

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**LEANDRO TEIXEIRA PARANHOS LOPES**

**Efeitos cardiovasculares do treinamento intervalado de alta intensidade na cardiotoxicidade induzida por doxorrubicina em ratos.**

Uberlândia

2018

LEANDRO TEIXEIRA PARANHOS LOPES

**Efeitos cardiovasculares do treinamento intervalado de alta intensidade na cardiotoxicidade induzida por doxorrubicina em ratos.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como parte das exigências para obtenção do título de doutor em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. Elmiro Santos Resende

Co-orientador: Prof. Dr. Alexandre Gonçalves

UBERLÂNDIA

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

---

- L864e  
2018
- Lopes, Leandro Teixeira Paranhos, 1981  
Efeitos cardiovasculares do treinamento intervalado de alta intensidade na cardiotoxicidade induzida por doxorubicina em ratos [recurso eletrônico] / Leandro Teixeira Paranhos Lopes. - 2018.
- Orientador: Elmiro Santos Resende.  
Coorientador: Alexandre Gonçalves.  
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.  
Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.te.2019.1262>  
Inclui bibliografia.  
Inclui ilustrações.
1. Ciências médicas. 2. Doxorubicina. 3. Fármacos cardiovasculares. 4. Doenças cardiovasculares. I. Resende, Elmiro Santos, 1953, (Orient.). II. Gonçalves, Alexandre, 1976, (Coorient.). III. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

---

CDU: 61



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



Ata da defesa de TESE DE DOUTORADO junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia.

Defesa de Tese de Doutorado Nº 020/PPCSA

Área de concentração: Ciências da Saúde

Linha de Pesquisa 3: Fisiopatologia das doenças e dos agravos à saúde.

Projeto de Pesquisa de vinculação: Remodelação cardiovascular

Discente: **Leandro Teixeira Paranhos Lopes** – Matrícula nº **11413CSD010**.

Título do Trabalho: **"Efeitos cardiovasculares do treinamento intervalado de alta intensidade na cardiotoxicidade induzida por doxorubicina em ratos".;**

Às 14:00 horas do dia 14 de dezembro do ano de 2018, na sala da Telemedicina - Cirúrgica 3 - Hospital de Clínicas – Campus Umuarama da Universidade Federal de Uberlândia reuniu-se a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Claudio Alexandre Gobatto (UNICAMP) por vídeo conferência, Thiago Montes Fidale (UFG), Erica Carolina Campos Pulici (UFU), Thulio Marquez Cunha (UFU) e Elmiro Santos Resende (UFU) – orientador do discente, estes presentes no recinto. Iniciando os trabalhos, o presidente da mesa Prof. Dr Elmiro Santos Resende apresentou a Comissão Examinadora e o discente, agradeceu a presença do público e concedeu ao discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A seguir o senhor presidente concedeu a palavra aos examinadores que passaram a arguir o candidato. Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, em sessão secreta, em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou o candidato ~~N~~aprovado ( )reprovado. Esta defesa de Tese de Doutorado é parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor(a). O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, legislação e regulamentação internas da UFU, em especial do artigo 55 da resolução 12/2008 do Conselho de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia. Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos às 18:30 horas. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.

Prof. Dr. Elmiro Santos Resende (Orientador) (UFU) \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Claudio Alexandre Gobatto (UNICAMP) (Via Skype) \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Thiago Montes Fidale (UFG) \_\_\_\_\_

Profa. Dra. Erica Carolina Campos Pulici (UFU) \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Thulio Marquez Cunha (UFU) \_\_\_\_\_

LEANDRO TEIXEIRA PARANHOS LOPES

**Efeitos cardiovasculares do treinamento intervalado de alta intensidade na cardiotoxicidade induzida por doxorrubicina em ratos.**

**Presidente da banca:** Prof. Dr. Elmiro Santos Resende

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como parte das exigências para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde

**Banca Examinadora**

Titular: Prof. Dr. Thulio Masques Cunha

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

Titular: Prof. Dr. Erica Carolina Campos Pulici

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

Titular: Prof. Dr. Thiago Montes Fidale

Instituição: Universidade Federal de Goiás

Titular: Prof. Dr. Claudio Alexandre Gobatto

Instituição: UNICAMP

À **Deus**, por sempre sempre estar presente em minha vida. Por mais difícil que seja, por mais sofrido cada dia, pelas alegrias alcançadas e o fardo carregado, sei que ao ajoelhar, fechar os olhos e a boca abrir e pedir, Ele sempre me ouviu e esteve comigo.

À **minha Mãe**, Katia Cristina Teixeira Paranhos, aquela que Deus me confiou, pra me guardar, me amar, pra cuidar e para educar.

**Ao meu pai**, Arcênio Paranhos Lopes Junior, sempre cuidadoso e amoroso, mesmo sendo criado de forma diferente, cuidou de mim como sendo o único pai do mundo e me fez homem.

À **minha irmã**, Karen Cristina Teixeira Paranhos Lopes, não poderia ter em seu sorriso uma simplicidade e amor tão forte ao meu lado e sempre caminhamos nos apoiando lado a lado como verdadeiros irmão.

À **minha filha**, Kiara de Souza Paranhos, quando pensava em desistir, olhava seu sorriso banguelo e era neste momento que eu entendia, vai em frente, estarei sempre com você.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Elmiro Santos Resende, com toda paciência me guiou com sabedoria, amor e me ajudou quando mais precisei.

Ao meu amigo, em especial, Alexandre Gonçalves, meu co-orientador, meu amigo, me guiou por anos e anos e acreditou em mim quando eu mesmo já não acreditava.

Aos meus grandes amigos que eu fiz na pos graduação, aqueles que estão na luta diária para ser melhor e tornar o mundo de alguém melhor, ninguém conhece as lutas como nós.

À minha amada Nathalia Andrade Oliveira, apareceu de um jeito simples, aguentando e carregando todas as alegrias e tristezas, mas sempre com paciência e sorriso no rosto.

À minha família, que tudo é festa, seja na alegria ou na tristeza, está presente, presenciando e adorando.

À Pós Graduação, aos professores pelo conhecimento compartilhado e às secretárias, Gisele de Melo Rodrigues e Viviane Garcia Pires Gonçalves que foram fundamentais para o término do trabalho, sempre com esperança que esse dia chegasse.

Aos colegas do laboratório, Phelipe César Gonçalves, Simone Ramos Deconte e Matheus Matioli Montovani pelo apoio técnico e pela amizade.

“Determinação coragem e autoconfiança  
são fatores decisivos para o sucesso.  
Se estamos possuídos por uma inabalável  
determinação conseguiremos superá-los.  
Independentemente das circunstâncias,  
devemos ser sempre humildes, prudentes  
e despidos de orgulho”

Dalai lama

“Que o teu trabalho seja perfeito para que, mesmo  
depois da tua morte, ele permaneça”

Leonardo da Vinci



## RESUMO

**Introdução:** A Doxorubicina (Doxo) é um fármaco pertencente ao grupo das antraciclinas frequentemente utilizado como parte do tratamento de diversos tumores. Enquanto o exercício de baixa intensidade tem-se mostrado cardioprotetor, a resposta da função e estrutura cardíaca sob a influência do treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) não está claramente estabelecida. **Objetivo:** Analisar os efeitos cardiovasculares do treinamento intervalado de alta intensidade na cardiotoxicidade induzida por doxorubicina em ratos. **Materiais e métodos:** Foram distribuídos aleatoriamente 36 ratos nos seguintes grupos, controle- C (n=8), doxorubicina- D (n=10), doxorubicina e HIIT- DE (n=9) e HIIT- E (n=9). Os ratos dos grupos D e DE receberam DOXO por duas semanas e os grupos DE e E realizaram HIIT por quatro semanas. Ao final deste período foram avaliados o peso corporal, peso do coração, frequência cardíaca, a fração de ejeção e de encurtamento do VE (FEVE e FS, respectivamente), colágeno e diâmetro dos cardiomiócitos. **Resultados:** O peso do coração relacionado ao peso corporal foi menor no grupo E. A FC foi menor nos grupos com administração de DOXO sendo este efeito acentuado com o exercício. A FEVE e a FS foram reduzidas com a DOXO e preservadas com o HIIT. Os diâmetros dos cardiomiócitos não sofreram alteração, porém, houve aumento do colágeno no grupo D. **Conclusão:** O treinamento intervalado de alta intensidade realizado após a administração de doxorubicina em ratos Wistar é capaz de preservar a função e a estrutura cardíaca.

