



EXERCÍCIO FÍSICO COMO PREVENÇÃO DA CARDIOTOXICIDADE: UMA REVISÃO DE ESCOPO

Amanda Souza Kreischer Cunha ¹, Natália Alves Pereira Pitanga ¹, Natália Correia da Silva Ramos ¹, Frederico de Oliveira Meirelles ², Beatriz Robert Moreira ³

¹ Instituto Nacional de Cardiologia - INC, Rio de Janeiro, RJ, Brasil; ² Universidade Estácio de Sá, Rio de Janeiro, RJ, Brasil; ³ Hospital Pró Cardíaco, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

RESUMO

INTRODUÇÃO: O tratamento oncológico abrange o uso de medicamentos que podem levar à toxicidade cardíaca em indivíduos com doença cardiovascular prévia ou que possuam seus fatores de risco. O exercício físico tem sido aliado na prevenção e tratamento de doenças. No contexto da cardiotoxicidade, parece possuir relevância terapêutica para controle dos fatores de risco cardiovasculares, melhora da capacidade funcional e qualidade de vida. Este estudo busca investigar se o exercício acrescenta benefício e qual sua implicância na redução do risco de cardiotoxicidade em pacientes oncológicos.

MÉTODO: Esta revisão seguiu recomendações por Preferred Reporting Items for Scoping Reviews. Utilizou-se Descritores em Ciências da Saúde e Medical Subject Headings somados ao operador booleano AND e OR. As buscas foram iniciadas nas seguintes bases de dados: PEDro, PubMed e ScienceDirect, utilizando as palavras-chaves em inglês “exercise”, “cardiotoxicity”, “heart failure”.

RESULTADOS: Foram encontrados 107 artigos, quando aplicados os critérios de inclusão e exclusão restaram um total de 6 artigos incluídos no estudo.

CONCLUSÃO: O exercício parece ser um forte aliado na cardioproteção, através de inúmeras adaptações fisiológicas que sugerem melhorar a função cardiovascular nos pacientes oncológicos. Porém, ainda não está claro o real benefício de um programa de exercício, devido à falta de padronização de protocolos, número de amostra pequeno, mostrando que são necessários mais estudos.

Palavras-chave: Exercício, Cardiotoxicidade, Insuficiência cardíaca

ABSTRACT

INTRODUCTION: Oncology treatment involves the use of medications that may lead to cardiac toxicity in individuals with pre-existing cardiovascular disease or associated risk factors. Physical exercise has been a key ally in the prevention and treatment of diseases. In the context of cardiotoxicity, it appears to have therapeutic relevance for controlling cardiovascular risk factors, improving functional capacity, and enhancing quality of life. This study aims to investigate whether exercise adds benefits and its implications for reducing the risk of cardiotoxicity in oncology patients.

METHODS: This review followed the recommendations of the Preferred Reporting Items for Scoping Reviews. Descriptors in Health Sciences and Medical Subject Headings were used, combined with the Boolean operators AND and OR. Searches were conducted in the following databases: PEDro, PubMed, and ScienceDirect, using the keywords in English: "exercise," "cardiotoxicity," and "heart failure."

RESULTS: A total of 107 articles were identified. After applying inclusion and exclusion criteria, a total of 6 articles were included in the study.

CONCLUSION: Exercise appears to be a strong ally in cardioprotection, through numerous physiological adaptations that suggest improvement in cardiovascular function in oncology patients. However, the actual benefit of an exercise program remains unclear due to the lack of standardized protocols and small sample sizes, highlighting the need for further studies.

Keywords: Exercise, Cardiotoxicity, Heart failure

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El tratamiento oncológico incluye el uso de medicamentos que pueden causar toxicidad cardíaca en individuos con enfermedad cardiovascular previa o con factores de riesgo asociados. El ejercicio físico ha demostrado ser un aliado en la prevención y el tratamiento de enfermedades. En el contexto de la cardiotoxicidad, parece tener relevancia terapéutica al controlar los factores de riesgo cardiovascular, mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida. Este estudio busca investigar si el ejercicio aporta beneficios adicionales y cuál es su impacto en la reducción del riesgo de cardiotoxicidad en pacientes oncológicos.

