

**UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO
TESE DE DOUTORADO**

GRASIANI BREGGUE PIRES

**EFEITOS DOS TREINAMENTOS FÍSICO CONTINUO E INTERVALADO
ATRAVÉS DA INTENSIDADE DO SHUTTLE WALK TEST INCREMENTAL,
NA CAPACIDADE FUNCIONAL E NA QUALIDADE DE VIDA EM MULHERES
COM NEOPLASIA MALIGNA DE MAMA DURANTE O TRATAMENTO DE
QUIMIOTERAPIA**

São Paulo, SP

2023

GRASIANI BREGGUE PIRES

**EFEITOS DOS TREINAMENTOS FÍSICO CONTINUO E INTERVALADO
ATRAVÉS DA INTENSIDADE DO SHUTTLE WALK TEST INCREMENTAL,
NA CAPACIDADE FUNCIONAL E NA QUALIDADE DE VIDA EM MULHERES
COM NEOPLASIA MALIGNA DE MAMA DURANTE O TRATAMENTO DE
QUIMIOTERAPIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação da Universidade Nove de Julho, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Ciências da Reabilitação.

Orientação: Prof^a Dr^a Luciana Maria Malosá Sampaio

São Paulo, SP

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

Pires, Grasiani Breggue.

Efeitos dos treinamentos físico contínuo e intervalado através da intensidade do shuttle walk test incremental, na capacidade funcional e na qualidade de vida em mulheres com neoplasia maligna de mama durante o tratamento de quimioterapia. / Grasiani Breggue Pires. 2023.

90 f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2023.

Orientador (a): Prof^a. Dr^a. Luciana Maria Malosá Sampaio.

1. Câncer mamário. 2. Exercício de alta intensidade. 3. Função endotelial.

I. Sampaio, Luciana Maria Malosá.

II. Título.

CDU 615.8

São Paulo, 28 de junho de 2023.

TERMO DE APROVAÇÃO

Aluno (a): GRASIANI BREGGUE PIRES

Título da Tese: "EFEITOS DOS TREINAMENTOS FÍSICO CONTINUO E INTERVALADO ATRAVÉS DA INTENSIDADE DO SHUTTLE WALK TEST INCREMENTAL, NA CAPACIDADE FUNCIONAL E NA QUALIDADE DE VIDA EM MULHERES COM NEOPLASIA MALIGNA DE MAMA DURANTE O TRATAMENTO DE QUIMIOTERAPIA. "

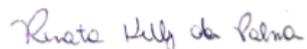
Presidente: PROFA. DRA. LUCIANA MARIA MALOSÁ SAMPAIO.



Membro: PROF. DR. IVAN PERES COSTA – UNINOVE.



Membro: PROFA. DRA. RENATA KELLY DA PALMA



DEDICATÓRIA

Dedido este trabalho a todas as mulheres que já tiveram câncer de mama, em especial as pacientes que participaram da pesquisa voluntariamente e, que gentilmente com os seus sorrisos e palavras de carinho, me incentivaram, mesmo sem saber, a não desistir.

AGRADECIMENTO

Primeiramente agradeço a Deus por me abençoar, me proteger e me mostrar todos os dias o dom que é respirar.

Agradeço minha família, os meus pais, Miron e Valdete, que nunca mediram esforços para que seus filhos pudessem ter a melhor educação possível. Obrigada por toda dedicação e amor! Amo vocês!

Ao meu irmão George, cunhada Julia e sobrinha Thalia agradeço pelas palavras de incentivo e por todo amor.

A Benta, minha cachorrinha e companheira, que mudou a minha vida e é o ser mais puro desse mundo. Nunca vou conseguir retribuir todo o amor que você me dá. Eu queria que você fosse eterna! Eu te amo!

A minha mãe do coração Cristiane, meus irmãos Mariana e Arthur. Vocês são a família que Deus me permitiu escolher. Cris, obrigada por ser abrigo nos dias de tempestades e nos dias de sol. Obrigada por existirem, minha vida é melhor com vocês. Amo vocês!

Ao meu querido amigo e irmão Pran, que foi quem me incentivou a iniciar esta trajetória e ajudou a chegar até aqui. Você é o meu melhor amigo, Pran! Eu te amo!

Ao meu quarteto amado: Ana, Cynthia e Vivian. Não sei como seria os últimos anos sem vocês. Obrigada por existirem! Eu amo vocês!

As minhas amigas Carla Luciana, Ana Ometto, Renata Lopes, Gabi, Rose, eu amo vocês. Obrigada por tudo e por serem amigas de verdade!

Agradeço a Telma, que no último ano mudou a minha vida. Minha amiga querida, amo você!

Ao grupo Patas Inclusivas, que no meio de toda tempestade do último ano me acolheram, cuidaram e fizeram com que eu e a Benta nos sentíssemos em uma grande família. Eu amo vocês!

A minha orientadora professora Luciana Malosa, me faltam palavras para agradecer! Obrigada por estar sempre ao meu lado, por não me deixar desistir. Você é exemplo, me inspira todos os dias. Fecharemos esse ciclo, mas continuarei sendo filha científica. Você é incrível! Obrigada por tudo!

RESUMO

Introdução: A cardiotoxicidade induzida pela quimioterapia reduz a função endotelial vascular e aumenta a espessura da parede vascular. As disfunções endoteliais causadas pela quimioterapia estão associadas ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares. O exercício físico é uma das estratégias adotadas para prevenir e reduzir os efeitos da terapia antineoplásica, promovendo efeitos na reserva cardiovascular. **Objetivo:** Estudo 1: Comparar os efeitos do treinamento aeróbio contínuo e resistido em alta intensidade e resistência em mulheres com câncer de mama durante o tratamento quimioterápico. Estudo 2: realizar uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados em mulheres com câncer de mama, durante e após o tratamento quimioterápico. Estudo 3 Avaliar função endotelial, capacidade funcional pré e pós realizarem o exercício de alta intensidade. **Metodologia:** Estudo 1: Ensaio clínico randomizado. Pacientes diagnosticadas com câncer de mama e em tratamento quimioterápico. Serão recrutados e randomizados em dois grupos: (a) Treinamento combinado (aeróbio contínuo + resistência); (b) Treinamento combinado (intervalo de alta intensidade (IAI) + resistência). Estudo 2: Foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed, Cochrane e Scopus. Adotada a estratégia de busca PICO. Estudo 3: Trata-se de um ensaio clínico não randomizado, de amostra por conveniência, com aplicação de exercício físico IAI em pacientes com câncer de mama. **Resultados:** Estudo 1: Protocolo. Estudo 2: Foram incluídos 4 estudos com um total de 123 participantes. O FMD e o VO₂pico apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Estudo 3: A baFMD melhorou significativamente em 4,3% em pacientes que receberam antraciclina. **Conclusão:** Estudo 1: Exercícios resistidos associado ao aeróbico contínuo ou IAI são estratégias cardioprotetoras. Estudo 2: O treinamento físico melhora a função endotelial vascular e o pico de VO₂ em sobreviventes de câncer. Estudo 3: O HIIT melhora o baFMD, além de mostrar melhora na distância percorrida.

Palavras-chave: Câncer mamário; Exercício de Alta Intensidade; Função Endotelial.

ABSTRACT

Introduction: Chemotherapy-induced cardiotoxicity reduces vascular endothelial function and increases vascular wall thickness. Endothelial dysfunctions caused by chemotherapy are associated with the development of cardiovascular diseases. Physical exercise is one of the strategies adopted to prevent and reduce the effects of antineoplastic therapy, promoting effects on cardiovascular reserve. **Objective:** Study 1: To compare the effects of continuous aerobic and resistance training at high intensity and resistance in women with breast cancer during chemotherapy treatment. Study 2: Conduct a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in women with breast cancer, during and after chemotherapy treatment. Study 3 To evaluate endothelial function, functional capacity before and after performing high-intensity exercise. **Methodology:** Study 1: Randomized clinical trial. Patients diagnosed with breast cancer and undergoing chemotherapy treatment. They will be recruited and randomized into two groups: (a) Combined training (continuous aerobic + resistance); (b) Combined training (high intensity interval (IAI) + resistance). Study 2: PubMed, Cochrane and Scopus databases were searched. Adopted the PICO search strategy. Study 3: This is a non-randomized clinical trial, convenience sample, with the application of IAI physical exercise in patients with breast cancer. **Results:** Study 1: Protocol. Study 2: We included 4 studies with a total of 123 participants. FMD and VO₂peak showed a statistically significant difference ($p < 0.001$). Study 3: BaFMD improved significantly by 4.3% in patients receiving anthracyclines. **Conclusion:** Study 1: Resistance exercises associated with continuous aerobic or IAI are cardioprotective strategies. Study 2: Physical training improves vascular endothelial function and peak VO₂ in cancer survivors. Study 3: HIIT improves baFMD, in addition to showing improvement in the distance traveled. **Keywords:** Breast cancer; High Intensity Exercise; Endothelial Function.

Keywords: Breast cancer; High Intensity Exercise; Endothelial Function.

LISTAS DE FIGURAS

Figura1. Fluxograma da seleção de publicações para Revisão Sistemática	48
Figura 2. Representa os riscos de Viés dos estudos	51
Figura 3. Representa os efeitos do treinamento físico na FMD	51
Figura 4. Representa os efeitos do treinamento físico no Consumo de Oxigênio	52
Figura 1 (estudo 3). Avaliações e coleta de dados	64
Figura 2 (estudo 3). Esquema ilustrando o ensaio experimental. com o protocolo de HIIT	67
Figura 3 (estudo 3):Fluxograma ilustrando as etapas do estudo	70

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1 (estudo 1) Características dos Estudos- clínica, demográfica e intervenção	51
Tabela 1 (estudo 3). Características sociodemográficas da amostra	73
Tabela 2 (estudo 3). Perfil da dilatação mediada por fluxo (FMD) aguda e crônica pré e pós HIIT.	73
Tabela 3 (estudo 3). Características do pico do Shuttle Walk Test Incremental	73

LISTA DE SIGLAS

IARC: *International Agency for Research on Cancer*

ACS: *American Cancer Society (ACS)*

ACSM: *American College of Sports Medicine*

baFMD: Dilatação Mediada por Fluxo da Artéria Braquial

CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials

DCV: Doenças Cardiovasculares

FACT-B: Avaliação Funcional da Terapia do Câncer-Mama

GST: Grocery Shelving Task

PAGA: Physical Activity Guidelines for Americans

HIIT: Treinamento Intervalado de Alta Intensidade

PRISMA: Preferenciais de Relatórios de Revisões Sistemáticas e Metanálises

PEDro: Physiotherapy Evidence Database

PROSPERO: International Prospective Register of Systematic Reviews

PICOT: Population, intervention, comparison, outcome

SWTI: Shuttle Walk Test Incremental

FACT-B: Avaliação Funcional da Terapia do Câncer-Mama

NO: Oxido Nitrico

RHI: Índice de Hiperemia Reativa

GST: Grocery Shelving Task

SUMÁRIO

1. Introdução	13
2. Objetivos	17
2.1 Objetivo geral	17
2.2 Objetivo específico	17
3. Métodos	18
3.1 Desenho do estudo e população	18
3.1.1 Critérios de inclusão	19
3.1.2 Critérios de exclusão	18
3.2 Aspecto ético	18
3.3 Randomização e grupos de treinamento	19
3.4 Treinamento Combinado (aeróbico contínuo + resistido)	19
3.5 Treinamento combinado (intervalado de alta intensidade (IAI) + resistido)	20
3.6 Procedimentos de coleta de dados	20
3.6.1 Composição corporal	20
3.6.2 Teste de uma repetição máxima	21
3.6.3 Shuttle Walk Test Incremental	21
3.6.4 EORTC QLQ-C30	22
3.6.4 Avaliação Funcional da Terapia do Câncer-Mama (FACT-B)	22
3.7 Análise Estatística	22
4. Resultados	23
Artigo 1- Efeitos do treinamento físico contínuo e intervalado, por meio da intensidade do teste incremental Shuttle walk, sobre a capacidade funcional e a qualidade de vida em mulheres com câncer maligno de mama durante o tratamento quimioterápico.	23
Artigo 2- O exercício físico promove melhora na função endotelial de mulheres com câncer de mama – Revisão Sistemática e Metaanálise.	23
Artigo 3- Efeito agudo e crônico do exercício aeróbico intervalado de alta intensidade sobre o status cardiometabólico e função endotelial em pacientes portadoras de câncer de mama em quimioterapia.	23
Artigo 1- Efeitos do treinamento físico contínuo e intervalado, por meio da intensidade do teste incremental Shuttle walk, sobre a capacidade funcional e a	25

qualidade de vida em mulheres com câncer maligno de mama durante o tratamento quimioterápico.

Introdução	26
Métodos	29
Discussão	34
Referências	35
Artigo 2- O exercício físico promove melhora na função endotelial de mulheres com câncer de mama – Revisão Sistemática e Metaanálise.	39
Introdução	39
Métodos	42
Resultados	47
Discussão	52
Conclusão	55
Referências	56
Artigo 3- Efeito agudo e crônico do exercício aeróbico intervalado de alta intensidade sobre o status cardiometabólico e função endotelial em pacientes portadoras de câncer de mama em quimioterapia.	59
Introdução	60
Métodos	62
Resultados	71
Discussão	73
Conclusão	75
Referências	76
Anexo 1- Termo de Consentimento livre e esclarecido	81
Anexo 2- Questionário EORTC QLQ-C30	84
Anexo 3 – Questionário FACT- B	87

1. Introdução

O Câncer no cenário mundial continua sendo um grande problema de saúde pública sendo o tipo mais comum entre as mulheres. Apesar dos avanços das terapias antineoplásicas, o câncer de mama corresponde cerca de 28% dos casos novos a cada ano no Brasil ^{1,2}.

O desenvolvimento de novas terapias em oncologia nas últimas décadas é um sucesso impressionante e mudou fundamentalmente o prognóstico de pacientes com câncer. Diagnóstico precoce e um arsenal crescente de terapias modernas permitem alcançar maior taxa de sobrevida livre do câncer. Como resultado, uma melhora significativa nas taxas de sobrevida, desta forma, a ciência se depara com um número maior de pacientes que têm histórico de tratamento oncológico e estão em risco de complicações, inclusive cardíacas relacionadas. Se expresso em números, pode-se observar um aumento nas taxas de sobrevida global em 5 anos para todos os cânceres, que subiram de cerca de 50% no final dos anos setenta para 69% na última década³.

Mulheres sobreviventes do câncer de mama frequentemente apresentam múltiplas comorbidades tais como diabetes, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença cardíaca, sarcopenia, artrite, hipertensão e entre outras. O tratamento antineoplásico para o câncer de mama quando associado a doenças crônicas predispõe as mulheres evoluírem com cardiotoxicidade aumentando o risco para desenvolverem doenças cardiovasculares (DCV) podendo levar ao declínio da qualidade de vida. Nos pacientes com câncer, a fisiopatologia da disfunção cardiovascular poder ser muito distinta da DCV em indivíduos que não foram submetidos ao tratamento oncológico. Tal situação, é decorrente dos efeitos adversos que a terapia antineoplásica exerce sobre o sistema cardiovascular ^{4,5}.

Segundo OMS ^{1,4}, os novos fármacos permitiram um aumento da sobrevida desses pacientes, porém, os efeitos adversos causados por quimioterápicos, passaram a ser um importante causa de morbimortalidade. Estima-se que a taxa de mortalidade entre pacientes oncológicos que desenvolvem cardiotoxicidade seja elevada, porém, o prognóstico pode ser positivamente alterado se houver uma prevenção e uma detecção precoce.

O grupo das antraciclina, como a doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina, mitoxantrona e idarrubicina são os quimioterápicos mais usados na terapia farmacológica do câncer de mama, entretanto, contribuem para os eventos cardiovasculares. Os efeitos agudos ou subagudos podem se manifestar sob a forma de alterações eletrocardiográficas, arritmias ventriculares e supraventriculares, alteração da condução cardíaca (bloqueios auriculoventriculares ou bloqueios de ramo), disfunção ventricular, aumento do peptídeo natriurético cerebral (BNP), miocardite e pericardite, podem aparecer desde o início do tratamento até duas semanas após o termo do mesmo^{4,5}.

A redução dos efeitos dos quimioterápicos, do grupo das antraciclina, podem ser alcançadas através de medidas de prevenção farmacológicas e não farmacológicas, como a prática de exercício físico regular ^{5,6}.

