

## Treinamento físico na melhora da função endotelial de mulheres com câncer de mama: uma revisão sistemática

### "Physical training in the improvement of endothelial function in women with breast cancer: a systematic review."

Recebido: 00/00/2024 | Aceito: 00/00/2024 | Publicado: 00/00/2024

#### **Camila Cavalcante Dos Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7075-7808>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [camila.ccs@ufpe.br](mailto:camila.ccs@ufpe.br)

#### **Talyssa Bia Santos e Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9221-0467>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [talyssa.santos@ufpe.br](mailto:talyssa.santos@ufpe.br)

#### **Juliana Andrade Ferreira de Souza**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-12360340>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [juafsouza@yahoo.com.br](mailto:juafsouza@yahoo.com.br)

#### **Mayara Mônica Santana e Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9993-1152>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [mayara.monica@ufpe.br](mailto:mayara.monica@ufpe.br)

#### **Alice Miranda dos Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9409-7936>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [alicemsantos08@gmail.com](mailto:alicemsantos08@gmail.com)

#### **Armele de Fátima Dornelas de Andrade**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9430-4395>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [armeledornelas@hotmail.com](mailto:armeledornelas@hotmail.com)

#### **Daniella Cunha Brandão**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8805-6815>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [daniella.brandao@ufpe.br](mailto:daniella.brandao@ufpe.br)

### RESUMO

Este estudo consistiu em uma revisão sistemática, realizada seguindo as diretrizes PRISMA e incluindo ensaios clínicos randomizados e estudos piloto, com o objetivo de investigar os efeitos dos exercícios físicos na função endotelial de mulheres com câncer de mama. Foram incluídos quatro estudos clínicos, totalizando 133 participantes, com intervenções que variaram entre exercícios aeróbicos e treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT). As avaliações da função endotelial foram realizadas utilizando a dilatação mediada por fluxo (FMD) e o índice de hiperemia reativa (RHI), ambos indicativos da saúde vascular. A maioria dos estudos relatou melhorias significativas na função endotelial e na capacidade cardiorrespiratória, especialmente em protocolos de maior duração e intensidade, sugerindo benefícios dos exercícios no contexto oncológico. Contudo, a heterogeneidade metodológica entre os estudos limitou a generalização das conclusões, evidenciando a necessidade de mais pesquisas para elucidar esses efeitos de forma mais robusta.

**Palavras-chave:** Exercício físico; Função endotelial; Câncer de mama.

---

## ABSTRACT

This study consisted of a systematic review conducted following PRISMA guidelines and including randomized clinical trials and pilot studies, with the aim of investigating the effects of physical exercise on endothelial function in women with breast cancer. Four clinical studies were included, totaling 133 participants, with interventions ranging from aerobic exercise to high-intensity interval training (HIIT). Endothelial function assessments were performed using flow-mediated dilation (FMD) and reactive hyperemia index (RHI), both indicative of vascular health. Most studies reported significant improvements in endothelial function and cardiorespiratory capacity, especially in longer and more intense protocols, suggesting the benefits of exercise in the oncological context. However, the methodological heterogeneity among the studies limited the generalization of the conclusions, highlighting the need for further research to elucidate these effects more robustly.

**Keywords:** Physical exercise; Endothelial function; Breast cancer.

---

## INTRODUÇÃO

A evolução no tratamento do câncer aumentou consideravelmente a expectativa de vida dos pacientes, em contrapartida o desenvolvimento de disfunções cardiovasculares é um efeito adverso comum do tratamento antineoplásico que está ligado a piores prognósticos e maior mortalidade (HAJJAR et al., 2020). A sobrevida global em 5 e 8 anos dos pacientes sobreviventes de câncer que desenvolveram doenças cardiovasculares (DCV) é significativamente pior que aqueles que não desenvolveram, sendo o câncer de mama um dos tipos de neoplasia que apresenta maior risco de DCV (ARMENIAN et al., 2016; BRADSHAW et al., 2016). O maior risco de morte por DCV persiste ao longo da vida excedendo o risco de morte por câncer ao longo do tempo (WANG et al., 2023).

O tratamento quimioterápico também tem como efeito adverso os danos à função vascular, o qual por mecanismos diretos ou indiretos pode levar à disfunção endotelial e aumento da rigidez arterial (ANASTASIOU et al., 2023). Uma série de complicações estão ligadas à toxicidade vascular dos quimioterápicos como desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica, vasoespasmos, trombose, doença arterial coronariana, maior predisposição a infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, entre outras complicações (HERRMANN, 2020). Esses achados apontam para a necessidade da avaliação e acompanhamento da função vascular para monitorar e prevenir doenças cardiovasculares (PARR et al., 2020). Atualmente as duas principais formas de avaliação da função endotelial são a dilatação mediada por fluxo (FMD) e a tonometria arterial periférica (PAT), ambas fornecem importantes informações prognósticas (THIJSSSEN et al., 2019; BRUNO et al., 2014).