MÉTODO: Esta revisión siguió las recomendaciones de los Preferred Reporting Items for Scoping Reviews. Se utilizaron Descriptores en Ciencias de la Salud y *Medical Subject Headings*, combinados con los operadores booleanos *AND* y *OR*. Las búsquedas se realizaron en las siguientes bases de datos: PEDro, PubMed y ScienceDirect, utilizando las palabras clave en inglés "*exercise*", "*cardiotoxicity*" y "*heart failure*".

RESULTADOS: Se identificaron 107 artículos. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se incluyeron un total de 6 artículos en el estudio.

CONCLUSIÓN: El ejercicio parece ser un fuerte aliado en la cardioprotección, gracias a numerosas adaptaciones fisiológicas que sugieren una mejora en la función cardiovascular en pacientes oncológicos. Sin embargo, aún no está claro el beneficio real de un programa de ejercicio debido a la falta de estandarización de protocolos y al tamaño reducido de las muestras, lo que demuestra la necesidad de realizar más estudios.

Palabras clave: Ejercicio, Cardiotoxicidad, Insuficiencia cardíaca.

INTRODUÇÃO

Segundo o Instituto Nacional de Câncer do Brasil, os casos de câncer estão em crescimento em todo o mundo, sendo o de mama em mulheres o mais incidente. Para o Brasil, a estimativa para o triênio de 2023 a 2025 aponta que ocorrerão 73.610 novos casos de câncer de mama, correspondendo a um risco estimado de 66,54 casos novos a cada 100 mil mulheres (1).

O tratamento oncológico abrange uso de medicamentos que podem levar ao alto risco de toxicidade cardíaca, como: antraciclina e trastuzumabe, que são amplamente usados para tratamento de câncer de mama (2).

O diagnóstico de cardiotoxicidade dá-se pela confirmação de alteração cardiovascular nova, durante ou após o tratamento, seja de natureza clínica, com alterações em biomarcadores ou em exame de imagem cardiovascular, tendo sido excluídas outras etiologias (3).

A incidência da cardiotoxicidade por antraciclina é variável, pois depende da dose, porém é mais comum em indivíduos com doença cardiovascular (DCV) prévia ou que possua fatores de riscos. É essencial tratar e controlar esses fatores durante e após a terapia contra o câncer (4, 5).

A utilização de alguns fármacos pode auxiliar na cardioproteção de forma secundária, reduzindo risco a danos cardíacos. No entanto, introduzir a reabilitação cardiovascular com enfoque no exercício físico, tende a ser uma boa alternativa para mitigar os efeitos da cardiotoxicidade (6, 7).

O exercício físico tem se mostrado um importante aliado na busca por uma vida saudável, apresentando-se como um meio de prevenção ou tratamento de doenças (8). Uma de suas propostas terapêuticas é auxiliar no controle dos fatores de risco cardiovasculares, melhorando a capacidade funcional dos indivíduos, reduzindo fadiga e trazendo melhoria da qualidade de vida (9).

Em termos fisiológicos, o exercício físico, torna-se um aliado importante no processo preventivo dos efeitos deletérios à musculatura cardíaca, assim, é capaz de retardar o estresse oxidativo ao induzir aumento de agentes antioxidantes, estimula formação de tecido miocárdio por formação de cardiomiócitos e regulação de apoptose, aumenta a reserva cardiovascular e a função autonômica, diminui risco cardiometabólico, reduz risco de sarcopenia relacionada aos efeitos do tratamento antineoplásico, dentre outros (2, 10).

Neste contexto, o presente estudo tem como objetivo verificar se o exercício acrescenta benefício e qual sua implicância na redução do risco de cardiotoxicidade em pacientes oncológicos.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de escopo, baseada nas recomendações Preferred Reporting Items for Scoping Reviews (PRISMA-SCR), que possui o intuito de averiguar as produções científicas relevantes relacionadas aos efeitos do exercício em pacientes com risco de cardiotoxicidade.

