



DESENVOLVIMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS EM USO DE ANTINEOPLÁSTICOS E A ATUAÇÃO FISIOTERAPÊUTICA NA REABILITAÇÃO DESTA DOENÇA

Luyza Bianca Figueiredo Fernandes¹
Nicole Soares Oliver Cruz²

RESUMO

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma das doenças mais relevantes nos dias de hoje, por causa do grande número de ocorrências, sendo consequência de diversos tipos de fatores, entre eles, substâncias cardiotoxícas utilizadas, principalmente, no tratamento quimioterápico que afeta diretamente o funcionamento celular. O presente estudo tem como objetivo avaliar o desenvolvimento da Insuficiência Cardíaca em pacientes oncológicos que fazem uso de Antineoplásicos e como o tratamento fisioterapêutico por meio da Reabilitação Cardíaca gera resultados positivos. Trata-se de uma revisão bibliográfica da literatura no qual serão usados artigos publicados nas bases de dados Scielo, Pubmed e Google Academic. A revisão foi realizada no período de setembro de 2021 a junho de 2022 nos idiomas português, inglês e espanhol. O estudo mostrou que as terapias utilizadas no tratamento do câncer podem promover efeitos deletérios ao miocárdio. Porém, concomitante a isso, os benefícios dos programas de reabilitação cardíaca em pacientes com função ventricular reduzida ou síndrome clínica de IC estão documentados de modo amplo na literatura científica internacional. A IC por Antineoplásicos está intimamente ligada a variados aspectos e fatores de risco e notou-se também a eficácia da Reabilitação Cardíaca, que, através de programas de exercícios individualizados para cada paciente, traz resultados benéficos em sua capacidade funcional e qualidade de vida.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Antineoplásicos; Cardio-Oncologia; Cardiotoxicidade; Reabilitação Cardíaca.

ABSTRACT

Heart Failure (HF) is one of the most relevant diseases nowadays, because of the large number of occurrences, being a consequence of several types of factors, among them, cardiotoxic substances used, mainly, in the chemotherapy treatment that directly affects the cellular functioning. To evaluate the Development of Heart Failure in cancer patients who use Antineoplastics and how the physical therapy treatment through Cardiac Rehabilitation generates positive results. This is a literature review in which articles published in the Scielo, Pubmed and Google Academic. The review was carried out from September 2021 to June 2022 in Portuguese, English and Spanish. The study showed that therapies used in the treatment of cancer can promote deleterious effects on the myocardium. However, concomitantly, the benefits of cardiac rehabilitation programs in patients with reduced ventricular function or clinical syndrome of HF are widely documented in the international scientific literature. It is HF by Antineoplastics is closely linked to several aspects and factors and the effectiveness of Cardiac Rehabilitation was also noted, which through individualized

¹Luyza Bianca Figueiredo Fernandes. E-mail: luyzabiancaff@gmail.com

²Nicole Soares Oliver Cruz. E-mail: nicole.cruz@iesp.edu.br



exercise programs for each patient, brings beneficial results in their functional capacity and quality of life.

Keywords: Heart Failure; Antineoplastics; Cardio-Oncology; Cardiotoxicity; ardiac Rehabilitation.

1 INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca (IC) é definida como uma anormalidade estrutural e em alguns casos funcional, que provoca alteração do enchimento ou da ejeção ventricular, tornando o coração incapaz de atuar adequadamente, o que resulta em um débito cardíaco diminuído ou elevadas pressões intra-cardíacas, reduzindo dessa forma a qualidade de vida e a sobrevida. É uma doença considerada como secundária, sendo encontrada mais evidentemente na população idosa, pois é a que têm mais chances de ter distúrbios que predispõem à insuficiência cardíaca, como a doença arterial coronariana que danifica o músculo cardíaco ou distúrbios das válvulas cardíacas. Outra causa da IC é justamente o uso de medicamentos cardiotoxicos, aplicados no tratamento quimioterápico. (FREITAS, et al, 2017)

Os Antineoplásicos são fármacos utilizados no tratamento do Câncer, conhecido mais comumente como: quimioterapia. Esta utiliza substâncias químicas extremamente potentes que afetam o funcionamento celular e conseqüentemente se misturam a corrente sanguínea sendo levadas a todas as partes do corpo, podendo matar não só as células malignas como também as células benignas, comprometendo o desempenho de outros órgãos devido a sua eficiência. Segundo, Filho, et al, (2011), dentre essas substâncias tem aquelas que têm maior índice de cardiotoxicidade como as antraciclina, os agentes alquilantes e os agentes antimicrotúbulos.

Em conseqüência disso, surgiu uma nova subespecialidade na cardiologia, chamada “Cardio-Oncologia” para observar o acometimento cardiovascular em pacientes oncológicos com risco de estratificação e o principal objetivo dessa junção é proporcionar o diagnóstico adequado precocemente, o tratamento das doenças e complicações cardiovasculares específico para estes pacientes e principalmente a prevenção dessas doenças (FILHO, et al, 2011). As complicações cardiovasculares da terapia do câncer, notadamente cardiomiopatia e IC, podem resultar em morbidade e interrupção do tratamento do câncer, impactando tanto na sobrevida a curto e a longo prazo. As provas das recomendações de diretrizes que fez surgir a cardio-oncologia foram baseadas em estudos de cardiomiopatia induzida por antraciclina e trastuzumab. (HEIDENREICH, et al, 2022)

Diante disso, faz-se o seguinte questionamento: Como a atuação fisioterapêutica pode ser benéfica para combater os efeitos deste tratamento oncológico que tem repercussão sistêmica e amenizar o progresso da IC?