Além disso, o impacto dos exercícios físicos sobre a função endotelial vem sendo estudado em diversas populações como pacientes com diabetes mellitus, doença arterial coronariana (SIXT et al., 2010; PATTYN et al., 2016), insuficiência cardíaca (IC) (FUERTES-KENNEALLY et al., 2023; GEVAERT et al., 2023), hipertensão arterial sistêmica (BOENO et al., 2020) e pacientes transplantados cardíacos (DE SOUZA, et al., 2020). Apesar da importância, o papel do exercício físico na melhora da função endotelial em indivíduos com câncer é menos esclarecido do que em outras doenças. Dessa forma, o objetivo desta revisão sistemática é investigar os efeitos da realização de exercícios físicos sobre a função endotelial de mulheres com câncer de mama.

## MÉTODOS

### Tipo de Estudo

Este estudo consiste numa revisão sistemática de ensaios clínicos, estruturada seguindo as recomendações PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis*).

### Crítérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos que (1) fossem ensaios clínicos do tipo randomizado ou não, crossover e estudos piloto de ensaio clínico randomizado (2) os participantes do estudo fossem mulheres > 18 anos com diagnóstico de câncer de mama em tratamento ou sobreviventes (3) a intervenção fosse baseada em exercício físico (aeróbico e/ou resistido), comparado a tratamento usual ou ausência de exercícios, (4) o desfecho principal deveria envolver a avaliação de função endotelial (FMD ou RHI). Foram excluídos estudos que (1) avaliavam apenas o efeito agudo do exercício ou (2) protocolos de ensaios clínicos.

### Estratégia de busca, seleção dos estudos e extração de dados

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases PubMed, Cochrane, EMBASE, Scielo e EBSCO/CINAHL, de junho a julho de 2024, adicionalmente foi feita uma busca por artigos em revisões sistemáticas da área e uma busca por teses e dissertações no IBICT (Instituto Brasileiro de Informação em Ciência e Tecnologia). Os descritores e palavras-chave utilizados estão descritos no quadro 1. Uma descrição detalhada da estratégia geral de busca utilizada na base de dados PubMed está na tabela 1, ela foi adaptada em cada base de dados usando os operadores OR e AND. Não foram utilizados limites de tempo ou idioma.

**Quadro 1:** Descritores e palavras-chave da pesquisa

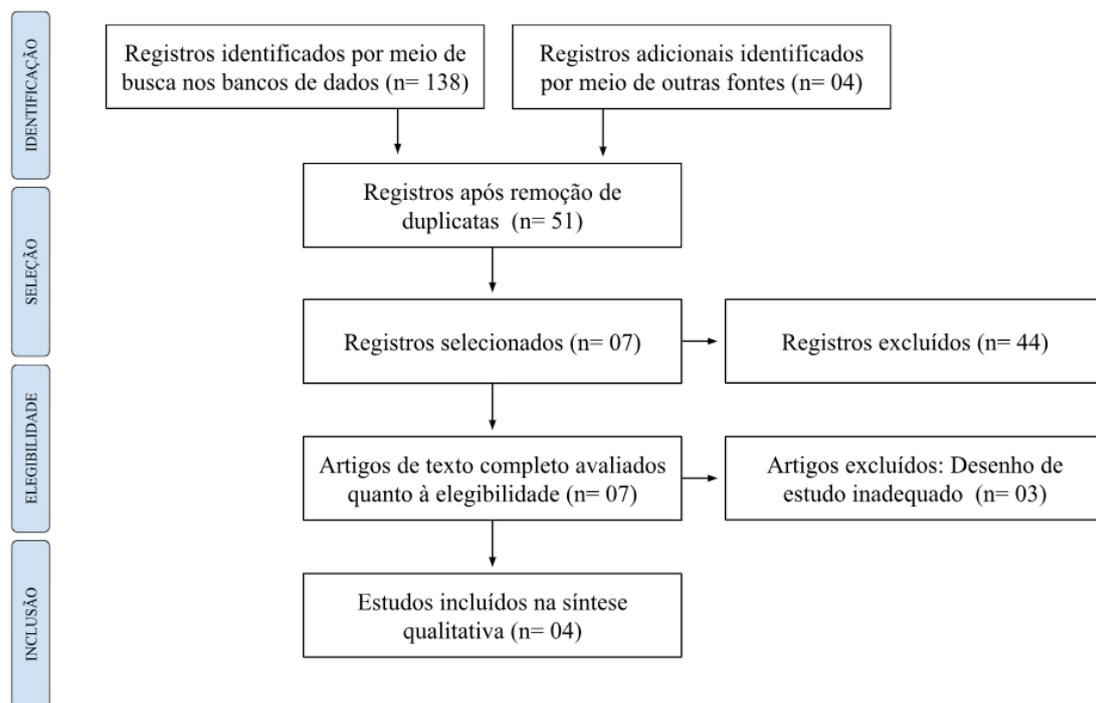
Palavra-chave	Descritor Mesh	Descritor Decs	Outros termos
<b>Disfunção endotelial</b>	Endothelium Vascular Stiffness Pulse Wave Analysis	Endothelium Vascular Stiffness Pulse Wave Analysis	Vascular toxicity Vascular dysfunction Arterial Stiffness Endothelial dysfunction Endothelial function Reactive hyperemia index Flow-mediated dilation Peripheral arterial tonometry augmentation index
<b>Câncer de mama</b>	Breast Neoplasms	Breast Neoplasms	Breast cancer Breast tumor Breast carcinoma Mammary cancer
<b>Exercício</b>	Exercise Exercise Therapy Resistance training Rehabilitation Cardiac Rehabilitation High-Intensity Interval Training	Exercise Exercise Therapy Resistance training Rehabilitation Cardiac Rehabilitation High-Intensity Interval Training	Aerobic Exercise Cardiovascular Rehabilitation Strength Training