Inicialmente a pesquisa foi elaborada a partir da estratégia PICOS (População; Intervenção; Comparação; Desfecho; Tipo de Estudo): Pacientes oncológicos que passaram pela intervenção de exercício aplicado pré ou durante a terapia antineoplásica com o objetivo de minimizar e/ou evitar os efeitos adversos da cardiotoxicidade.

Como localizadores dos termos de pesquisa, foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH), com seleção das seguintes palavras-chave: exercise, cardiotoxicity, heart failure, utilizando os operadores booleano AND e OR. A partir disso, foram iniciadas buscas nas seguintes bases de dados: PEDro, PubMed e ScienceDirect.

O processo de sistematização do estudo ocorreu na checagem e interseção dos descritores nas bases de informação e dois pesquisadores independentes prosseguiram com as buscas das evidências disponíveis. Na presença de possíveis discordâncias, um terceiro pesquisador foi consultado para resolução das divergências.

Critérios de inclusão

Artigos publicados até o período de abril de 2023, realizados em humanos acima de 18 anos, sem restrição de idioma e que abordassem o exercício físico como ferramenta de prevenção a lesões cardíacas frente ao tratamento oncológico por agentes antineoplásicos.

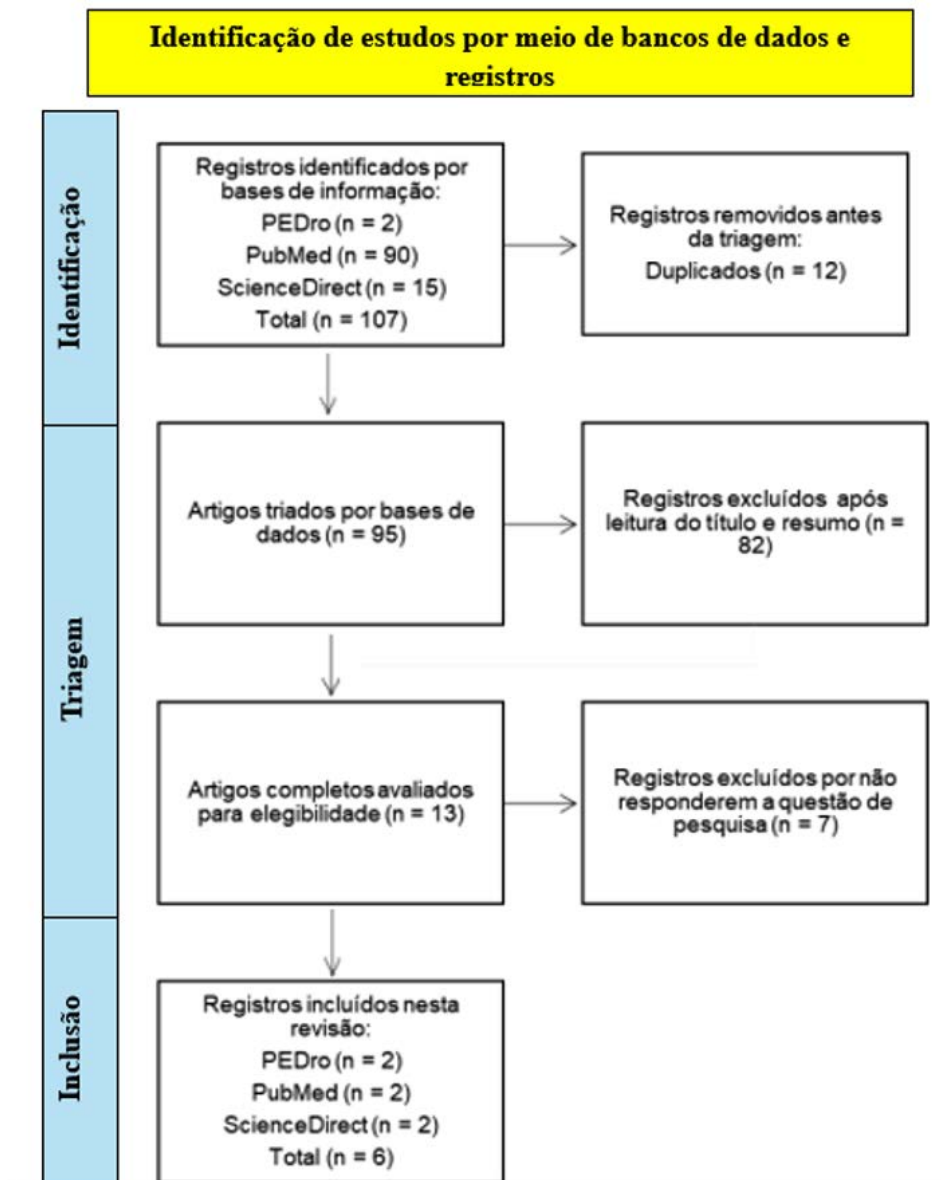
Critérios de exclusão

Publicações que não se enquadraram ao tema proposto e os que apresentaram duplicidade.

RESULTADOS

As pesquisas resultaram em um total de 107 artigos somando todas as bases de dados. Desses, 12 artigos foram excluídos por apresentarem duplicidade, restando um total de 95 artigos. Após leitura de título e resumo, foram excluídos 82 artigos por não estarem contemplando o tema abordado, restando 13 estudos para leitura integral, porém após essa análise, somente 6 artigos atingiram todos os critérios definidos. Detalhes de rastreamento dos estudos são descritos na Figura 1.

Figura 1 - PRISMA ScR.



Fonte: Autores do modelo.

Após avaliação e seleção dos artigos, foi realizada a extração de dados e organização destes, em tabela manual no programa Word, versão office 365 (Microsoft, São Paulo- SP, Brasil). Os resultados são apresentados a seguir no quadro 1, contendo descrição das características de cada estudo.

