

Efeito da atividade física como potencial redutor de cardiotoxicidade no câncer pediátrico – uma revisão de literatura

Effect of physical activity as a potential cardiotoxicity reducer in pediatric cancer - a literature review

DOI:10.34117/bjdv7n4-255

Recebimento dos originais: 09/03/2021

Aceitação para publicação: 09/04/2021

Ana Patricia Dubón

Acadêmica de graduação de fisioterapia na Universidade do Estado de Santa Catarina.
Endereço: R. Pascoal Simone, 358 - Coqueiros, Florianópolis - SC, 88080-350
E-mail: anapdubon@gmail.com

Augusto de Moraes Flores

Acadêmico de graduação de fisioterapia na Universidade do Estado de Santa Catarina.
Endereço: R. Pascoal Simone, 358 - Coqueiros, Florianópolis - SC, 88080-350.
E-mail: augustomf.fisio@gmail.com

Cristiane Kilian

Acadêmica de graduação de fisioterapia na Universidade do Estado de Santa Catarina.
Endereço: R. Pascoal Simone, 358 - Coqueiros, Florianópolis - SC, 88080-350.
E-mail: cris.kilian.cco@gmail.com

Marina Machado

Acadêmica de graduação de fisioterapia na Universidade do Estado de Santa Catarina.
Endereço: R. Pascoal Simone, 358 - Coqueiros, Florianópolis - SC, 88080-350
E-mail: marina_lmachado@hotmail.com

Suellen Cristina Roussenq

Mestre em Ciência do Movimento Humano pela Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC) e fisioterapeuta do Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON).
Endereço: R. Pascoal Simone, 358 - Coqueiros, Florianópolis - SC, 88080-350
E-mail: suca_sc@hotmail.com

Mirella Dias

Doutora em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina e docente de graduação da Universidade do Estado de Santa Catarina
Endereço: R. Pascoal Simone, 358 - Coqueiros, Florianópolis - SC, 88080-350
E-mail: mirelladiaz.fisio@gmail.com

Magnus Benetti

Pós-doutorado, na The University of North Carolina at Chapel Hill na área de Câncer e exercício e docente da pós-graduação e graduação da Universidade do Estado de Santa Catarina.

Endereço: R. Pascoal Simone, 358 - Coqueiros, Florianópolis - SC, 88080-350
E-mail: magnus.benetti@udesc.br

RESUMO

Introdução: No câncer, sabe-se que o treinamento aeróbico, bem como o de força muscular são estratégias seguras para os pacientes e altamente recomendados devido à melhora da mobilidade funcional, fadiga, composição corporal, flexibilidade, aptidão cardiorrespiratória, qualidade de vida e na redução de riscos de cardiomiopatias induzidas pelo tratamento. **Objetivo:** Realização de uma Revisão de Literatura sobre o efeito da atividade física como potencial redutor de cardiotoxicidade em pacientes pediátricos com câncer. **Métodos:** Foi realizada a etapa de identificação e seleção dos artigos de acordo com o recomendado pelo PRISMA, sendo executada a estratégia de busca com MeSH e DeCS nas plataformas PubMed, Scopus e Scielo seguindo a etapa de seleção dos estudos e extração dos dados, baseando-se no acrônimo P.I.C.O., com 3 avaliadores e um revisor no caso de discrepância entre os avaliadores. **Resultados:** Inicialmente foram encontrados 3.518 artigos dos quais foram selecionados 106 para continuar com a etapa de leitura dos resumos, 18 para leitura na íntegra e, ao final, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão do estudo não houve nenhum artigo adequado para a revisão. **Conclusão:** Após uma revisão literária dos estudos disponíveis, percebeu-se uma carência de estudos relacionando atividade física e seus benefícios sobre a cardiotoxicidade durante o tratamento oncológico. O que se torna contraditório, uma vez que já existem muitos estudos abordando os efeitos positivos do exercício sobre a cardiotoxicidade tanto na população adulta, como na pediátrica. Assim, são necessários mais estudos na área.

Palavras-Chave: Câncer, Pediatria, Cardiotoxicidade, Atividade física, Oncologia.

ABSTRACT

Introduction: In cancer, it is known that aerobic training, as well as muscle strength training, are safe strategies for patients and highly recommended due to the improvement in functional mobility, fatigue, body composition, flexibility, cardiorespiratory fitness, quality of life and in reduction of risks of treatment-induced cardiomyopathies. **Objective:** Conducting a Literature Review on the effect of physical activity as a potential cardiotoxicity reducer in pediatric cancer patients. **Methods:** The stage of identification and selection of articles was carried out according to the recommended by PRISMA, and the search strategy was performed with MeSH and DeCS on the PubMed, Scopus and Scielo platforms, following the stage of study selection and data extraction, based on based on the PICO acronym, with 3 evaluators and a reviewer in case of discrepancy between the evaluators. **Results:** Initially, 3,518 articles were found, of which 106 were selected to continue with the stage of reading the abstracts, 18 for reading in full and, at the end, according to the inclusion and exclusion criteria of the study, there was no suitable article for the study. **Conclusion:** After a literary review of the available studies, there was a lack of studies relating physical activity and its benefits on cardiotoxicity during cancer treatment. This is contradictory, since there are already many studies addressing the positive effects of exercise on cardiotoxicity in both the adult and pediatric populations. Thus, further studies in the area are needed.