**Tabela 1:** Estratégia de busca (PubMed)

<p>("Endothelium"[mesh] OR "Vascular Stiffness"[mesh] OR "Pulse Wave Analysis"[mesh] OR "Endothelium"[tiab] OR "Vascular Stiffness"[tiab] OR "Pulse Wave Analysis"[tiab] OR "vascular toxicity"[tiab] OR "vascular dysfunction"[tiab] OR "Arterial Stiffness"[tiab] OR "Endothelial dysfunction"[tiab] OR "endothelial function"[tiab] OR "reactive hyperemia index"[tiab] OR "flow-mediated dilation"[tiab] OR "peripheral arterial tonometry"[tiab] OR "augmentation index"[tiab])</p>
AND
<p>("Breast Neoplasms"[mesh] OR "Breast Neoplasms"[tiab] OR "Breast Cancer"[tiab] OR "Breast tumor"[tiab] OR "Breast Carcinoma"[tiab] OR "Mammary Cancer"[tiab])</p>
AND
<p>("Exercise"[mesh] OR "Exercise Therapy"[mesh] OR "resistance training"[mesh] OR "Rehabilitation"[Mesh] OR "Cardiac Rehabilitation"[Mesh] OR "High-Intensity Interval Training"[mesh] OR "Exercise"[tiab] OR "Exercise Therapy"[tiab] OR "resistance training"[tiab] OR "Rehabilitation"[tiab] OR "Cardiac Rehabilitation"[tiab] OR "High-Intensity Interval Training"[tiab] OR "Aerobic Exercise"[tiab] OR "Cardiovascular Rehabilitation"[tiab] OR "Strength Training"[tiab])</p>

Dois revisores independentes (CCS e TBSS) fizeram a triagem dos estudos nas bases de dados a partir de título e resumo, e revisaram o texto completo dos potencialmente elegíveis, e então selecionaram os estudos para inclusão. O fluxo de seleção dos estudos está exposto no fluxograma (Figura 1). O software Rayyan foi utilizado para auxiliar na triagem. Em casos de desacordo na inclusão de algum estudo, um terceiro revisor (MMSS) foi acionado para participar da avaliação.

**Figura 1:** Fluxograma do processo de seleção dos artigos incluídos na revisão sistemática segundo PRISMA.



### Desfechos clínicos

O desfecho principal foi a avaliação da função endotelial por meio de medida de índice de hiperemia reativa (RHI) ou dilatação mediada por fluxo (FMD). Já os desfechos secundários foram a avaliação de rigidez arterial (velocidade de onda de pulso- PWV, ou índice de aumento-AIX) e capacidade cardiorrespiratória através de teste de esforço cardiopulmonar. Foi observado também se houve relato de ocorrência de efeitos adversos secundários aos protocolos de exercício.

### **Avaliação de risco de viés**

Os estudos incluídos na revisão foram avaliados quanto ao seu risco de viés por dois revisores independentes, utilizando a ferramenta de avaliação de risco de viés recomendada pela Colaboração Cochrane. Foram avaliadas a geração da sequência aleatória, ocultação de alocação, cegamento de avaliação de desfecho, desfechos incompletos, descrição seletiva de desfecho e outras fontes de viés.

### **Síntese de dados e análise estatística**

Os dados quantitativos contínuos coletados foram expressos em média e desvio padrão. Devido a heterogeneidade das medidas de desfecho e pequeno número de estudos, não foi realizada metanálise. Os estudos foram avaliados individualmente quanto aos resultados e qualidade metodológica.

## **RESULTADOS**

A estratégia de busca utilizada retornou 138 artigos e 04 dissertações/teses, como demonstrado na figura 1. Após a exclusão de artigos duplicados, ficaram 51 artigos para serem analisados pela leitura de título e resumos, e 7 estudos foram selecionados para leitura do texto na íntegra. A tabela 2 sumariza os principais achados dos 4 artigos incluídos nesta revisão.