Segundo American Heart Association e American Cancer Society, o exercício físico é uma das estratégias adotadas para prevenir e reduzir os efeitos da terapia antineoplásica, promovendo efeitos na reserva cardiovascular, hipertensão, hipercolesterolemia, obesidade e atenuações globais na mortalidade em indivíduos sem neoplasia^{5,6}. Os programas de exercícios para sobreviventes de câncer devem ir de encontro com as diretrizes estabelecidas

pela American Cancer Society e American College of Sports Medicine (ACSM), no qual preconizam 150 minutos de exercícios aeróbicos e 2 a 3 dias de treinamento de força por semana ⁶.

Alguns estudos recentes realizaram treinamento aeróbio contínuo e resistidos em sobreviventes do câncer de mama observando melhora na capacidade funcional, qualidade de vida e força dessas pacientes,^{7,8} entretanto, poucos investigaram em mulheres durante o tratamento quimioterápico^{4,9,10} e raros avaliaram os benefícios do treino IAI neste grupo de pacientes ^{14,15}.

Os regimes de exercícios baseados em evidências com benefícios identificados são altamente garantidos pelos profissionais de saúde e pacientes. Em indivíduos saudáveis e em várias condições patológicas, o treinamento intervalado de alta intensidade (IAI) proporciona melhorias significativas e eficientes em termos de tempo na aptidão cardiorrespiratória, obesidade e comorbidades associadas¹² e estudos piloto apresentam o IAI como uma estratégia de treinamento seguro em mulheres com câncer¹³.

Existem evidências crescentes que destacam os benefícios de treinos mais curtos com exercícios de alta intensidade para populações clínicas^{10,11}. Os estudos não só mostram as melhorias na aptidão cardiorrespiratória em comparação com o treinamento aeróbio de intensidade moderada, mas os benefícios também adicionados na qualidade de vida¹⁰, estado de humor¹² e saúde cognitiva, aumentando a liberação de endorfina em áreas do cérebro associado ao controle da emoção e da dor¹³. Estudos pilotos mostraram que pacientes com câncer podem realizar IAI com segurança^{6,14}. Uma das principais barreiras para realizar o exercício físico é a falta de tempo e motivação¹⁵, o IAI durante a quimioterapia pode ser favorável para otimizar os resultados de saúde

e melhorar a aderência ao treinamento. Nossa hipótese é que a combinação do IAI com o exercício resistido forneça benefícios adicionais sobre a capacidade funcional e qualidade de vida corroborando com um estudo recente e único comparando exercício IAI combinado ao resistido e aeróbio contínuo associado ao IAI¹⁶.

Não foram encontrados estudos na literatura avaliando a capacidade funcional em pacientes durante a quimioterapia comparando o treinamento IAI combinado ao resistido e o contínuo aeróbio ao resistido sobre o status cardiometabólico e qualidade de vida.

A realização do presente estudo com objetivo de melhor investigar os efeitos de diferentes tipos de treinamento físico em mulheres em tratamento antineoplásico para o câncer de mama. Nós hipotetizamos que todos os protocolos de treinamento propostos neste estudo promoveram benefícios nos marcadores de saúde avaliados e temos segurança para serem implementados como opção terapêutica para mulheres em tratamento do câncer de mama. Entretanto buscamos qual protocolo pode apresentar maior efeito benéfico às pacientes. E verificar se a terapia por exercícios intervalado de alta intensidade (HIIT), como intervenção não farmacológica, estimula adaptações bioquímicas e fisiológicas, na função endotelial vascular, medida como dilatação mediada por fluxo da artéria braquial (baFMD) e espessura da parede vascular em pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia.

2. Objetivo

2.1 Objetivo Geral

Comparar os efeitos dos treinamentos aeróbio contínuo e resistido ao intervalado de alta intensidade e resistido em mulheres com câncer de mama durante o tratamento quimioterápico.

2.2 Objetivo Específico

Foram avaliados, em indivíduos com câncer de mama, os efeitos do exercício aeróbico intervalado de alta intensidade sobre:

- Composição corporal (índice de massa corporal e bioimpedância);
- Capacidade funcional (Shuttle test/distância percorrida);
- Função endotelial (Dilatação fluxo mediada / FMD). Avaliada pelo diâmetro basal e pico.

3 Métodos

3.1 Desenho do estudo e população

Foi desenvolvido no Laboratório de Reabilitação Cardiopulmonar da Universidade Nove de Julho (Unidade Vergueiro) um estudo randomizado controlado aplicando diferentes tipos de treinamento físico. Para a realização deste estudo os voluntários foram recrutados publicamente por meio de anúncios de rádios locais, folhetos, mídia social eletrônica, e-mails e via encaminhamento médico. Todos os potenciais participantes foram entrevistados presencialmente para verificação dos critérios de inclusão/exclusão. Os voluntários foram selecionados segundo os seguintes critérios:

3.1.1 Critérios de Inclusão

- Diagnóstico de câncer de mama confirmado por um médico;
- Vigência de tratamento de quimioterapia adjuvante e neoadjuvante;
- Submetida à cirurgia por tratamento do câncer de mama;

3.2.1 Critérios de Exclusão

- Diagnóstico confirmado de qualquer (1) neoplasia prévia ao câncer de mama; (2) doença cardíaca; (3) distúrbio músculo-esquelético; (3) doença respiratória; (4) hipertensão arterial não controlada ou (5) fatores que limitem a execução de qualquer uma das avaliações e/ou treinamento do estudo.
- Ter realizado tratamento quimioterápico ou radioterapia prévia ao diagnóstico de câncer de mama;
-

3.2 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo do Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos da instituição 5.204.615. Os participantes foram esclarecidos sobre a importância e os procedimentos da pesquisa e, posteriormente, confirmaram sua

participação no estudo por meio da assinatura do termo de consentimento escrito. O protocolo de estudo foi registrado no Clinical Trials NCT05241925.

3.3 Randomização e grupos de treinamento

Na sequência, os indivíduos foram aleatoriamente designados, por meio de sorteio, para um dos dois grupos, sendo um grupo constituído por treinamento aeróbio contínuo e resistido e um grupo treinamento intervalado de alta intensidade e resistido. A alocação dos participantes foi realizada por uma pessoa não envolvida no estudo, selecionando um envelope opaco de dentro de uma caixa. Foi realizada uma randomização em blocos utilizando o site www.randomization.com.

O protocolo de treinamento proposto para os grupos do estudo foi realizado durante 12 semanas, três vezes por semana em dias alternados, totalizando 36 sessões de treinamento.

Para todos os grupos, as medidas de frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA) foram monitoradas pré e pós-sessões de exercício, a fim de identificar quaisquer eventos adversos.

3.4 Treinamento Combinado (aeróbio contínuo + resistido)

O protocolo consistiu em exercício supervisionado com duração de 1h10min cada sessão (5 min de aquecimento, 30 min de exercício aeróbio, 30 min de exercício resistido e 5 min de desaquecimento/relaxamento).

- Exercício aeróbio em esteira (Athletic Esteira Extreme). Treinamento na FC correspondente a 60-70% do teste. A carga de exercício foi aumentada gradualmente durante as sessões de treinamento (uma vez que um indivíduo complete duas sessões consecutivas no nível especificado de intensidade do exercício).

- O exercício resistido foi realizado em 70-80% de uma repetição máxima (1-RM); 2 a 3 séries de 8 a 12 repetições. Foram treinados os principais grupos musculares usando equipamentos de treinamento com pesos livres e massa corporal dos participantes. Os exercícios incluíam *leg press*, rosca bíceps sentado, agachamento, extensões de tríceps sentado, supino deitado,

abdominais, *press* ombro sentado e *pulldown* deitado¹⁹. A carga de trabalho (peso) foi progressivamente aumentada através das sessões, a fim de manter repetições consistentes durante o programa de treinamento. Conforme recomendado pela American Cancer Society (ACS) e American College of Sports Medicine (ACSM).

3.5 Treinamento combinado (intervalado de alta intensidade (IAI) + resistido)

- Exercício supervisionado com duração de 30 min cada sessão (5 min de aquecimento, 20 min de IAI e 5 min de desaquecimento/relaxamento).

- Exercício em esteira (Athletic Esteira Extreme). Protocolo IAI: Intervalos intensivos 3 x 3 min de esforço máximo 85 a 90% FC_{max} intercalados por descanso ativo de 50 a 60 % FC_{max} (= 20 min de treinamento).¹⁹

- A FC (Polar F4M BLK, Finlândia) e o esforço percebido através da escala de Borg foi monitorado antes, durante e após cada sessão de treinamento.

Treinamento Resistido

- O exercício resistido foi realizado em 70-80% de uma repetição máxima (1-RM); 2 a 3 séries de 8 a 12 repetições. Serão treinados os principais grupos musculares usando equipamentos de treinamento com pesos livres e massa corporal dos participantes. Os exercícios incluíam *leg press*, rosca bíceps sentado, agachamento, extensões de tríceps sentado, supino deitado, abdominais, *press* ombro sentado e *pulldown* deitado¹⁹. A carga de trabalho (peso) foi progressivamente aumentada através das sessões, a fim de manter repetições consistentes durante o programa de treinamento. Conforme recomendado pela American Cancer Society (ACS) e American College of Sports Medicine (ACSM).

3.2 Procedimentos e coleta de dados

3.6.1 Composição corporal

A composição corporal será avaliada inicialmente em estado de jejum e após a última sessão de treinamento. A altura e o peso serão determinados

utilizando métodos convencionais (vestuário leve e sem calçado) com estadiômetro e balança eletrônica, respectivamente, e o índice de massa corporal (IMC, em kg/m²) será calculado pelo peso dividido por altura ao quadrado.

3.6.2 Teste de uma repetição máxima (1-RM)

Para determinação das cargas do protocolo de treinamento, o teste de 1-RM foi aplicado aumentando gradualmente a carga até que o voluntário consiga realizar não mais de uma repetição. O teste de 1-RM será realizado para todos os oito exercícios direcionados aos principais grupos musculares, incluindo membros superiores e membros inferiores, conforme recomendado pela American Cancer Society e American College of Sports Medicine ⁶.

3.6.3 Shuttle Walk Test Incremental (SWTI)

Antes e após as 12 semanas de treinamento será realizada a avaliação da capacidade funcional dos participantes por meio da aplicação do ShuttleWalk Test. O SWTI foi realizado conforme descrição original²¹. Será utilizado um corredor de 10m, onde uma distância de 9m é demarcada por dois cones inseridos a 0,5m de cada extremidade. O paciente deve ir e vir neste trajeto pré-determinado de acordo com o ritmo imposto por estímulos sonoros previamente gravados em um CD.

O som de bip único indica ao paciente manter a velocidade da caminhada e o som do bip triplo determina o começo de um novo nível do teste, ou seja, o paciente deve andar mais rápido. O teste total é composto por 12 níveis com duração de um minuto cada.

Durante o teste, a cada minuto, foram monitoradas FC e SpO₂ utilizando-se um oxímetro portátil (Ohmeda-Biox 3700®). Além de FC e SpO₂, as variáveis PA e sensação de dispneia ou cansaço (escala de Borg) foram registradas antes e após o teste. O SWTI foi interrompido pelo examinador quando o paciente não atingir o cone da extremidade no momento do estímulo sonoro, ou seja, estiver distante do cone 0,5m (paciente incapaz de manter o ritmo do teste) ou quando

o paciente referir qualquer desconforto (mal-estar, tontura, náuseas, dispneia importante, fadiga extrema ou precordialgia).

3.6.4 European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire - EORTC QLQ-C30

Antes e após o protocolo de treinamento foi realizada a avaliação da qualidade de vida dos participantes por meio da aplicação do questionário EORTC QLQ –C30. O questionário é composto por 30 perguntas relacionadas a cinco escalas funcionais (física, funcional, emocional, social e cognitiva), uma escala sobre o estado de saúde global, três escalas de sintomas (fadiga, dor e náuseas/vômitos) e seis itens de sintomas adicionais (dispneia, insônia, perde de apetite, constipação, diarreia e dificuldades financeiras)^{23, 24}.

3.6.4 Avaliação Funcional da Terapia do Câncer-Mama (FACT-B)

O questionário é composto por 36 questões, sendo 27 referentes à qualidade de vida geral (FACT-G) e 9 a problemas específicos das pacientes com câncer de mama. O sistema do FACT apresenta as respostas usando uma escala Likert de cinco pontos e quanto maior for a pontuação, maior é a qualidade de vida do paciente.

3.3 Análise estatística

Os dados serão tabulados e submetidos à análise estatística. Serão utilizadas medidas de tendência central (mediana, média, desvio padrão) para descrição de variáveis numéricas e frequência absoluta e relativa para variáveis categóricas.

Para comparar os grupos independentes quanto aos dados demográficos e clínicos, foram utilizados o teste de Kruskal-Wallis para as variáveis numéricas e o teste do Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher para as variáveis categóricas. Para comparar os grupos quanto aos escores do EORTC QLQ-C30 e FACT-B foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis, e as variáveis capacidade funcional e força muscular será utilizado o teste do Qui-quadrado.

Realizamos modelos de regressão linear para avaliar o efeito do treinamento combinado sobre os resultados (mudança absoluta e percentual). Realizou-se uma análise de sensibilidade com os valores dos resultados na reavaliação, ajustados pelo valor inicial de cada resultado.

Para a análise foi utilizado o programa SPSS 23 (Statistical Package for Social Sciences, Inc., Chicago, USA), e o nível de rejeição da hipótese de nulidade será fixado em 5% ($\alpha \leq 0.05$).

4 Resultados

Serão apresentados em formato de artigo.

Artigo 1- Efeitos dos treinamentos físico contínuo e intervalado através da intensidade do shuttle walk test incremental, na capacidade funcional e na qualidade de vida em mulheres com neoplasia maligna de mama durante o tratamento de quimioterapia – Protocolo Publicado

Artigo 2- O exercício físico promove melhora na função endotelial de mulheres com câncer de mama – Revisão Sistemática e Metaanálise.

Artigo 3- Efeito agudo e crônico do exercício aeróbico intervalado de alta intensidade sobre o status cardiometabólico e função endotelial em pacientes portadoras de câncer de mama em quimioterapia.

Artigo 1- Efeitos do treinamento físico contínuo e intervalado, por meio da intensidade do teste incremental Shuttle walk, sobre a capacidade funcional e a qualidade de vida em mulheres com câncer maligno de mama durante o tratamento quimioterápico. Publicado

Resumo

Objetivo: Comparar os efeitos do treinamento aeróbio contínuo e resistido em alta intensidade e resistência em mulheres com câncer de mama durante o tratamento quimioterápico.

Delineamento: Ensaio clínico randomizado. Quarenta pacientes diagnosticadas com câncer de mama e em tratamento quimioterápico. Serão recrutados e randomizados em dois grupos: (a) Treinamento combinado (aeróbio contínuo + resistência); (b) Treinamento combinado (intervalo de alta intensidade (IAI) + resistência). Seguirão um protocolo de inclusão Teste máximo de uma repetição (1RM), Grocery Shelving Task Test, Shuttle walk test incremental e os questionários: Quality of life questionarie (EORTC QLQ-C30), Functional Assessment of Cancer Therapy Breast (FACT-B) e Brief Fatigue Inventory (BFI). O protocolo de treinamento proposto para os grupos de estudo deve ser realizado durante 8 semanas, três vezes por semana em dias alternados, totalizando 24 sessões de treinamento.

Conclusão: O foco das pesquisas nessa área tem sido predominantemente nas últimas duas décadas, focado na efetividade do exercício como estratégia adjuvante após o diagnóstico de câncer. Estudos observacionais indicam que o exercício físico está diretamente ligado à redução do risco de recidiva e mortalidade por câncer. Hipotetizamos que todos os protocolos de treinamento propostos para promover os benefícios em indicadores de saúde neste estudo e potencial para terapias para pacientes em tratamento oncológico com segurança apresentarão, mas qual protocolo ainda pode perseguir o efeito benéfico.

Palavras-chave: Exercício, câncer de mama, qualidade de vida, fadiga, capacidade funcional.

Introdução

O câncer no cenário mundial continua sendo um importante problema de saúde pública, sendo o tipo mais comum entre as mulheres. Apesar dos avanços nas terapias antineoplásicas, o câncer de mama é responsável por cerca de 28% dos casos novos a cada ano no Brasil^{1,2}

O desenvolvimento de novas terapias em oncologia nas últimas décadas tem sido um sucesso impressionante e mudou fundamentalmente o prognóstico dos pacientes com câncer. O diagnóstico precoce e um arsenal crescente de terapias modernas permitem alcançar uma maior taxa de sobrevida livre de câncer. Como resultado, uma melhora significativa nas taxas de sobrevida, desta forma, a ciência se depara com um maior número de pacientes que têm histórico de tratamento oncológico e estão em risco de complicações, incluindo cardíacas relacionadas. Se expressos em números, pode-se observar um aumento nas taxas de sobrevida global em 5 anos para todos os cânceres, que passaram de cerca de 50% no final da década de 1970 para 69% na última década³.