Keywords: Cancer, Pediatrics, Cardiotoxicity, Physical activity, Oncology.

1 INTRODUÇÃO

A World Health Organization¹ classifica o câncer como um conjunto de várias doenças que têm em comum o crescimento descontrolado de células anormais as quais podem invadir tecidos e órgãos. À vista disso, segundo o Instituto Nacional do Câncer, no Brasil, bem como em países desenvolvidos, o câncer já representa a primeira causa de morte (8% do total) por doença entre crianças e adultos jovens entre 1 e 19 anos².

Em decorrência dos avanços da terapêutica oncológica nos últimos anos, a taxa de sobrevivência de 5 anos referente ao câncer infantil aumentou cerca de 80%^{3,4}. Entretanto, a grande maioria dos pacientes é afetada por efeitos tóxicos permanentes decorrentes do câncer e seu tratamento. Um dos efeitos mais frequentes e com alta necessidade de diagnóstico precoce é a cardiotoxicidade devido a importante disfunção ventricular⁵. Diante desses efeitos, os sobreviventes possuem um risco de morbidade e mortalidade, a longo prazo, aumentado em decorrência do tratamento^{6,7}.

Pesquisas recentes evidenciam que o exercício físico é uma maneira eficaz de minimizar os efeitos cardiotóxicos em adultos^{8,9}. Um estudo realizado por Lee et al. 2019⁹ mostrou que uma intervenção supervisionada de exercícios aeróbicos e resistidos reduziu o risco em 10 anos de doença cardiovascular em pacientes com câncer de mama em estágio inicial. Em consonância, o estudo de Jacquinet et al. mostra um programa de exercícios supervisionados por 3 meses, com pacientes com câncer de mama, com resultados apontando como sendo um programa seguro, viável e eficaz, demonstrando um aumento da aptidão e função cardiorrespiratória e melhora na qualidade de vida relacionada à saúde⁸.

Em contradição ao que ocorre em adultos com câncer, ainda são escassos os estudos que realizam regimes de treinamento com o objetivo de reduzir as complicações cardiovasculares em pacientes oncopediátricos¹⁰. Sabe-se que o exercício físico para crianças com câncer é viável, seguro e traz diversos benefícios quanto à capacidade cardiorrespiratória, função motora e para o desenvolvimento da criança, apesar de atualmente ainda não se ter um consenso a respeito dos parâmetros de modo, duração, frequência e intensidade dos exercícios¹¹.

Estudos descrevem os benefícios do exercício antes, durante e após o tratamento de diferentes tipos de câncer. Exercícios de intensidade moderada a vigorosa são os mais indicados para melhorar a função física, mitigar os prejuízos relacionados ao câncer e gerenciar os efeitos colaterais, aumentando a tolerância aos tratamentos e melhorando os resultados funcionais^{12,13}. De acordo com os achados na literatura a respeito do

exercício e seus benefícios na terapêutica oncológica, observam-se relatos de redução da doença e, principalmente dos efeitos colaterais do tratamento¹⁴.

Devido ao supracitado e tendo em vista que são escassas as investigações a respeito da aplicação do exercício na população pediátrica, no âmbito oncológico, com alterações cardiológicas advindas do tratamento, surgiu o interesse em realizar uma revisão da literatura com o objetivo de analisar os efeitos do exercício físico como potencial redutor de cardiotoxicidade no câncer infantil.

2 OBJETIVO

Objetivou-se demonstrar a redução da morbidade e mortalidade a longo prazo com ênfase na diminuição da cardiotoxicidade considerando a importância do exercício para minimizar os efeitos adversos provocados pela terapia oncológica.

3 METODOLOGIA

3.1 IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ARTIGOS

Estudo do tipo revisão de literatura seguindo as recomendações do PRISMA15 (Preferred Reporting Items for Systematic Review And Meta-analyses). Foram incluídos artigos completos, observacionais do tipo coorte, transversal, caso-controle e ensaios clínicos que investigaram a atividade física como terapêutica para melhorar a cardiotoxicidade em crianças e adolescentes oncológicos que apresentem sinais de cardiotoxicidade e que estejam em protocolo de tratamento, e desfechos que envolvam às disfunções cardiopulmonares e metabólicas, independente se foi avaliado como variável de exposição ou de desfecho. A faixa etária considerada foi de 0 a 18 anos. Os artigos deveriam estar publicados nas línguas português, inglês ou espanhol entre as datas de 2008 até 2018. Não foram incluídas revisões sistemáticas, estudos de caso, dissertações, teses, capítulos de livros e artigos identificados como referência cruzada.