Os estudos incluíram, no total, 133 mulheres (Intervenção: 66 e controle: 67). Em dois estudos (JONES et al., 2013; LEE et al., 2019) as pacientes foram expostas ao protocolo de exercícios físicos durante tratamento quimioterápico (Antraciclinas), em um (MAYR et al., 2022) durante tratamento hormonal (Inibidores da aromatase), e um incluiu mulheres que haviam passado por procedimento cirúrgico, mas não estavam sob nenhum regime terapêutico medicamentoso (GIALLAURIA et al., 2016). As intervenções tiveram duração variando de 8 a 52 semanas, 3 dos 4 estudos realizaram 3 sessões semanais e um (MAYR et al., 2022) duas sessões.

Acerca das medidas de desfecho, dois estudos mediram a função endotelial por meio do RHI (MAYR et al., 2022; GIALLAURIA et al., 2016) e dois por meio da Dilatação Mediada por Fluxo da artéria braquial (baFMD) (LEE et al., 2019; JONES et al., 2013). Apenas o estudo de Lee et al., (2019) fez avaliação de rigidez arterial, que foi realizada a partir da medida da espessura da íntima média da carótida (cIMT). Jones et al. (2013), Mayr et al. (2022) e Giallauria et al. (2016) incluíram a medida de capacidade cardiorrespiratória por meio de teste de esforço cardiopulmonar, apresentando os resultados em VO<sub>2</sub> pico e em watts (potência).

Houve variações na forma de prescrição e na intensidade dos protocolos de treinamento. Lee et al. (2019) e Mayr et al. (2022) realizaram exercícios intervalados de alta intensidade, prescritos sobre o pico de potência (PPO) e frequência cardíaca máxima (FCmáx), respectivamente. No estudo de Jones et al. (2013) os participantes do grupo intervenção realizaram exercícios aeróbicos prescritos com base no VO2pico, assim como no estudo de Giallauria et al. (2016). Intervenções adicionais foram realizadas por Giallauria et al. (2016) que incluiu intervenção dietética (Protocolo DIANA-5) e Mayr et al. (2022) que foi o único a incluir exercícios resistidos ao protocolo de treinamento. Outros desfechos como avaliação antropométrica e bioquímica (Giallauria et al., 2016) e avaliações do fluxo sanguíneo tumoral (Jones et al., 2013) foram incluídos.

Mayr et al. (2022) não fizeram menção a eventos adversos em seu estudo, tampouco esclareceram o que seria considerado um evento adverso. Giallauria et al. (2016) e Lee et al. (2009) relataram que não houve eventos adversos nas pacientes submetidas ao treinamento. Já Jones et al. (2013) mencionou a necessidade de ajustar a dose de exercício devido a náuseas, fadiga e mal-estar, mas destacou que não ocorreram eventos adversos graves durante o estudo.

A avaliação de risco de viés dos estudos está demonstrada nas figuras 2 e 3.

**Figura 2:** Resumo do risco de viés para cada estudo

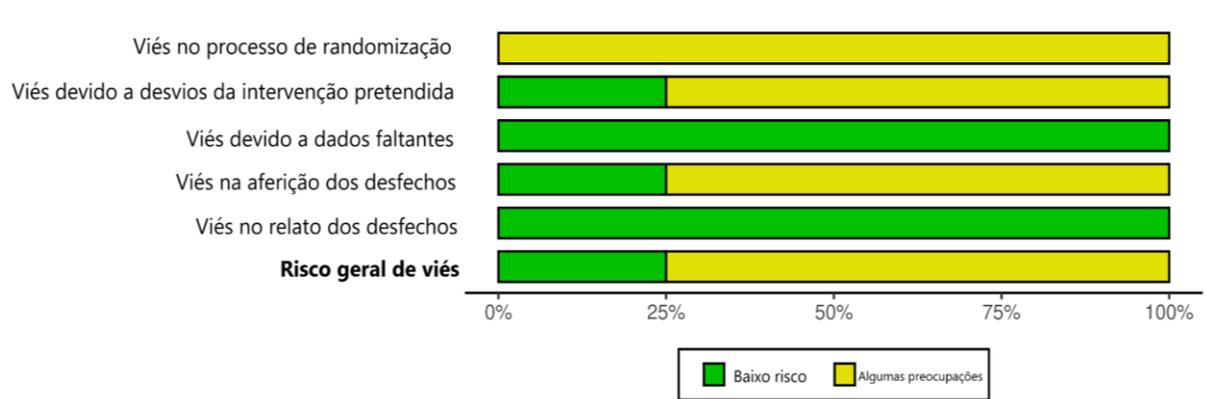
		Domínios do risco de viés					Geral
		D1	D2	D3	D4	D5	
Estudos	Lee et al., 2019	-	-	+	-	+	-
	Giallauria et al., 2016	-	-	+	-	+	-
	Jones et al., 2013	-	+	+	+	+	+
	Mayr et al., 2022	-	-	+	-	+	-