Identificação do estudo	Design / Objetivo	Perfil público / Tratamento antineoplásico	Critérios inclusão
Kirkham, et al. 2017 (2)	Ensaio clínico randomizado controlado que visa caracterizar alterações agudas nos marcadores circulantes e ecocardiográficos de cardiotoxicidade sob a função cardíaca após o 1º tratamento com doxorubicina e determinar se uma única sessão de exercício realizada 24 horas antes do tratamento, modifica a função cardíaca em mulheres com câncer de mama em estágio inicial.	24 mulheres. Câncer de mama. Terapia: Antraciclina (Doxorrubicina + Ciclofosfamida). 5 participantes fizeram 4 Ciclos de Paclitaxel antes do tratamento. OBS: Sem Trastuzumabe até a conclusão do estudo.	Acima de 18 anos. Estágio I – III.
Ma, 2018 (4)	Teste controlado aleatório que visa examinar efeitos do exercício aeróbico sobre a função cardíaca de pacientes com câncer de mama após tratamento com antraciclina.	70 mulheres. Câncer de mama pós-operatório. Terapia: 4 ciclos de quimioterapia com antraciclina.	Não informado no estudo.

Howden, et al. 2019 (11)	Estudo prospectivo, não randomizado e controlado que visa determinar se o programa de treinamento estruturado de exercícios atenuaria as reduções do VO2Máx e se a imagem cardíaca no exercício é uma forma de marcador mais sensível na injúria cardíaca do que o padrão atual de tratamento da FEVE em repouso.	28 mulheres. Câncer de mama. Terapia: Antraciclina individualizada iniciada após o 1º tratamento.	Câncer de mama em estágio inicial.
Hojan, et al. 2020 (12)	Estudo prospectivo, clínico, randomizado e controlado, paralelo de dois braços, que visa investigar o efeito do treinamento físico supervisionado de força e resistência na remodelação ventricular, marcadores plasmáticos, tolerância ao exercício em mulheres portadoras de câncer de mama com HER2+ submetidas à terapia com trastuzumabe.	68 mulheres. Câncer de mama com receptor HER2+. Trastuzumabe. Terapia: Trastuzumabe com dose de 8 mg/kg intravenosa (IV) durante 90 minutos (dose de ataque) + Dose de 6 mg/kg IV a cada 3 semanas (durante 30-90 minutos) por um ano de tratamento.	Mulheres com câncer de mama com receptor HER2+ confirmado por histologia (após quimio e radioterapia). Idade 18 - 75 anos. Função cardíaca e FEVE preservada (> 60%). Entre 3 e 6 meses de tratamento com trastuzumabe.