3.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foram empregadas buscas eletrônicas nas bases de dados Scopus, SciELO e PubMed, utilizando-se os descritores controlados MeSH Terms/MeSH Heading e seus devidos entry terms, além dos descritores em Ciência da Saúde (DeCS). Os termos escolhidos estavam de acordo com o estudo e foram divididos em três blocos. O primeiro bloco era sobre o descritor cardiotoxicidade, onde foram adicionados os termos: “cardiotoxicity”, “cardiac toxicity”, “cardiac toxicities”, “neurotoxicity syndromes”,

"nephrotoxicity", "ototoxicity", "nervous system poisonings", "encephalopathy, toxic", "encephalopathies, toxic", "cancer complication". O segundo bloco foram sobre a doença a ser estudada, utilizando os termos: "Leukemia", "cancer", "acute lymphoblastic leukemia", "tumor", "sarcoma", "lymphocytic", "acute complications", "malignancies neoplasms", "Acute treatment", "Bone Tumor", "oncology", "Neoplasms", "Leucocythaemia", "Leukemia Infiltration", "Leukemia", "lymphoblastic, acute". Terceiro bloco sobre atividade física como intervenção, foram adicionados os termos: "Exercise", "Exercise therapy", "aerobic exercise", "aerobic exercise", "Physical Therapy", "physiotherapy", "kinesiotherapy", "Physical Activity", "Warm-Up Exercise". O quarto bloco era sobre o descritor população, utilizando os termos: "Children", "Children perspective", "Adolescence", "Child", "Pediatrics", "Teenagers", "Teens".

3.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DOS DADOS

Para a seleção e extração dos artigos, os pesquisadores se basearam no acrônimo P.I.C.O.S (Population, Intervention, Comparators, Outcomes, Study). A busca foi realizada por um pesquisador principal e dois revisores independentes, que buscaram e analisaram todos os artigos potencialmente relevantes. O trabalho seguiu a sequência de leitura de títulos e resumos. Após a primeira seleção foi realizada a leitura dos artigos completos que estavam de acordo com os critérios de inclusão. Nos casos em que não houve consenso, um quarto avaliador foi consultado, a fim de decidir sobre a elegibilidade do estudo. Os artigos foram acessados na íntegra pelas plataformas de busca de forma online. Para os que não estavam disponíveis, foi feita uma solicitação formal via e-mail aos autores, caso não houvesse retorno seria então excluído.

4 RESULTADOS

Inicialmente foram identificados 3.518 artigos. Na sequência, foram retirados 42 artigos duplicados e, em seguida, realizada a fase de triagem dos títulos e resumos. Após a exclusão de 3.500 artigos, foi selecionado um total de 18 artigos para leitura na íntegra. Dentre estes, nenhum dos mesmos satisfizeram os critérios de elegibilidade (Fluxograma 1 e Tabela 1). Foi realizada a busca em novembro de 2018.

5 DISCUSSÃO

Tendo em vista o exposto, o objetivo deste estudo foi desenvolver uma revisão de literatura procurando evidências científicas sobre a efetividade do exercício ou atividade

física como potencial redutor do risco de cardiotoxicidade em pacientes oncopediátricos em tratamento, pois como descrito anteriormente, já existem evidências em estudos com outras faixas etárias. Porém, ao chegar à etapa de inclusão final de artigos, observamos que, segundo a nossa busca, não foram encontrados estudos clínicos ou de outra natureza, específicos, correlacionando atividade física como terapêutica na redução da cardiotoxicidade durante o tratamento, foram encontrados somente estudos com intervenção, em pacientes na fase de remissão da doença ou, ainda, com sobreviventes. O número de estudos com crianças portadoras de câncer que evidenciam a viabilidade, segurança e efeitos positivos do exercício é escasso, sendo esta, uma área de estudo em potencial a ser explorada.

Em decorrência do aperfeiçoamento das condutas terapêuticas nas últimas décadas, a taxa de sobrevivência de 5 anos do câncer em crianças e adultos jovens teve um crescimento muito expressivo. Desse modo, cerca de 80% dessa população pode ser curada, se diagnosticada precocemente, e tratada em centros especializados^{2,4}. Contudo, os sobreviventes ao câncer apresentam menor aptidão física, alto risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e maiores índices de mortalidade¹⁶.

O elevado risco de danos cardiovasculares e risco de mortalidade prematura estão intimamente associados à exposição de terapias agressivas para o tratamento oncológico como a radioterapia e quimioterapia em conjunto com as mudanças no estilo de vida¹⁷. Dentre os efeitos cardiovasculares adversos mais conhecidos das terapias contra o câncer, a cardiotoxicidade é um dos mais notáveis.

Entende-se como cardiotoxicidade uma injúria ao sistema cardiopulmonar decorrente ao tratamento oncológico, porém ainda não há um consenso de uma definição exata¹⁸. A maioria das definições atuais de cardiotoxicidade nas declarações de diretrizes e em ensaios clínicos concentra-se estritamente nas alterações da função sistólica do miocárdio em repouso, como a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e o desenvolvimento de sintomas de insuficiência cardíaca (IC)¹⁸. No entanto, sabe-se que quimioterapia e radiação afetam mais do que apenas a FEVE em repouso e têm uma ampla gama de efeitos em todo o sistema cardiovascular como: defeitos na função diastólica, condução e arritmias cardíacas, função vascular sistêmica e pulmonar e hemodinâmica, hemostasia e trombose, bem como resposta cardíaca a lesões e estresse^{18,19}

Sabe-se que o exercício físico tem potencial para minimizar os efeitos cardiovasculares adversos das antraciclina (por exemplo, doxorubicina, daunorrubicina e epirubicina) que são componentes do tratamento de quase 60% das crianças com câncer

e representam a maioria das cardiotoxicidades relacionada à terapia^{20,21}. Desta forma, a prescrição de exercícios antes, durante e após o tratamento oncológico gera benefícios cardioprotetores, os quais podem reduzir ou até mesmo impedir a cardiotoxicidade induzida pelas antraciclinas¹⁰. Além de amenizar os efeitos colaterais do tratamento, uma vida mais ativa pode proporcionar melhorias em aspectos relacionados à saúde tais como fadiga e qualidade de vida^{22,23}. Ressalta-se ainda que o exercício aeróbico é uma estratégia viável e segura para adultos durante a infusão de quimioterapia²⁴ e que diminui o risco de desenvolver doenças cardiovasculares^{9,25}.