As mulheres muitas vezes sobrevivem ao câncer de mama e a outras doenças como doenças crônicas como diabetes, obstrução pulmonar, doenças cardíacas, artrite, hipertensão, entre outras. O tratamento antineoplásico para câncer de mama associado a doenças crônicas predispõe como doenças avançadas, com cardiotoxicidade aumentando o risco de desenvolvimento de cardiopatia (DCV) e podendo levar a um declínio na qualidade de vida quando associado. Em pacientes com câncer, a fisiopatologia da disfunção cardiovascular pode ser muito diferente do tratamento do câncer, que não foi

diferenciado do tratamento do câncer cardiovascular. Essa situação se deve aos efeitos adversos que a terapia antineoplásica exerce sobre o sistema cardiovascular ^{4,5}.

Segundo a American Heart Association e a American Cancer Society, o exercício físico é uma das estratégias adotadas para prevenir e reduzir os efeitos da terapia antineoplásica, promovendo efeitos sobre a reserva cardiovascular, hipertensão, hipercolesterolemia, obesidade e atenuações globais na mortalidade em indivíduos sem neoplasia ^{5,6}. Programas de exercícios para sobreviventes de câncer devem atender às diretrizes estabelecidas pela American Cancer Society e American College of Sports Medicine (ACSM), que preconizam 150 minutos de exercício aeróbico e 2 a 3 dias de treinamento de força por semana⁶.

Alguns estudos recentes realizaram treinamento aeróbico contínuo e resistido em sobreviventes de câncer de mama, observando melhora na capacidade funcional, qualidade de vida e força dessas pacientes ^{7,8}, entretanto, poucas mulheres investigaram durante o tratamento quimioterápico ^{4,9,10} e poucos avaliaram os benefícios do treinamento de IIA nesse grupo de pacientes^{14,15}.

Exercícios baseados em evidências com benefícios identificados são altamente endossados por profissionais de saúde e pacientes. Em indivíduos saudáveis e em diversas condições patológicas, o treinamento intervalado de alta intensidade (IIA) proporciona melhoras significativas e eficientes em termos de tempo na aptidão cardiorrespiratória, obesidade e comorbidades associadas ¹² e estudos-piloto apresentam a IIA como uma estratégia segura de treinamento em mulheres com câncer ¹³

Há evidências crescentes que destacam os benefícios de treinos mais curtos com exercícios de alta intensidade para populações clínicas^{10,11}. Estudos não só mostram melhorias na aptidão cardiorrespiratória em comparação ao treinamento aeróbico de intensidade moderada, mas também acrescentaram benefícios na qualidade de vida¹⁰, estado de humor¹² e saúde cognitiva, aumentando a liberação de endorfina em áreas do cérebro associadas ao controle da pressão arterial, emoção e dor¹³. Estudos piloto têm demonstrado que pacientes com câncer podem realizar AP com segurança¹⁴. Uma das principais barreiras para a realização de exercícios físicos é a falta de tempo e motivação¹⁵, a IIA durante o tratamento quimioterápico pode ser favorável para otimizar os desfechos de saúde e melhorar a adesão ao treinamento. Nossa hipótese é que a combinação da IIA com o exercício resistido proporciona benefícios adicionais na capacidade funcional e na qualidade de vida, corroborando um estudo recente e único comparando o exercício de IIA combinado com o exercício resistido e aeróbico contínuo associado ao IAI¹⁵

Não foram encontrados na literatura estudos que avaliassem a capacidade funcional em pacientes durante o tratamento quimioterápico comparando o treinamento com IIA combinado com o treinamento resistido e aeróbico contínuo com a resistência sobre o estado cardiometabólico e a qualidade de vida.

Nesse contexto, justifica-se a realização do presente estudo com o objetivo de melhorar os efeitos de diferentes tipos de treinamento físico em mulheres antineoplásicas para o tratamento do câncer de mama. Hipotetizamos que todos os protocolos de treinamento propostos para promover os benefícios em indicadores de saúde neste estudo e potencial para terapias para pacientes

em tratamento oncológico com segurança apresentarão, mas qual protocolo ainda pode perseguir o efeito benéfico.

Métodos

Desenho e população do estudo

Um ensaio clínico randomizado será desenvolvido na clínica de fisioterapia de um centro de referência em São Paulo, aplicando diferentes tipos de treinamento físico. Para a realização deste estudo, serão recrutados voluntários do setor de quimioterapia do hospital. Todos os potenciais participantes serão entrevistados pessoalmente para verificar os critérios de inclusão/exclusão. Os voluntários serão selecionados de acordo com os seguintes critérios. Este trabalho foi aprovado pelo comitê de ética registrado sob o parecer 5.204.615. Este trabalho está registrado na Clinical Trial com Identificador: NCT05241925.

Elegibilidade

Com base nos critérios de elegibilidade do estudo, todos os indivíduos que concordarem em participar do estudo e se comprometerem com o termo de pesquisa, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Critérios de inclusão:

- Diagnóstico de câncer de mama confirmado por médico; duração do tratamento quimioterápico adjuvante; submetidos a cirurgia para tratamento de câncer de mama;

Critérios de Exclusão:

- Diagnóstico de outra (1) neoplasia prévia ao câncer de mama; (2) cardiopatia; (3) músculo esquelético; (3) doença respiratória; (4) pressão arterial elevada não

controlada ou (5) fatores que limitam a realização de qualquer uma das estimativas e/ou treinamento do estudo; Ter realizado quimioterapia ou tratamento prévio ao diagnóstico de câncer de mama;

Randomização e grupos de treinamento

Posteriormente, os indivíduos serão distribuídos aleatoriamente, por meio de sorteio, em um dos dois grupos, um grupo composto por treinamento aeróbio contínuo e resistido e um grupo de treinamento intervalado de alta intensidade e resistência.

A alocação dos participantes será realizada por uma pessoa não envolvida no estudo, selecionando um envelope opaco de dentro de uma caixa. A randomização dos blocos será realizada utilizando-se o site www.randomization.com.

O protocolo de treinamento proposto para os grupos de estudo deve ser realizado durante 8 semanas, três vezes por semana em dias alternados, totalizando 24 sessões de treinamento.

Treinamento combinado (aeróbio contínuo + resistência)

O protocolo consistirá em exercício supervisionado com duração de 1h10min cada sessão (5 min de aquecimento, 30 min de exercício aeróbio, 30 min de exercício resistido e 5 min de desaquecimento/relaxamento).

- Exercício aeróbico em esteira (Athletic Treadmill Extreme). A carga de exercício será pré-determinada pela velocidade obtida no teste incremental Shuttle walk e será aumentada gradualmente durante as sessões de treinamento (uma vez que um indivíduo complete duas sessões consecutivas no nível especificado de intensidade de exercício).

Treinamento combinado (intervalo de alta intensidade (IAI) + resistência)

- Exercício supervisionado com duração de 30 min cada sessão (5 min de aquecimento, 20 min de IAI e 5 min de desaquecimento/relaxamento).
- Exercício em esteira (Athletic Treadmill Extreme). Protocolo IAI: Intervalos intensivos de 3 x 3 min de esforço máximo de 85 a 90% da FC max intercalados com repouso ativo de 50 a 60% da FC max (= 20 min de treinamento).

Intervenção

Treinamento Resistido

- O exercício resistido será realizado a 70-80% de uma repetição máxima (1-RM); 2 a 3 conjuntos 8 a 12 conjuntos. Os principais grupos serão treinados utilizando equipamentos de treinamento com pesos e massa corporal dos participantes. Os exercícios incluem extensões de pernas, rosca bíceps, agachamentos, posturas de dormência sentada, abdominais, pressões e pulldowns em pé. A carga horária por meio de ferramentas será utilizada para trabalhar com o programa de treinamento. Conforme recomendado pela American Cancer Society (ACS) e American College of Sports Medicine (ACSM).

Composição corporal

A composição corporal será avaliada inicialmente em jejum e após a última sessão de treinamento. o método de bioimpedância tetrapolar (Biodynamics® Model 450, TBW).

Teste máximo de uma repetição (1-RM)

Para determinar as cargas do protocolo de treinamento, o teste de 1-RM será aplicado aumentando gradativamente a carga até que o voluntário não consiga realizar mais de uma repetição. conforme recomendado pela American Cancer Society e American College of Sports Medicine.

Teste de Shuttle Walk Incremental (SWTI)

Antes e após as 8 semanas de treinamento, será realizada uma avaliação da capacidade funcional dos participantes por meio da aplicação do SWTI. O SWTI será realizado de acordo com a descrição original ¹⁶. Será utilizado um corredor de 10m, onde 9m é demarcado por dois cones inseridos a 0,5m de cada extremidade. O paciente deve ir e vir nesse caminho pré-determinado de acordo com o ritmo imposto pelos estímulos sonoros previamente gravados em CD.

Aplicação Questionários

Antes e após o protocolo de treinamento, será realizada uma avaliação da qualidade de vida dos participantes por meio da aplicação do questionário EORTC QLQ-C30. ¹⁷e Avaliação Funcional da Terapia do Câncer de Mama (FACT-B) ¹⁸.

Grocery Shelving Task Teste

O teste Grocery Shelving Task (GST) há a necessidade de uma estante com prateleiras móveis. O paciente é posicionado em ortostatismo em frente a uma mesa posicionada em frente à prateleira. Solicitou-se ao paciente que realizasse flexão anterior bilateral do ombro e o avaliador ajustou a prateleira 15 cm acima do nível do ombro. Uma mesa de 30 cm de largura e 90 cm de altura deveria ser colocada em frente à prateleira e 20 latas pesando 420 g foram divididas igualmente e colocadas em dois sacos de compras no chão de cada lado da cadeira. Uma cadeira foi posicionada para que o paciente se sentasse a uma distância de 1 metro da mesa ¹⁹. Na sequência foram dadas as devidas instruções: este é um teste para determinar o quanto a cirurgia para o câncer de

mama poderá afetar ou não a sua capacidade de usar os braços nas atividades de vida diárias. Para iniciar o teste as participantes foram orientadas da seguinte forma: quando eu falar para “começar”, você deve levantar-se e colocar os itens das duas sacolas de compras na prateleira à sua frente o mais rápido possível. Você pode fazer a tarefa como quiser, porém deve utilizar um braço por vez, as únicas coisas que você não pode fazer são colocar mais de uma lata de cada vez na mão ou levantar as sacolas diretamente na prateleira. Quando terminar, coloque os dois braços ao lado do corpo. Eu cronometrarei quanto tempo você leva para fazer isso do começo ao fim. Você pode desacelerar ou descansar, se precisar. É importante seguir o ritmo para terminar o mais rápido possível.

Análise de dados

Os dados serão tabulados e submetidos à análise estatística. Medidas de tendência central (mediana, média, desvio padrão) serão utilizadas para descrever as variáveis numéricas e frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas.

Para comparar os grupos independentes quanto aos dados demográficos e clínicos, será utilizado o teste de Kruskal-Wallis para variáveis numéricas e o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher para variáveis categóricas. Para comparar os grupos quanto aos escores do EORTC QLQ-C30, BFI e FACT-B, será utilizado o teste de Kruskal-Wallis, e nas variáveis dos testes bioquímicos, capacidade funcional e força muscular será utilizada a Anova, intenção de tratamento.

O programa SPSS 23 (Statistical Package for Social Sciences, Inc., Chicago, EUA) será utilizado para a análise, e o nível de rejeição da hipótese nula será fixado em 5% ($\alpha \leq 0,05$).

Discussão

O foco de pesquisa nessa área tem sido predominantemente nas últimas duas décadas, focado na efetividade do exercício como estratégia adjuvante após o diagnóstico de câncer ⁴. Estudos observacionais indicam que o exercício físico está diretamente ligado à redução do risco de recidiva e mortalidade por câncer. Poucos estudos relatam os efeitos do exercício durante a quimioterapia sobre o câncer de mama ^{5,7}. Em contextos fora do cenário oncológico, o exercício resistido tem se mostrado fundamental quando associado ao exercício aeróbio ⁵. Além disso, poucos estudos compararam diferentes tipos e doses de exercício para pacientes com câncer de mama ^{12,13} para identificar a prescrição ideal de exercícios para um determinado desfecho.

O exercício aeróbio pode ser realizado por meio do HIIT, uma nova estratégia de exercício que maximiza a intensidade do exercício utilizando esforços de curta duração e alta intensidade alternados com períodos de recuperação, o que permite ao paciente realizar exercício de alta intensidade devido ao exercício on-off, e repouso ^{14,15}. Sabe-se que o treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) é mais efetivo que o exercício aeróbio contínuo de intensidade moderada, mas para uma prescrição adequada, é necessária uma avaliação da aptidão física para quantificar a intensidade inicial do exercício ¹⁵. O teste cardiopulmonar de exercício (TECP) é utilizado para determinar a aptidão física ¹⁷, mas é um teste que requer equipamentos caros e sofisticados, além de um teste que demanda maior tempo de execução e dificulta a avaliação em larga escala dos

pacientes. Entretanto, o teste de caminhada incremental (TCCP) atingiu níveis máximos de esforço, sem diferença significativa em nenhuma resposta fisiológica em relação ao TCPE. O TCCP pode ser uma alternativa simples, eficaz e segura ao TCPE, pois é o único teste que fornece intensidades incrementais, o que mostra uma resposta fisiológica maior em comparação com outros testes de campo. ²⁰.

Referências

1. INCA – Instituto nacional do Cancer José Alencar Gomes da Silva. Mama. Disponível em http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home+/mama/cancer_mama. Acesso em 16/08/2018.
2. Anastasiadi Z., Lianos G.D., Ignatiadou E., Harissis H.V., Mitsis M. Breast cancer in young women: An overview. *Updates Surg.* 2017; 69:313–317.
3. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66:271-89.
4. Cornette T, Vincent F, Mandigout S, et al. Effects of home-based exercise training on VO₂ in breast cancer patients under adjuvant or neoadjuvant chemotherapy (SAPA): a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med* 2016;52:223-32
5. Dieli-Conwright CM et al. Effects of aerobic and resistance exercise on metabolic syndrome, sarcopenic obesity, and circulating biomarkers in overweight or obese survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *J. Clin. Oncol* 2018; 36: 875–883.

6. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc.* 2010; 42:1409-1426
7. Scott JM, Iyengar NM, Nilsen TS, et al. Feasibility, safety, and efficacy of aerobic training in pretreated patients with metastatic breast cancer: A randomized controlled trial. *Cancer* 2018; 124:2552-60.
8. Schmidt ME, Wiskemann J, Armbrust P, et al. Effects of resistance exercise on fatigue and quality of life in breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: A randomized controlled trial. *Int J Cancer* 2015; 137:471-80.
9. Courneya KS¹, Segal RJ, McKenzie DC, et al. Effects of exercise during adjuvant chemotherapy on breast cancer outcomes. *Med Sci Sports Exerc* 2014;46:1744-51.
10. Karlsen T, Aamot IL, Haykowsky M, Rognmo O. High intensity interval training for maximizing health outcomes. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017;60(1):67–77.
11. Schmitt J, Lindner N, Reuss-Borst M, Holmberg HC, Sperlich B. A 3 week multimodal intervention involving high-intensity interval training in female cancer survivors: a randomized controlled trial. *Physiol Rep.* 2016
12. Tjonna AE, Lee SJ, Rognmo O, Stolen TO, Bye A, Haram PM, Loennechen JP, Al-Share QY, Skogvoll E, Slordahl SA, Kemi OJ, Najjar SM, Wisloff U. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation.* 2008;118(4):346–354.
13. Jaureguizar KV, Vicente-Campos D, Bautista LR, de la Pena CH, Gomez MJ, Rueda MJ, Fernandez Mahillo I. Effect of high-intensity interval versus continuous exercise training on functional capacity and quality of life in

- patients with coronary artery disease: a randomized clinical trial. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2016;36(2):96–105.
14. Thum JS, Parsons G, Whittle T, Astorino TA. High-intensity interval training elicits higher enjoyment than moderate intensity continuous exercise. *PLoS ONE.* 2017;12(1):e0166299.
 15. Saanijoki T, Tuominen L, Tuulari JJ, Nummenmaa L, Arponen E, Kalliokoski K, Hirvonen J. Opioid release after high-intensity interval training in healthy human subjects. *Neuropsychopharmacology.* 2017
 16. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax.* 1992;47(12):1019-24.
 17. Cull A, Sprangers M, Bjordal K, Aaronson N. On behalf of the EORTC Quality of Life Study Group . EORTC Quality of Life Study Group Translation Procedure. Internal Report. Brussels: EORTC; 1998
 18. Matthies LM, Taran FA, Keilmann L, Schneeweiss A, Simões E, Hartkopf AD, Sokolov AN, Walter CB, Sickenberger N, Wallwiener S, Feisst M, Gass P, Lux MP, Schuetz F, Fasching PA, Sohn C, Brucker SY , Graf J, Wallwiener M. Uma ferramenta eletrônica de resultados relatados pelo paciente para o questionário FACT-B (avaliação funcional da terapia do câncer de mama) para medir a qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com câncer de mama: estudo de confiabilidade. *J Med Internet Res.* 22 de janeiro de 2019; 21 (1).
 19. Breggue PG. Validação do teste Grocery Shelving Task em mulheres submetidas à cirurgia de câncer de mama. Dissertação de mestrado. São Paulo. Universidade Nove de Julho. 2019

20. Marsico A, Dal Corso S, de Carvalho EF, Arakelian V, Phillips S, Stirbulov R, et al. A more effective alternative to the 6-minute walk test for the assessment of functional capacity in patients with pulmonary hypertension. *Eur J Phys Rehabil Med* 2021;57:645-52.