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A Insuficiência Cardíaca é classicamente categorizada com base na intensidade de sintomas observados no exame clínico e de acordo com a sintomatologia apresentada durante o esforço, e tem como sintomas principais a fadiga e dispneia, que ocasionam diminuição da capacidade funcional, dificultando a execução das atividades diárias e reduzindo a qualidade de vida. (BOCCHI, 2009)



As alterações hemodinâmicas comumente encontradas na IC envolvem resposta inadequada do débito cardíaco e elevação das pressões pulmonar e venosa sistêmica. Na maioria das formas de IC, a redução do débito cardíaco é responsável pela inapropriada perfusão tecidual (IC com débito cardíaco reduzido). Sendo assim, pode ser classificada de duas formas: a primeira, chamada de sistólica ou Insuficiência cardíaca fração de ejeção reduzida, que, neste caso, o coração não consegue bombear ou ejetar o sangue para fora das cavidades corretamente, ou seja, tem-se o que se denomina fração de ejeção (FE) reduzida. Nesta situação o coração apresenta uma hipocontratilidade o que justifica a baixa FE. A segunda, chamada de diastólica ou Insuficiência cardíaca, fração de ejeção preservada, ocorre quando o coração não se enche de sangue com facilidade, porque seus músculos estão mais rígidos. Nesta, ao contrário do que ocorre na sistólica, o coração não relaxa para se encher de sangue adequadamente e ocorre uma hipodiastolia (fração de ejeção preservada). (ROHDE,2018)

Tanto no caso da insuficiência cardíaca sistólica quanto da insuficiência cardíaca diastólica, o coração não consegue executar sua função primordial: bombear adequadamente o sangue rico em oxigênio para alimentar os tecidos e órgãos do corpo. A Insuficiência Cardíaca se manifesta também de forma aguda ou crônica. Insuficiência Cardíaca Aguda (ICA): também chamada de insuficiência cardíaca descompensada, ocorre de modo súbito e catastrófico, fazendo com que o paciente necessite buscar ajuda médica e hospitalar de forma emergencial. Insuficiência Cardíaca Crônica (ICC): em geral se desenvolve gradativamente, por vezes ao longo de anos. É uma condição crônica e permite que o paciente tenha uma vida prolongada por ser possível, com o tratamento adequado, mantendo-se estável por anos.

Entretanto, alguns pacientes, podem ter que conviver com limitações funcionais que muitas vezes impactam na qualidade de vida dos sujeitos. Na insuficiência cardíaca crônica, o paciente na maior parte das vezes só se dá conta de que está com um problema de saúde quando apresenta sintomas como cansaço, falta de ar, dores abdominais, tosse, e inchaço nos pés e pernas (FINE, et al, 2020).

Devido a todas essas limitações a IC representa a primeira causa de hospitalização entre os idosos e apresenta grande impacto nas taxas de mortalidade e morbidade em todo o mundo. Segundo os registros Scientific Advisory Committee and Investigators (ADHERE) e Organized program to initiate lifesaving treatment in hospitalized patients with heart failure (OPTIMIZE-HF), a média de idade dos pacientes com IC aguda é de 72 e 73 anos e história prévia de IC entre 75% e 87%, respectivamente, sendo 48% do sexo masculino. Metade tem fração de ejeção normal, um terço tem fibrilação atrial ou insuficiência renal, 40% são diabéticos, porém a minoria (< 3%) tem pressão arterial sistólica < 90 mmHg. Dados do National Hospital Discharge Survey (NHDS), avaliando os anos entre 1979 e 2004, mostraram que durante este período as internações por IC triplicaram, atingindo quase 4 milhões de pessoas em 2004 ao redor do mundo.

O câncer, assim como a IC, é uma das causas mais comuns de mortalidade. A mais recente estimativa mundial, do ano de 2018, aponta que ocorreram no mundo 18 milhões de casos novos de câncer (BRAY et al., 2018), estima-se 43,74 casos por 100.000 mulheres (INCA, 2020) no Brasil. Enquanto que para o triênio 2020/2022, são esperados 625 mil novos casos. Já de acordo com o Cardiômetro da Sociedade Brasileira de Cardiologia, em 2016 foram mais de 362 mil mortes por doenças cardiovasculares. No início de dezembro de 2020, a estimativa era de quase 390 mil mortes no ano. Com isso, constata-se que o número de pessoas fazendo uso da Quimioterapia aumenta gradativamente e desse modo a ingestão de substâncias Cardiotóxicas, influenciando diretamente a incidência de doenças cardiovasculares.

Para avaliação funcional dos pacientes com IC, pode-se utilizar uma classificação importante criada pela *New York Heart Association* (NYHA). Ela foi originalmente descrita



em 1928 e recentemente atualizada (1994), sendo um instrumento de classificação com validade e confiabilidade estabelecidas. A NYHA avalia o efeito sintomático da doença cardíaca, permitindo estratificar o grau de limitação imposto por ela para atividades cotidianas (PEREIRA, et al, 2012). Segundo a associação, os indivíduos com IC são classificados, de acordo com a Tabela 1:

Tabela 1: Classificação de insuficiência cardíaca da New York Heart Association (NYHA)

Classe NYHA	Definição	Limitação	Exemplo
I	Atividade física comum não provoca fadiga excessiva, dispneia ou palpitação.	Nenhuma	Pode completar qualquer atividade que exija ≤ 7 metros: <ul style="list-style-type: none">• Carregar 11 kg por até 8 passos• Carregar objetos pesando 36 kg• Escavar a neve• Escavar o solo• Esquiar• Jogar squash, handball ou basquete• Andar/correr lentamente a 8 km/h
II	Atividade física comum provoca fadiga, dispneia palpitação ou angina.	Leve	Pode completar qualquer atividade que exija ≤ 5 MET: <ul style="list-style-type: none">• Relação sexual sem interrupção• Jardinagem• Patinar• Andar a 7 km/h em terreno plano• Subir um lance de escadas em ritmo normal sem sintomas
III	Confortável em repouso; menos que a atividade física normal causa fadiga, dispneia, palpitação ou angina.	Moderada	Pode completar qualquer atividade que exija ≤ 2 MET: <ul style="list-style-type: none">• Tomar banho ou vestir-se sem interrupção• Desfazer e arrumar a cama• Limpar janelas• Jogar golfe• Andar 4 km/h
IV	Sintomático em repouso; qualquer atividade física aumenta o desconforto.	Grave	Não consegue realizar ou completar qualquer atividade que exija ≥ 2 MET; não pode realizar qualquer uma das atividades anteriormente descritas

MET = equivalente metabólico da tarefa, uma medida da quantidade de energia gasta em comparação com permanecer em repouso.