Palavras- chave: Doxorubicina, HIIT, Função cardíaca, estrutura cardíaca.

## **ABSTRACT**

Introduction: Doxorubicin (DOXO) is a drug belonging to the anthracycline group often used as part of the treatment of several tumors. While low intensity exercise has been shown to be cardioprotective, cardiac function and structure response under the influence of high intensity interval training (HIIT) is not clearly established. Objective: to analyze the effect of HIIT on the function and preservation of cardiac structure after administration of doxorubicin.

MATERIALS AND METHODS: Thirty-six rats were randomly assigned to the control group-C (n = 8), doxorubicin-D (n = 10), doxorubicin and HIIT-DE (n = 9) and HIIT-E (n = 9). The rats of groups D and DE received DOXO for two weeks and the groups DE and E performed HIIT for four weeks. At the end of this period, body weight, heart weight, ejection fraction and LV shortening (LVEF and FS), collagen and cardiomyocyte diameter were evaluated. Results: Body weight related to body weight was lower in group E. HR was lower in the groups with doxo administration being accentuated with exercise with LVEF and FS being preserved with exercise and reduced with doxo administration. The diameters of the cardiomyocytes did not change, but there was a change in the collagen in group D. Conclusion: The high-intensity interval training performed after administration of doxorubicin in Wistar rats is able to preserve cardiac function and structure after administration of doxorubicin.

Keywords: Doxorubicin, HIIT, Cardiac function, cardiac structure.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Rack ventilado.....	27
Figura 2: Gabinete de biossegurança para troca das caixas e procedimento. ....	28
Figura 3: Desenho esquemático dos procedimentos adotados no início e final do experimento.....	29
Figura 4: Sistema de mochila acoplada no peito do animal para a realização do HIIT.....	31
Figura 5: Estado físico dos animais após o HIIT.....	31
Figura 6: Equipamento ESAOTE modelo MyLAB VET 30 Gold utilizado para a realização do ecocardiograma .....	33
Figura 7: Software ESAOTE modelo MyLAB VET 30 Gold, utilizado para a análise das imagens do ecocardiograma. ....	34
Figura 8: Microscópio óptico Nikon TS 100 utilizado na captação de imagens. ....	36
Figura 9: Imagens do ecocardiograma. ....	41
Figura 10: Imagem de colágeno total.....	42

## LISTA DE TABELAS E QUADRO

Tabela 1: Índices dos parâmetros corporais de ratos tratados com doxorubicina, exercício e controle. ....	38
Tabela 2: Índices dos parâmetros funcionais de ratos tratados com doxorubicina, exercício e controle. ....	39
Tabela 3: Índices dos parâmetros morfológicos de ratos tratados com doxorubicina, exercício e controle. ....	41
Quadro 1: American Heart Association – Estágios da Insuficiência Cardíaca. ....	21

## LISTA DE ABREVIATURAS

Doxorrubicina (doxo)

Insuficiência cardíaca (IC)

*Sistema Único De Saúde* (SUS)

American Heart Association (AHA)

Treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT)

Tolerância ao esforço (TE)

Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)

Fração de encurtamento (FS)

Diâmetro do ventrículo esquerdo durante a diástole (DDVE)

Diâmetro do ventrículo esquerdo durante a sístole (DSVE)

Volume diastólico do ventrículo esquerdo (VVE<sub>d</sub>)

Volume sistólico do ventrículo esquerdo (VVE<sub>s</sub>),

Mammalian target of rapamycin (mTOR)

Transportador de glicose 4 (GLUT-4)

Frequência cardíaca (FC)

## SUMÁRIO

RESUMO.....	8
ABSTRACT .....	8
LISTA DE FIGURAS .....	10
LISTA DE TABELAS E QUADRO .....	11
LISTA DE ABREVIATURAS.....	12
INTRODUÇÃO .....	14
Insuficiência cardíaca.....	17
Remodelação cardíaca e Insuficiência Cardíaca .....	19
Classificação da Insuficiência Cardíaca.....	20
Doxorrubicina e Cardiotoxicidade .....	14
Treinamento intervalado de alta intensidade .....	22
OBJETIVOS .....	25
Objetivo Geral .....	25
Objetivo específico.....	25
MATERIAIS E METODOS.....	26
CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	26
DELINEAMENTO EXPERIMENTAL .....	28
Tratamento: Doxorrubicina.....	29
Treinamento físico de alta intensidade (HIIT). .....	30
Ecocardiografia .....	32
Análise histopatológica .....	34
ANÁLISES ESTATÍSTICAS .....	37
RESULTADOS .....	38
Observações Gerais .....	38
Evolução do peso corporal e peso do coração .....	38

Peso corporal total e dos corações dos ratos. ....	44
Frequência cardíaca, Fração de ejeção e fração de encurtamento. ....	45
Fibras de colágeno e diâmetro dos cardiomiócitos. ....	46
LIMITAÇÃO DO ESTUDO.....	49
CONCLUSÃO.....	51
REFERÊNCIAS.....	53

## INTRODUÇÃO

As neoplasias representam uma das maiores causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, só sendo superadas pelas doenças cardiovasculares. Em 2012 a prevalência de câncer foi de 14 milhões e os tipos mais comuns foram o câncer de pulmão, mama, intestino e próstata. Segundo dados recentes, dos mais de 20 milhões de casos novos estimados para o mundo em 2025, 80% destes ocorrerão nos países em desenvolvimento (FACINA, 2014)

As principais opções terapêuticas para o câncer incluem as de natureza cirúrgica, quimioterápica e radioterápica, além de tratamentos não farmacológicos que implicam em mudanças de hábitos de vida, tais como, exercícios físicos, dieta e psicoterapia (SAÚDE, 2014).

### ***Doxorrubicina e Cardiotoxicidade***

Entre os medicamentos mais utilizados no tratamento do câncer e com forte ação antineoplásica encontra-se a doxo, entretanto seus efeitos colaterais incluem cardiotoxicidade que pode comprometer a função cardíaca e a tolerância ao esforço físico (HAYWARD et al., 2012).

A doxo, desenvolvida na década de 60, pertence ao grupo das antraciclinas e é frequentemente utilizado por sua efetividade no tratamento de diversos tumores. Poucos tipos de câncer não respondem a ela sendo um exemplo o câncer de colon (WEISS, 1992).

Os mecanismos de ação das antraciclinas podem decorrer da formação de ligação com os grupos fosfolipídeos da membrana celular



alterando o transporte iônico, da formação de ligações com o DNA favorecendo o bloqueio da síntese do DNA e do RNA, promovendo a ruptura do DNA e a geração de espécie reativas de oxigênio derivadas dos radicais livres. Nas células tumorais essas alterações resultam em apoptose (CUMMINGS et al., 1991; DE BEER; BOTTONE; VOEST, 2001; GEWIRTZ, 1999).

O maior efeito adverso da doxo é a sua capacidade de causar cardiotoxicidade e com isso comprometer ou limitar o seu uso uma vez que se instalada, a cardiotoxicidade pode levar a um mal prognóstico ou mesmo ser fatal (CHATTERJEE et al., 2010).