Artigo 2: **O exercício físico promove melhora na função endotelial de mulheres com câncer de mama – Revisão Sistemática e Metaanálise.**

Introdução: O aumento da sobrevivência de pacientes com câncer de mama tem levado à preocupação com seu bem-estar geral. Os tratamentos quimioterápicos podem causar limitações cardiorrespiratórias, afetando as atividades diárias dessas pacientes. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados em mulheres com câncer de mama, durante e após o tratamento quimioterápico, para investigar se o exercício físico promove uma melhora na função endotelial. **Métodos:** Foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed, Cochrane e Scopus. Os critérios de inclusão incluíram participantes com idade igual ou superior a 18 anos, diagnosticados com câncer de mama e submetidos a tratamento quimioterápico, sedentários nos últimos seis meses. Foi adotada a estratégia de busca PICO: busca PICO foi adotada: P (paciente) = câncer de mama durante e após o tratamento quimioterápico; I (intervenção) = exercício físico; C (controle) = sem atividade (CT) ou cuidados usuais (CU); O (resultado) = função endotelial vascular e VO₂ pico (consumo de oxigênio de pico) ; T: Ensaios clínicos randomizados. **Resultados:** Foram incluídos 4 estudos com um total de 123 participantes. O FMD e o VO₂pico apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$), com diferença média e intervalo de confiança de 95% a favor do exercício em comparação ao grupo controle. **Conclusão:** O treinamento físico melhora a função endotelial vascular e o pico de VO₂ em sobreviventes de câncer de mama e próstata. Estudos futuros são necessários para examinar os mecanismos biológicos responsáveis e as implicações prognósticas da melhoria favorável na função endotelial vascular em sobreviventes de câncer.

Introdução

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), a epidemiologia do câncer de mama e o risco de doenças cardiovasculares apresentam características distintas, mas compartilham fatores de risco e desafios de saúde

pública. O câncer de mama é o tumor maligno mais comum entre as mulheres em todo o mundo, incluindo o Brasil, com uma crescente incidência ao longo dos anos. Esse aumento pode ser atribuído a uma série de fatores, como o envelhecimento da população, exposição a fatores de risco modificáveis e melhorias na detecção precoce. Além disso, estudos recentes têm destacado a associação entre o câncer de mama e o risco de doenças cardiovasculares, principalmente devido aos efeitos adversos das terapias oncológicas no sistema cardiovascular^{1,2}. Segundo estudos³, mostraram que a sobrevida global em oito anos é significativamente menor entre os sobreviventes de câncer que desenvolveram doença cardiovascular (DCV) em comparação com aqueles sem.

De acordo com a hipótese dos "múltiplos impactos", a maior mortalidade por DCV em sobreviventes de câncer é resultado da combinação de fatores de risco cardiovascular subjacentes, dos efeitos diretos da terapia anticâncer (como a cardiotoxicidade) e dos efeitos diretos de um estilo de vida sedentário^{4,5}. A aptidão cardiorrespiratória dos sobreviventes de câncer, medida objetivamente pela capacidade aeróbica máxima (VO₂ máx), é cerca de 25% menor em comparação com indivíduos saudáveis de mesma idade e sexo, e é um preditor independente de mortalidade em casos de câncer de pulmão avançado e câncer de mama⁶⁻¹⁰. A redução do VO₂ máx em sobreviventes de câncer de mama é parcialmente atribuída a uma função vascular periférica comprometida, o que resulta em menor fluxo sanguíneo e fornecimento de oxigênio aos músculos ativos. Estudos em sobreviventes adultos de câncer relatam melhora na função endotelial vascular, sem diferenças significativas ou com comprometimento em relação aos indivíduos de controle emparelhados por idade.¹¹⁻¹³

O endotélio desempenha um papel direto no equilíbrio do suprimento de oxigênio tecidual e demanda metabólica, regulando o tônus vascular em repouso e durante o exercício¹⁴. A disfunção endotelial prejudica a capacidade do endotélio de se dilatar em resposta a uma variedade de estímulos vasodilatadores, como a infusão intra-arterial do vasodilatador endotelial dependente da acetilcolina ou o estresse de cisalhamento.¹⁵⁻¹⁶ Dessa forma, a disfunção endotelial pode limitar o fluxo sanguíneo e a perfusão do músculo esquelético e dos órgãos. Além disso, a disfunção endotelial tem implicações clínicas importantes, uma vez que representa um passo inicial e reversível no desenvolvimento da DCV aterosclerótica. A disfunção endotelial leva à regulação positiva de moléculas de adesão (aumento da adesão de leucócitos), secreção de quimiocinas/citocinas, aumento da permeabilidade vascular, oxidação de lipoproteínas de baixa densidade, ativação de plaquetas e proliferação de músculo liso vascular. A dilatação mediada pelo fluxo (DMF) é atualmente o padrão para avaliação não invasiva da função endotelial de grandes artérias condutoras devido à considerável experiência e validação em ensaios clínicos e à sua associação com eventos cardiovasculares. Nesse método, o diâmetro de uma grande artéria condutora (tipicamente braquial) é medido por ultrassom Doppler antes e depois de um aumento do estresse de cisalhamento induzido por hiperemia reativa, com vasodilatação ocorrendo através da liberação local de óxido nítrico (NO) pelo endotélio.¹⁵⁻¹⁶

Além disso, estudos em populações doentes constataram que o aumento do pico de VO₂ se correlaciona fortemente com melhorias na função endotelial vascular. As adaptações vasculares funcionais (melhoria na capacidade de acomodar o fluxo sanguíneo por meio de vasodilatação) desencadeadas pelo

treinamento físico parecem anteceder as mudanças morfológicas (hipertrofia muscular esquelética, remodelação vascular e cardíaca) e proporcionar maior entrega de oxigênio aos músculos ativos.¹⁷

No entanto, o papel do exercício na melhoria da função endotelial vascular em pacientes em quimioterapia de câncer de mama ainda precisa ser melhor investigado. O exercício físico promove uma melhora na função endotelial em mulheres tratadas por quimioterápicos com câncer de mama?

Métodos

Desenho do estudo e critérios de seleção

Uma busca sistemática de todos os ensaios clínicos randomizados foi feita por dois autores (GBP e LMMS) até junho de 2023, de acordo com “*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)¹⁸, cujo protocolo foi previamente submetido para registro no PROSPERO. Uma abordagem PICOT (População, Intervenção, Comparação, Desfecho)¹⁹ foi aplicada para a formulação da pergunta de pesquisa.

Os critérios usados para considerar os estudos para esta revisão estão listados abaixo.

Critério de inclusão

Os critérios de inclusão para esta revisão sistemática foram participantes com idade ≥ 18 anos com diagnóstico de câncer de mama durante e após o tratamento quimioterápico. Pacientes que praticaram exercício físico.

Os desfechos primários usados na meta-análise foram aptidão cardiorrespiratória (VO_2 pico) e função endotelial vascular. A avaliação dessas variáveis deve ter sido realizada antes e após a intervenção.

Critério de exclusão

Resumos, apresentações em conferências ou pôsteres, cartas ao editor ou capítulos de livros, artigos não publicados ou designs de retrospectiva foram excluídos. Além disso, os estudos foram excluídos se os dados basais não foram publicados, se VO₂ pico ou função endotelial vascular não foram usados como desfechos primários ou secundários.

Estratégia de busca

As seguintes bases de dados – PubMed, Cochrane e Scopus- foram sistematicamente pesquisadas. Esta revisão abrangeu artigos de pesquisa completos publicados em periódicos acadêmicos revisados por pares nos últimos dez anos, nos idiomas inglês e espanhol. Apenas RCTs de maio até junho de 2023 eram elegíveis. A estratégia de busca PICO foi adotada: P (paciente) = câncer de mama durante e após o tratamento quimioterápico; I (intervenção) = exercício físico; C (controle) = sem atividade (CT) ou cuidados usuais (CU); O (resultado) = função endotelial vascular e VO₂ pico (consumo de oxigênio de pico) ; T: Ensaios clínicos randomizados

Palavras-chave e pesquisas foram formuladas em consulta com um bibliotecário universitário. A estratégia de busca incluiu uma combinação de palavras-chave selecionadas de acordo com o Medical Subject Headings (MeSH) da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (NLM) e termos de texto livre para os conceitos-chave (População e Intervenção) com filtros para limitar a pesquisa de RCTs. Os descritores utilizados para a pesquisa foram:

```
("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields]) AND ("flow camb"[Journal] OR "flow"[All Fields]) AND ("mediated"[All Fields] OR "mediational"[All Fields] OR "mediator"[All Fields] OR "mediator s"[All Fields] OR "mediators"[All Fields] OR
```

"negotiating"[MeSH Terms] OR "negotiating"[All Fields] OR "mediate"[All Fields] OR "mediates"[All Fields] OR "mediating"[All Fields] OR "mediation"[All Fields] OR "mediations"[All Fields]) AND ("dilatable"[All Fields] OR "dilatated"[All Fields] OR "dilatating"[All Fields] OR "dilatation"[MeSH Terms] OR "dilatation"[All Fields] OR "dilatations"[All Fields] OR "dilate"[All Fields] OR "dilation"[All Fields] OR "dilations"[All Fields] OR "dilative"[All Fields] OR "dilator"[All Fields] OR "dilators"[All Fields] OR "dilated"[All Fields] OR "dilates"[All Fields] OR "dilating"[All Fields] OR "dilator"[All Fields] OR "dilators"[All Fields]) AND ("endothelialization"[All Fields] OR "endothelialize"[All Fields] OR "endothelialized"[All Fields] OR "endothelializing"[All Fields] OR "endothelials"[All Fields] OR "endothelium"[MeSH Terms] OR "endothelium"[All Fields] OR "endothelial"[All Fields])) AND ("exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields] OR "exercises"[All Fields] OR "exercise therapy"[MeSH Terms] OR ("exercise"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "exercise therapy"[All Fields] OR "exercising"[All Fields] OR "exercise s"[All Fields] OR "exercised"[All Fields] OR "exerciser"[All Fields] OR "exercisers"[All Fields])) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter])

Extração dos dados

Os dados dos artigos incluídos na revisão foram extraídos e inseridos diretamente em um único formulário de coleta de dados que consiste na fonte primária de informações e incluiu dados relevantes sobre os critérios de inclusão (desenho do estudo; participantes; intervenções, incluindo tipo de exercício, frequência, duração, intensidade e modalidade; comparações; e resultados), risco de viés (randomização, cegamento, atrito e controle) e resultados. O processo de extração de dados foi conduzido de forma independente por dois revisores da mesma disciplina (GBP e LMMS). As discordâncias sobre a elegibilidade foram resolvidas por consenso, um terceiro revisor (IPC) julgou sobre quaisquer disputas. Os autores do estudo foram contatados e solicitados a fornecer mais dados, se necessário. O estudo foi excluído da meta-análise se nenhuma resposta foi recebida. O processo de seleção foi inserido em um diagrama PRISMA.

Avaliação do risco de viés

Todos os artigos identificados e sua qualidade metodológica foram avaliados de forma independente por dois revisores (GBP e LMMS) e um consenso alcançado pela consulta de um terceiro revisor (IPC), se necessário. A qualidade do estudo foi realizada usando a escala de banco de dados de evidências de fisioterapia (PEDro-Scale).

A qualidade metodológica dos estudos elegíveis será avaliada pela escala PEDro,²⁰ considerada uma ferramenta válida para medir o risco de viés e a descrição estatística dos ensaios clínicos da qual a reprodutibilidade da versão na língua portuguesa é adequada (coeficiente de correlação intraclassa - CCI de 0,82) e similar à versão em inglês (CCI de 0,78) ²¹. A escala possui 11 critérios (pontuações maiores = menor risco de viés), sendo 8 relacionados à qualidade metodológica (isto é: alocação aleatória, alocação secreta, linha de base comprovada, sujeitos cegos, terapeuta cego, avaliador cego, follow-up adequado e análise por intenção de tratar) e 2 critérios relativos à descrição estatística (comparações estatísticas intergrupos e medidas de precisão e variabilidade). O primeiro critério (critérios de elegibilidade) não é considerado para a soma da pontuação total, uma vez que se refere à validade externa.

A pontuação de cada estudo será extraída da própria base de dados pedro (www.pedro.org.au) sempre que o estudo lá estiver indexado, o que garante a pontuação mais confiável²².

Análise dos dados

A análise de dados foi processada de acordo com a *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention, 2008*.²³ Os resultados foram apresentados como dados contínuos utilizando os dados extraídos dos estudos elegíveis e incluíram o valor da média dos resultados de cada grupo de intervenção e grupo controle, o desvio padrão dos resultados em cada grupo de intervenção e grupo controle e o número de participantes em que o resultado foi medido em cada grupo de intervenção e grupo controle.

O desvio padrão foi calculado para cada estudo com base no método de pontuação de mudança. A heterogeneidade entre os estudos incluídos foi explorada qualitativamente (comparando as características dos estudos incluídos) e quantitativamente (utilizando o teste qui-quadrado de heterogeneidade e o I^2 statistic). Utilizou-se o gráfico de funil da diferença de médias padrão como método qualitativo para examinar a heterogeneidade quando mais de dois estudos foram analisados. Quando apropriado, os resultados dos estudos incluídos foram combinados para cada resultado para dar uma estimativa global do efeito do tratamento. Utilizou-se meta-análise de modelo de efeito fixo com base na avaliação qualitativa da heterogeneidade e baixo risco de viés. Todas as análises foram realizadas usando o *Review Manager Versão 5.2*

Resultados

Busca dos Resultados

A pesquisa inicial resultou em 39 estudos para treinamento de alta intensidade. Depois que as duplicatas foram removidas, os títulos de 30 estudos e resumos foram revisados. Após uma triagem de registros potenciais, 30 artigos foram revisados para elegibilidade e listas de referência selecionadas. Quatro RCTs foram identificados que preencheram os critérios de elegibilidade para a revisão sistemática e meta-análise. A **Figura 1** mostra o diagrama de fluxo dos estudos nesta revisão. O nível de concordância entre os dois revisores examinados pela estatística de *Kappa* foi de 0,95 [IC 95 % (0,88; 1,0)].