2.2 CARDIOTOXIDADE

A cardiotoxicidade é 2,7 vezes mais provável de acontecer em pessoas jovens que passaram pelo tratamento oncológico em comparação com pessoas da mesma idade que não tiveram câncer e, principalmente, aquelas pessoas que fizeram o tratamento para leucemia ou câncer de mama, segundo informações publicadas no Journal of Clinical Oncology (2020). A insuficiência cardíaca pode se manifestar nos primeiros meses após o início da quimioterapia, podendo levar a disfunção endotelial e ocorrência de arritmias, ou até mesmo tardiamente, anos após o tratamento. Quadros agudos podem se manifestar durante o tratamento quimioterápico, a incidência e a gravidade das lesões dependem do quimioterápico



administrado, da dose cumulativa empregada, da presença prévia ou não de cardiopatias, da existência de comorbidades (hipertensão e obesidade, por exemplo) e da utilização de outros tratamentos, tais como a radioterapia (FERNANDES, et al, 2009)

Apesar da cardiotoxicidade está relacionada à quimioterapia seja uma complicação reconhecida, sua frequência é altamente variável e depende de diferentes e variados aspectos como: tipo de medicamento, dose inicial e cumulativa, associação com radiação mediastinal e fatores de risco do paciente para cardiotoxicidade, que seriam: Idade (< 15 anos e > 70 anos); sexo feminino; radioterapia prévia; história prévia de doença cardíaca; susceptibilidade individual à toxicidade do fármaco, que é dose-dependente; trissomia 21; raça (negro>branco); mutação HFE (hemocromatose); tipo de antraciclina (preparação lipossomal tem menor cardiotoxicidade); nível do pico sérico da antraciclina., a doença e a doença cardiovascular prévia. (FILHO, et al, 2011)

O conceito de cardiotoxicidade, portanto, é mais amplo do que apenas a toxicidade miocárdica e pode afetar o pericárdio, tecido de condução, vasos coronários e vasculatura periférica, em que cada grupo farmacológico se correlaciona com o dano de cada sistema indicado, no caso da IC, são as antraciclina que manifestam-se de forma aguda (< 3 meses após o tratamento) ou tardia (3 a 12 meses após o tratamento) mas também pode ocorrer após um ano de tratamento, o trastuzumab, as ciclofosfamidas em alta dose, os inibidores da tirosina quinase, a mitomicina C e a cisplatina. O dano cardíaco pode apresentar-se por vasta gama de condições clínicas, como por exemplo, alterações metabólicas, hipertensão arterial sistêmica, síndromes coronarianas agudas, tromboembolismo arterial e venoso, arritmias, entre outros. Muitos destes eventos têm prognóstico pior que muitas neoplasias. (SILVA, et al, 2017)

De acordo com Suter & Ewer (2018), os medicamentos podem ser classificados pelo dano que provocam ao miocárdio como causadores de lesão reversível (tipo 1) e lesão irreversível (tipo 2). Um dos efeitos da toxicidade cardíaca pelas antraciclina envolve o estresse oxidativo e a peroxidação lipídica nos cardiomiócitos. Swain et al (2018) identificaram 149 eventos cardíacos e redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em 50% de 630 pacientes oncológicos tratados com doxorubicina. Já a trastuzumab, que melhora consideravelmente a taxa de sobrevivência em mulheres com câncer de mama metastático, tem a insuficiência cardíaca sintomática como um efeito adverso grave, pois ocorre em 1% a 4% dos pacientes tratados com o anticorpo, enquanto a fração de ejeção do ventrículo esquerdo diminui substancialmente em 10% dos pacientes. A prevalência dos efeitos cardiotoxícos do trastuzumab parece aumentar com a exposição às antraciclina.

Portanto, os agentes quimioterápicos causam ou exacerbam a insuficiência cardíaca por diversos mecanismos: por injúria miocárdica direta (como por exemplo as antraciclina, os antimetabólitos, os agentes alquilantes, as interleucinas); por exacerbção da hipertensão (inibidores dos fatores de crescimento endotelial); por facilitar a ocorrência de arritmias ou por outros mecanismos cardiotoxícos ainda não completamente compreendidos. Pacientes com câncer ou sobreviventes de câncer expostos a esses agentes encontram-se sob maior risco de desenvolver insuficiência cardíaca. Além disso, a incidência de disfunção ventricular aumenta durante a fase crônica, tornando-se um problema clínico frequente após meses ou anos de tratamento. Os sintomas aparecem no seguimento tardio e são associados a alto risco. A mortalidade relacionada à IC atinge 50% em dois anos. Além disso, diferentes séries pediátricas demonstraram incidência de 7% a 8% de disfunção sistólica, aumentando para 40% em adultos. (DE OLIVEIRA SÁ, et al, 2009)

Uma avaliação hemodinâmica não invasiva dos pacientes com IC mostrou aumento das seguintes variáveis: débito cardíaco, volume sistólico, frequência cardíaca e pressão arterial. (BORGES et al, 2010). Este conceito, citado anteriormente, motivou uma classificação de acordo com o período de tempo de aparecimento da cardiotoxicidade, sendo



eles: agudo (período que corresponde a 14 dias após o tratamento), que corresponde às alterações da repolarização ventricular, arritmias supraventriculares, arritmias ventriculares, eventos coronarianos agudos, pericardite, miocardite; e crônico (desde o final da fase aguda - 14º dia após o término do tratamento - e pode surgir até vários anos após o seu término), que corresponde a manifestação quase exclusiva desta fase na insuficiência cardíaca sistólica ou diastólica, e que se marca por se alta morbidade e mortalidade (PARMA, et al, 2013).

Desta forma, os grandes ensaios clínicos e grupos de trabalho que realizam estudos há décadas, respaldam a definição de cardiotoxicidade no aparecimento de sintomas de insuficiência cardíaca e /ou na queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), mas com algumas particularidades em relação aos valores de queda da FEVE. Nesse sentido, a definição operacional estabelecida pelo Primeiro Consenso Brasileiro de Cardio-Oncologia que define cardiotoxicidade por Insuficiência Cardíaca em três graus, o primeiro grau corresponde a uma redução assintomática da FEVE entre 10% e 20%; o segundo grau diz respeito a uma redução da FEVE abaixo de 20% ou abaixo do valor normal da FEVE e por último o terceiro grau, refere-se a Insuficiência Cardíaca Sintomática.