Peck, et al. 2022 (13)	Estudo coorte que visa avaliar as associações simultâneas entre auto-relato de atividade física, medidas de qualidade de vida e função cardíaca sistólica e diastólica durante o tratamento. E quantificar a associação entre o engajamento de atividade física durante o tratamento do câncer e aptidão cardiorrespiratória pós-tratamento.	88 mulheres, câncer de mama HER2+. Terapia: Sequencial com antraciclina e trastuzumabe.	Estágios I-III. Dados adequados de atividade física do estudo EMBRACE-MRI.
Kerrigan, et. al. 2023 (14)	Estudo randomizado e controlado que visa determinar se a participação em reabilitação cardíaca melhora a aptidão cardiorrespiratória em pacientes em tratamento com doxorubicina ou trastuzumabe que exibem marcadores de cardiotoxicidade subclínica.	29 mulheres. (28: Câncer de mama + 1: Leiomiossarcoma). Terapia: doxorubicina e/ou trastuzumabe.	Capacidade de praticar exercícios, idade > 18 anos. Um teste subclínico positivo definido como: uma queda relativa recente no SGL de $\geq 10\%$, ou um valor detectável de troponina cardíaca padrão de ≥ 40 ng/L.

VO2Máx: maior taxa de consumo de oxigênio durante exercício máximo; **FEVE:** fração de ejeção do ventrículo esquerdo; **HER2+:** receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano positivo; **SGL:** Strain Longitudinal Global.

Fonte: Autores do modelo.

Dentre os artigos selecionados, as publicações ocorreram no ano de 2017 (n=1)(2), 2018 (n=1)(4), 2019 (n=1)(11), 2020 (n=1)(12), 2022 (n=1)(13) e recentemente no ano de 2023 (n=1)(14), demonstrando um maior interesse por este assunto nos últimos 6 anos.

Nas amostras selecionadas por cada estudo, o sexo prevalente foi o feminino, sendo em sua maioria portadoras de câncer de mama, porém também apresenta uma portadora de leiomiossarcoma. O número de indivíduos selecionados variou entre n=24 e n=88.

O protocolo de tratamento antineoplásico foi distinto entre os estudos, devido ao perfil

diversificado de câncer a ser tratado. Isso explica a variedade de tratamentos, pois em cada um havia um perfil de câncer a ser tratado. Houve tratamento com doses de antraciclina, trastuzumabe, terapia sequencial com antraciclina e trastuzumabe, doxorubicina e/ou trastuzumabe, sendo todos fármacos com efeito cardiotóxico.

De acordo com os artigos selecionados, 2 apresentaram intervenção com exercícios combinados (aeróbicos e resistidos) (11, 12), 3 somente exercícios aeróbicos (2, 4, 14) e 1 com atividade física auto relatada (13), descrito na Figura 2.

Em um dos artigos que utilizaram exercício aeróbico, o protocolo utilizado incluiu 10 minutos de aquecimento, 30 minutos de caminhada vigorosa a 70% da frequência cardíaca (FC) prevista para a idade e 5 minutos de desaceleração, foi realizado em sessão única 24 horas antes do tratamento (2). O outro, seguiu o protocolo de aquecimento com alongamentos por 10 minutos, seguido de exercício na esteira com aumento da inclinação e velocidade por 40 minutos, este considerou o VO2Máx e frequência cardíaca máxima (FCMáx) e manteve FC entre 60-70%, foi realizado por 16 semanas (4). O terceiro estudo utilizou treinamento intervalado, variando alta intensidade com média intensidade, baseado na frequência cardíaca de reserva por 40-50 minutos, por 10 semanas (14).