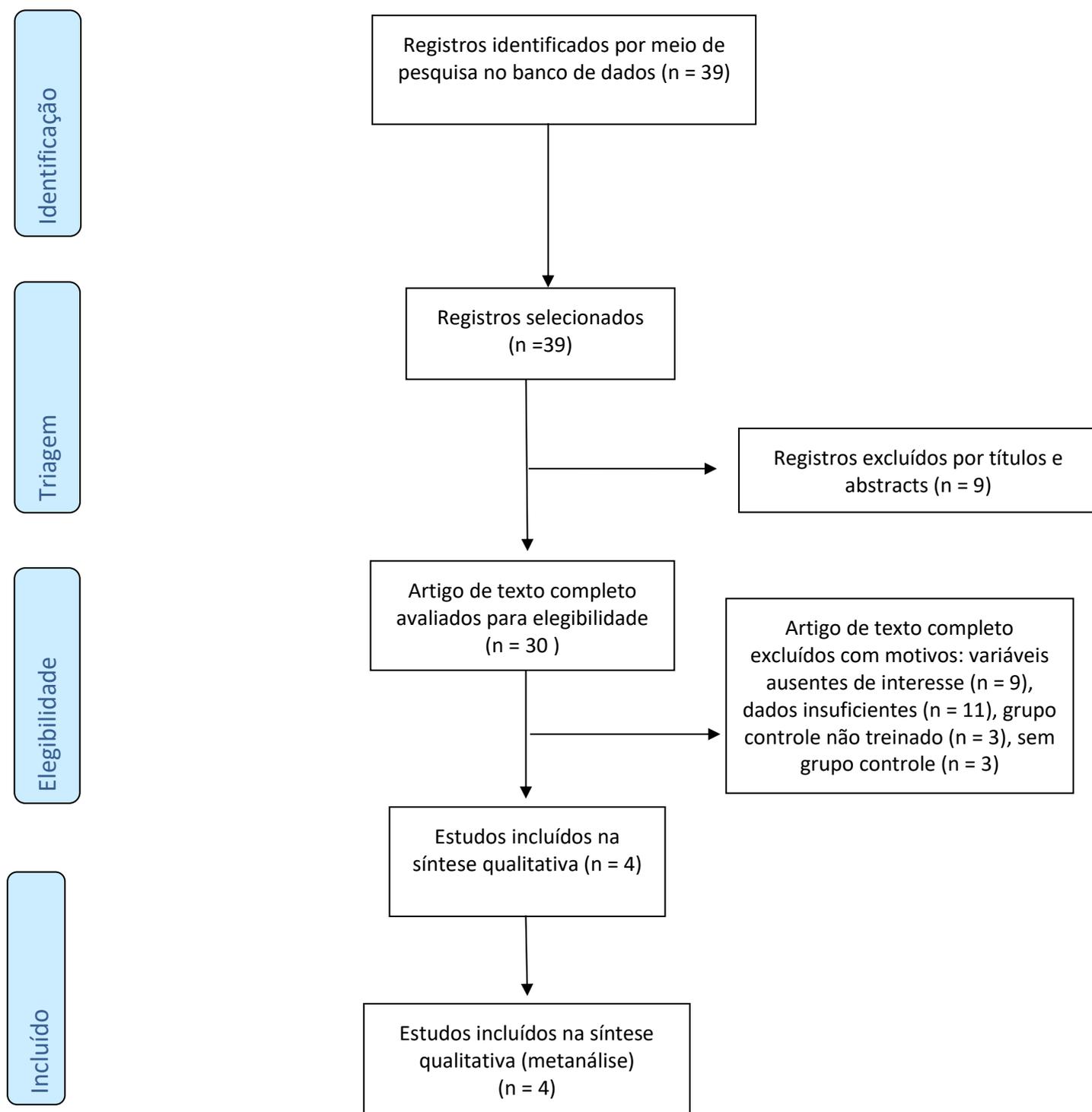


Figura 1. Fluxograma da seleção de publicações para Revisão Sistemática

Qualidade dos estudos

A escala Pedro foi usada para analisar a qualidade do estudo. Oito estudos foram avaliados por dois autores (**GBP** e LMMS) independentemente, e as discrepâncias foram discutidas e resolvidas. Dos **4** estudos, **2** eram de boa qualidade e **2** eram de qualidade razoável. (Tabela 1). O Risco de Bias está ilustrado na Figura 2.

Tabela 1. Características dos Estudos- clínica, demográfica e intervenção.

	Avaliação Qualidade	Medições dos estudos	Estágio do Câncer	N	Idade (anos)	Tipo (Frequencia/ Modalidade / Intensidade)
Mayr, et al 2022	P-6	FMD	Sobreviventes câncer de mama (Pos menopausa)	Exercício (16)	61±9	Hitt 5 x 4 32 minutos .
				Controle (16)	62±9	
Lee et al, 2019	P-6	FMD	Câncer de mama durante quimioterapia	Exercício (15)	49,1 ± 7,9	Hiit com 7 sprints – 20 minutos
				Controle (15)	44,7 ± 11,2	
Giallauria et al., 2016	P-7	Endo Pat	Câncer de mama <5 anos pos terapia	Exercício (25)	54,4 ± 10,3	Ciclo 60-70% VO2 pico 30 minutos – 3 months
				Controle (26)	52,7 ± 10,3	
Jones et al., 2013	P-7	FMD	Câncer de mama durante quimioterapia	Exercício (10)	51,4 ± 10,3	Ciclo 55- 65% VO2 pico, 20 – 45 minutos – 4 meses
				Controle (10)	46 ± 10,3	

Legenda: P=PEDro Escala; VO2Pico= Pico do consumo de oxigênio; UC= Cuidados usuais (orientações).

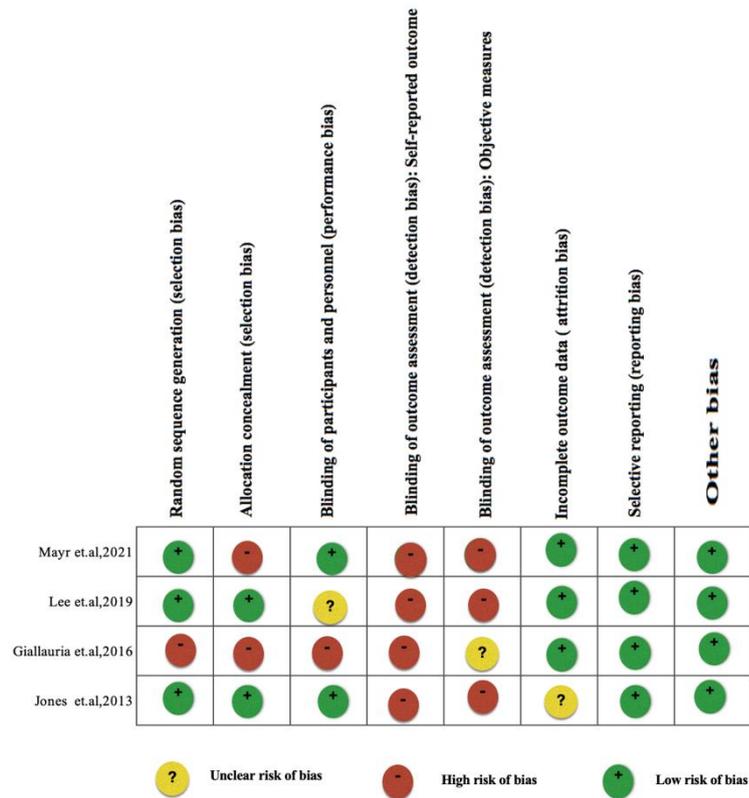


Figura 2: Representa os riscos de Viés dos estudos

FMD

Figura 3 mostra os quatro estudos relatando o valor da FMD após o treinamento que incluiu (66 no grupo de treinamento e 67 no grupo de controle). Os estudos incluídos para a FMD foram heterogêneos ($\text{Chi}^2=13,54$; $p=0,004$ com valores idênticos de I^2 (78%).

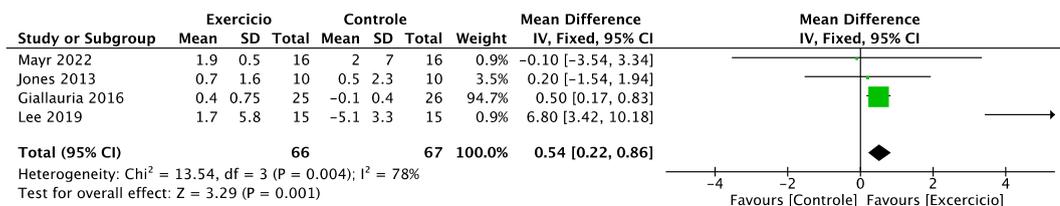


Figura 3: Representa os efeitos do treinamento físico na FMD.

VO₂ pico

Figura 3 mostra os 2 estudos relatando o VO₂ pico após o treinamento que incluiu (35 no grupo de treinamento e 36 no grupo de controle). Os estudos incluídos para o VO₂pico foram homogêneos (Chi²=0,50; p=0,48, com valores idênticos de I² (0%). O efeito do exercício sobre o VO₂ pico foi estatisticamente significativo (p<0,004) em favor ao treinamento *versus* controle.

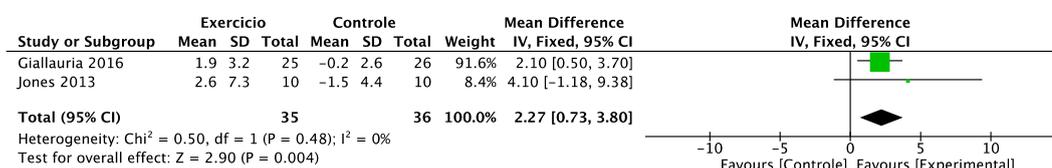


Figura 4: Representa os efeitos do treinamento físico no Consumo de Oxigênio

Discussão

A principal descoberta desta meta-análise é que o treinamento físico promove uma melhoria significativa na função endotelial vascular e no pico de consumo máximo de oxigênio (VO₂ máximo) em sobreviventes de câncer de mama. Observamos uma mudança absoluta na dilatação mediada por fluxo (FMD) de 1,3%, magnitude semelhante a outras publicações que descrevem o efeito do treinamento físico na função vascular em populações saudáveis e doentes. Além disso, um aumento de 1% na FMD está associado a uma redução de 8% a 13% nos eventos cardiovasculares futuros. Melhorias na FMD são indicativas de um menor risco de doenças cardiovasculares, independentemente das mudanças nos fatores de risco tradicionais, como índice de massa corporal, pressão arterial ou

colesterol. Portanto, essas melhorias na função endotelial vascular e capacidade de exercício, observadas após o treinamento físico, podem contribuir para melhores desfechos clínicos em pacientes com câncer.⁸⁻¹³

Existem diversos mecanismos plausíveis que explicam essa melhoria observada na função endotelial vascular após o treinamento físico em pacientes com câncer. Estudos anteriores demonstraram que o treinamento físico tem um efeito direto tanto na função vasodilatadora endotelial de grandes artérias como de artérias de resistência em seres humanos. Por exemplo, Hambrecht et al²⁹. relataram que 4 semanas de treinamento em bicicleta melhoraram as respostas à acetilcolina e o fluxo sanguíneo mediado por adenosina na artéria mamária interna esquerda de pacientes com doença arterial coronariana. De forma semelhante, em populações sem doença vascular grave, as melhorias na função vascular após o treinamento físico estão relacionadas às vias endoteliais, especialmente o óxido nítrico (NO), com pouca ou nenhuma alteração no músculo liso independente do endotélio.¹³

Até o momento, somente um estudo investigou as alterações na vasodilatação dependente e independente do endotélio após o treinamento físico em pacientes com câncer ¹⁵⁻¹⁶. Esses achados sugerem que as melhorias na função vascular periférica podem ser mediadas pelo endotélio, com o aumento da atividade do óxido nítrico (NO) sendo mediado pelo estresse de cisalhamento. A liberação de NO e a magnitude da FMD parecem depender da resposta do fluxo sanguíneo hiperêmico. O treinamento físico aumenta a resposta de hiperemia reativa à isquemia tanto em populações saudáveis quanto em pacientes.

Em pacientes com câncer de mama, um estudo demonstrou que 3 meses de treinamento físico em bicicleta resultaram em uma melhoria de 19% no índice de hiperemia reativa (RHI) (medido por tonometria da artéria periférica).²⁵ Além disso, essas melhorias favoráveis no RHI correlacionaram-se significativamente com melhorias no pico de VO₂ ($\Delta\text{VO}_{2\text{pico}}$ vs ΔRHI : $r = 0,47$; $P = 0,017$).

Uma consequência da melhoria favorável na função endotelial vascular periférica é que ela pode estar associada ao aumento da entrega de oxigênio aos músculos ativos e à melhoria concomitante do pico de VO₂²⁵.

Várias meta-análises anteriores constataram que o treinamento aeróbico realizado durante ou após a terapia adjuvante melhorou significativamente o pico de VO₂ em sobreviventes de câncer, e a magnitude foi semelhante à encontrada nesta meta-análise. Importante ressaltar que a melhoria na função endotelial vascular e no pico de VO₂ com o treinamento físico também pode ter implicações prognósticas, uma vez que um aumento de 3,5 mL/kg/min no pico de VO₂ está associado a uma redução de 12% a 17% na mortalidade em homens e mulheres com e sem doenças cardiovasculares.

Os mecanismos responsáveis pelo aumento do pico de VO₂ não são bem conhecidos; no entanto, eles não parecem ser secundários à melhoria da função cardíaca. Especificamente, Haykowsky et al³⁰. constataram que o treinamento aeróbico realizado nos primeiros 4 meses da terapia adjuvante com trastuzumabe não melhorou a fração de ejeção ventricular esquerda em resposta ao estresse com dobutamina em 17 mulheres com câncer de mama HER2+. Em um estudo posterior, Hornsby et al³¹. relataram que 12 semanas de treinamento aeróbico de moderada a alta intensidade não alteraram o volume sistólico em repouso, o

débito cardíaco ou a fração de ejeção ventricular esquerda em mulheres com câncer de mama operável durante a quimioterapia neoadjuvante.

Não existem estudos que tenham caracterizado as alterações na capacidade oxidativa mitocondrial ou no tipo de fibra muscular em pacientes com câncer de mama, nem as alterações na função autonômica e na distribuição do fluxo sanguíneo em resposta ao treinamento físico.

O comprometimento da função autonômica em sobreviventes de câncer de mama e sobreviventes submetidos à quimioterapia é relatado, e não se sabe se o treinamento físico pode remediar essas deficiências. A presente análise aponta para um papel da melhoria na função endotelial vascular no aumento do fluxo sanguíneo muscular e no pico de VO₂.

Conclusão

O treinamento físico melhora a função endotelial vascular e o pico de VO₂ em sobreviventes de câncer de mama e próstata. Estudos futuros são necessários para examinar os mecanismos biológicos responsáveis e as implicações prognósticas da melhoria favorável na função endotelial vascular em sobreviventes de câncer.

Referências

1. Moslehi J. The cardiovascular perils of cancer survivorship. *N Engl J Med*. 2013;368:1055-1056.
2. Armenian SH, Xu L, Ky B, et al. Cardiovascular disease among survivors of adult-onset cancer: a community-based retrospective cohort study. *J Clin Oncol*. 2016;34:1122-1130.
3. Mele D, Nardoza M, Spallarossa P, et al. Current views on anthracycline cardiotoxicity. *Heart Fail Rev*. 2016;21:621-634.
4. Jones LW, Courneya KS, Mackey JR, et al. Cardiopulmonary function and age-related decline across the breast cancer survivorship continuum. *J Clin Oncol*. 2012;30:2530-2537.
5. Jones LW, Watson D, Herndon JE, et al. Peak oxygen consumption and long-term all-cause mortality in nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2010;116:4825-4832.
6. Haykowsky MJ, Beaudry R, Brothers RM, Nelson MD, Sarma S, La Gerche A. Pathophysiology of exercise intolerance in breast cancer survivors with preserved left ventricular ejection fraction. *Clin Sci (Lond)*. 2016;130:2239-2244.
7. Didier KD, Ederer AK, Reiter LK, et al. Altered blood flow response to small muscle mass exercise in cancer survivors treated with adjuvant therapy. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:pil: e004784.
8. Stamatelopoulos SF, Stamatelopoulos KS, Lekakis JP, et al. Tamoxifen improves endothelial function and reduces carotid intima-media thickness in postmenopausal women. *Am Heart J*. 2004;147:1093-1099.
9. Herman SM, Robinson JTC, McCredie RJ, Adams MR, Boyer MJ, Celermajer DS. Androgen deprivation is associated with enhanced endothelium-dependent dilatation in adult men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:2004-2009.

10. Ederer AK, Didier KD, Reiter LK, et al. Influence of adjuvant therapy in cancer survivors on endothelial function and skeletal muscle deoxygenation. *PLoS One*. 2016;11:e0147691.
11. Koelwyn GJ, Lewis NC, Ellard SL, et al. Ventricular-arterial coupling in breast cancer patients after treatment with anthracycline-containing adjuvant chemotherapy. *Oncologist*. 2016;21:141-149.
12. Tesarova P, Kalousova M, Zima T, et al. Endothelial activation and flow-mediated vasodilation in young patients with breast cancer. *Neoplasma*. 2013;60:690-697.
13. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115:1285-1295.
14. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:168-175.
15. Hadi HAR, Carr CS, Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vasc Health Risk Manag*. 2005;1:183-198.
16. Gokce N, Vita JA, Bader DS, et al. Effect of exercise on upper and lower extremity endothelial function in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2002;90:124-127.
17. Green DJ. Exercise training as vascular medicine: direct impacts on the vasculature in humans. *Exerc Sport Sci Rev*. 2009;37:196-202.
18. Liberati, Alessandro et al, The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration, *The BMJ*, v. 339, 2009.
19. Riva, J. J. et al, What is your research question? An introduction to the PICOT format for clinicians, *The Journal of the Canadian Chiropractic Association*, v. 56, n. 3, p. 167–171, 2012.
20. Sherrington, C et al, PEDro. A database of randomized trials and systematic reviews in physiotherapy, *Manual Therapy*, v. 5, n. 4, p. 223–226, 2000.
21. De Morton, N. A., The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study, *The Australian Journal of Physiotherapy*, v. 55, n. 2, p. 129–133, 2009.