A cardiotoxicidade tem mecanismo complexo e é multifatorial, envolvendo tanto alterações estruturais quanto funcionais, e tem sido apontada como sendo dose dependente. Isto faz com que a intensidade da cardiopatia e a sobrevida sejam variadas de acordo com a dose ministrada, o tempo de administração e de aspectos ligados ao paciente, inclusive se há comprometimento cardíaco prévio ao tratamento quimioterápico (HAYWARD; HYDOCK, 2007). Infelizmente isso pode implicar na impossibilidade de se utilizar um agente eficaz contra vários tipos de câncer.

A cardiotoxicidade ocorre 26% dos pacientes que recebem doxo (SWAIN et al, 2003), sendo que os mais idosos (acima de 65 anos) apresentam maior risco. Mais de 50% dos acometidos apresentam IC com redução da FEVE (SWAIN; WHALEY; EWER, 2003). Entre os sinais e sintomas descritos ocorrem respostas agudas, como hipotensão arterial, síndrome coronariana aguda, pericardite aguda, taquicardia e arritmias ventriculares e supraventriculares, como também respostas crônicas como arritmias cardíacas, disfunção contrátil, dilatação cardíaca, intolerância ao exercício e insuficiência

cardíaca congestiva (DE BEER et al., 2001; SCOTT et al., 2011; STEINHERZ et al., 1991).

Os mecanismos envolvidos na cardiotoxicidade cardíaca estão relacionadas ao aumento do estresse oxidativo com elevação dos níveis de espécies reativas de oxigênio. A ação destes agentes também provoca apoptose. Além disso, a doxo tem uma alta afinidade pela cardiolipina (fosfolípido encontrado na membrana mitocondrial interna) resultando em acumulação da droga dentro das células cardíacas (DE BEER et al., 2001; GOORMAGHTIGH; RUYSSCHAERT, 1984; OCTAVIA et al., 2012; ROCHETTE et al., 2015). A sobrecarga de  $\text{Ca}^{2+}$  também parece participar na cardiotoxicidade e decorre de um aumento excessivo de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular e também nas mitocôndrias resultando na depleção de fosfatos de alta energia (GOORMAGHTIGH; RUYSSCHAERT, 1984; OHARA; KANAIDE; NAKAMURA, 1981) e alteração da liberação de  $\text{Ca}^{2+}$  do retículo sarcoplasmático (DE BEER et al., 2001; OCTAVIA et al., 2012). A teoria do metabólito doxorubicinol (metabólito primário do álcool C-13) derivado do metabolismo da doxo, busca explicar a cardiotoxicidade pelo seu elevado efeito tóxico dependente da dose e do tempo de exposição e porque ele compromete a função sistólica e diastólica em células isoladas, além de também bloquear a atividade da ATPase do retículo sarcoplasmático, das mitocôndrias e do sarcolema (DE BEER et al., 2001; OLSON et al., 1988). Postula-se ainda que a interação direta da doxo com o sistema contrátil da actina e miosina e com o sistema estrutural da distrofina (CAMPOS et al., 2012; DE BEER et al., 2001; DE BEER et al., 1992; OCTAVIA et al., 2012) também participariam no efeito tóxico.

Portanto, diante destas alterações produzidas, seja de forma aguda ou crônica, a manifestação final da cardiotoxicidade da doxo será a disfunção ventricular com consequente IC e esta é associada a um elevado nível de mortalidade.

### ***Insuficiência cardíaca***

A IC é classicamente definida como sendo uma síndrome clínica causada pela incapacidade do coração de suprir sangue aos tecidos em conformidade com as necessidades metabólicas ou só o fazer às custas de um aumento das suas pressões de enchimento (LILLY; BRAUNWALD, 2012). Os estudos de prevalência estimam que mais de 2% da população brasileira, algo em torno de quatro milhões de pessoas apresentam insuficiência cardíaca (IC), com a incidência de 100 000 novos casos a cada ano (ALBUQUERQUE et al., 2015). O tratamento despendido custou R\$ 22,1 bilhões de reais em 2015, conforme estudo publicado. Este elevado número de casos se deve ao avanço terapêutico que tem permitido maior envelhecimento da população e aumento da sobrevida em pacientes com IC (BARRETTO; RAMIRES, 1998). Este fato também ocorre em outras doenças que podem ao longo do seu curso evoluir para IC como o infarto agudo do miocárdio, hipertensão arterial ou mesmo o câncer cujos avanços terapêuticos têm melhorado o prognóstico dos pacientes permitindo maior sobrevida. Segundo projeções, a prevalência deverá crescer em 46% até 2030, o que poderá resultar em mais de 8 milhões de pessoas acima dos 18 anos de idade com IC (ALBUQUERQUE et al., 2015).

A IC é a principal causa de mortalidade e de internação hospitalar (BOCCHI, 2013). Dados fornecidos pelo DATASUS demonstram que no ano de

2016 houve 28.777 óbitos por IC no Brasil. Neste mesmo ano, das 1.126.140 internações por doenças do aparelho circulatório, em torno de 19% foram devidas à IC. Segundo estes dados houve uma discreta redução da ordem de 2% no número de internações por IC, em comparação com 2012. Esta redução pode estar relacionada à intensificação do esforço para melhorar o atendimento hospitalar empreendido após a publicação dos dados do Registro BREATHE (ALBUQUERQUE et al., 2015)

Ainda, de acordo com a fonte DATASUS supracitada, a IC cursa com altos custos hospitalares e provoca perda da qualidade de vida, aposentadorias precoces, com elevado dispêndio de recursos para o país. Apenas o custo com internações representou cerca de 2,2% do total de gastos em 2016 atingindo mais de 334 milhões de reais decorrentes de internações por IC. Registre-se que mesmo tendo havido redução no número de internações o custo delas aumentou significando este mais um sinal de alerta para a importância das atividades de prevenção das cardiopatias.

Em suma, IC é uma síndrome clínica epidêmica que apresenta elevadas taxas de morbidade e de mortalidade, além da perda da qualidade de vida. Esta síndrome é caracterizada pela redução do débito cardíaco (considerando seus determinantes primários como a pré-carga, pós-carga, contratilidade e frequência cardíaca), elevação da pressão venosa central e congestão, com alterações mecânicas, elétricas, bioquímicas e moleculares que compõem o cortejo da remodelação cardíaca e conduzem à deterioração progressiva do coração, com perda progressiva de cardiomiócitos, aumento da fibrose e IC (PIÑA et al., 2003; REDDI; SHANMUGAM; FLETCHER, 2017; SEIXAS-CAMBAO; FEITE-MOREIRA, 2009).

### ***Remodelação cardíaca e Insuficiência Cardíaca***

A remodelação cardíaca geométrica precede e está presente na IC e pode apresentar-se como hipertrofia concêntrica que decorre da sobreposição em paralelo dos sarcômeros; pode também ocorrer replicação em série dos sarcômeros gerando hipertrofia do tipo excêntrica (LORELL; CARABELLO, 2000) A primeira apresentação é típica de modelos de sobrecarga pressórica sistólica, como a hipertensão arterial; a segunda é característica das sobrecargas volumétricas, como ocorre nas insuficiências valvares e nas cardiomiopatias dilatadas das distrofias musculares, das miocardites virais, parasitárias, tóxicas (como a que decorre do uso de doxo) e imunológicas. A remodelação cardíaca pode, portanto, decorrer de um incremento do trabalho sistólico gerando paredes ventriculares espessadas, com dimensões de cavidades reduzidas ou normais ou de um trabalho diastólico aumentado caracterizando-se por um coração dilatado, com paredes mais finas (MILL; VASSALLO, 2001).