Dos que usaram exercícios combinados, um não descreveu o protocolo de exercícios somente o tempo total que foram 60 minutos, sendo 30 minutos aeróbico e mais 30 minutos resistido, duas vezes na semana, por 8-12 semanas (11). O outro, utilizou exercício aeróbico por 45-50 minutos, podendo ser caminhada rápida, corrida, ciclismo, mantendo intensidade moderada (80% da FCMáx) e exercícios de resistência e força por 45-50 minutos diários, realizado no período de 3 a 6 meses de tratamento (12). Do estudo que utilizou atividade autorreferida, os participantes descreveram a frequência e intensidade do exercício realizado nos últimos 7 dias e foram classificados entre elevadamente ativos, um tanto ativo e inativos (13).

Figura 2 - Tipos de intervenções.



Fonte: Autores do modelo

Dentre esses 6 estudos, 4 foram supervisionados integralmente (2, 4, 12, 14), 1 estudo foi supervisionado parcialmente (11) e 1 não foi supervisionado (13). Desses, somente 2 haviam fisioterapeutas no acompanhamento das intervenções realizadas (12, 14).

DISCUSSÃO

Sabe-se que existem algumas formas para prevenção da cardiotoxicidade, sendo a inicial de uso medicamentoso, mas também o exercício físico se mostrou um forte aliado (6, 7). Dempsey, et. al. evidenciaram que alguns fármacos como antagonistas beta-adrenérgicos (betabloqueadores) e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) auxiliaram para prevenir, de forma secundária, a redução da FEVE quando o tratamento foi associado com antraciclina e trastuzumabe, sendo que o uso de IECA somente, não obteve resultado desejado.

Saleh Y, et. al. identificaram que a forma de administração de antraciclina, se for infundida de forma mais prolongada e com uso de estratégias de encapsulamento lipossomal, pareceu ser eficaz para prevenção de cardiotoxicidade. O uso de estatinas para malignidades hematológicas e câncer de mama também colaborou para cardioproteção de forma indireta ao diminuírem inflamação vascular e estresse oxidativo (5).

Segundo a Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia (2020), pacientes que apresentam DCV prévia ou fatores de risco, têm maior chance de desenvolver cardiotoxicidade. Sendo assim, para prevenção da cardiotoxicidade se faz necessário mudanças de padrões que elevem os riscos cardiovasculares, como manter uma dieta equilibrada, cessação de tabagismo e alcoolismo, praticar regularmente exercícios físicos, controle efetivo da hipertensão arterial sistêmica, da dislipidemia e do diabetes (3).

O enfoque preventivo e intervencionista baseado no exercício físico não é recente, a reabilitação cardiovascular em indivíduos sem história de câncer apresenta objetivos claros na redução de risco cardiovascular, na diminuição dos sintomas cardíacos, no aumento da capacidade funcional, melhora da qualidade de vida, na redução de hospitalizações e morbimortalidade relacionada à doença cardiovascular (15).

Na insuficiência cardíaca, as manifestações do quadro são complexas e incluem alterações cardiovasculares e musculoesqueléticas que podem levar a ineficiência do organismo, principalmente durante o exercício. Ocorre uma diminuição do débito cardíaco, aumento das pressões de enchimento, vasoconstrição, aumento do perfil inflamatório, disfunção do endotélio, maior ativação simpática, o tecido muscular apresenta baixa captação de oxigênio e alterações nas fibras musculares, e devido à hipoperfusão, o metabolismo anaeróbico acelera, ocasionando fadiga precoce. Portanto, neste perfil de indivíduos o exercício é bem

recomendado, por atenuar sintomas como baixa tolerância ao exercício, dispneia, fadiga e incapacidade às tarefas diárias (16).

O treinamento de exercício produz inúmeras adaptações fisiológicas que garantem a melhora da função cardiovascular, tanto a curto como a longo prazo, tais adaptações metabólicas e estruturais melhoram o débito cardíaco durante o movimento ativo e no repouso, otimizam marcadores cardiovasculares basais, geram aumento na FEVE, dentre outros. Estas alterações promovidas pelo exercício regular ocorrem a partir de sinais químicos e físicos que operam nas proteínas sinalizadoras e desencadeiam um efeito cardioprotetor (17).