2.2.1 Intervenção Fisioterapêutica

A reabilitação cardiovascular pode ser conceituada como um ramo de atuação da cardiologia que, implementada por equipe de trabalho multiprofissional, permite a restituição, ao indivíduo, de uma satisfatória condição clínica, física, psicológica e laborativa. Dentro da ICC, podemos afirmar que a reabilitação é indiscutivelmente recomendada, reduzindo os riscos de comorbidades, além de favorecer uma melhor qualidade de vida para esses pacientes (SILVA et al, 2017).

A prática regular de atividade física tem mostrado ser um potente agente terapêutico de auxílio ao tratamento da IC. Os benefícios dos programas de reabilitação cardíaca em pacientes com função ventricular reduzida ou síndrome clínica de IC estão documentados de modo amplo na literatura científica internacional. Dentre eles podemos destacar a melhora da capacidade ao exercício, do consumo de oxigênio de pico, das atividades de vida diária, da qualidade de vida, da morbidade e mortalidade e da função ventricular esquerda. A terapia proporcionada pelo exercício físico também atua sobre os diferentes sistemas orgânicos e tem intuito de aumentar o desempenho submáximo e máximo da capacidade funcional. Os pacientes com IC também podem apresentar maior sensação de bem-estar, melhor controle de outras comorbidades, diminuição nos sintomas decorrentes da própria doença e, presumivelmente, terem aumento em sua sobrevida. O treinamento físico também tem como alvo melhorar as condições periféricas decorrentes do próprio impacto fisiopatológico da insuficiência cardíaca: redução na hiperventilação, aumento na força muscular e melhora na capacidade oxidativa muscular (resistência muscular) são objetivos a serem perseguidos (LAGO, et al, 2005).

Estudos relatam que o treinamento físico promove redução da atividade nervosa simpática, melhora do balanço simpático/vagal e reduz a incidência de arritmias. Em razão da diminuição da atividade simpática muscular e, em consequência da resistência vascular, ocorre um aumento no fluxo sanguíneo, resultando em uma melhor capacidade funcional. Em um exercício dinâmico, onde as cargas aumentam progressivamente, a FC aumenta de forma linear mediante a retirada vagal e aumento do sistema simpático. O aumento é proporcional à carga de trabalho imposta, sendo influenciado por outros fatores como idade, betabloqueadores e nível de condicionamento físico (CALEGARI, et al, 2017).

Todos os portadores de um câncer tendem se beneficiar desta prescrição de exercícios e com isso evitar uma recidiva da doença, da mesma forma que pessoas sem câncer podem prevenir a doença se realizarem atividade física regular, diversos ensaios clínicos



comprovaram o efeito cardioprotetor produzido por estas medidas não farmacológicas, a adoção de um estilo de vida saudável, o controle de fatores de risco e o tratamento de comorbidades. As principais teorias que tentam explicar este efeito estão baseadas na modulação imunológica e na redução de marcadores inflamatórios estimulados pelo exercício regular. A realização de atividade física regular em indivíduos com IC está relacionada com uma diminuição da mortalidade cardiovascular, assim como com a melhoria da qualidade de vida e melhora da capacidade funcional, há indícios de tal melhora, em diversos estudos. (CRUZ, et al, 2015)

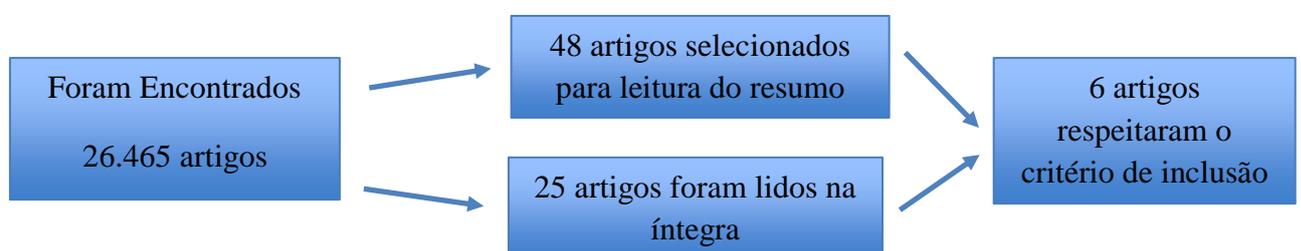
A fisioterapia, por meio da aplicação de exercícios bem prescritos e controlados, é uma das formas de intervenção não medicamentosa que tem se mostrado extremamente positiva, visando a prevenção e o alívio dos sintomas e quando possível permitir a independência funcional, através de técnicas que realizem mudanças posturais, deambulação precoce, alongamentos, treinamento físico, corrida, exercícios aeróbicos, mobilização articular e treino de equilíbrio, porém, elaborados apenas após uma avaliação minuciosa de toda função neurológica, cardiopulmonar, tônus muscular, entre outros, para atender exatamente as particularidades de cada paciente e executar uma estratégia de gasto de energia, compensando assim a fadiga (RIBEIRO, 2016).

3 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão integrativa de literatura do tipo exploratória com abordagem qualitativa feita por meio de uma revisão bibliográfica, que segundo Trentini e Paim, (1999), é a análise crítica, meticulosa e ampla das publicações correntes em uma determinada área do conhecimento. A pesquisa foi fundamentada em artigos publicados em bases de dados eletrônicas. Durante a criação da mesma, rastreou-se artigos científicos para análise acerca de como o uso de quimioterápicos que por possuírem substâncias cardiotoxícas podem desencadear a IC, além da eficácia da reabilitação cardíaca através da fisioterapia nesta doença. Esta revisão é um método preconizado por Cooper, que se fundamentou em coletar dados disponíveis na literatura e compará-los para aprofundar o conhecimento do tema investigado (MENDES, et al,2008). Sendo assim, essa pesquisa proporcionará o exame de um tema sob novo enfoque ou abordagem, chegando a conclusões inovadoras.