Desencadeado o distúrbio que leva à cardiopatia estrutural, vários mecanismos hemodinâmicos, bioquímicos, moleculares e hormonais são colocados em ação para compensar as perdas funcionais. Estes mesmos agentes conduzem à remodelação cardíaca e no seu limite de esgotamento iniciam-se os sintomas da IC. A remodelação cardíaca altera o tamanho e o peso do coração, a forma da cavidade e a espessura da parede.

A síndrome clínica de IC é caracterizada por uma série de sintomas como dispneia, edema de membros inferiores e fadiga que podem ser acompanhados por sinais de turgescência jugular devido ao aumento da pressão venosa central, crepitações pulmonares e acúmulo de líquido extravascular caracterizando os edemas periféricos do estado congestivo. As causas centrais desta síndrome são, portanto, as alterações estruturais do coração que resultam em redução do débito cardíaco e elevação das pressões intracardíacas no repouso ou durante o estresse físico (PONIKOWSKI et al., 2016).

### ***Classificação da Insuficiência Cardíaca***

Uma forma de classificar a IC é levar em conta a fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) ao ecocardiograma. Procedendo-se assim verifica-se que a IC pode ocorrer em condições em que a função sistólica esteja preservada (FEVE > 50%). Nestas condições, o diagnóstico da IC é feito na presença de congestão venosa caracterizada por sintomas de dispneia e intolerância ao esforço, além de serem detectados níveis plasmáticos elevados do peptídeo natriurético (MESQUITA et al., 2004).

A forma clássica da IC apresenta-se com a FEVE reduzida (abaixo de 40%) e com todos os sintomas já descritos anteriormente. É preciso ressaltar que a quase totalidade dos ensaios clínicos disponíveis incluíram apenas pacientes com este perfil e muito poucos analisaram os efeitos

terapêuticos dos medicamentos e técnicas terapêuticas recomendados para pacientes com FEVE < 40% (BARRETTO; RAMIRES, 1998) naqueles com FEVE preservada ou parcialmente preservada.

Com a finalidade de orientar a prática e as pesquisas clínicas, Paul Dudley White (1921) publicou um artigo clássico propondo uma classificação para o diagnóstico cardíaco (HURST; MORRIS; ALEXANDER, 1999). Mais tarde, em 1994, um comitê especial da New York Heart Association organizou, aprimorou e publicou este material que ainda é o mais utilizado em nossos dias para medir a extensão da IC em um dado paciente. Nele estão contidas as classes de IC e os sintomas relacionados à dispneia frente à atividade física. São identificadas quatro classes funcionais incluindo nelas desde os pacientes sem sintomas (Classe I) até aqueles que sentem dispneia aos mínimos esforços ou mesmo em repouso (Classe IV).

Avançando um pouco mais na classificação da IC e acrescentando aspectos preventivos a ela, dentro do contexto proposto por Dzau e Braunwald (1991) e que ficou conhecido como “*Continuum Cardiovascular*” de prevenção e evolução da doença cardíaca até a IC (DZAU; BRAUNWALD, 1991). Em 2001 a American Heart Association e o American College of Cardiology desenvolveram um sistema de avaliação que permite acompanhar a progressão da doença cardíaca até o surgimento de sintomas de IC e introduziram o conceito dos estágios, de A a D (HUNT et al., 2009), conforme exposto no Quadro 1. Os seguintes pontos permitem a descrição da progressão da IC:

**Quadro 1: American Heart Association – Estágios da Insuficiência Cardíaca.**

- **Estágio A:** Presença de fatores de risco para IC, mas sem doença estrutural cardíaca e sem sintomas.
- **Estágio B:** Doença cardíaca estrutural presente, mas sem sintomas.
- **Estágio C:** Doença estrutural cardíaca presente e ocorrência de sintomas
- **Estágio D:** Presença de doença cardíaca avançada com sintomas continuados de IC e requerendo tratamento clínico intensivo

Modificado de Yancy, C. W., et. al. “2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.” *Circulation* 128.16 (2013): n. pag. Print. (YANCY et al., 2013)

A percepção do “*Continuum Cardiovascular*” permite a visualização da evolução da doença e indica claramente a necessidade do tratamento precoce das comorbidades e da adoção de estilo saudável de vida.

### ***Treinamento intervalado de alta intensidade***

O exercício físico provoca inúmeras adaptações cardiovasculares e tem sido uma abordagem proposta para reduzir a cardiotoxicidade e, portanto, a IC.

Quando a cardiotoxicidade se instala, um dos sintomas é a intolerância ao esforço que está associada à IC. As anormalidades bioquímicas, estruturais e funcionais, com comprometimento das propriedades inotrópicas e lusitrópicas do músculo cardíaco, com redução do débito cardíaco, e as alterações do músculo esquelético, com redução da perfusão sanguínea e da função contrátil, explicam, em parte, a intolerância ao esforço (ADAMOPOULOS; PARISSIS; KREMASTINOS, 2003; ERTUNC; SARA; ONUR, 2009; KITZMAN, D. W.; GROBAN, 2011)

Nos quadros de IC com fração de ejeção reduzida ou preservada o consumo de oxigênio é reduzido comprometendo a capacidade em realizar



exercício físico e a qualidade de vida (DHAKAL et al., 2014; KITZMAN, DALANE W et al., 2002; MIJWEL, 2018; REDDI et al., 2017)

Nesse cenário, é importante observar e destacar o efeito cardioprotetor do exercício físico que demonstrou ser capaz de minimizar os efeitos deletérios da doxo no coração, bem como de melhorar a tolerância ao esforço físico (TE), sugerindo um papel importante na prevenção e no tratamento da cardiotoxicidade. (ASCENSÃO et al., 2005; ASCENSÃO; OLIVEIRA; MAGALHÃES, 2012; PFANNENSTIEL, 2015; STURGEON et al., 2014).

Diante deste contexto o exercício físico de baixa e de longa duração, realizado antes e durante a aplicação da doxo, preserva a função e a estrutura cardíacas produzindo aumento da expressão da cadeia pesada de miosina, atenuando o estresse oxidativo e reduzindo a apoptose (CHICCO; HYDOCK; et al., 2006; HYDOCK et al., 2011; HYDOCK et al., 2008).

Embora existam controvérsias com relação à sua aplicabilidade, vários estudos têm demonstrado a eficiência dos exercícios intervalados e de alta intensidade em produzir melhora da função ventricular e da potência aeróbica e anaeróbica, com reflexos positivos na qualidade de vida. Quando aplicado no pré-tratamento ou durante a aplicação da doxo, verificou-se uma melhora da atividade enzimática antioxidante (superóxido dismutase- SOD), preservação da função cardíaca, maior tolerância ao esforço e aumento da força muscular (JARRETT et al., 2016; MIJWEL, 2018)

Estes aspectos nos levaram a formular a hipótese de que o HIIT também deveria, à semelhança do que ocorre em outras modalidades de

treinamento físico, proporcionar proteção cardíaca no modelo de cardiotoxicidade induzido pela doxo.

## **OBJETIVOS**

### ***Objetivo Geral***

O objetivo do presente estudo foi analisar os efeitos cardiovasculares do treinamento intervalado de alta intensidade na cardiotoxicidade induzida por doxorubicina em ratos

### ***Objetivo específico***

Avaliar o peso do animal e o peso total do coração, bem como a razão entre o peso do coração/peso do animal após treinamento intervalado de alta intensidade na cardiotoxicidade induzida por doxorubicina em ratos.

Verificar a função do ventrículo esquerdo após treinamento intervalado de alta intensidade na cardiotoxicidade induzida por doxorubicina em ratos.

Verificar o diâmetro transversal dos cardiomiócitos após treinamento intervalado de alta intensidade na cardiotoxicidade induzida por doxorubicina em ratos.

Verificar a quantidade total de colágeno no coração após treinamento intervalado de alta intensidade na cardiotoxicidade induzida por doxorubicina em ratos.