Domínios:  
D1: Viés no processo de randomização  
D2: Viés devido a desvios da intervenção pretendida  
D3: Viés devido a dados faltantes  
D4: Viés na aferição dos desfechos  
D5: Viés no relato dos desfechos

Julgamento  
- Algumas preocupações  
+ Baixo

**Fonte:** Elaborada pelos autores a partir da ferramenta robvis e traduzida pelos autores.

**Figura 3:** Gráfico de risco de viés apresentado como porcentagem dos estudos incluídos



**Fonte:** Elaborada pelos autores a partir da ferramenta robvis e traduzida pelos autores.

**Tabela 2:** Descrição dos estudos incluídos

Autor/ano	Local	Tamanho da amostra (n)	Idade (anos)	Tratamento	Duração	Intervenções	Medidas de desfecho	Resultados
Lee et al., 2019	USA	EF:15; CT: 15	EF: 49.1±7.9; CT: 44.7±11.2	Em QT com antraciclina	3x/sem 8 semanas	Intervenção: HIIT em bicicleta ergométrica: 5 min de aquecimento a 10% PPO; 7 séries de 1 min a 90% da PPO intervalado com 2 min de recuperação ativa a 10% PPO Controle: Mantidos em nível habitual de exercícios (<30min)	Função endotelial: baFMD; Rigidez arterial: cIMT	Melhora da baFMD no grupo intervenção (10.43±4.70 para 12.15±6.97, p=0.005) e manutenção da cIMT (0.591±0.084 para 0.589±0.098, p= 0.4).  Redução da baFMD e aumento da cIMT no grupo controle (11.21 ±4.45 para 6.11±2.13, p<0.001; 0.623±0.091 para 0.631±0.111, p= 0.003)  Diferença estatisticamente significativa para o desfecho baFMD entre os grupos (p<0.001)
Giallauria et al., 2016	Itália	EF:25; CT: 26	EF: 51.8±7.7; CT: 53.9±8.5	Mastectomia ou cirurgia conservadora a ≤5 anos, sem QT no momento do estudo	3x/sem 3 meses → 1x/sem 9 meses total 12 meses	Intervenção: Aeróbico em bicicleta ergométrica ou esteira: 5 min de aquecimento, 30 min de exercícios e 5 min de desaquecimento a 60-70% do VO2 pico + sessões de atividade física de lazer + intervenção dietética Controle: Recomendações gerais de intervenção no estilo de vida	Função endotelial: EndoPAT (RHI); Capacidade cardiorrespiratória: VO <sub>2</sub> Pico TECP (VO <sub>2</sub> Pico)	Melhora da função endotelial e cardiopulmonar no grupo intervenção (RHI 2.1±0.7 para 2.5±0.8, p < 0.001; VO <sub>2</sub> Pico 12.6±3.0 para 14.5±3.3, p< 0.001).  Não houveram alterações significativas de função endotelial ou capacidade cardiopulmonar no grupo controle.  Diferença estatisticamente significativa entre os grupos para ambos os desfechos (p<0.001)

<b>Jones et al., 2013</b>	USA	EF:10; CT:10	EF: 51±6 CT: 46±11	Em QT com antraciclina	3x/sem 12 semanas	Intervenção: Aeróbico em bicicleta ergométrica: 20 a 45min a 55-100% do VO <sub>2</sub> pico Controle: instruídos a manter seus níveis habituais de exercício.	Função endotelial: baFMD; Capacidade cardiorrespiratória: TECP (VO <sub>2</sub> Pico)	BA-FMD aumentou em ambos os grupos, em maior extensão no grupo intervenção (5,7±1,8 a 6,4±1,3, p=0,07) em comparação com o grupo controle (5,21±0,7 a 5,7±2,7, p= 0,27), mas sem diferença significativa entre os grupos (p = 0,26).  Houve melhora do VO <sub>2</sub> Pico (19,5±7,6 para 22,1±7,0, p = 0,04) no grupo intervenção, enquanto houve redução (17,5±4,8 para 16,0±4,0, p= 0,04) no grupo controle. Diferença entre grupos de mais de 4,1 mLkg <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> (P < 0,01)
<b>Mayr et al., 2022</b>	Áustria	EF:16; CT:16	EF:61±9 CT:62±9	Em tratamento com IA	2x/sem 24 semanas	Intervenção: HIIT em bicicleta ergométrica: 45 min, 5 min de aquecimento e desaquecimento em 50- 60% da FC máx, 5 séries de HIIT de 4 min cada a 85-95% da FCmáx alternada com recuperação ativa a 65- 75% da FCmáx Exercício resistido: 2 séries de 12 repetições a 80% de 10RM  Controle: Orientações sobre exercícios	Função endotelial: EndoPAT (RHI) Capacidade cardiorrespiratória: TECP (Potência)	Não houveram mudanças significativas nos valores de RHI (Intervenção: 1.94±0.5 para 1.84±0.8, p=0.393 e Controle: 2.04±0.7 para 2.06±0.8, p= 0.856).  Houve melhora da capacidade cardiorrespiratória no grupo intervenção demonstrada pela melhora da potência (ΔW: 24.1±11.5 vs. 1.1±8.2 watts, p <0.001). O que não houve no grupo controle (115±27 para 117±27W, p=0.590). Houve diferença significativa na comparação entre grupos em 6 e 12 meses (p<0.001).