Na população oncológica, o exercício terapêutico tem sido um aliado eficiente na diminuição dos efeitos colaterais provenientes do tratamento antineoplásico, na melhora da aptidão física, na fadiga relacionada ao câncer e na qualidade de vida. Representa um mecanismo seguro, que deve ser incluído antes, durante e após a terapia do câncer, e é fator de prevenção para o surgimento da doença e na diminuição de mortalidade. Entretanto, os efeitos sobre a cardiotoxicidade ainda não estão claros devido à falta de estudos, à diversidade nas características dos perfis das amostras e ao uso de biomarcadores pouco específicos (18, 19).

Dos artigos incluídos neste estudo, mesmo com propostas de exercícios distintas, mas buscando identificar o efeito do exercício como forma de prevenção da cardiotoxicidade, podemos observar que alguns artigos levaram em consideração a redução da FEVE para classificação da cardiotoxicidade e outros a SGL que caracteriza a função contrátil do ventrículo esquerdo.

Os estudos que consideraram a FEVE, os grupos que realizaram exercícios obtiveram uma maior FEVE em relação ao grupo que não realizou (2, 4, 12). Dos estudos que consideraram a SGL, ou obtiveram uma diferença pouco significativa entre grupo exercício e grupo sem exercício, ou não obtiveram diferenças (11, 13, 14).

Em relação a qualidade de vida, um estudo observou que o grupo controle e intervenção obtiveram melhora (14). Já em outro, quanto mais elevado a atividade física maior a qualidade de vida (13).

Alguns estudos utilizaram o teste de esforço cardiopulmonar, testes submáximos ou atividade física autorreferida para avaliar a aptidão cardiorrespiratória nessa população. Em 2 estudos (4, 14) o grupo que realizou exercícios apresentou um VO2Máx maior, já em outro estudo (11) não apresentou melhora, porém reduziu menos que o grupo controle. Hojan, et. al. utilizaram o teste de caminhada de 6 minutos para análise, onde foi identificado que o grupo controle teve a distância percorrida reduzida significativamente. Para Peck, et. al., quanto maior a classificação de atividade física melhor aptidão cardiorrespiratória.

Os estudos analisados apresentaram limitações devido a heterogeneidade, número de amostra reduzido, variação entre os tipos de tumores, protocolos de dosagens dos fármacos distintos, critérios não padronizados para avaliação de alterações cardíacas e funcionais. O perfil de exercícios apresentados também variou entre os estudos, tendo dose, intensidade e frequência diversas.

CONCLUSÃO

Esta revisão concluiu que o exercício físico aparenta ser um aliado importante na cardioproteção através de inúmeras adaptações fisiológicas que sugerem melhorar a função cardiovascular além de minimizar os efeitos colaterais de um tratamento oncológico. Entretanto, não é plausível afirmar que o exercício se apresenta como diferencial devido a não padronização de protocolos e a individualidade biológica de cada amostra. Mostram-se necessários novos estudos com números maiores de pacientes e também portadores de diferentes tipos de neoplasias, onde de maneira padronizada, possam incitar e apresentar mais claramente o real diferencial da associação de um programa de exercícios efetivo frente à prevenção cardiotoxica.