A busca foi feita por meio de bases de dados eletrônicas: Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), U. S. National Library of Medicine (Pubmed) e Google Acadêmico. O estudo teve início no período de setembro de 2021 e permanecerá até junho de 2022. Utilizando-se os descritores: Antineoplásicos, Cardiotóxicos, Insuficiência Cardíaca, Cardio – Oncologia, Reabilitação Cardiovascular; Antineoplastics, Cardiotoxics, Heart Failure, Cardio – Oncology, Cardiovascular Rehabilitation; Cardio – Oncología, Rehabilitación Cardiovascular.

Após busca pelos descritores: Insuficiência Cardíaca AND Antineoplásicos, Insuficiência Cardíaca AND Reabilitação Cardíaca, Cardiotóxicos AND Antioneoplásicos, obteve-se tais resultados:



**Figura 1: Fluxograma Delineamento da Pesquisa.**

Os dados foram coletados e tabulados pela pesquisadora para descrever a relação dos quimioterápicos com o desenvolvimento da IC e os resultados da reabilitação cardíaca.

Como critérios de inclusão foram selecionados artigos que possuíssem conteúdos na língua portuguesa, inglesa e espanhola, que abordam as consequências do uso das substâncias cardiotóxicas, a incidência do desenvolvimento da IC pela aplicação dos antineoplásicos e a reabilitação cardíaca em pacientes com IC em quimioterapia e pós quimioterapia. Sendo excluídos da pesquisa artigos duplicados, artigos que não mencionam a relação dos antineoplásicos com a Insuficiência Cardíaca e os artigos que não comprovem os benefícios da reabilitação cardíaca em pacientes com IC.

4 RESULTADO E DISCUSSÃO

Depois de usados os critérios de inclusão foram selecionados seis artigos. Para melhor análise foram agrupados em forma de tabelas (TABELA 2 e TABELA 3) exibidas a seguir:

Tabela 2: Estudo da Relação dos Antineoplásicos com a Insuficiência Cardíaca

AUTOR/ ANO	TIPO DE ESTUDO	ANTINEOPLÁSTICOS E A INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	CONCLUSÕES
DORES, Helder et al; 2013	Estudo Propceptivo	O estudo foi feito com pacientes consecutivos em tratamento com trastuzumabe para câncer de mama avançado, admitidas entre maio e setembro de 2010. Foram comparados dados clínicos, laboratoriais e ecocardiográficos antes da introdução da trastuzumabe e 3 meses após o início do tratamento com a droga. Foram estudadas a deterioração da função sistólica do ventrículo esquerdo (segundo critérios do Comitê de Avaliação e Revisão Cardíaca) e a função diastólica (classificação da Sociedade Americana de Ecocardiografia).	Nenhuma paciente apresentou insuficiência cardíaca sintomática no terceiro mês. Não houve diferenças na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) aos 3 meses ($69,3 \pm 7,4$ contra $67,1 \pm 6,5\%$, $p > 0,05$), tendo sido observada redução em 57,9% pts (em apenas uma a FEVE foi $< 55\%$). Houve aumento significativo da relação E/e' ($3,9 \pm 0,8$ contra $8,0 \pm 1,9$, $p < 0,001$) devido a uma redução da velocidade e' ($0,19 \pm 0,02$ contra $0,10 \pm 0,03$, $p < 0,001$). Os demais parâmetros diastólicos permaneceram inalterados. Tanto o volume atrial esquerdo quanto o ventricular esquerdo permaneceram inalterados. Não houve aumento dos níveis de peptídeo natriurético tipo pró-B N-terminal.



RAMÍREZ RAMÍREZ, Marcela et al; 2012	Estudo de Caso	Mulher de 36 anos. Diagnóstico de câncer de mama direita em 2005 recebeu quimioterapia neoadjuvante de 4 ciclos e outros 4 ciclos adjuvantes. Também precisou fazer retirada da nádega que aconteceu em agosto de 2010, com diagnóstico de rabdomiossarcoma pleomórfico, com tratamento radioterapia adjuvante e quimioterapia adjuvante com cisplatina e doxorrubicina, 3 ciclos. Em março de 2011 passa para o quarto ciclo, dispneia 4 dias de evolução aos pequenos esforços, e dor torácica paroxística noturna, opressiva, 6 horas, após caminhada para casa e tosse produtiva. EF: ta 60/30, fc 130 L x min, não tolerou deitada, pálida, diaforética, pulso filiforme, fc 150 x min.	O Eletrocardiograma apresentou ECOTT: FEVE 28%, hipocinesia generalizada estreitamento da parede septal do VE. Foi diagnosticado insuficiência cardíaca (segundo critérios de Framingham) e infarto septal. Isso se deve ao aumento da sobrevida do câncer e dos efeitos colaterais do tratamento.
RUIZ-MORI, Enrique et al; 2017	Estudo de Caso	A população estudada foram pacientes atendidos no Serviço de Cardiologia por apresentarem desconforto cardiovascular durante a quimioterapia, eles precisavam ter recebido pelo menos uma dose de quimioterapia oral ou parenteral, encaminhado por apresentar algum desconforto cardiovascular. O estudo foi não experimental, descritivo e retrospectivo. Foram realizadas 985 avaliações de sintomas cardíacos de pacientes em tratamento antineoplásico.	Entre os efeitos adversos a nível cardíaco da terapêutica oncológica, as arritmias cardíacas foram as mais frequentes (41,2%), em segundo lugar ficaram os episódios de angina pectoris com 18,7% e a insuficiência cardíaca com uma frequência de 4,9%.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2022. FEVE=fração de ejeção do ventrículo esquerdo/ VE=ventrículo esquerdo/

ECOTT= ecocardiograma transtorácico.