22. Shiwa, S.R et al, Reproducibility of the Portuguese version of the PEDro Scale, *Cadernos de Saúde Pública*, v. 27, n. 10, p. 2063–2068, 2011.
23. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions | Cochrane Training.
24. Jones LW, Liang YY, Pituskin EN, et al. Effect of exercise training on peak oxygen consumption in patients with cancer: a meta-analysis. *Oncologist*. 2011;16:112-120.
25. Giallauria F, Vitelli A, Maresca L, et al. Exercise training improves cardiopulmonary and endothelial function in women with breast cancer: findings from the Diana-5 dietary intervention study. *Intern Emerg Med*. 2016;11:183-189.
26. Jones LW, Fels DR, West M, et al. Modulation of circulating angiogenic factors and tumor biology by aerobic training in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Prev Res*. 2013;6:925-937.
27. Mayr B, Reich B, Greil R, Niebauer J. The effect of exercise training on endothelial function in postmenopausal women with breast cancer under aromatase inhibitor therapy. *Cancer Med*. 2022 Dec;11(24):4946-4953. doi: 10.1002/cam4.4833. Epub 2022 May 18. PMID: 35585836; PMCID: PMC9761059.
28. Lee K, Kang I, Mortimer JE, Sattler F, Mack WJ, Fitzsimons LA, Salem G, Dieli-Conwright CM. Effects of high-intensity interval training on vascular function in breast cancer survivors undergoing anthracycline chemotherapy: design of a pilot study. *BMJ Open*. 2018 Jun 30;8(6):e022622. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022622. PMID: 29961039; PMCID: PMC6042553.
29. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, et al. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1998;98:2709-2715.
30. Haykowsky MJ, Mackey JR, Thompson RB, Jones LW, Paterson DI. Adjuvant trastuzumab induces ventricular remodeling despite aerobic exercise training. *Clin Cancer Res*. 2009;15:4963-4967.

31. Hornsby WE, Douglas PS, West MJ, et al. Safety and efficacy of aerobic training in operable breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a phase II randomized trial. *Acta Oncol.* 2014;53:65-74.

Artigo 3: Efeito agudo e crônico do exercício aeróbico intervalado de alta intensidade sobre o status cardiometabólico e função endotelial em pacientes portadoras de câncer de mama em quimioterapia – Estudo piloto.

Introdução

O Câncer no cenário mundial continua sendo um grande problema de saúde pública visto que o câncer de mama é o tipo mais comum entre as mulheres. Apesar dos avanços das terapias antineoplásicas, o câncer de mama corresponde cerca de 28% dos casos novos a cada ano no Brasil ^{1,2}.

O desenvolvimento de novas terapias em oncologia nas últimas décadas é um sucesso impressionante e mudou fundamentalmente o prognóstico de pacientes com câncer. Diagnóstico precoce e um arsenal crescente de terapias modernas permitem alcançar maior taxa de sobrevida livre do câncer. Como resultado, uma melhora significativa nas taxas de sobrevida, desta forma, a ciência se depara com um número maior de pacientes que têm histórico de tratamento oncológico e estão em risco de complicações, inclusive cardíacas relacionadas. Se expresso em números, pode-se observar um aumento nas taxas de sobrevida global em 5 anos para todos os cânceres, que subiram de cerca de 50% no final dos anos setenta para 69% na última década³.

Mulheres sobreviventes do câncer de mama frequentemente apresentam múltiplas comorbidades tais como diabetes, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença cardíaca, sarcopenia, artrite, hipertensão e entre outras. O tratamento antineoplásico para o câncer de mama quando associado a doenças crônicas predispõe as mulheres evoluírem com cardiotoxicidade aumentando o risco para

desenvolverem doenças cardiovasculares (DCV) podendo levar ao declínio da qualidade de vida. Nos pacientes com câncer, a fisiopatologia da disfunção cardiovascular poder ser muito distinta da DCV em indivíduos que não foram submetidos ao tratamento oncológico. Tal situação, é decorrente dos efeitos adversos que a terapia antineoplásica exerce sobre o sistema cardiovascular ^{4,5}.

A cardiotoxicidade induzida pela quimioterapia reduz a função endotelial vascular e aumenta a espessura da parede vascular. Isso se torna preocupante porque as células endoteliais na vasculatura regulam circulação sanguínea e fluidez, tônus vascular, coagulação, e respostas inflamatórias. A disfunção endotelial e a espessura da parede causadas pela quimioterapia estão associadas ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, doenças como aterosclerose, hipertensão e insuficiência cardíaca ⁶.

A *International Brachial Artery Reactivity Task Force* (IBARTF) recomenda a avaliação da função endotelial de forma não invasiva por meio da ultrassonografia (US). A terminologia internacional usada para o método é FMD ^{7,8}, resultado das iniciais de *flow mediante dilation*. O perfil endotelial pode ser avaliado pela medida da dilatação mediada por fluxo (FMD), que é fundamentada na capacidade de produção de óxido nítrico liberado pelo endotélio após estímulo isquêmico provocando dilatação arterial ^{9,10}. Este é um exame não invasivo e de baixo custo, que permite detecção da disfunção endotelial, propiciando terapêutica profilática e redução dos agravos à saúde decorrentes dessas alterações.

Segundo *American Heart Association* e *American Cancer Society*, o exercício físico é uma das estratégias adotadas para prevenir e reduzir os efeitos

da terapia antineoplásica, promovendo efeitos na reserva cardiovascular, hipertensão, hipercolesterolemia, obesidade e atenuações globais na mortalidade em indivíduos sem neoplasia^{5,6}. Os programas de exercícios para sobreviventes de câncer devem ir de encontro com as diretrizes estabelecidas pela *American Cancer Society* e *American College of Sports Medicine (ACSM)*, no qual preconizam 150 minutos de exercícios aeróbicos e 2 a 3 dias de treinamento de força por semana ¹¹.

Alguns estudos recentes realizaram treinamento aeróbio contínuo e resistidos em sobreviventes do câncer de mama observando melhora na capacidade funcional, qualidade de vida e força dessas pacientes,^{12,13}, entretanto, poucos investigaram em mulheres durante o tratamento quimioterápico^{4,14,15} e raros avaliaram os benefícios do treino IAI neste grupo de pacientes ^{14,15}.

Os regimes de exercícios baseados em evidências com benefícios identificados são altamente garantidos pelos profissionais de saúde e pacientes. Em indivíduos saudáveis e em várias condições patológicas, o treinamento intervalado de alta intensidade (IAI) proporciona melhorias significativas e eficientes em termos de tempo na aptidão cardiorrespiratória, obesidade e comorbidades associadas¹⁷ e estudos piloto apresentam o IAI como uma estratégia de treinamento seguro em mulheres com câncer¹⁸.

Existem evidências crescentes que destacam os benefícios de treinos mais curtos com exercícios de alta intensidade para populações clínicas^{15,16}. Os estudos não só mostram as melhorias na aptidão cardiorrespiratória em comparação com o treinamento aeróbio de intensidade moderada, mas os benefícios também adicionados na qualidade de vida¹⁵, estado de humor¹⁷ e

saúde cognitiva, aumentando a liberação de endorfina em áreas do cérebro associado ao controle da emoção e da dor¹⁸. Estudos pilotos mostraram que pacientes com câncer podem realizar IAI com segurança^{11,19}. Uma das principais barreiras para realizar o exercício físico é a falta de tempo e motivação²⁰, o IAI durante a quimioterapia pode ser favorável para otimizar os resultados de saúde e melhorar a aderência ao treinamento.

Nossa hipótese é verificar se a terapia por exercícios intervalado de alta intensidade (HIIT), como intervenção não farmacológica melhora a função endotelial vascular, medida como dilatação mediada por fluxo da artéria braquial (baFMD) em pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia.

Métodos

Tipo e desenho do estudo e população

Trata-se de um ensaio clínico não randomizado, de amostra por conveniência desenvolvido no Ambulatório da Fisioterapia Cardiorrespiratório da Universidade Nove de Julho, seguindo o *Consolidated Standards of Reporting Trials*, com aplicação de exercício físico HIIT em pacientes com câncer de mama. Para a realização do presente estudo os voluntários foram encaminhados do Ambulatório médico de Oncologia de São Paulo. Todos os potenciais participantes foram entrevistados presencialmente para verificação dos critérios de inclusão/exclusão.

Critérios de Inclusão

- Diagnóstico de câncer de mama confirmado por um médico;
- Ter a prescrição médica para início de quimioterapia adjuvante;
- Ser maior de 18 anos;

Critérios de Exclusão

- Diagnóstico confirmado de outra (1) neoplasia prévia ao câncer de mama; (2) distúrbio músculo-esquelético; (3) doença respiratória; (4) hipertensão arterial não controlada ou (5) fatores que limitem a execução de qualquer uma das avaliações e/ou treinamento do estudo.
- Ter realizado tratamento quimioterápico ou radioterapia prévia ao diagnóstico de câncer de mama;

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado do Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos. Os participantes foram esclarecidos sobre a importância e os procedimentos da pesquisa e, posteriormente, confirmaram sua participação no estudo por meio da assinatura do termo de consentimento escrito.

Procedimentos e coleta de dados.

Na sequência, os indivíduos foram encaminhados via ambulatório médico de oncologia e passarão por avaliação pré e pós HIT de acordo com a Figura 1.

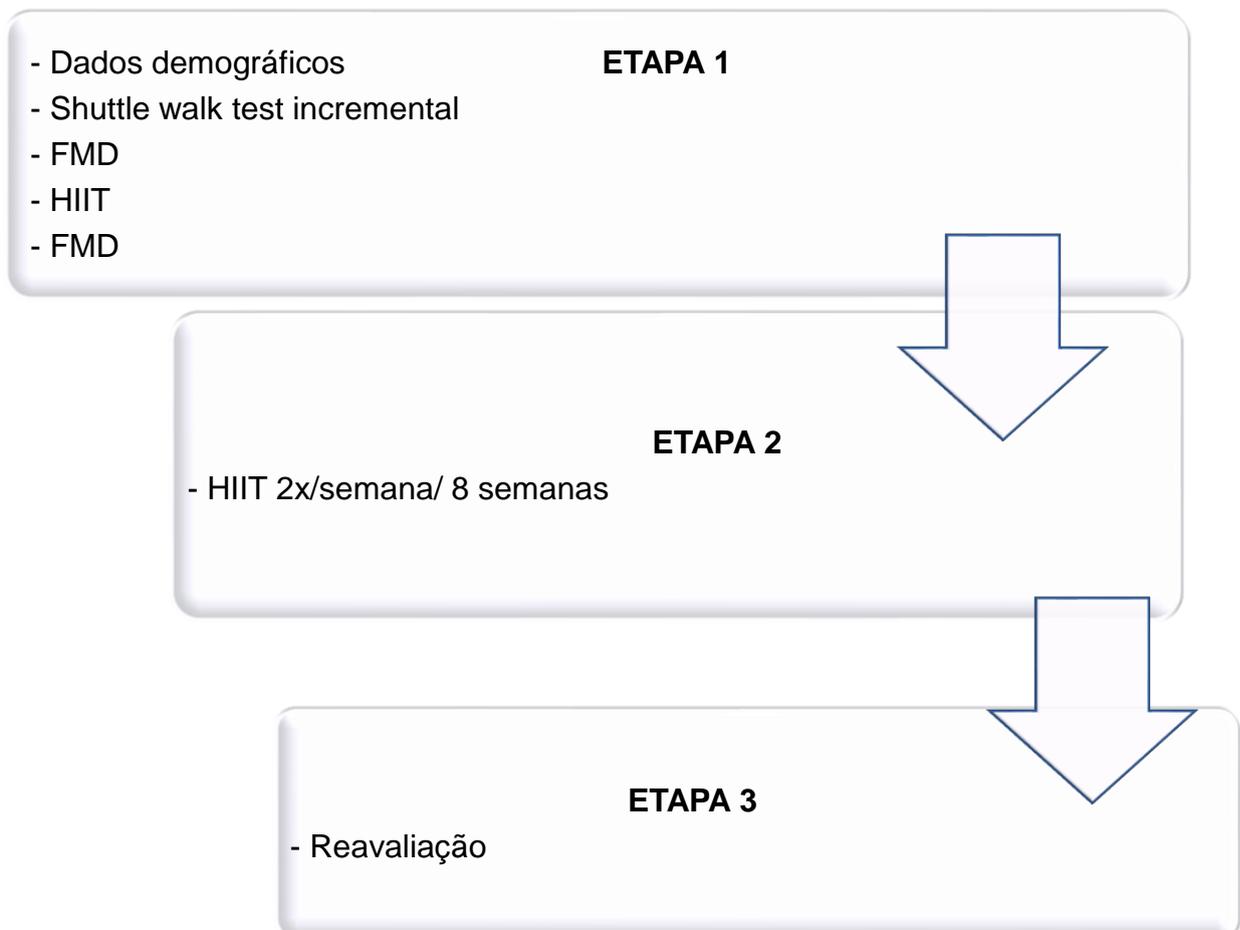


Figura 1. Avaliações e coleta de dados.

Shuttle Walk Test Incremental (SWTI)

Foi realizada a avaliação da capacidade funcional dos participantes por meio da aplicação do *Shuttle Walk Test*. O SWTI foi realizado conforme descrição

original ²¹. Utilizamos um corredor de 10m, onde uma distância de 9m é demarcada por dois cones inseridos a 0,5m de cada extremidade. O paciente deve ir e vir nesse trajeto pré-determinado de acordo com o ritmo imposto por estímulos sonoros previamente gravados em um CD.

Durante o teste, a cada minuto, fizemos monitorização da FC e SpO₂ utilizando-se um oxímetro portátil (Ohmeda-Biox 3700®). Além de FC e SpO₂, as variáveis PA e sensação de dispneia ou cansaço (escala de Borg) foram registradas antes e após o teste. O SWTI será interrompido pelo examinador quando o paciente não atingir o cone da extremidade no momento do estímulo sonoro, ou seja, quando estiver distante do cone 0,5m (paciente incapaz de manter o ritmo do teste) ou quando o paciente referir qualquer desconforto (mal-estar, tontura, náuseas, dispneia importante, fadiga extrema ou precordialgia).

Dilatação Mediada por fluxo

A função endotelial foi avaliada conforme a porcentagem de dilatação da artéria mediada pelo fluxo (FMD). A aferição da FMD da artéria braquial foi realizada de acordo com as diretrizes previamente resumidas ^{8,23}. A mudança no diâmetro da artéria braquial será mensurada através da ultrassonografia vascular com Doppler colorido (GE Vividi Ultrassom portátil), antes e após a hiperemia reativa que será provocada pela insuflação de um manguito de pressão.

Um transdutor de ultrassom de matriz linear de alta resolução (> 10MHz) será utilizado para a imagem longitudinal da artéria braquial em repouso. Um manguito de pressão arterial (PA) será insuflado por pressão supra sistólica por 5

minutos no antebraço. Depois que o manguito é liberado, a artéria se dilata em resposta à liberação de ON mediada por estresse de cisalhamento e a dilatação máxima ocorre tipicamente entre 45 e 120 segundos ²⁴.

Previamente, na avaliação da artéria braquial o indivíduo foi posicionado em decúbito dorsal, com o braço dominante estendido lateralmente (90°). Aproximadamente três centímetros acima da fossa cubital foram identificados através da ultrassonografia com Doppler a imagem da artéria braquial. Após visualização linear do vaso, foi realizado congelamento da tela para obtenção das medidas do calibre arterial. Uma média de três medidas foram obtidas e realizadas na linha de base durante pelo menos 1 minuto. Na sequência, um manguito de pressão foi posicionado distalmente à localização da artéria braquial. O manguito foi insuflado a uma pressão de 200-250 mmHg por 5 minutos e após este período desinsuflamos lentamente. Então, foram realizadas novas medidas do calibre do vaso (média de três medidas) durante aproximadamente 3 minutos, foram coletados sinais vitais (frequência cardíaca e pressão arterial) antes e depois do ultrassom e exercício, sendo que, no pós-exercício houve repouso de aproximadamente 30 minutos para nova aferição.