Exercício Físico: EF, Controle: CT; Quimioterapia: QT; Treinamento intervalado de alta intensidade: HIIT; Pico de potência: PPO; Dilatação mediada por fluxo da artéria braquial: baFMD; Rigidez arterial medida pela espessura da íntima média da carótida: cIMT. Teste de esforço cardiopulmonar: TECP; Inibidor de aromatase: IA

## DISCUSSÃO

Esta revisão objetivou investigar a eficácia da implementação de um protocolo de reabilitação com exercícios físicos na melhora da função endotelial de mulheres com câncer de mama por meio da análise sistemática de ensaios clínicos randomizados. Nossa busca resultou em 04 estudos, a análise de risco de viés demonstrou uma fragilidade desses estudos especialmente nos domínios de randomização, ocultação de alocação e cegamento. Sendo importante considerar a dificuldade de cegamento dos participantes em protocolos de exercício físico. Os protocolos de reabilitação e detalhes das populações incluídas diferiram entre os estudos, demonstrando uma certa heterogeneidade entre eles.

As medidas avaliativas da função endotelial utilizadas foram a Dilatação Mediada por Fluxo (FMD) e o Índice de Hiperemia Reativa (RHI). A FMD é um importante marcador de função endotelial que está associado ao risco cardiovascular. Um aumento de 1% na FMD está associado a um risco cerca de 13% menor de desenvolvimento de eventos cardiovasculares (INABA, CHEN, BERGMANN, 2010). Já o RHI possui como ponto de corte o valor de 1,67. Valores menores que 1,67 são utilizados para caracterizar disfunção endotelial (GIALLAURIA et al., 2016).

O papel do exercício físico no controle de fatores de risco para doenças cardiovasculares é bem conhecido, e a utilização do exercício físico como recurso para melhora da função endotelial também vem sendo investigada em diversas populações, especialmente em cardiopatas (GONG, HU, LI, 2022; PEARSON, SMART, 2017; ASHOR et al., 2015). Em uma metanálise com pacientes com diabetes mellitus tipo 2, Qiu et al. (2018) demonstrou que o exercício, aeróbico ou aeróbico combinado com exercícios resistidos de moderada intensidade, é capaz de melhorar a função endotelial avaliada pela FMD. Eles apontaram ainda que essa melhoria apareceu de forma independente de marcadores como índice de massa corporal, pressão arterial e aptidão cardiorrespiratória.

De Souza et al., (2019) estudaram os efeitos do exercício moderado contínuo e intervalado de alta intensidade sobre a função endotelial de pacientes transplantados cardíacos, demonstrando um efeito positivo das intervenções sobre a função endotelial avaliada pela FMD, apesar de alertarem para a baixa evidência dos estudos. Pedralli et al., (2020) comparou a eficácia de três tipos de treinamento físico de moderada intensidade sobre a função endotelial de indivíduos hipertensos e pré hipertensos e

concluiu que exercícios aeróbicos, exercícios resistidos e a combinação dos dois tipos promovem efeitos semelhantes sobre a função endotelial avaliada pela FMD.

O papel do exercício físico na melhora da função endotelial em pacientes com câncer é pouco explorado. A metanálise de Beaudry et al. (2018) encontrou quatro ensaios clínicos, sendo dois em câncer de mama e dois em câncer de próstata, incluindo os estudos de Giallauria et al. (2016) e Jones et al. (2013), que demonstraram resultados significativos na função endotelial (FMD e RHI) e na capacidade cardiorrespiratória (VO<sub>2</sub> pico). Vear et al. (2023), em uma revisão mais recente, concluíram que o exercício físico melhora significativamente a função endotelial, mas não a rigidez arterial, em pacientes com câncer, incluindo câncer de mama, próstata e leucemia linfoblástica aguda infantil.

Entre os estudos incluídos nesta revisão, dois utilizaram exercícios intervalados de alta intensidade (HIIT). No estudo de Lee et al. (2019) o protocolo de treinamento de 8 semanas (3 sessões por semana) demonstrou melhora na função endotelial com aumento da baFMD e manutenção dos níveis de rigidez arterial em pacientes durante quimioterapia com antraciclina, enquanto o grupo controle teve redução da baFMD e aumento da rigidez arterial. Já Mayr et al. (2022) com um protocolo de HIIT de 24 semanas associado a exercícios resistidos (2 sessões por semana) em pessoas em tratamento com inibidores da aromatase, não encontraram alterações significativas nos valores de RHI.