**Tabela 2: Estudo da Reabilitação Fisioterapêutica na Insuficiência Cardíaca**

AUTOR/ ANO	TIPO DE ESTUDO	PROTOCOLO DE REABILITAÇÃO CARDÍACA	CONCLUSÕES
DALL'AGO, Pedro et al; 2005	Estudo Prospectivo	O programa de exercícios foi dividido em duas etapas: a primeira fase consistia em um período de dois meses, quando as sessões de 60 minutos foram realizadas três vezes por semana, em uma intensidade de 60% do consumo máximo de oxigênio; a segunda fase compreendia período de 12 meses, com sessões de 60 minutos, realizadas duas vezes por semana, na mesma intensidade. O período total apresentou duração de 1.214 ± 56 dias, sendo que as visitas ao consultório médico foram realizadas a cada três meses.	Pacientes que participaram do programa de condicionamento físico mostraram melhoramento na capacidade funcional e no escore de qualidade de vida. Houve menor taxa de internações por insuficiência cardíaca e significativa diminuição nos índices de mortalidade nos pacientes que se exercitaram, quando comparados com o grupo controle.
CALEGARI, Leonardo et al; 2017	Estudo Prospectiv o	O programa de RCV consistiu em 24 sessões de 60 minutos com treinamento aeróbico na intensidade do limiar de anaerobiose (LA) e fortalecimento dos membros inferiores usando caneleiras de 3 a 5 kg. No início e após RCV os pacientes realizaram prova de esforço, dinamometria isocinética do joelho dominante e responderam o questionário WHOQOL-bref.	Após RCV, o tempo de exercício para atingir o LA foi atrasado ($p= 0,04$) e houve aumento significativo no consumo de oxigênio (VO_2) ($p < 0,01$), da frequência cardíaca (FC) ($p= 0,04$), pulso de oxigênio (VO_2/FC) ($p = 0,02$) e ventilação (VE) ($p = 0,01$) na intensidade do LA. Houve aumento do pico de torque dos músculos extensores de joelho ($p = 0,02$) e melhora significativa do domínio psicológico ($p = 0,04$) do questionário de qualidade de vida.
SILVA, P. L. S. et al; 2017	Estudo Prospectivo	No início do programa, os exercícios tiveram um tempo estimado entre 15 a 20 minutos de duração, a intensidade da atividade física deverá sempre ser individualizada e progredir gradualmente, em particular nos pacientes com acentuada	Este estudo mostrou que um tratamento supervisionado de Fisioterapia Cardiorrespiratória é eficaz no tratamento da IC, porém não pode se afirmar que todos os pacientes portadores desta síndrome



intolerância ao exercício. Os períodos de aquecimento (pré-exercício) e resfriamento (pós-exercício) foram mais prolongados, em média 15 minutos e 10 minutos respectivamente, principalmente para observação de possíveis arritmias

se beneficiariam com o tratamento, pois cada paciente tem suas características próprias, ao qual devem ser avaliadas individualmente e realizada uma elaboração específica de um protocolo de tratamento para cada um.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2022. RCV=reabilitação cardiovascular/LA= limiar de anaerobiose/VO₂=volume de oxigênio/FC=frequência cardíaca/VE=ventilação/IC=insuficiência cardíaca

Dores, et al, (2013) realizaram um estudo prospectivo de 51 pacientes portadoras de câncer de mama com tratamento para quimioterapia adjuvante com trastuzumabe (TZB) nos Departamentos de Oncologia e de Cardiologia, em hospital terciário. As pacientes foram incluídas durante um período de 5 meses, sendo selecionadas para o tratamento da equipe clínica do departamento de oncologia da TZB com a positividade de HER-2 ao exame histoquímico e do critério da equipe clínica do próprio departamento. Para averiguação dos pacientes afetados, antes do tratamento adjunto para câncer de mama e a fim de avaliar o risco e a cardiotoxicidade associada à quimioterapia, as pacientes forneceram informações sobre seus antecedentes clínicos completos (contendo internações anteriores pelos motivos oncológicos, cardiopatia e medicamentos ou sobre os atuais) e todos os fatores cardiovasculares (hipertensão, tabagismo, diabetes mellitus, dislipidemia familiar de doença cardiovascular) e, além disso, registro de dados demográficos (idade e sexo), que representava uma grande importância para o estudo do caso. No terceiro mês, não havia registro de insuficiência cardíaca sintomática. Os dados clínicos e bioquímicos não foram estatisticamente diferentes no início e após três meses de tratamento com TZB. No entanto, a avaliação ecocardiográfica mostrou diferenças nos parâmetros diastólicos após TZB. Houve redução da FEVE em trinta pacientes (57,9%), sendo que em apenas uma delas para valores abaixo de 55% (FEVE = 52%). Nesse caso, o TZB foi suspenso apesar da ausência de sintomas. Três (5,9%) pacientes desenvolveram derrame pericárdico (no máximo leve, em todos os casos). Durante o período de observação, duas pacientes morreram e outras duas foram hospitalizadas, nenhuma delas por causas vasculares.

A média dessas 51 mulheres era diferente do estudo realizado por Ramírez, et al, (2005), em que a paciente tinha 36 anos e tinha câncer de mama direito. Nesse estudo, a paciente recebeu quimioterapia neoadjuvante (4 ciclos) e adjuvante (4 ciclos). Passando por mastectomia radical e dissecação axilar radical, radioterapia e tendo ciclo mamário completo. E posteriormente, hormonioterapia. Logo após, com o avanço do diagnóstico, recebeu tratamento com radioterapia adjuvante e quimioterapia adjuvante com cisplatina e doxorubicina (3 ciclos). Em março de 2011, compareceu ao ciclo com dispneia de quatro dias de evolução, aos exercícios pequenos e paroxística noturna; dor torácica, opressiva, 6 horas, início após deambulação e tosse produtiva, intolerante a decúbito, palidez, sudorese, pulso filiforme, Pletora jugular, FC 150 x min com ritmo de galope. TCO: FEVE 28%, hipocinesia generalizada do VE, adelgaçamento da parede septal. E diferente do caso anterior, foi diagnosticada com insuficiência cardíaca (de acordo com os critérios de Framingham) e infarto septal antigo.