É importante salientar que todo o processo foi realizado de acordo com às diretrizes, logo todos os exames foram realizados sempre por um mesmo profissional, com objetivo de redução de variabilidade entre as avaliações e aumento da reprodutibilidade. Para garantir boa qualidade da coleta e resultados fidedignos, os participantes foram orientados quanto a não ingestão de alguns alimentos, cafeína, consumo de álcool, e/ou uso de drogas, não privação de sono

e não realização de exercício físico pré-teste. Já que são fatores importantes que podem interferir na resposta endotelial ²⁶.

O valor da FMD será obtido por meio da seguinte fórmula: $FMD (\%) = [(D2 - D1) / D1] \times 100$, onde D1 = diâmetro basal e D2 = diâmetro pós-oclusão. Os valores de FMD maiores que 10% foram considerados normais ²⁷.

Exercício Intervalado de Alta Intensidade

Exercício foi supervisionado realizado em esteira ergométrica (*Athletic Extreme*), com duração de 24 min (5 min de aquecimento, 14 minutos de IAI e 5 min de desaquecimento/relaxamento). O protocolo HIIT totalizou 14 minutos e foi composto por: 10 X *sprint* de 30 segundos separado por 60 segundos de pausa ativa com 4,0 km/h de velocidade. Após aquecimento (velocidade de 4,0 km/h sem inclinação ou aproximadamente 60% da FC máxima), os indivíduos realizaram as fases de *sprint* com a máxima velocidade e inclinação. Intensidade do exercício: atingir valores $\geq 85\%$ da FC máxima para a idade. Foi calculado a frequência cardíaca de recuperação (FC pico – FC repouso após 1 minuto) para avaliar prognóstico dos pacientes, sendo que o preditor de mortalidade pode ser um valor < 13 ²⁸.

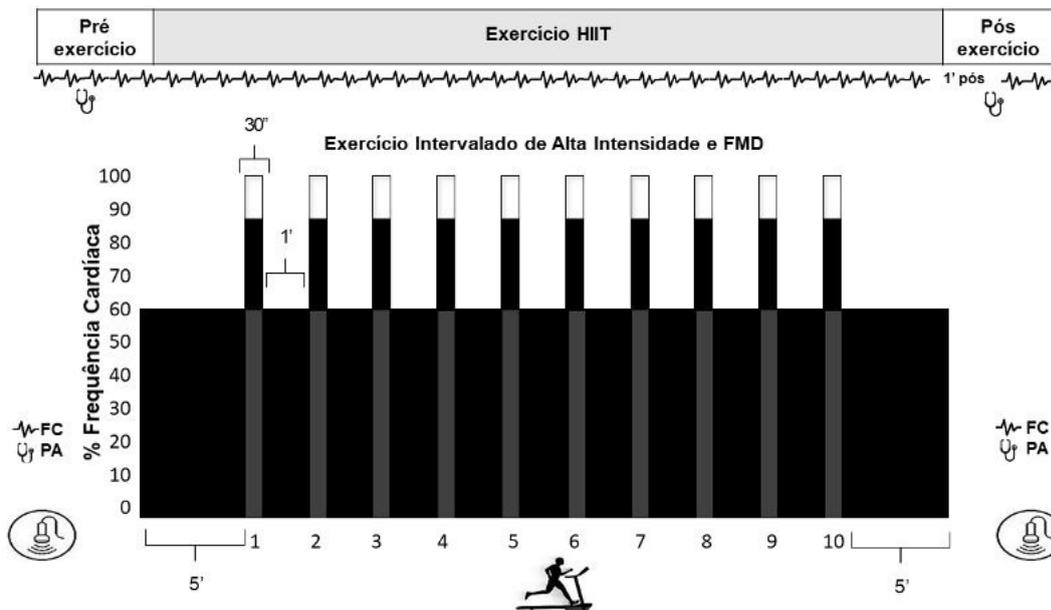


Figura 2: Esquema ilustrando o ensaio experimental, com o protocolo de HIIT. Legenda: HIIT: Intervalado de Alta Intensidade; FMD: Dilatação Mediada pelo Fluxo; FC: Frequência Cardíaca; PA: Pressão Arterial.

Orientação sobre a doença e Atividade física

Foi entregue um folder explicativo sobre o câncer de mama e a importância da realização de atividade física durante e após o tratamento antineoplásico.

As informações de exercícios foram sobre a realização de caminhadas quatro vezes por semana com duração de 40 minutos. Totalizando 150 minutos, como preconiza as diretrizes estabelecidas pela *American Cancer Society* e *American College of Sports Medicine (ACSM)* ¹¹.

Análise estatística

A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro Wilk. Os dados paramétricos foram expressos em média \pm desvio padrão ou frequências

absoluta e relativa (%), além de avaliar e comparar os efeitos do HIIT sobre o status e função endotelial em pacientes com câncer de mama.

Na análise descritiva as variáveis do estudo foram apresentadas no formato de tabelas. Para comparação de variáveis com distribuição normal foi utilizado o Teste t os não paramétricos em mediana e (IQ25-75%).

Para comparar os grupos independentes quanto aos dados demográficos e clínicos, foram utilizados o teste de Kruskal-Wallis para as variáveis numéricas e o teste do Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher para as variáveis categóricas.

Fluxograma do estudo

O fluxograma do estudo é baseado nas recomendações do *Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)*.

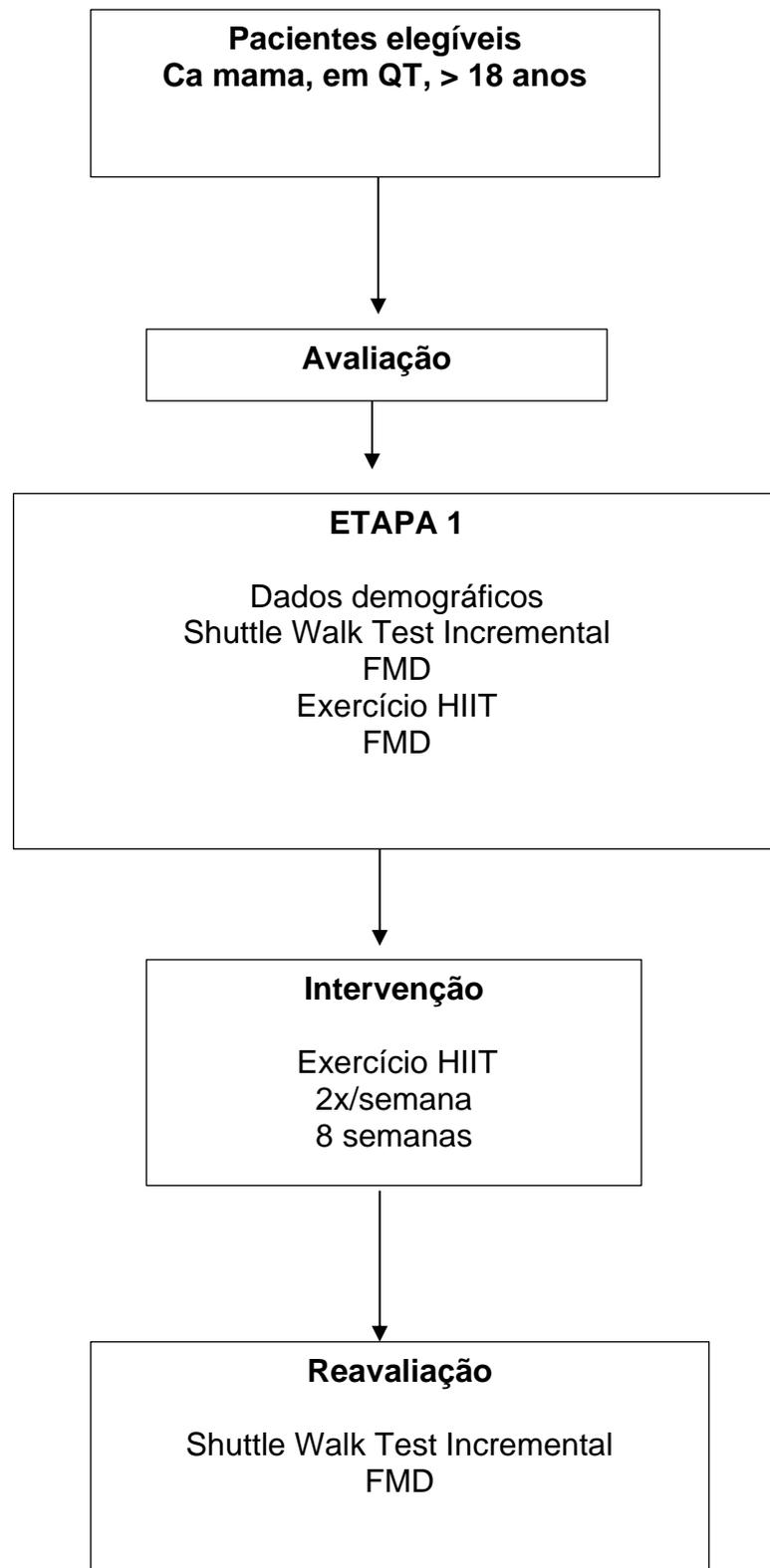


Figura 3: Fluxograma ilustrando as etapas do estudo.

Resultados

Os dados demográficos dos pacientes estão representados na tabela 1.

Tabela 1: Características sociodemográficas da amostra estudada.

Variáveis	(N=10)
Antropométricas	Média ±DP
Idade (anos)	57,08±10,36
Peso (kg)	72,25±13,86
Altura (cm)	158,31±6,69
IMC (kg/m ²)	27,83±4,88
Atividades	N (%)
Do lar	7 (38,30%)
Outras funções	3 (61,70%)
Membro Dominante	N (%)
Superior Direito	8 (95,75%)
Superior Esquerdo	2 (4,25%)
Quimioterápico	
Antraciclina	10 (100%)
Ciclos de Quimioterapia	
Numéros de Ciclos	4 (100%)

Legenda: IMC: Índice de massa corpórea; Kg: quilogramas; cm: centímetros; m²: metros quadrados; %: porcentagem.

Tabela 2: Perfil da dilatação mediada por fluxo (FMD) aguda e crônica pré e pós HIIT.

Variáveis	Agudo		Crônico		p
	Antes	Pós	Antes	Pos	
Diâmetro Basal (mm)	5,55±1,90	6,06±0,90	5,94±0,94	8,4±2,58	*
Pico do diâmetro (mm)	6,68±0,71	7,46±2,03	8,2 ±0,29	12,11±2,91	*
FMD (%)	8,78±6,19	10,94±0,19	14,22±12,89	18,73±10,21	*

Dados expressos em valor absoluto, média ± desvio padrão e mediana intervalo interquartil 25-75%. p < 0,005. Legenda: FMD = Dilatação mediada pelo fluxo;

Tabela 3 - Características do pico do Shuttle Walk Test Incremental.

Variáveis	Pré	Pós
	n = 10 ♀	n = 10 ♀
Distância percorrida, m	304 ± 107	605 ± 63,6
FCMax, bpm	113 ± 2,5	144 ± 12
FC Rec 1 min	25	38
SpO ₂ , %	96 ± 3	96 ± 4
PAS, mmHg	150 ± 17	160 ± 2
PAD, mmHg	80 ± 7	80 ± 7
BORG, D	2 (1 – 3)	2 (1 – 3)
BORG, MMII	1 (0 – 3)	1 (0 – 3)

Dados expressos em valor absoluto, média ± desvio padrão e mediana intervalo interquartil 25-75%. Legenda: FCMax= Frequência Cardíaca máxima; FCRec: frequência cardíaca de recuperação em 1 minuto; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; PAS: pressão arterial sistólica;

PAD: pressão arterial diastólica; BORG D: escala de percepção de esforço na dispnéia; BORG MMI: escala de percepção de esforço em membros inferiores.

Discussão

Uma intervenção supervisionada de 8 semanas de treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) resultou em melhorias significativas no baFMD (fluxo mediado pelo braço do diâmetro braquial) em pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia. Este é o primeiro estudo, até onde temos conhecimento, a demonstrar uma melhora significativa na função endotelial vascular com HIIT em uma amostra diversa de pacientes com câncer de mama em tratamento.

Apesar de ser um estudo piloto, nossos achados são promissores, considerando que a função endotelial vascular melhorou significativamente em 4,3% em pacientes com câncer de mama em um período relativamente curto de 8 semanas durante a quimioterapia. Embora não podemos afirmar, é plausível que o estresse oxidativo induzido por antraciclinas possam ter sido reduzidos com os efeitos positivos do HIIT. Além disso, um aumento de 1% na FMD está associado a uma redução de 8% a 13% em eventos cardiovasculares futuros. Essas melhorias na função endotelial vascular e na capacidade de exercício observadas após o HIIT, podem contribuir para melhores resultados clínicos em pacientes com câncer²⁹.

Nossos resultados estão alinhados com os de Jones et al. (2013), que relataram que uma intervenção de exercício aeróbico de 12 semanas, com ciclismo ergométrico de 30 a 45 minutos por sessão e intensidade progressivamente aumentada de 60% a 100% do VO₂max, aumentou o baFMD em 0,7% em 20 pacientes com câncer de mama em neoadjuvância submetidas a 12 semanas de quimioterapia com base em antraciclinas. É possível que nosso estudo tenha resultado em um aumento maior no baFMD devido à natureza intervalada da prescrição de exercícios, à duração da exposição à quimioterapia.

Foram estudados em populações não oncológicas. Park et al. (2017) relataram uma diminuição do espessamento do endotélio em mulheres idosas obesas (com idade entre 65 e 77 anos) sem histórico de câncer de mama após 6 meses de exercícios aeróbicos e de resistência (40-50 minutos de caminhada, 20-30 minutos de exercícios com banda de resistência; 5 dias por semana). Da mesma forma, Byrkjeland et al. (2016) constataram que 12 meses de exercícios de resistência e aeróbicos (150 minutos por semana) resultaram em uma diminuição significativa baFMD em pacientes com diabetes tipo 2 e doença arterial coronariana. Vale ressaltar que a duração desses dois estudos sugere que um período mínimo de 6 a 12 meses de exercícios pode ser necessário para obter um efeito positivo.

As principais forças deste estudo incluem o foco em uma única quimioterapia cardiotoxicidade, com uma intervenção de exercícios de menor volume. Embora este estudo forneça as primeiras evidências de uma abordagem de exercício inovadora visando a função endotelial vascular em pacientes com câncer de mama submetidos à quimioterapia, reconhecemos as limitações do nosso desenho de estudo. Neste ensaio piloto, não tínhamos poder estatístico adequado para detectar melhorias estatisticamente significativas em todas as nossas medidas de resultado. Não incluímos um grupo de exercício não-HIIT (ou seja, exercício contínuo moderado) em nosso desenho de estudo porque este estudo foi projetado para avaliar a viabilidade do HIIT, considerando os efeitos potentes do HIIT na função vascular. Estudos futuros são necessários para comparar os efeitos do HIIT com outras formas de exercício, a fim de determinar se o HIIT induz um impacto maior na função vascular em pacientes com câncer de mama. Embora a regulação da via do óxido nítrico devido ao aumento da taxa de cisalhamento possa ser um mecanismo potencial, a taxa de cisalhamento em nosso estudo não foi significativamente alterada, o que sugere que há outros mecanismos que melhoram o baFMD encontrados em nosso estudo.

Conclusão

Em resumo, os resultados do presente estudo demonstram que o HIIT melhora o baFMD em pacientes com câncer de mama submetidos à quimioterapia. Essa descoberta ressalta o valor do HIIT como uma forma de melhorar a função endotelial vascular em pacientes com câncer de mama submetidos à quimioterapia e fornece evidências para apoiar a adoção do exercício durante a quimioterapia. Estudos futuros são necessários para elucidar os mecanismos da função endotelial vascular relacionada às antraciclinas e para identificar intervenções de exercício eficazes para proteger o endotélio contra a toxicidade relacionada às antraciclinas.