Jones et al. (2013), no seu estudo piloto, utilizou exercícios aeróbicos contínuos de intensidade moderada a alta (55-100% VO<sub>2</sub>Pico) e relatou que ambos os grupos mostraram um aumento discreto da baFMD, mas o aumento foi maior no grupo intervenção. No entanto, essa diferença não foi estatisticamente significativa, provavelmente devido ao pequeno tamanho amostral. Já Giallauria et al. (2016), também com exercícios aeróbicos contínuos a 60-70% do VO<sub>2</sub>Pico, demonstraram melhora da função endotelial no grupo intervenção com diferença significativa entre os grupos após 1 ano em mulheres pós tratamento cirúrgico de neoplasia mamária.

Os mecanismos pelos quais o exercício físico pode promover melhorias na função endotelial envolvem a promoção de um aumento do fluxo sanguíneo, o que gera cisalhamento no endotélio, que responde com aumento da síntese e biodisponibilidade do óxido nítrico e outras substâncias vasoativas como as prostaciclina, gera também um

efeito antioxidante e anti-inflamatório, e ainda, estimula a angiogênese vascular e o reparo endotelial (DI FRANCESCO MARINO et al., 2009; KOUTROUMPI et al., 2012).

Três dos estudos incluídos avaliaram a função cardiorrespiratória dos participantes. Giallauria et al. (2016), relatou melhora significativa do  $VO_{2Pico}$  do grupo intervenção, com diferença significativa entre os grupos. Jones et al., (2013) também relatou uma melhora discreta do  $VO_{2Pico}$  no grupo intervenção, e uma redução no grupo controle com diferença entre grupos de mais de 4,1 mL/kg/min. Já Mayr et al, (2022), relataram melhora da capacidade cardiorrespiratória no grupo intervenção demonstrada pela melhora da potência atingida, com diferença significativa na comparação entre grupos em 6 e 12 meses.

Entretanto, apenas dois estudos investigaram a correlação entre a melhora da função endotelial com a melhora da capacidade cardiorrespiratória. Mayr et al. (2022) relataram não haver sido detectada correlação entre a função endotelial (RHI) e os níveis de condicionamento físico (parâmetros de exercício: capacidade de exercício na exaustão máxima em W, capacidade de exercício pelo peso em W/kg e capacidade de exercício quando o lactato atingiu 2mmol and 4mmol). Em contrapartida, Giallauria et al., (2016), relatou que as mudanças no  $VO_{2Pico}$  estavam correlacionadas com as mudanças no RHI.

## LIMITAÇÕES

Este estudo tem como limitações o fato de que o pequeno número de estudos encontrado apresentou heterogeneidade, dificultando a realização de uma metanálise, apresentaram também tamanho amostral reduzido e fragilidade metodológica, quanto à clareza da randomização, processo de alocação e cegamento, o que gera um risco incerto de viés na maioria dos estudos.

## CONCLUSÕES

Nossa revisão aponta para um efeito positivo da implementação de um protocolo de exercícios físicos na melhora da função endotelial e capacidade cardiorrespiratória de mulheres com câncer. Entretanto, as diferenças metodológicas entre eles limitam essa interpretação. Portanto, estudos com maior tamanho amostral e com melhorias na qualidade metodológica se mostram necessários para ampliar o conhecimento sobre os efeitos dessa intervenção nessa população.