Em um estudo realizado por Lahart et al., 2017 os autores avaliaram os efeitos de uma intervenção de atividade física domiciliar sobre a aptidão cardiorrespiratória em 32 sobreviventes ao câncer de mama¹⁷. Os resultados, embora modestos, indicaram aumento na capacidade cardiorrespiratória¹⁷. Esse fator é extremamente positivo, pois pode contribuir para a melhora no desempenho de atividades diárias dos pacientes, aumentar o bem-estar e também a sobrevida¹¹, no entanto, não foram encontrados estudos relacionados em oncopediatria.

Na população pediátrica, embora ainda sejam escassos os estudos abordando o exercício físico, sabe-se que o treinamento aeróbico, bem como o de força muscular, são estratégias seguras para os pacientes sobreviventes ao câncer infantil e altamente recomendadas devido aos riscos de cardiomiopatias induzidas pelo tratamento^{26,27}. Além disso, o treinamento físico melhora a mobilidade funcional, fadiga, composição corporal, flexibilidade, aptidão cardiorrespiratória, força muscular e qualidade de vida^{11,28,29}.

O estudo de Cortés-Reyes et al., 2013 é composto por 7 crianças com leucemia, com idade de 5 a 12 anos, que realizaram um programa de exercício físico constatando que esta terapêutica leva a uma melhora da capacidade aeróbica e aos escores de condição física²⁷. Porém este estudo apresenta baixa qualidade metodológica com amostragem pequena e foram excluídos pacientes com doença cardiovascular prévia²⁷. No estudo de Smith et al., 2015, o qual também apresenta amostra pequena (5 pacientes), realizado com sobreviventes ao câncer infantil, os quais foram tratados com antraciclinas e correram risco de cardiomiopatia subclínica, os participantes realizaram um programa de treinamento aeróbico e de força³⁰. A composição corporal, força e aptidão cardiopulmonar foram avaliados demonstrando que o consumo máximo de oxigênio e a fração de ejeção melhoraram, as respostas máximas da frequência cardíaca e as relações de troca respiratória permaneceram relativamente estáveis³⁰. Resultados sugerem que o

treinamento físico pode melhorar a capacidade de exercício em sobreviventes com cardiomiopatia²⁹.

Já no estudo de Jarvela et al., 2016, a função cardíaca foi mensurada antes e após um programa de exercícios, também em sobreviventes de LLA ao longo prazo (>10 anos) assintomáticos com função sistólica preservada³¹. O achado deste estudo mostrou que o grupo intervenção e o grupo controle melhoraram significativamente após o programa de exercícios em casa³¹. Além disso, medir a taxa de deformação circunferencial sistólica e diastólica de vistas paraesternais de eixo curto pareciam revelar mais sinais de disfunção cardíaca clínica que medidas longitudinais³¹. O estudo aborda a cardiomiopatia subclínica revelando que os pacientes que obtiveram cardiomiopatia foram tratados com antraciclina³¹.

Em consonância com o estudo anterior, Long et al., 2018 também realizou um programa de exercício físico em sobreviventes a longo prazo (>5anos) adultos para avaliar o risco de doença cardiovascular em pacientes que obtiveram câncer na infância, porém excluindo pacientes com doença cardiovascular prévia³². Os autores demonstraram melhorias na função endotelial, capacidade aeróbica submáxima, níveis de atividade física e força após o programa de atividade física³².

Na pesquisa de Hartman et al., 2018, sobreviventes adultos acima de 18 anos também de longo prazo (>10 anos)³³, todavia com um grupo amostral maior de 71 sobreviventes x 74 controles, em congruência com o artigo de Long et al. 2018³² e o anterior, também foram excluídos pacientes com doença cardíaca³³. Havendo alterações na resistência cardiovascular submáxima, prejudicada no grupo sobrevivente de leucemia em comparação com controles saudáveis³³.

O comprometimento da força tem sido associado a administração viciosa de vincristina intravenosa, 87% dos sobreviventes haviam recebido vincristina, o que provavelmente contribuiu para esse prejuízo³³. A pesquisa de Tham et al., 2013, também chega à conclusão de que quanto maior a dose de quimioterapia maiores os danos gerados na função cardíaca a longo prazo desses pacientes²⁷.

Na pesquisa de Kaneko et al., 2016, foi avaliada a morfologia e função do VE, bem como capacidade de exercício, em um grupo de sobreviventes ao câncer pediátrico (com 8 a 19 anos), com grupos de 22 sobreviventes e 10 controles³⁴. Observou-se que a distensibilidade do VE e reserva funcional em um grupo de sobreviventes ao câncer pediátrico com história de terapia com antraciclina, tiveram alterações no pico de consumo de oxigênio durante o exercício, tanto a FC sistólica como a EDSR (sigla) foram

significativamente prejudicadas, porém indicam avaliar com teste ergométrico ao invés do Eco34.