## **MATERIAIS E METODOS.**

### ***CONSIDERAÇÕES INICIAIS.***

Este protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética na Utilização de Animais da Universidade Federal de Uberlândia e todos os procedimentos foram realizados em conformidade com as normas do *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* e com os Princípios Éticos na Experimentação Animal do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal.

Foram utilizados 36 ratos da linhagem Wistar, machos, adultos, com peso inicial de aproximadamente 300 gramas, alojado em caixas coletivas com até 5 animais por caixa e colocados em rack ventilado A120 (ALESCO ®) de alta biocontenção, com temperatura, ventilação, nível de ruído, luminosidade (ciclo claro/escuro 12h/12h) e pressão controladas conforme a figura 1. Os animais foram alimentados com ração e água “*ad libitum*”.

**Figura 1: Rack ventilado**



As caixas de monitoração, garrafas de água e de ração eram trocadas por material esterilizado duas vezes por semana, conforme o protocolo do biotério. Todas as trocas foram realizadas em um gabinete de biossegurança com fluxo de ar BS60 bioSafety Cabinet, conforme a figura 2.

**Figura 2: Gabinete de biossegurança para troca das caixas e procedimento.**



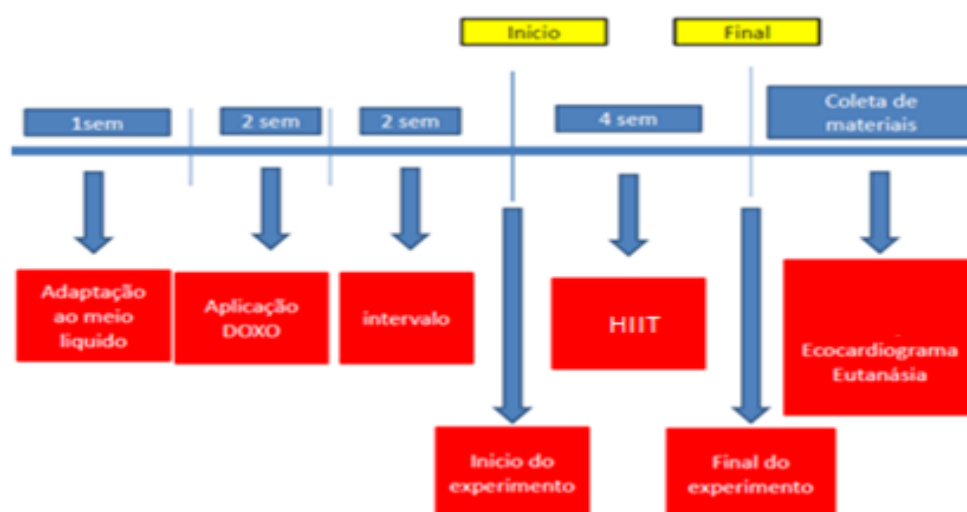
### ***DELINEAMENTO EXPERIMENTAL***

Os animais foram distribuídos, aleatoriamente, em quatro grupos identificados como: C (controle; n=8), D (DOXO; n=10), DE (DOXO+ HIIT; n=9), E (HIIT; n=9).

O peso corporal de todos os animais foi verificado no início e no final do experimento. As duas primeiras semanas foram destinadas à aplicação da doxo. Ao findar este período, respeitou-se um intervalo de duas semanas necessário para o estabelecimento da cardiotoxicidade, conforme já observado em outros estudos (CAMPOS et al., 2011). Após as quatro semanas iniciais

iniciou-se o protocolo de HIIT, que teve duração de quatro semanas. Ao findar este período foi realizado ecocardiograma. O ecocardiograma foi realizado após 72 horas do término treinamento físico. Imediatamente após o ecocardiograma, os ratos foram eutanasiados para coleta de amostras de sangue e retirada e pesagem do coração e do ventrículo esquerdo (Figura 3).

**Figura 3: Desenho esquemático dos procedimentos adotados no início e final do experimento.**



### ***Tratamento: Doxorrubicina***

Os animais que pertenciam aos grupos D e DE receberam injeções intraperitoneais de cloridrato de doxo (Fauldoxo, Libbs Farmacêutica, Embú, São Paulo), três vezes por semana, ao longo de duas semanas, atingindo-se uma dose cumulativa de 7,5 mg/kg (CAMPOS et al., 2011). Os grupos C e EX receberam volume de solução salina a 0,9%, em procedimento similar ao empregado para os animais tratados com doxo.

O protocolo de HIIT foi iniciado após um intervalo de duas semanas do término das injeções de doxo.

### ***Treinamento físico de alta intensidade (HIIT).***

No período anterior à aplicação de doxo todos os animais realizaram a adaptação ao meio líquido sendo colocados em contato com água rasa a uma temperatura de  $32\pm 2^{\circ}\text{C}$ , por 30 minutos, durante 1 semana, em 5 dias consecutivos (segunda a sexta-feira). O principal propósito desta adaptação é reduzir o estresse dos animais frente ao exercício físico realizado no ambiente aquático (SOUZA et al., 2014).

Os grupos DE e E realizaram o HIIT.

Para a realização do protocolo de HIIT foi utilizado um tanque com 250mm de diâmetro e altura da água correspondente a 150% do comprimento corporal do animal, de tal forma que a cauda do animal não tocasse o fundo do tanque. A temperatura da água foi mantida entre  $30^{\circ}\text{C}$  e  $32^{\circ}\text{C}$  (TERADA, S et al., 2005).

Os animais realizaram 14 séries de exercícios, três vezes/semana, com duração de 20 segundos de nado realizado com adição de 14% do peso corporal colocado em uma mochila adaptada e acoplada no peito do animal (figura 4), com 10 segundos de intervalo passivo entre cada série. Assim, cada sessão de treinamento totalizou sete minutos (TERADA, S et al., 2005; TERADA, SHIN et al., 2001). Todos os animais que participaram do treinamento saíram em estado físico de exaustão, conforme a figura 5.



O protocolo de HIIT foi aplicado três vezes por semana, durante quatro semanas. A carga foi reajustada, semanalmente, de acordo com a variação do peso corporal do animal.

**Figura 4: Sistema de mochila acoplada no peito do animal para a realização do HIIT.**



**Figura 5: Estado físico dos animais após o HIIT.**



## ***Ecocardiografia***

Os parâmetros da função sistólica analisados ao ecocardiograma foram a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), a fração de encurtamento (FS) e FC mensuradas 72h após o termino do treinamento

Para obtenção das imagens ecocardiográficas, os animais foram anestesiados com ketamina, (Ketamina 10%, Agener União Química Farmacêutica Nacional S/A, Embu-Guaçu, SP, Brasil, dose de 74 mg/kg) e xilazina (Dopaser, Laboratórios Calier, SA, Barcelona, Espanha, dose de 8 mg/kg) administradas por via intraperitoneal, permitindo ao animal manter a respiração espontânea durante o exame. Após a anestesia, foi realizada a tricotomia da região anterior do tórax.