Com doses diferentes do estudo de Dores et al, (2013), o estudo de Ramírez também passou por averiguação completa por exames. Entretanto, a abordagem e avanço foram



diferentes, mais parecido com o estudo publicado por Ruiz et al, (2017). Não sendo um estudo experimental, o paciente com câncer recebeu pelo menos uma dose de quimioterapia oral ou parenteral, sendo encaminhado por apresentar algum desconforto cardiovascular. Indivíduos que receberam terapia concomitante ao nível torácico ou que se apresentavam na doença cardíaca prévia não foram incluídos neste estudo. Durante 2012 e 2016, foram 62.767 estimativas cardiológicas, 985 foram apresentadas de algum sintoma cardiovascular após administração antineoplásico - sendo frequente no gênero feminino (61,12%). Relativamente aos efeitos adversos da terapia farmacológica anti neoplásica mais ao nível do sistema cardiovascular, as arritmias cardíacas foram as mais frequentes (41,2%), seguidas dos episódios de angina pectoris com 18,7%. A IC sintomática (Classe Funcional II a III) esteve presente em 4,9%. Os eventos adversos mais frequentemente diagnosticados em mulheres são arritmias cardíacas, derrame pericárdico e insuficiência cardíaca, enquanto angina pectoris, hipertensão arterial e trombose venosa ocorreram mais frequentemente em homens. Os efeitos adversos a níveis cardiovasculares da medicina nos últimos anos tiveram um aumento acentuado de frequência, especialmente o aparecimento de novos medicamentos antineoplásicos.

Em 2005, Dall'ago et al, demonstraram em seu estudo que a prática regular de atividade física é um potente agente terapêutico de auxílio ao tratamento da IC. Seus benefícios, através dos programas de reabilitação cardíaca em pacientes foram numerosos, dentre eles: melhora da capacidade ao exercício, do consumo de oxigênio de pico, das atividades de vida diária, da qualidade de vida, da morbidade e mortalidade e da função ventricular esquerda. No seu estudo, o autor utilizou um programa de exercícios que consistia em um período de dois meses, com sessões de 60 minutos três vezes por semana, em uma intensidade de 60% do consumo máximo de oxigênio e na segunda fase compreendida por um período de 12 meses, com sessões de 60 minutos, realizadas duas vezes por semana, na mesma intensidade. Ao longo de um período de 14 meses, 99 pacientes foram randomizados em 2 grupos homogêneos. Cinquenta pacientes foram alocados para o grupo intervenção (treinamento), e 49 para o grupo controle. O protocolo utilizado consistia da realização de ergoespirometria e ecocardiograma na entrada, no segundo mês e no décimo quarto mês. No subgrupo de pacientes isquêmicos (37 treinados e 37 controles) também foi realizada cintilografia miocárdica com tálcio. Com isso, recebeu-se resultados muito bons e os pacientes mostraram melhor na capacidade funcional e no escore de qualidade de vida. Calegari, et al, (2017) seguiu a mesma linha, realizou um programa de exercícios que consistiu em 24 sessões de 60 minutos com treinamento aeróbico na intensidade do limiar de anaerobiose e fortalecimento dos membros inferiores usando caneleiras de 3 a 5 kg. Mas, diferente de Dall'ago, ele acrescentou prova de esforço nos pacientes antes e após o tratamento, dinamometria isocinética do joelho dominante e responder o questionário WHOQOL-bref. O questionário WHOQOL-bref é composto por 26 questões divididas em 4 domínios: físico, psicológico, relações sociais e meio ambiente. Seus domínios são pontuados de 0 a 100 pontos, quanto maior o escore melhor é a qualidade de vida. As sessões foram divididas em condicionamento aeróbico e força muscular periférica. O condicionamento aeróbico consistiu em caminhadas em esteira ou em pista de atletismo por um período de 30 minutos. A intensidade do exercício foi prescrita através da FC atingida no LA, obtido através do TECP para cada indivíduo e monitorada através de um cardiófrequencímetro da marca Polar(r). O protocolo de fortalecimento muscular para os membros inferiores consistiu de exercícios de flexão/extensão e movimentos em diagonais de joelho, quadril e tornozelo com caneleiras durante 30 minutos. Nas duas primeiras semanas foram utilizados 2-3 kg e a partir da 3ª semana 4-5 kg com 3-5 séries de 8-15 repetições que foram aumentando no decorrer das semanas. Antes e após cada sessão foi realizado alongamento ativo de membros superiores e inferiores. Durante a execução dos exercícios de fortalecimento a percepção do esforço foi



monitorada entre 11 a 15 na escala de Borg. Sendo assim, como Dall'ago, também chegou a resultados positivos, pois houve um aumento significativo no consumo de oxigênio da frequência cardíaca, pulso de oxigênio, além da melhora no domínio psicológico do questionário de qualidade de vida.

Já Silva, et al, (2017), traz uma proposta diferente de todos no que diz respeito aos exercícios; estes com duração de 15 a 20 minutos, ou seja, bem menor comparado aos outros e defende que a intensidade da atividade física deverá sempre ser individualizada e progredir gradualmente, em particular nos pacientes com acentuada intolerância ao exercício. A adaptação na carga é mais lenta do que a proposta por Callegari e a manutenção no estágio foi mais prolongada. Exercícios de resistência: frequência de 2-3 dias por semana, intensidade fixa de 8-10 repetições para cada grupo muscular, diferente do que propunha Callegari, et al, (2017) (carga máxima possa ser levantada antes de sentir cansaço, 14 na escala de Borg), duração de 1 série (8-10 repetições), modalidade faixa elástica, peso livre, devendo incluir maior número de exercícios, incluindo aquecimento, relaxamento e exercícios de flexibilidade em todas as sessões e precisando atualizar a prescrição de exercícios somente quando a condição clínica e física do paciente permitir, evitando exercícios localizados prolongados, principalmente na posição supina. Em relação ao tipo de exercício, pode-se caracterizar dois tipos principais: exercícios dinâmicos ou isotônicos (contração muscular, seguida de movimento articular) e estáticos ou isométricos (contração muscular, sem movimento articular), sendo que cada um desses exercícios implica em respostas cardiovasculares distintas, nos exercícios estáticos observa-se aumento da FC, com manutenção ou até redução do volume sistólico e pequeno acréscimo do DC, assim observa-se aumento da resistência vascular periférica, que resulta na elevação exacerbada da PA. Esses efeitos ocorrem porque a contração muscular mantida durante a contração isométrica promove obstrução mecânica do fluxo sanguíneo muscular, o que faz com que os metabólitos produzidos durante a contração se acumulem, ativando quimiorreceptores musculares, que promovem aumento expressivo da atividade nervosa simpática, sendo assim contraindicados em pacientes cardiopatas. Em seus resultados, Silva, et al, (2017) afirma que a Reabilitação Cardíaca é eficaz no tratamento da IC, porém não se pode afirmar que todos os pacientes portadores desta síndrome se beneficiaram com o tratamento, pois cada paciente tem suas características próprias, as quais devem ser avaliadas.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que a IC por Antineoplásicos está intimamente ligada a variados aspectos como: tipo de medicamento, dose inicial e cumulativa, associação com radiação mediastinal e fatores de risco que são a idade, o sexo feminino, radioterapia prévia, história prévia de doença cardíaca, entre outros. Percebeu-se, junto a isso, que há uma necessidade de ter diretrizes consensuais sobre o diagnóstico, prevenção e tratamento da cardiotoxicidade por oncoterapia médica, permitindo que os tratamentos quimioterápicos sejam mais seguros e alcancem importantes números de eficácia, prolongando a sobrevida dos pacientes com câncer. Além disso, notou-se a eficácia da Reabilitação Cardíaca, que através de programas de exercícios individualizados para cada paciente, traz resultados benéficos em sua capacidade funcional e qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