No estudo achado de De Caro et al 2011. os pacientes do grupo experimental que tiveram uma dose cumulativa de anticíclicas, eram assintomáticos e em remissão contínua completa, apresentaram um VO_2 máx foi significativamente menor nos dois grupos de pacientes comparado aos controles³⁵. No entanto, foi a única variável diferente do teste de exercício cardiopulmonar (TECP) entre pacientes e controles. Os achados deste estudo geram uma discussão sobre a condição cardiopulmonar na maioria dos sobreviventes ao câncer pediátrico aparentemente saudáveis, pois o ecocardiograma pode revelar anormalidades na função cardíaca que refletem uma disfunção cardíaca subclínica, provavelmente devido à exposição à antraciclina³⁵.

Outro estudo transversal de Tham et al., 2013 avaliou as características dos tecidos em uma ressonância magnética cardiovascular em sub-toxicidade clínica do miocárdio e sua associação com o Ventrículo esquerdo (VE) função e estrutura, capacidade de exercício e dose de quimioterapia em crianças e adolescentes sobreviventes de câncer²⁷. Os resultados mostram que sobreviventes ao câncer infantil assintomáticos, com FEVE normal após terapia com antraciclina, apresentam um pico de VO_2 reduzido, sendo cada vez menor o pico de VO_2 naqueles que receberam doses maiores de quimioterapia²⁷. Analisando a redução significativa no pico de VO_2 nesses pacientes, os autores sugerem que houve uma contribuição cardiotóxica que causou uma redução total da aptidão do corpo, mostrando uma alteração a curto prazo da condição cardiopulmonar desses pacientes após remissão ²⁷.

É importante acompanhar os resultados cardíacos destes pacientes, pois o desenvolvimento da cardiomiopatia por antraciclina é um processo a longo prazo, e por serem pacientes pediátricos, podem viver com estes efeitos secundários por mais tempo²⁷. O crescimento inadequado de miócitos, uma consequência do dano causado pelos agentes citostáticos, pode levar, ao longo dos anos, a um afinamento da parede do ventrículo esquerdo (VE), ao desenvolvimento de pós-carga inadequadamente alta, a alterações nas dimensões e volumes do ventrículo esquerdo e, finalmente, ao desenvolvimento de cardiomiopatia³⁶

Sieswerda et al., 2009 exploram os efeitos cardiotóxicos ao longo prazo em pacientes assintomáticos em remissão, realizando um estudo de coorte com um intervalo de 10 anos entre a primeira e a segunda avaliação ³⁷. Uns dos seus achados demonstra que a função do VE em repouso se deteriora com o tempo em sobreviventes tratados com

antraciclina, como também, a dose cumulativa da antraciclina é um fator de risco para o encurtamento fracionário em repouso muitos anos após o tratamento³⁷. Outro artigo publicado por Cifra et al. 2018 que também realizou um seguimento de 10 anos, com sobreviventes ao câncer infantil tratados com antraciclina com frações de ejeção basais normais e observando a resposta sistêmica e diastólica ao exercício sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo e ventrículo direito³⁸. Nos seus resultados observaram pequenas diferenças entre os sujeitos e os indivíduos controle em repouso e no pico do exercício, mas eles acharam que a resposta dinâmica estava dentro da faixa normal³⁸.

Por fim, torna-se relevante a realização de estudos específicos sobre os efeitos da atividade física como terapêutica redutora de cardiotoxicidade durante o tratamento oncológico. Levando em consideração o aumento do número de sobreviventes ao câncer infantil³⁷, e sabendo da tendência de desenvolver cardiotoxicidade presente nesta população³⁹, como descrito anteriormente, existe potencial na prescrição de exercício como forma de proteção e prevenção não invasiva, de baixo custo e fácil execução, dessa disfunção^{10,40}.

6 CONCLUSÃO

O estudo teve como objetivo a realização de uma análise literária a respeito da relação entre o efeito da atividade física em crianças com câncer e a cardiotoxicidade. Foi encontrada uma carência de estudos relacionando atividade física e seus benefícios sobre a cardiotoxicidade durante o tratamento oncológico. O que se torna contraditório, uma vez que já existem muitos estudos abordando os efeitos positivos do exercício sobre a cardiotoxicidade na população adulta e com pacientes sobreviventes de câncer pediátrico quando adultos. Assim, são necessários mais estudos na área.

