 Oct;100:159-74. doi: 10.1242/jeb.100.1.159. PMID: 6816891.

68 Joyner MJ, Casey DP. The catecholamines strike back. What NO does not do. *Circ J*. 2009 Oct;73(10):1783-92. doi: 10.1253/circj.cj-09-0559. Epub 2009 Sep 4. PMID: 19729859; PMCID: PMC3760385.