ABELIN, Tatiana; RENNI, Marcos Jose Pereira. Insuficiência Cardíaca no Paciente Oncológico: Preditores de Risco. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 65, n. 3, 2019.



- ADÃO, Rui et al. Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 32, n. 5, p. 395-409, 2013.
- BOCCHI, Edimar Alcides et al. Atualização da diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica-2012. **Arquivos brasileiros de Cardiologia**, v. 98, n. 1, p. 1-33, 2012.
- BOCCHI, Edimar Alcides et al. III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 93, n. 1, p. 3-70, 2009.
- BORGES, Jacqueline Aparecida et al. Fadiga: um sintoma complexo e seu impacto no câncer e na insuficiência cardíaca. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 31, p. 433-442, 2018.
- CALEGARI, Leonardo et al. Efeitos do treinamento aeróbico e do fortalecimento em pacientes com insuficiência cardíaca. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 23, p. 123-127, 2017.
- DALL'AGO, Pedro; STEIN, Ricardo; RIBEIRO, Jorge Pinto. Exercício em pacientes com Insuficiência Cardíaca: do dogma às evidências. **Revista da sociedade de cardiologia do Rio Grande do Sul**, v. 13, n. 4, p. 1-5, 2005.
- DE OLIVEIRA SÁ, Michel Pompeu Barros et al. Cardiotoxicidade e quimioterapia. **Rev Bras Clin Med**, v. 7, p. 326-330, 2009.
- DORES, Helder et al. Detecção de cardiotoxicidade subclínica induzida por trastuzumabe em portadoras de câncer de mama. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 100, p. 328-332, 2013.
- FARMAKIS, Dimitrios et al. Insuficiencia cardiaca aguda: epidemiología, factores de riesgo y prevención. **Revista Española de Cardiología**, v. 68, n. 3, p. 245-248, 2015.
- FERNANDES, Fábio et al. Insuficiência cardíaca induzida pela quimioterapia: mecanismos e tratamentos. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**, p. 544-554, 2009.
- FIUZA, Manuela et al. Organização e implementação de uma consulta de cardio-oncologia. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 35, n. 9, p. 485-494, 2016.
- GIL, S. Fraile et al. Insuficiencia cardiaca grave por bevacizumab en paciente tratado con antraciclina. **Farmacia Hospitalaria**, v. 31, n. n04, 2007.
- HEIDENREICH P, Bozkurt B, Aguilar D, et al. **2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure**. J Am Coll Cardiol. null2022, 0 (0).
- KALIL FILHO, Roberto et al. I Diretriz Brasileira de cardio-oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 96, n. 2, p. 01-52, 2011.
- MW, Montera et al. II Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca aguda. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 93, n. 3, p. 2-65, 2009.



NAVARRETE HURTADO, Solón; CASTELLANOS MEJÍA, Ana María; CHAPARRO SANABRIA, Andrea. Cardiotoxicidad por quimioterapia: Un enfoque práctico para el clínico. **Insuficiencia cardíaca**, v. 6, n. 3, p. 131-143, 2011.

PARMA, Gabriel et al. Quimioterápicos y cardiotoxicidad: un enfoque actual y práctico para el clínico de una disciplina en pleno desarrollo. **Archivos de Medicina Interna**, v. 35, n. 2, p. 38-47, 2013.

PAIM, Luis Eduardo et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. **Arq Bras Cardiol**, v. 111, n. 3, p. 436-539, 2018.

PEREIRA, Danielle Aparecida Gomes et al. Capacidade funcional de indivíduos com insuficiência cardíaca avaliada pelo teste de esforço cardiopulmonar e classificação da New York Heart Association. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 19, p. 52-56, 2012.

PIMPÃO, Heloise Angelico et al. Impacto Clínico da Fisioterapia Pré-Operatória nas Complicações Pulmonares Pós-Operatórias de Pacientes Oncológicos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 67, n. 1, 2021.

RAMÍREZ RAMÍREZ, Marcela et al. Cardiotoxicidad por quimioterapia antineoplásica. Presentación de un caso. **Medicina Interna de Mexico**, v. 28, n. 4, 2012.

RUIZ-MORI, Enrique et al. Cardiotoxicidad por quimioterapia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2012-2016. *Horizonte Médico (Lima)*, v. 17, n. 3, p. 24-28, 2017.

SENGUPTA, Partho P. et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: heart failure at the crossroads. **In: Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, 2008. p. 197-203.

SILVA, Carolina Maria Pinto Domingues Carvalho; PINTO, Giovanni Henrique; SANTOS, Marília Harumi Higuchi dos. Quimioterapia e cardiotoxicidade. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**, p. f: 266-1: 273, 2017.

SILVA, Jacqueline Mota da et al. Eventos adversos cardiovasculares associados à terapia antineoplásica oral. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 71, p. 2561-2569, 2018.

SILVA, P. L. S.; MENDES, F. C. V. Fisioterapia no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva. **Braz J Surg Clin Res [Internet]**, p. 115-22, 2017.