Referências

1. INCA – Instituto nacional do Cancer José Alencar Gomes da Silva. Mama. Disponível em http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home+/mama/cancer_mama. Acesso em 16/08/2018.
2. Anastasiadi Z., Lianos G.D., Ignatiadou E., Harissis H.V., Mitsis M. Breast cancer in young women: An overview. *Updates Surg.* 2017; 69:313–317.
3. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66:271-89.
4. Cornette T, Vincent F, Mandigout S, et al. Effects of home-based exercise training on VO₂ in breast cancer patients under adjuvant or neoadjuvant chemotherapy (SAPA): a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med* 2016;52:223-32
5. Dieli-Conwright CM et al. Effects of aerobic and resistance exercise on metabolic syndrome, sarcopenic obesity, and circulating biomarkers in overweight or obese survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *J. Clin. Oncol* 2018; 36: 875–883.
6. Tranchita E, Murri A, Grazioli E, Cerulli C, Emerenziani GP, Ceci R, Caporossi D, Dimauro I, Parisi A. The Beneficial Role of Physical Exercise on Anthracyclines Induced Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients. *Cancers (Basel)*. 2022 May 3;14(9):2288. doi: 10.3390/cancers14092288. PMID: 35565417; PMCID: PMC9104319.
7. Schmitt J, Lindner N, Reuss-Borst M, Holmberg HC, Sperlich B. A 3 week multimodal intervention involving high-intensity interval training in female cancer survivors: a randomized controlled trial. *Physiol Rep.* 2016.
8. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2002;39(2):257–65.
9. Doshi SN, Naka KK, Payne N, Jones CJH, Ashton M, Lewis MJ, et al. Flow-mediated dilatation following wrist and upper arm occlusion in humans: the

contribution of nitric oxide. *Clin Sci* [Internet]. 2001;101(6):629. Available from: <http://cs.portlandpress.com/cs/101/cs1010629.htm>

10. Green DJ, Dawson EA, Groenewoud HMM, Jones H, Thijssen DHJ. Is flow-mediated dilation nitric oxide mediated? A meta-analysis. *Hypertension*. 2014;63(2):376–82.
11. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc*. 2010; 42:1409-1426.
12. Scott JM, Iyengar NM, Nilsen TS, et al. Feasibility, safety, and efficacy of aerobic training in pretreated patients with metastatic breast cancer: A randomized controlled trial. *Cancer* 2018; 124:2552-60.
13. Pisu M, Demark-Wahnefried W, Kenzik KM, et al. A dance intervention for cancer survivors and their partners (RHYTHM). *J Cancer Surviv*. 2017;11(3):350–359.
14. Schmidt ME, Wiskemann J, Armbrust P, et al. Effects of resistance exercise on fatigue and quality of life in breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: A randomized controlled trial. *Int J Cancer* 2015; 137:471-80.
15. Courneya KS1, Segal RJ, McKenzie DC, et al. Effects of exercise during adjuvant chemotherapy on breast cancer outcomes. *Med Sci Sports Exerc* 2014;46:1744-51.
16. Karlsen T, Aamot IL, Haykowsky M, Rognmo O. High intensity interval training for maximizing health outcomes. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;60(1):67–77.
17. Schmitt J, Lindner N, Reuss-Borst M, Holmberg HC, Sperlich B. A 3 week multimodal intervention involving high-intensity interval training in female cancer survivors: a randomized controlled trial. *Physiol Rep*. 2016.
18. Tjonna AE, Lee SJ, Rognmo O, Stolen TO, Bye A, Haram PM, Loennechen JP, Al-Share QY, Skogvoll E, Slordahl SA, Kemi OJ, Najjar SM, Wisloff U. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation*. 2008;118(4):346–354.

19. Jaureguizar KV, Vicente-Campos D, Bautista LR, de la Pena CH, Gomez MJ, Rueda MJ, Fernandez Mahillo I. Effect of high-intensity interval versus continuous exercise training on functional capacity and quality of life in patients with coronary artery disease: a randomized clinical trial. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2016;36(2):96–105.
20. Thum JS, Parsons G, Whittle T, Astorino TA. High-intensity interval training elicits higher enjoyment than moderate intensity continuous exercise. *PLoS ONE*. 2017;12(1):e0166299.
21. Singh SJ, Morgan MDL, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax*. 1992;47(12):1019–24.
22. Nunes AF, Bezerra CO, Custódio JDS, Friedrich CF, Oliveira IS, Lunardi AC. Clinimetric Properties of the Brief Fatigue Inventory Applied to Oncological Patients Hospitalized for Chemotherapy. *J Pain Symptom Manage*. 2019 Feb;57(2):297-303.
23. Anderson TJ, Phillips SA. Assessment and prognosis of peripheral artery measures of vascular function. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2015;57(5):497–509.
24. Thijssen DHJ, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Hear Circ Physiol*. 2011;300(78):2–12.
25. Pyke KE, Tschakovsky ME. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. *J Physiol*. 2005; 2:357–69.
26. Greyling A, van Mil ACCM, Zock PL, Green DJ, Ghiadoni L, Thijssen DH. Adherence to guidelines strongly improves reproducibility of brachial artery flow-mediated dilation. *Atherosclerosis* [Internet]. 2016; 248:196–202. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.011>
27. Quyyumi AA. Prognostic value of endothelial function. *Am J Cardiol*. 2003;91(12 SUPPL. 1):19–24.

28. Sydó, Nora ST, Carta KAG, Hussain N, Farooq S, Murphy, Joseph G, Merkely Béla, Lopez-Jimenez Francisco AT. Prognostic Performance of Heart Rate Recovery on an Exercise Test in a Primary Prevention Population. *J Am Hear Assoc.* 2018; 7:1–9.
29. Beaudry RI, Liang Y, Boyton ST, Tucker WJ, Brothers RM, Daniel KM, Rao R, Haykowsky MJ. Meta-analysis of Exercise Training on Vascular Endothelial Function in Cancer Survivors. *Integr Cancer Ther.* 2018 Jun;17(2):192-199. doi: 10.1177/1534735418756193. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29390904; PMCID: PMC6041934.

ANEXOS 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A senhora está sendo convidada a participar como participante de pesquisa:

Efeitos dos treinamentos físico contínuo e intervalado através da intensidade do Shuttle Walk Test incremental, na capacidade funcional e na qualidade de vida em mulheres com neoplasia maligna de mama durante o tratamento de quimioterapia.

O objetivo desta pesquisa é avaliar como está sua qualidade de vida e sua capacidade de fazer as atividades de casa ou no trabalho enquanto está em tratamento quimioterápico e poder ajudá-las através dos exercícios promover o bem-estar geral reduzindo os efeitos colaterais do tratamento oncológico. Inicialmente a avaliação acontecerá em dois dias. No primeiro dia a senhora como participante de pesquisa irá realizar uma avaliação global que inclui medir altura e peso, em seguida vamos fazer dois testes: o primeiro teste será para ver quantas repetições irá conseguir realizar na perna e braço, o segundo teste a senhora como participante de pesquisa irá guardar latas de condimentos em uma prateleira. Nenhuma destas atividades serão feitas de forma invasiva e não geram dor. No segundo dia de avaliação será realizado um teste de caminhada que será orientado e acompanhado pela fisioterapeuta, onde vamos monitorizar sua frequência cardíaca através de um relógio (Polar F4M BLK, Finlândia), verificaremos também a sua oxigenação e o esforço através de uma escala chamada Borg modificada. Nenhum destes sinais será feito de forma invasiva e não geram dor. Neste mesmo dia a senhora como participante de pesquisa irá responder 03 (três) questionários sobre qualidade de vida, a fisioterapeuta auxiliará no preenchimento.

Assinatura da pesquisadora (Grasiani Breggue Pires)

Assinatura da participante

Após as avaliações serem concluídas vamos agendar os dias de atendimentos para que a senhora como participante de pesquisa possa realizar

os exercícios 02 (duas) vezes por semana sob supervisão de um fisioterapeuta, após 08 (oito) semanas de atendimentos iremos reavaliar novamente.

Todos os testes, materiais e equipamentos serão higienizados com álcool gel 70% entre uma paciente e outra. Além do uso de máscara, avental e luvas descartáveis. Os horários de agendamento serão realizados para que não haja aglomeração entre as pacientes, com intervalo de atendimento de trinta (30) minutos, para que seja higienizado o ambiente. Será distribuído máscara descartáveis para as pacientes possam trocar durante o atendimento. Todos os cuidados serão tomados de acordo com as recomendações do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde. As despesas referentes ao transporte para realização desta pesquisa serão custeadas pela pesquisadora.

As participantes de pesquisa que aceitarem participar do estudo devem ser maiores de 18 anos, com diagnóstico de câncer de mama, que irão realizar tratamento no próprio Centro de Referência da Saúde da mulher.

Os riscos do presente estudo são mínimos. Durante a realização dos exercícios a senhora poderá sentir, cansaço e/ou dor muscular. A participante da pesquisa estará sempre acompanhada por profissionais da saúde capacitados para atendê-la a qualquer momento e terá os contatos (telefones e e-mails) para qualquer dúvida.

Os benefícios deste estudo se resumem em contribuir para termos um protocolo de exercícios eficaz para que mais pacientes em tratamento de câncer de mama com quimioterapia possam se beneficiar de uma melhor qualidade de vida e um melhor enfrentamento do tratamento quimioterápico, sem ter prejuízos na sua capacidade funcional. Além de contribuir para a comunidade científica, ajudando a criar um protocolo de exercícios eficaz.

Assinatura da pesquisadora (Grasiani Breggue Pires)

Assinatura da participante

Você como participante da pesquisa é livre para recusar-se a participar do estudo, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade.

As pesquisadoras irão tratar a sua identidade e seus dados em sigilo e de forma confidencial. Os resultados da pesquisa permanecerão em sigilo até publicação. Você não será identificada em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Você será previamente esclarecida sobre os procedimentos que serão realizados na pesquisa. Terá garantia de que receberá respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida quanto aos procedimentos, riscos, benefícios e outros aspectos relacionados à pesquisa. Ressarcimento: Não serão ressarcidas despesas decorrentes da participação no estudo, como por exemplo despesas com eventuais deslocamentos.

O presente estudo será desenvolvido no Hospital Perola Byington e passará pelo Comitê de Ética do mesmo localizado no endereço: Avenida Brigadeiro Luís Antônio, 638, 2º andar – Bela Vista /São Paulo. CEP: 01317-000, telefone: (11) 32488087.

Contatos das pesquisadoras para qualquer esclarecimento da pesquisa, dúvidas ou queixas: Grasiani Breggue Pires - (11) 931467373 / E-mail: gbreggue@gmail.com Profª Dra. Luciana Maria Malosá Sampaio - (11) 99600-2075 /E-mail: lucianamalosa@gmail.com

Assinatura da pesquisadora (Grasiani Breggue Pires)

Assinatura da participante

Consentimento Pós-Informação:

Eu, _____ RG: _____
_____ CPF: _____ fui informado(a) dos objetivos e procedimentos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações se assim o desejar. Fui certificado(a) de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer

momento, sem que isto leve a qualquer penalidade. Declaro que recebi uma cópia deste termo e me foi dada oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas. Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar desta pesquisa e autorizo a divulgação dos dados obtidos por meio deste estudo para publicação científica.

São Paulo, _____ de _____ 2022.

Assinatura _____ do _____ participante _____ de
pesquisa: _____

Eu, _____ (Pesquisador do
responsável desta pesquisa), certifico que:

- a) Considerando que a ética em pesquisa implica o respeito pela dignidade humana e a proteção devida aos participantes das pesquisas científicas envolvendo seres humanos;
- b) Este estudo tem mérito científico e a equipe de profissionais devidamente citados neste termo é treinada, capacitada e competente para executar os procedimentos descritos neste termo;
- c) A resolução CNS nº 466/12 dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais, cujo procedimentos metodológicos envolvam a utilização de dados diretamente obtidos com os participantes

(GRASIANI BREGGUE PIRES)

Assinatura do Pesquisador Responsável

ANEXO 2- Questionário EORTC QLQ- C30

EORTC QLQ-C30 (versão 3.0.)

Nós estamos interessados em alguns dados sobre você e sua saúde. Responda, por favor, a todas as perguntas fazendo um círculo no número que melhor se aplica a você. Não há respostas certas ou erradas. As informações que você fornecer permanecerão estritamente confidenciais.

Por favor, preencha suas iniciais:

Sua data de nascimento (dia, mês,ano):

Data de hoje (dia, mês,ano): 31

	Não	Pouco	Modera- damente	Muito
1. Você tem alguma dificuldade quando faz grandes esforços, por exemplo carregar uma bolsa de compras pesada ou uma mala?	1	2	3	4
2. Você tem alguma dificuldade quando faz uma <u>longa</u> caminhada?	1	2	3	4
3. Você tem alguma dificuldade quando faz uma <u>curta</u> caminhada fora de casa?	1	2	3	4
4. Você tem que ficar numa cama ou na cadeira durante o dia?	1	2	3	4
5. Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?	1	2	3	4

Durante a última semana:	Não	Pouco	Modera- damente	Muito
6. Tem sido difícil trabalhar ou realizar suas atividades diárias?	1	2	3	4
7. Tem sido difícil praticar seu hobby ou participar de atividades de lazer?	1	2	3	4
8. Você teve falta de ar?	1	2	3	4
9. Você tem tido dor?	1	2	3	4
10. Você precisou repousar?	1	2	3	4
11. Você tem tido problemas para dormir?	1	2	3	4
12. Você tem se sentido fraco/a?	1	2	3	4
13. Você tem tido falta de apetite?	1	2	3	4
14. Você tem se sentido enjoado/a?	1	2	3	4
15. Você tem vomitado?	1	2	3	4
16. Você tem tido prisão de ventre?	1	2	3	4

ANEXO 3- Questionário FACT-B

<u>BEM-ESTAR FÍSICO</u>		Nem um pouco	Um pouco	Mai s ou menos	Muito	Muitís-simo
GP1	Estou sem energia	0	1	2	3	4
GP2	Fico enjoado/a	0	1	2	3	4
GP3	Por causa do meu estado físico, tenho dificuldade em atender às necessidades da minha família 0	0	1	2	3	4
GP4	Tenho dores	0	1	2	3	4
GP5	Sinto-me incomodado/a pelos efeitos secundários do tratamento	0	1	2	3	4
GP6	Sinto-me doente	0	1	2	3	4
GP7	Sinto-me forçado/a a passar tempo deitado/a	0	1	2	3	4

<u>BEM-ESTAR SOCIAL/FAMILIAR</u>		Nem um pouco	Um pouco	Mai s ou menos	Muito	Muitís-simo
GS1	Sinto que tenho uma boa relação com os meus amigos	0	1	2	3	4
GS2	Recebo apoio emocional da minha família	0	1	2	3	4
GS3	Recebo apoio dos meus amigos	0	1	2	3	4
GS4	A minha família aceita a minha doença	0	1	2	3	4
GS5	Estou satisfeito/a com a maneira como a minha família fala sobre a minha doença	0	1	2	3	4
GS6	Sinto-me próximo/a do/a meu/minha parceiro/a (ou da pessoa que me dá maior apoio)	0	1	2	3	4

Q1
 GS7

Independentemente do seu nível atual de atividade sexual, por favor responda à pergunta a seguir. Se preferir não responder, assinale o quadrículo e passe para a próxima secção.

Estou satisfeito/a com a minha vida sexual

0 1 2 3 4

Faça um círculo ou marque um número por linha para indicar a sua resposta no que se refere aos últimos 7 dias.

BEM-ESTAR EMOCIONAL

Nem um pouco Um pouco Mais ou menos Muito Múltis-simo

	Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Múltis-simo
GE1 Sinto-me triste 0	0	1	2	3	4
GE2 Estou satisfeito/a com a maneira como enfrento a minha doença 0	0	1	2	3	4
GE3 Estou perdendo a esperança na luta contra a minha doença 0	0	1	2	3	4
GE4 Sinto-me nervoso/a 0	0	1	2	3	4
GE5 Estou preocupado/a com a ideia de morrer 0	0	1	2	3	4

GE6

Estou preocupado/a que o meu estado venha a piorar
.....
0 1 2 3 4

BEM-ESTAR FUNCIONAL

Nem um pouco Um pouco Mais ou menos Muito Múltiplo

GF1	Sou capaz de trabalhar (inclusive em casa) 0	0	1	2	3	4
GF2	Sinto-me realizado/a com o meu trabalho (inclusive em casa) 0	0	1	2	3	4
GF3	Sou capaz de sentir prazer em viver 0	0	1	2	3	4
GF4	Aceito a minha doença 0	0	1	2	3	4
GF5	Durmo bem 0	0	1	2	3	4
GF6	Gosto das coisas que normalmente faço para me divertir 0	0	1	2	3	4
GF7	Estou satisfeito/a com a qualidade da minha vida neste momento	0	1	2	3	4