REFERÊNCIAS

1. OMS. Cancer. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (2018).
2. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Tipos de câncer: câncer infantojuvenil. <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-infantojuvenil>. (2019).
3. Torre, L. A. et al. Global cancer statistics, 2012. *CA. Cancer J. Clin.* 65, 87–108 (2015).
4. Ward, E., Desantis, C., Robbins, A., Kohler, B. & Jemal, A. Childhood and Adolescent Cancer Statistics , 2014. 64, 83–103 (2014).
5. Rocha, R. M., Schneider, R. S. & Moreira, I. Cardio-oncologia Onde estamos ? Where we are ? *HUPE* 12, 93–99 (2013).
6. Bansal, N., Amdani, S., Lipshultz, E. R. & Lipshultz, S. E. Chemotherapy-induced cardiotoxicity in children. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 13, 817–832 (2017).
7. Schmiegelow, K. et al. Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus. *Lancet Oncol.* 17, e231–e239 (2016).
8. Jacquinot, Q. et al. A phase 2 randomized trial to evaluate the impact of a supervised exercise program on cardiotoxicity at 3 months in patients with HER2 overexpressing breast cancer undergoing adjuvant treatment by trastuzumab: Design of the CARDAPAC study. *BMC Cancer* 17, 1–11 (2017).
9. Lee, K. et al. Effect of Aerobic and Resistance Exercise Intervention on Cardiovascular Disease Risk in Women with Early-Stage Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 5, 710–714 (2019).
10. Chen, J. J., Wu, P. T., Middlekauff, H. R. & Nguyen, K. L. Aerobic exercise in anthracycline-induced cardiotoxicity: A systematic review of current evidence and future directions. *Am. J. Physiol. - Hear. Circ. Physiol.* 312, H213–H222 (2017).
11. Braam, K. et al. Physical exercise training interventions for children and young adults during and after treatment for childhood cancer (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. *Cochrane Collab.* 1–50 (2016) doi:10.1002/14651858.CD008796.pub3.www.cochranelibrary.com.
12. Bourdon, A., Grandy, S. A. & Keats, M. R. Aerobic exercise and cardiopulmonary fitness in childhood cancer survivors treated with a cardiotoxic agent : a meta-analysis. (2018).
13. Stout, N. L., Baima, J., Swisher, A., Winters-stone, K. M. & Welsh, J. A Systematic Review of Exercise Systematic Reviews in the Cancer Literature. *HHS Public* 9, (2018).

14. Steindorf, K., Schmidt, M. & Zimmer, P. Sport und Bewegung mit und nach Krebs – wer profitiert, was ist gesichert? *DMW - Dtsch. Medizinische Wochenschrift* 143, 309–315 (2018).
15. PRISMA. TRANSPARENT REPORTING of SYSTEMATIC REVIEWS and META-ANALYSES. <http://www.prisma-statement.org/> (2015).
16. Chyu, C. & Halnon, N. Exercise Training in Cancer Survivors. *Curr. Oncol. Rep.* 1–9 (2016) doi:10.1007/s11912-016-0520-2.
17. Lahart, I. M. et al. The effects of a home-based physical activity intervention on cardiorespiratory fitness in breast cancer survivors ; a randomised controlled trial fitness in breast cancer survivors ; a randomised controlled trial. *J. Sports Sci.* 00, 1–10 (2017).
18. Lenneman, C. G. & Sawyer, D. B. Review An Update on Cardiotoxicity of Cancer-Related Treatment. 1008–1020 (2016) doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.303633.
19. Heloisa, S. et al. Early Detection and Prediction of Cardiotoxicity in Chemotherapy-Treated Patients. 107, 1375–1380 (2011).
20. Totzeck, M., Schuler, M., Stuschke, M., Heusch, G. & Rassaf, T. Cardio-oncology - strategies for management of cancer-therapy related cardiovascular disease. *Int. J. Cardiol.* 280, 163–175 (2019).
21. Michel, L. et al. Cardiac biomarkers for the detection of cardiotoxicity in childhood cancer — a meta-analysis. 1–11 (2020) doi:10.1002/ehf2.12589.
22. Huang, T. & Ness, K. K. Exercise Interventions in Children with Cancer : A Review. 2011, (2011).
23. Wurz, A. & Brunet, J. The Effects of Physical Activity on Health and Quality of Life in Adolescent Cancer Survivors: A Systematic Review. *JMIR Cancer* 2, (2016).
24. Thomas, V. J. et al. Aerobic exercise during chemotherapy infusion for cancer treatment: a novel randomised crossover safety and feasibility trial. *Support. Care Cancer* 28, 625–632 (2019).
25. Lipshultz, S. E., Alvarez, J. A. & Scully, R. E. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Educ. Hear.* 94, 525–533 (2007).
26. Braam, K. I. et al. Design of the Quality of Life in Motion (QLIM) study : a randomized controlled trial to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of a combined physical exercise and psychosocial training program to improve physical fitness in children with canc. *BMC Cancer* 10, 1–9 (2010).
27. Tham, E. B. et al. Diffuse myocardial fibrosis by T 1 -mapping in children with subclinical anthracycline cardiotoxicity : relationship to exercise capacity , cumulative dose and remodeling. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 1–11 (2013).