## REFERÊNCIAS

- ANASTASIOU, Maria et al. Prolonged impact of anti-cancer therapy on endothelial function and arterial stiffness in breast cancer patients. *Vascular Pharmacology*, v. 152, p. 107195, 2023.
- ARMENIAN, Saro H. et al. Cardiovascular disease among survivors of adult-onset cancer: a community-based retrospective cohort study. *Journal of Clinical Oncology*, v. 34, n. 10, p. 1122, 2016.
- ASHOR, Ammar W. et al. Exercise modalities and endothelial function: a systematic review and dose–response meta-analysis of randomized controlled trials. **Sports medicine**, v. 45, p. 279-296, 2015.
- BEAUDRY, Rhys I. et al. Meta-analysis of exercise training on vascular endothelial function in cancer survivors. **Integrative Cancer Therapies**, v. 17, n. 2, p. 192-199, 2018.
- BOENO, Francesco P. et al. Effect of aerobic and resistance exercise training on inflammation, endothelial function and ambulatory blood pressure in middle-aged hypertensive patients. *Journal of hypertension*, v. 38, n. 12, p. 2501-2509, 2020.
- BRADSHAW, Patrick T. et al. Cardiovascular disease mortality among breast cancer survivors. *Epidemiology*, v. 27, n. 1, p. 6-13, 2016.
- BRUNO, Rosa Maria; GORI, Tommaso; GHIADONI, Lorenzo. Endothelial function testing and cardiovascular disease: focus on peripheral arterial tonometry. *Vascular health and risk management*, p. 577-584, 2014.
- DE SOUZA, Juliana Andrade Ferreira et al. Effect of exercise on endothelial function in heart transplant recipients: systematic review and meta-analysis. **Heart Failure Reviews**, v. 25, p. 487-494, 2020.
- DI FRANCESCO MARINO, Samanta et al. The effect of physical exercise on endothelial function. **Sports medicine**, v. 39, p. 797-812, 2009.
- FUERTES-KENNEALLY, Laura et al. Effects and optimal dose of exercise on endothelial function in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine-Open*, v. 9, n. 1, p. 8, 2023.
- GEVAERT, Andreas B. et al. Effect of training on vascular function and repair in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Failure*, v. 11, n. 4, p. 454-464, 2023.
- GIALLAURIA, Francesco et al. Exercise training improves cardiopulmonary and endothelial function in women with breast cancer: findings from the Diana-5 dietary intervention study. **Internal and emergency medicine**, v. 11, p. 183-189, 2016.
- GONG, Xiaodan; HU, Mengwen; LI, Mei. Relationship of arterial tonometry and exercise in patients with chronic heart failure: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. **BMC Cardiovascular Disorders**, v. 22, n. 1, p. 345, 2022.
- HAJJAR, Ludhmila Abrahão; COSTA, Isabela Bispo Santos da Silva; LOPES, Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga, et al. Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia–2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 115, p. 1006-1043, 2020.

- HERRMANN, Joerg. Vascular toxic effects of cancer therapies. *Nature Reviews Cardiology*, v. 17, n. 8, p. 503-522, 2020.
- INABA, Yoichi; CHEN, Jennifer A.; BERGMANN, Steven R. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. **The international journal of cardiovascular imaging**, v. 26, p. 631-640, 2010.
- JONES, Lee W. et al. Modulation of circulating angiogenic factors and tumor biology by aerobic training in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. **Cancer Prevention Research**, v. 6, n. 9, p. 925-937, 2013.
- KOUTROUMPI, Matina et al. Circulating endothelial and progenitor cells: Evidence from acute and long-term exercise effects. **World Journal of Cardiology**, v. 4, n. 12, p. 312, 2012.
- LEE, Kyuwan et al. Effects of high-intensity interval training on vascular endothelial function and vascular wall thickness in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy: a randomized pilot study. **Breast cancer research and treatment**, v. 177, p. 477-485, 2019.
- MAYR, Barbara et al. The effect of exercise training on endothelial function in postmenopausal women with breast cancer under aromatase inhibitor therapy. **Cancer Medicine**, v. 11, n. 24, p. 4946-4953, 2022.
- MCGUINNESS, L. A.; HIGGINS, J. P. T. Risk-of-bias VISualization (robvis): um pacote R e aplicativo web Shiny para visualizar avaliações de risco de viés. **Research Synthesis Methods**, v. 1, p. 1-7, 2020. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>.
- PARR, Shannon K. et al. Anticancer Therapy–Related Increases in Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*, v. 9, n. 14, p. e015598, 2020.
- PATTYN, Nele et al. The long-term effects of a randomized trial comparing aerobic interval versus continuous training in coronary artery disease patients: 1-year data from the SAINTEX-CAD study. *European journal of preventive cardiology*, v. 23, n. 11, p. 1154-1164, 2016.
- PEARSON, M. J.; SMART, N. A. Aerobic training intensity for improved endothelial function in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. **Cardiology research and practice**, v. 2017, n. 1, p. 2450202, 2017.
- PEDRALLI, Marinei L. et al. Different exercise training modalities produce similar endothelial function improvements in individuals with prehypertension or hypertension: A randomized clinical trial. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 7628, 2020.
- QIU, Shanhu et al. Exercise training and endothelial function in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. **Cardiovascular diabetology**, v. 17, p. 1-12, 2018.
- SIXT, Sebastian et al. Long-but not short-term multifactorial intervention with focus on exercise training improves coronary endothelial dysfunction in diabetes mellitus type 2 and coronary artery disease. *European heart journal*, v. 31, n. 1, p. 112-119, 2010.

THIJSEN, Dick HJ et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *European heart journal*, v. 40, n. 30, p. 2534-2547, 2019.

VEAR, Natalie K. et al. Efficacy of exercise training for improving vascular dysfunction in people with cancer: a systematic review with meta-analyses. **Journal of Cancer Survivorship**, p. 1-16, 2023.

WANG, Zhipeng et al. Higher risk of cardiovascular mortality than cancer mortality among long-term cancer survivors. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 10, p. 1014400, 2023.