O ecocardiograma foi realizado utilizando-se o equipamento ESAOTE modelo MyLAB VET 30 Gold (figura 6), com geração de imagens nos modos uni e bidimensionais (figura7). Utilizou-se o transdutor setorial com frequência de 8 Mhz, profundidade de 3,0 cm e ângulo setorial de 75°. No modo M, no corte transversal paraesternal direito e no plano das cordoalhas tendíneas, foi mensurado o diâmetro do ventrículo esquerdo durante a diástole (DDVE) e sístole (DSVE) para posterior cálculo da FS (%FS). No mesmo corte foram medidos os volumes diastólico (VVE<sub>d</sub>) e sistólico (VVE<sub>s</sub>), pelo método de Teicholz, para posterior cálculo da FEVE (%FEVE) (FIDALE, THIAGO M et al., 2018; TEICHHOLZ et al., 1976)

**Figura 6: Equipamento ESAOTE modelo MyLAB VET 30 Gold utilizado para a realização do ecocardiograma**



**Figura 7: Software ESAOTE modelo MyLAB VET 30 Gold, utilizado para a análise das imagens do ecocardiograma.**



### ***Análise histopatológica***

A coleta de material para análise foi realizada 24 horas após a realização do ecocardiograma. Os animais foram pesados e anestesiados com ketamina e xilazina conforme já descrito anteriormente. Nestas condições procedeu-se à abertura do tórax para a coleta do sangue por punção cardíaca direta e posterior remoção do coração. Após este procedimento, foram retirados os átrios e separados os ventrículos sendo que parte deste material foi encaminhada para o processamento histológico. Em seguida os corações foram lavados com solução de NaCl 0,9%, secos em papel filtro, pesados em balança de precisão e fixados em formol a 10%, tamponado.

Os corações foram cortados no plano longitudinal e fixados por imersão em formol tamponado a 10% por um período de 24 horas, desidratados em soluções crescentes de álcool, processados e colocados em blocos de parafina. Cada bloco foi cortado em secções de 5µm de espessura e, posteriormente, corados com hematoxilina e eosina e picrossirius red para análise em microscópio óptico de luz.

Foram obtidos cinco cortes da porção médio proximal de cada ventrículo e medidos, em cada corte, os menores diâmetros de cinco células cortadas perpendicularmente e identificadas em cinco campos microscópicos diferentes. As medidas foram feitas em condições que não permitiam a identificação prévia a qual grupo o corte pertencia. A medida dos diâmetros das células foi realizada em imagens digitalizadas capturadas a partir de microscópio binocular Olympus BX40, com objetiva de 40x, acoplado à câmera Olympus OLY-200 ligada a um computador através de placa digitalizadora Data Translation 3153. As mensurações foram realizadas utilizando-se o software HL Image (Western Vision).

Os cortes corados em picrossirius red foram analisados ao microscópio óptico e registrados fotograficamente (objetiva de 40X, ocular de 10X). Em cada corte foi obtido o registro fotográfico de pelo menos 10 campos, até ser percorrida toda a área do tecido, para quantificar o colágeno total, excluindo-se as regiões perivasculares.

**Figura 8: Microscópio óptico Nikon TS 100 utilizado na captação de imagens.**



## ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados quantitativos foram apresentados em média e desvio padrão. Os resíduos dos dados seguiram distribuição normal ou apresentaram homocedasticidade sendo, na sua maioria, testados pelo teste de Shapiro Wilk e Teste de Levene respectivamente. As exceções foram a FC e DDVE. Então, por uniformidade para analisar o comportamento das variáveis do estudo foram utilizados Modelos Lineares Generalizados (MLG). Foi adotado modelo fatorial completo com os fatores exercício (níveis: sim ou não) e uso de doxo (níveis: sim ou não) e sua interação. Para todas as variáveis foi adotada a função de distribuição de probabilidade gaussiana com função de ligação identidade; com exceção da frequência cardíaca em que se utilizou função de distribuição de probabilidade de Poisson com função de ligação log. Quando foram detectadas diferenças nos tratamentos, ou dentro dos níveis de cada fator, as médias foram comparadas par-a-par com o teste da diferença mínima significativa (LSD) (Crawley 2007).

Foram apresentadas as comparações múltiplas para alguns casos onde a interação foi não significativa, mas estas mostraram diferenças. Esses resultados foram apresentados por demonstrarem tendências de interações com maior complexidade e devem ser avaliados com limitação. Esse comportamento foi gerado pelo baixo n, variabilidade e interações com probabilidades baixas.

Todas as análises foram conduzidas utilizando-se o módulo GLzM do SPSS 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Foi adotado o nível de significância de 0,05 para todas as análises.

## RESULTADOS

### *Observações Gerais*

Todos os animais sobreviveram durante o protocolo experimental, entretanto, aqueles dos grupos tratados com doxo apresentaram menor atividade física, menor peso corporal no início do tratamento mas com posterior recuperação, lesões avermelhadas nas pernas e narinas

### *Evolução do peso corporal e peso do coração*

Os resultados referentes ao peso corporal, peso do coração e a razão do peso corporal/peso do coração dos animais após o tratamento estão demonstrados na Tabela 1.

Os animais tratados com doxo que realizaram HIIT (DE) apresentaram peso corporal menor que os demais grupos. A razão do peso corporal/peso do coração foi menor no grupo E em relação ao controle e maior no grupo DE em comparação ao grupo E e D. O peso do coração no grupo E foi menor em relação ao controle.

**Tabela 1: Índices dos parâmetros corporais de ratos tratados com doxorubicina, exercício e controle.**

Tratamento	N <sup>2</sup>	Média ± Desvio Padrão <sup>1</sup>		
		Peso do coração (g)	Peso corporal (g)	Razão PC/PCo (%)
Controle	5	1,06 ± 0,18 a	393,57 ± 33,04 a	0,27 ± 0,03 ab
Exercício	5	0,91 ± 0,15 b	397,97 ± 33,91 a	0,23 ± 0,04 c
Doxorrubicina	5	1,01 ± 0,12 ab	402,59 ± 14,09 a	0,25 ± 0,03 bc
DE	5	1,03 ± 0,14 ab	360,04 ± 33,46 b	0,28 ± 0,03 a



Fator	Nível		Peso do coração (g)	Peso corporal (g)	Razão PC/PCo (%)
Exercício	Sim	10	0,96 ± 0,15 A	380,12 ± 38,02	0,26 ± 0,04
	Não	10	1,03 ± 0,14 A	398,88 ± 23,28	0,26 ± 0,03
Doxorrubicina	Sim	10	1,02 ± 0,12 A	383,68 ± 32,24	0,27 ± 0,03
	Não	10	0,98 ± 0,18 A	396,04 ± 32,48	0,25 ± 0,04
Fator	g.l		Qui-Quadrado (probabilidade) <sup>3</sup>		
			Peso do coração	Peso corporal	Razão PC/PCo
Doxorrubicina		1	0,48 (0,485)	2,34 (0,126)	3,06 (0,080)
Exercício		1	1,87 (0,171)	4,07 (0,044)	0,04 (0,846)
Interação		1	2,836 (0,092)	0,23 (0,628)	10,95 (0,001)

Legenda:

1 Valores seguidos de letras distintas na coluna são diferentes baseados no teste das diferenças mínimas significativa. Letras minúsculas referem a comparação de tratamentos, e letras maiúsculas a comparação dentro fatores principais.

2 O n para os tratamentos do peso corporal, do coração e sua razão foram 7;9;10 e 8; respectivamente

3 Para Peso do coração as comparação múltiplas foram apresentadas, mesmo a interação não significativa, e devem ser avaliadas como tendência e com limitações.

Os resultados da frequência cardíaca, fração de ejeção e fração de encurtamento estão expressos na tabela 2 e observados na figura 9.

Nos grupos que realizaram exercício (E e DE), a frequência cardíaca foi menor em comparação aos demais grupos, enquanto que o grupo D apresentou resultado menor que o grupo C. A fração de ejeção e de encurtamento do grupo D apresentou tendência à redução em relação aos demais grupos.