28. Morales, J. S. et al. Exercise training in childhood cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Treat. Rev.* (2018) doi:10.1016/j.ctrv.2018.08.012.
29. Dijk-lokkart, E. M. Van et al. Longitudinal development of cancer-related fatigue and physical activity in childhood cancer patients. *Pediatr. Blood Cancer* 1–8 (2019) doi:10.1002/pbc.27949.
30. Smith, W. A. et al. Exercise training in childhood cancer survivors with subclinical cardiomyopathy who were treated with anthracyclines. *Pediatr. Blood Cancer* 61, 942–945 (2015).
31. Järvelä, L. S. et al. Home-Based Exercise Training Improves Left Ventricle Diastolic Function in Survivors of Childhood ALL: A Tissue Doppler and Velocity Vector Imaging Study. *Pediatr. Blood Cancer* 63, 1629–1635 (2016).
32. Long, T. M. et al. Exercise training improves vascular function and secondary health measures in survivors of pediatric oncology related cerebral insult. *PLoS One* 13, 1–19 (2018).
33. Hartman, A. et al. Health-related fitness in very long-term survivors of childhood cancer: A cross-sectional study. *Pediatr. Blood Cancer* 65, (2018).
34. Kaneko, S. et al. Impaired Left Ventricular Reserve in Childhood Cancer Survivors Treated With Anthracycline Therapy. *Pediatr. Blood Cancer* 63, 1086–1090 (2016).
35. Caro, E. De et al. Subclinical Cardiac Dysfunction and Exercise Performance in Childhood Cancer Survivors. *Pediatr Blood Cancer* 122–126 (2011) doi:10.1002/pbc.
36. Elbl, L., Hrstkova, H. & Chaloupka, V. The late consequences of anthracycline treatment on left ventricular function after treatment for childhood cancer. *Eur. J. Pediatr.* 162, 690–696 (2003).
37. Silva, D.S.C. et al. Perfil infanto-juvenil e sobrevida de pacientes com leucemia linfóide aguda do semiárido brasileiro. *Brazilian Journal of Development.* 7 (3), 25085 - 25093 (2021).
38. Sieswerda, E. et al. Exercise echocardiography in asymptomatic survivors of childhood cancer treated with anthracyclines: A prospective follow-up study. *Pediatr. Blood Cancer* 54, n/a-n/a (2009).
39. Cifra, B. et al. Dynamic Myocardial Response to Exercise in Childhood Cancer Survivors Treated with Anthracyclines. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1–10 (2018) doi:10.1016/j.echo.2018.02.003.
40. Belloum, Y., Rannou-Bekono, F. & Favier, F. B. Cancer-induced cardiac cachexia: Pathogenesis and impact of physical activity (Review). *Oncol. Rep.* 37, 2543–2552 (2017).

ANEXOS

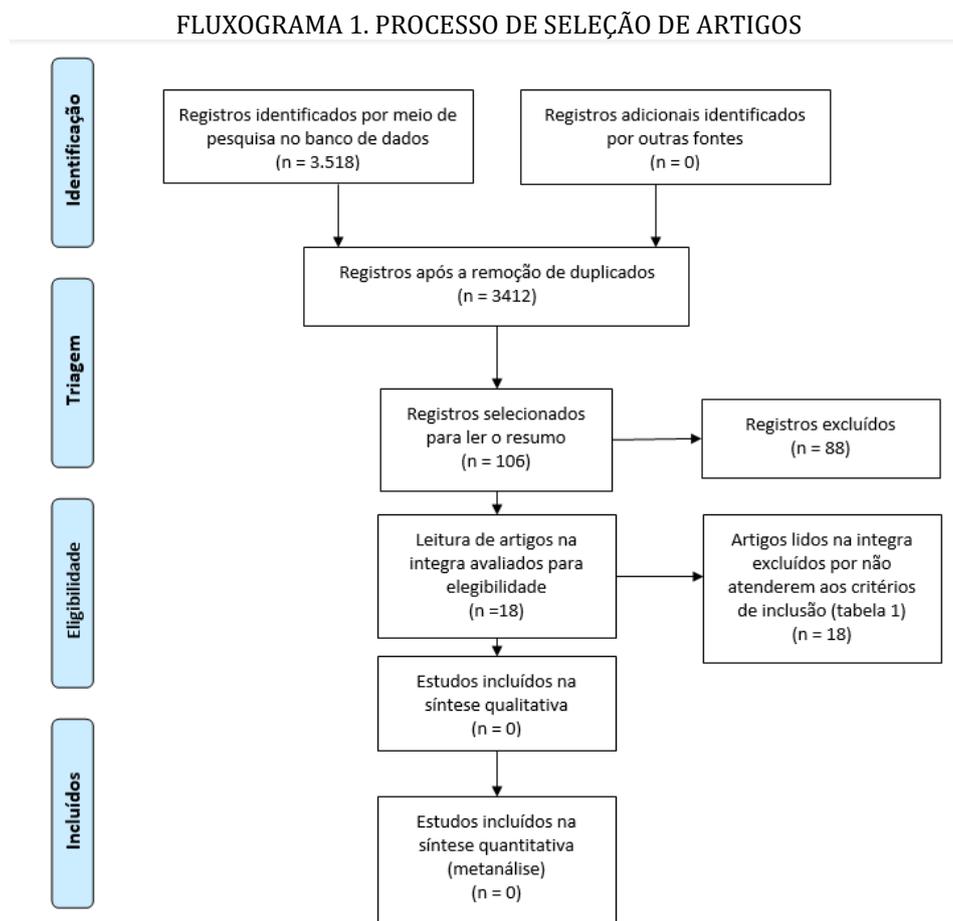
TABELA
TABELA 1. ARTIGOS FINAIS E CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