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum declarado

REFERÊNCIAS

1. Câncer INd. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. [Internet]. In: saúde Md, editor. 2022. Disponível em < <https://bvsms.saude.gov.br/inca-lanca-a-estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil/> >
2. Kirkham AA, Shave RE, Bland KA, Bovard JM, Eves ND, Gelmon KA, et al. Protective effects of acute exercise prior to doxorubicin on cardiac function of breast cancer patients: A proof-of-concept RCT. *Int J Cardiol.* 2017;245:263-70.
3. Hajjar LA, Costa IBSD, Lopes MACQ, Hoff PMG, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Brazilian Cardio-oncology Guideline - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(5):1006-43.
4. Ma Z. Effect of anthracycline combined with aerobic exercise on the treatment of breast cancer. *Pak J Pharm Sci.* 2018;31(3(Special)):1125-9.
5. Saleh Y, Abdelkarim O, Herzallah K, Abela GS. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of action, incidence, risk factors, prevention, and treatment. *Heart Fail Rev.* 2021;26(5):1159-73.
6. Dempsey N, Rosenthal A, Dabas N, Kropotova Y, Lippman M, Bishopric NH. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: a review of clinical risk factors, pharmacologic prevention, and cardiotoxicity of other HER2-directed therapies. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;188(1):21-36.
7. Wilson RL, Christopher CN, Yang EH, Barac A, Adams SC, Scott JM, et al. Incorporating Exercise Training into Cardio-Oncology Care: Current Evidence and Opportunities. *JACC CardioOncol.* 2023;5(5):553-69.
8. Global Recommendations on Physical Activity for Health. 2010.
9. Schwartzmann PV, Gonzales A, Castro RRT. Cardiovascular Rehabilitation in Patients with Cancer 2022:[398-403 pp.].
10. Kang DW, Wilson RL, Christopher CN, Normann AJ, Barnes O, Lesansee JD, et al. Exercise Cardio-Oncology: Exercise as a Potential Therapeutic Modality in the Management of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:805735.
11. Howden EJ, Bigaran A, Beaudry R, Fraser S, Selig S, Foulkes S, et al. Exercise as a diagnostic and therapeutic tool for the prevention of cardiovascular dysfunction in breast cancer patients. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(3):305-15.
12. Hojan K, Procyk D, Horyńska-Kęstowicz D, Leporowska E, Litwiniuk M. The Preventive role of Regular Physical Training in Ventricular Remodeling, Serum Cardiac Markers, and Exercise Performance Changes in Breast Cancer in Women Undergoing Trastuzumab Therapy-An REH-HER Study. *J Clin Med.* 2020;9(5).
13. Peck SS, Esmailzadeh M, Rankin K, Shalmon T, Fan CS, Somerset E, et al. Self-Reported Physical Activity, QoL, Cardiac Function, and Cardiorespiratory Fitness in Women With HER2+ Breast Cancer. *JACC CardioOncol.* 2022;4(3):387-400.

14. Kerrigan DJ, Reddy M, Walker EM, Cook B, McCord J, Loutfi R, et al. Cardiac Rehabilitation Improves Fitness in Patients With Subclinical Markers of Cardiotoxicity While Receiving Chemotherapy: A RANDOMIZED CONTROLLED STUDY. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2023;43(2):129-34.
15. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, Alfano CM, Franklin BA, Jones LW, et al. Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(21):e997-e1012.
16. Bozkurt B, Fonarow GC, Goldberg LR, Guglin M, Josephson RA, Forman DE, et al. Cardiac Rehabilitation for Patients With Heart Failure: JACC Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(11):1454-69.
17. Eaton H, Timm KN. Mechanisms of trastuzumab induced cardiotoxicity - is exercise a potential treatment? *Cardiooncology.* 2023;9(1):22.
18. Antunes P, Esteves D, Nunes C, Sampaio F, Ascensão A, Vilela E, et al. Impact of exercise training on cardiotoxicity and cardiac health outcomes in women with breast cancer anthracycline chemotherapy: a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2019;20(1):433.
19. Zoth N, Tomanek A, Seuthe K, Pfister R, Baumann FT. Exercise as Medicine Could Be a Chance for Early Detection and Prevention of Cardiotoxicity in Cancer Treatments: A Narrative Review. *Oncol Res Treat.* 2023;46(4):131-9.

Autor correspondente:

Amanda Souza Kreischer Cunha
 Instituto Nacional de Cardiologia - INC
 Rio de Janeiro, RJ, Brasil
 E-mail: akreischer@gmail.com

Enviado para submissão:
 15 de Setembro 2024

Aceito após revisão:
 15 de Novembro, 2024

Publicado no Fluxo Contínuo:
 25 de Novembro, 2024

Amanda Souza Kreischer Cunha

<https://orcid.org/0009-0002-5480-332X>