**Tabela 2: Índices dos parâmetros funcionais de ratos tratados com doxorrubicina, exercício e controle.**

Tratamento	N	Média ± Desvio Padrão <sup>1</sup>		
		FC (bpm)	FEVE (%)	FS (%)
Controle	5	289,2 ± 34,43 a	71,6 ± 5,41 ab	36,4 ± 4,22 ab
Exercício	5	241,6 ± 8,08 c	74,2 ± 8,32 a	39,0 ± 7,55 a
Doxorrubicina	5	268,4 ± 32,28 b	65,4 ± 2,07 b	31,0 ± 1,41 b
DE	5	246,4 ± 14,64 c	73,0 ± 5,34 a	37,6 ± 4,51 a

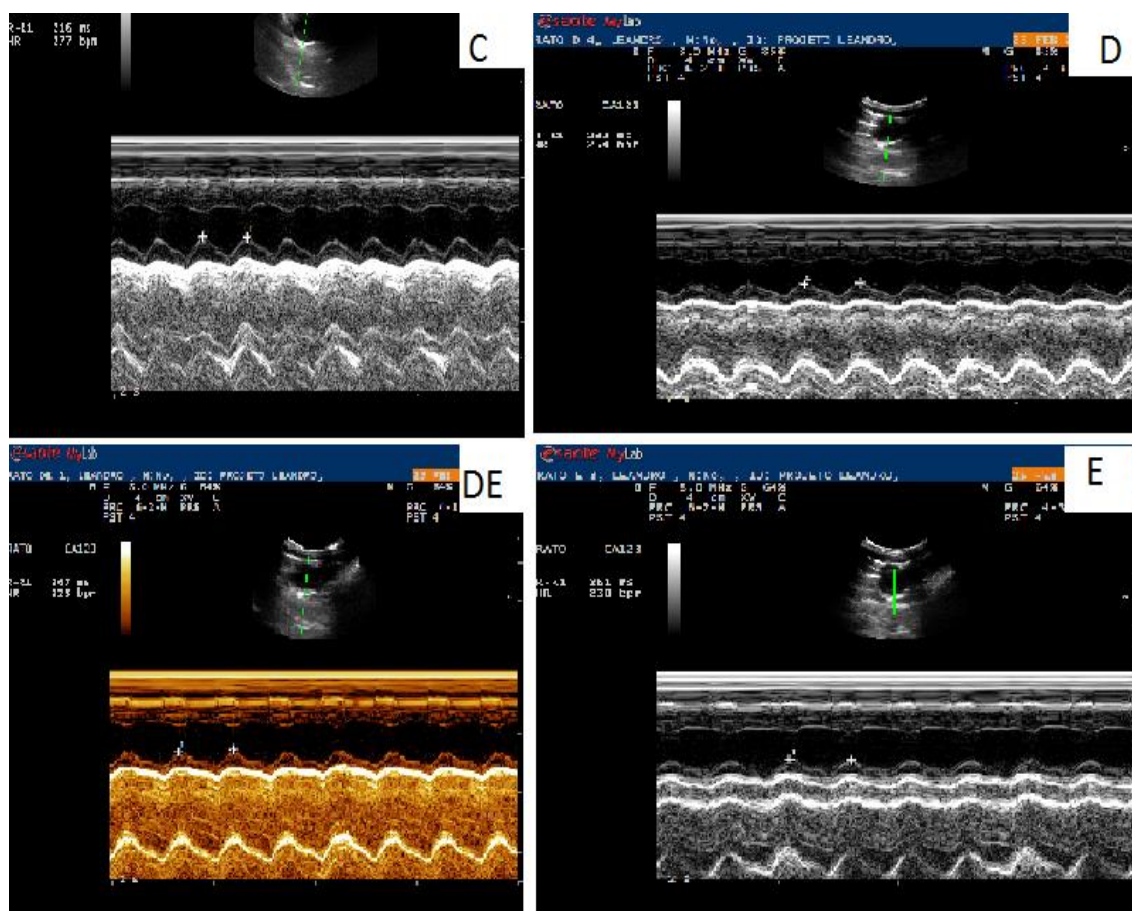
Fator	Nível		FC (bpm)	FEVE (%)	FS (%)
Exercício	Sim	10	244,0 ± 11,43 B	73,6 ± 6,62 A	38,3 ± 5,91 A
			278,8 ± 33,32 A		33,7 ± 4,11 B
	Não	10	257,4 ± 26,32 A	68,5 ± 5,06 B	34,3 ± 4,69 A
			265,4 ± 34,43 A		37,7 ± 5,93 A
			Qui-Quadrado (probabilidade) <sup>2</sup>		
Fator		<i>g.l</i>	FC (bpm)	FEVE (%)	FS (%)
Doxorrubicina		1	0,98 (0,322)	2,61 (0,106)	2,98 (0,084)
Exercício		1	22,89 (<0,001)	4,95 (0,026)	5,45 (0,020)
Interação		1	2,89 (0,089)	1,19 (0,275)	1,03 (0,310)

Legenda: FC- frequência cardíaca, FS fração de encurtamento, FEVE- fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FS- Fração de encurtamento

1 Valores seguidos de letras distintas na coluna são diferentes baseados no teste das diferenças mínimas significativa. Letras minúsculas referem a comparação de tratamentos, e letras maiúsculas a comparação dentro fatores principais.

2 Para o FC, FEVE, FS as comparação múltiplas foram apresentadas, mesmo a interação não significativa, e devem ser avaliadas como tendência e com limitações.

**Figura 9: Imagens do ecocardiograma.**



Os resultados do diâmetro dos cardiomiócitos, do teor de colágeno e da fração de ejeção e fração de encurtamento estão expressos na tabela 3 e podem ser observados na Figura 10. Podemos verificar que o teor de colágeno no grupo D foi maior que o grupo controle.

**Tabela 3: Índices dos parâmetros morfológicos de ratos tratados com doxorubicina, exercício e controle.**

Tratamento	N <sup>2</sup>	Média ± Desvio Padrão <sup>1</sup>	
		DIÂMETRO	COLÁGENO (pixel/área)
Controle	5	16397,80 ± 734,10	12538,42 ± 626,16 c
Exercício	5	15639,80 ± 1562,20	13428 ± 639,71 ab
Doxorrubicina	5	16015,00 ± 741,80	13483,11 ± 409,58 a
DE	5	16007,33 ± 892,65	12902,33 ± 601,92 bc