AUTORES	ANO	LOCAL	TÍTULO	TIPO DE ESTUDO	Critério de Exclusão
Cortez-Reyes,E; Escobar-Zavala, P; & Gonzales-García, L.	2013	Colômbia	The effect of game-based exercise on infant acute lymphocytic leukaemia patients	quase-experimental	Artigo não relaciona exercício e cardiotoxicidade. Exclui crianças que já possuam diagnóstico de cardiotoxicidade advinda ao tratamento. Exercício utilizado como prevenção não como terapia.
ANCELLIN, R., & GAILLOT-DE SAINTIGNON, J,	2017	França	Benefits of physical activity during and after cancer treatment [Bénéfices de l'activité physique pendant et après cancer : des connaissances scientifiques aux repères pratiques]	Revisão de Literatura	Revisão de Literatura não entra nos critérios de inclusão.
JÄRVELÄ, L. S	2016	Finlândia	Home-Based Exercise Training Improves Left Ventricle Diastolic Function in Survivors of Childhood ALL: A Tissue Doppler and Velocity Vector Imaging Study	Experimental	Estudo com sobreviventes de câncer infantil com idade de 16-30 anos.
ANTHONY F YU1 & LEE W JONES	2015	USA	Modulation of cardiovascular toxicity in Hodgkin lymphoma: Potential role and mechanisms of aerobic training	Revisão de Literatura	Revisão de Literatura não entra nos critérios de inclusão.
WEST, S. L., et al	2014	Canada	Exercise intolerance the and the impact of physical activity in children treated with hematopoietic stem cell transplantation	Revisão de Literatura	Revisão de Literatura não entra nos critérios de inclusão.
SMITH et al	2015	USA	Exercise training in childhood cancer survivors with subclinical cardiomyopathy who were treated with anthracyclines	Experimental	Artigo com sobreviventes de câncer infantil com idade de 35 - 41 anos.
AKAM- VENKATA, J., FRANCO, V. I., & LIPSHULTZ, S. E	2016	USA	Late Cardiotoxicity: Issues for Childhood Cancer Survivors	Revisão de Literatura	Revisão de Literatura não entra nos critérios de inclusão.
LONG TM, et a	2018	Austrália	Exercise training improves vascular function and secondary health measures in survivors of pediatric oncology related cerebral insult	Experimental com GC	Estudo com sobreviventes de câncer infantil com idade de 15-23 anos. Já em remissão da doença por mais de 5 anos.

HARTMAN, A, et al.	2017	Holanda	Health-related fitness in very long-term survivors of childhood cancer: A cross-sectional study	Estudo transversal	Estudo feito com sobreviventes de câncer infantil com idade de 18 - 69 anos.
KANEKO, S.	2016	Canadá	Impaired Left Ventricular Reserve in Childhood Cancer Survivors Treated With Anthracycline Therapy	Experimental com GC	Sem avaliação sobre a atividade física e cardiotoxicidade. Realiza análise com os sujeitos para determinar qual seria o melhor instrumento para avaliar a distensão do VE.
VILLANI et al.	2009	Itália	Cardiopulmonary response to exercise in patients with different degrees of lung toxicity after radio-chemotherapy for Hodgkin's disease	Estudo Transversal	Estudo feito com sobreviventes de câncer infantil com idade de 18 - 65 anos
OKADA, M., MEESKE, K. A., MENTEER, J., & FREYER, D. R.	2012	USA	Exercise Recommendations for Childhood Cancer Survivors Exposed to Cardiotoxic Therapies: An Institutional Clinical Practice Initiative	revisão de Literatura	Revisão de Literatura não entra nos critérios de inclusão.
WEISS KELLY, A. K.	2011	USA	Physical activity prescription for childhood cancer survivors	Revisão de Literatura	Revisão de Literatura não entra nos critérios de inclusão.
SIESWERDA, E. et al.	2010	Holanda	Exercise echocardiography in asymptomatic survivors of childhood cancer treated with anthracyclines: A prospective follow-up study	Estudo prospectivo	Estudo feito com sobreviventes da doença, sem interação com atividade física.
CIFRA, B. et al.	2018	USA	Dynamic Myocardial Response to Exercise in Childhood Cancer Survivors Treated with Anthracyclines.	estudo prospectivo e transversal.	Estudo feito com pacientes em remissão da doença, estando sem tratamento oncológico por mais de 5 anos. Apresenta o objetivo de avaliar vários testes cardíacos para verificar a normalidade cardiorrespiratória.
----	----	----	The Positive Effects of Exercise in Chemotherapy-Related Cardiomyopathy.	----	Não disponibilizado
DE CARO, et al	2010	Italia	Subclinical cardiac dysfunction and exercise performance in childhood cancer survivors.	Estudo Transversal	Pacientes em remissão completa da doença e com critério que não apresente nenhum sinal de cardiotoxicidade.

THAM et al.	2013	Canada	Diffuse myocardial fibrosis by T1-mapping in children with subclinical anthracycline cardiotoxicity: relationship to exercise capacity, cumulative dose and remodeling.	Pacientes em remissão da doença, com no mínimo 2 anos de intervalo da última dose de tratamento oncológico.
-------------	------	--------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ILUSTRAÇÕES (FIGURAS)



CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Todo os autores contribuíram substancialmente na concepção ou no planejamento do estudo e na obtenção, na análise e/ ou interpretação dos dados; contribuíram na redação e/ ou revisão crítica e aprovação final da versão publicada.