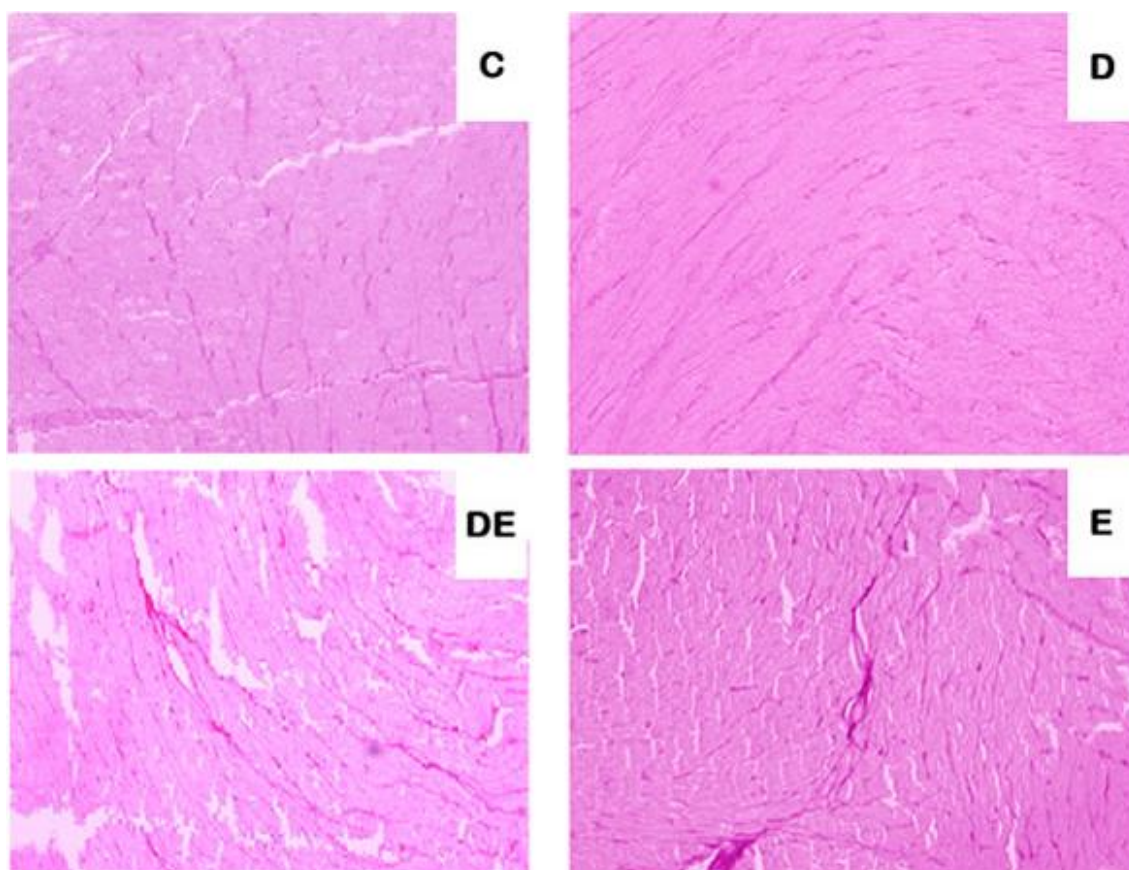
Fator	Nível		DIÂMETRO	COLÁGENO
Exercício	Sim	10	15840,27 ± 1188,04 A	13141,27 ± 648,23
	Não	10	16151,71 ± 735,30 A	13145,72 ± 666,73
Doxorrubicina	Sim	10	16011,93 ± 773,97 A	13250,8 ± 558,56
	Não	10	16018,80 ± 1218,10 A	12983,21 ± 758,92
Fator		<i>g.l</i>	Qui-Quadrado (probabilidade)	
			DIÂMETRO	COLÁGENO
Doxorrubicina		1	0,0004 (0,984)	1,24 (0,266)
Exercício		1	1,06 (0,302)	1,20 (0,274)
Interação		1	1,02 (0,312)	1,32 (0,250)

Legenda:

1 Valores seguidos de letras distintas na coluna são diferentes baseados no teste das diferenças mínimas significativa. Letras minúsculas referem a comparação de tratamentos, e letras maiúsculas a comparação dentro fatores principais.

2 O n para os tratamentos d o diâmetro foram 5;5;9; e 6 respectivamente.

**Figura 10: Imagem de colágeno total**



## DISCUSSÃO

O emprego de exercício físico em pacientes que receberam tratamento com doxo e também em modelos de cardiotoxicidade induzida pelo quimioterápico, tem sido realizado empregando-se treinamentos de baixa intensidade e duração prolongada, antes ou durante o quadro instalado de cardiotoxicidade. Protocolos em que tenha sido testado o exercício com intensidade elevada foi aplicado somente antes do início da aplicação do medicamento (ASCENSÃO et al., 2005; CHICCO; HYDOCK; et al., 2006; CHICCO; SCHNEIDER; HAYWARD, 2006; HYDOCK et al., 2011; HYDOCK et al., 2008; JARRETT et al., 2016; MARQUES-ALEIXO et al., 2015; WONDERS et al., 2008). Não temos conhecimento, a partir da literatura alcançada, de protocolos de treinamento HIIT realizados após a manifestação da cardiotoxicidade.

O HIIT em diversas situações tem demonstrado ser efetivo no aumento da biogênese mitocondrial, no metabolismo da glicose que ocorre com aumento da expressão do transportador de glicose (GLUT-4) e melhora da função endotelial, aspectos que estão envolvidos na função cardiovascular e muscular (GUIRAUD et al., 2012; HUANG et al., 2014; PFANNENSTIEL, 2015; TABATA et al., 1996; TERADA, S et al., 2005; TERADA, SHIN et al., 2001; WESTON; WISLØFF; COOMBES, 2014).

Estes aspectos nos levaram à hipótese de que o HIIT também deve, à semelhança do que ocorre em outras modalidades de treinamento físico, proporcionar proteção no modelo de cardiotoxicidade induzido pela doxo, com

a vantagem de poder ser realizado em menor tempo e, assim, teoricamente, melhorar a aderência ao protocolo.

Portanto, testar o treinamento intervalado de alta intensidade após a utilização da doxo é inédito e necessita ser melhor compreendido.

### ***Peso corporal total e dos corações dos ratos.***

O peso corporal dos animais sem intervenção (grupo C) aumentou até o final do experimento. Quando analisamos a variação do peso entre o início e fim (não demonstrado na tabela) dos grupos C e D houve aumento ao longo do experimento, com os valores de 26 g e 19g, respectivamente. Quando analisado nos grupos que realizaram o HIIT, houve redução do peso corporal final, sendo esta redução de -4g e -17g, nos grupos E e DE, respectivamente.

O ganho de peso corporal foi parcialmente anulado com a doxo ou exercício, sendo mais acentuado quando houve a associação. O menor ganho de peso corporal observado nos animais tratados com doxo tem sido atribuído à uma redução da ingestão de alimentos e inibição da síntese proteica, ambos devidos ao efeito do medicamento. Quanto aos resultados do grupo E, tem sido relatado na literatura que os animais que realizam exercício apresentam um maior gasto energético total diário (DE OLIVEIRA BELMIRO; NAVARRO, 2016). Embora não tenhamos aferido o gasto energético de nossos animais, o resultado obtido no HIIT pode ser atribuído a estes achados mencionados.

A razão peso do coração/peso corporal dos animais tratados com doxo foi menor e o treinamento intervalado de alta intensidade atenuou essa alteração cardíaca. Essa atenuação do HIIT não foi encontrada em exercícios de baixa intensidade mesmo tendo sido detectado, nestas condições de

treinamento, uma maior atividade da proteína quinase B (AKT) que tem papel estimulador das vias de síntese proteica e de hipertrofia cardíaca. (HAYWARD; HYDOCK, 2007; STURGEON et al., 2014). Assim, parece que o HIIT tem um papel diferente dos exercícios de baixa intensidade e uma análise detalhada sobre o comportamento das vias de síntese de proteínas estruturais cardíacas deve ser feita em futuros desenhos experimentais.

### ***Frequência cardíaca, Fração de ejeção e fração de encurtamento.***

Para a verificação dos efeitos na funcionalidade cardiovascular, o protocolo experimental foi preparado observando-se o prazo necessário para a instalação da cardiotoxicidade, quando então se iniciou o HIIT nos animais, fato inédito até o presente momento.

A exposição à doxo a curto e longo prazo tem sido descrita como um fator para o desenvolvimento da disfunção autonômica, como o aumento do cronotropismo cardíaco e alteração do potencial de ação. (DE ANGELIS et al., 2004; GOLDSMITH et al., 1992; LA ROVERE et al., 1992; MEDEIROS et al., 2004). Foi observado no presente estudo que o HIIT provocou uma diminuição da FC de repouso, indicando um possível aumento da atividade vagal, diminuição da atividade das terminações simpáticas e dos níveis plasmáticos de noradrenalina circulantes, sendo este efeito verificado tanto em humanos quanto em animais.

Esse efeito cronotrópico negativo ocorreu mesmo quando a doxo foi utilizada e pode ser parte importante no efeito protetor cardíaco do HIIT.

De uma forma bastante interessante, o comportamento da FEVE e da FS parece suportar a ideia de que a função ventricular esquerda é preservada pelo HIIT, embora o teste estatístico tenha demonstrado apenas uma tendência à normalização em relação ao controle (Tabela 2). Essa observação foi muito importante ao diferenciar o efeito do HIIT uma vez que na literatura já foi relatado a ausência de melhora destas funções cardíacas após o exercício físico de baixa intensidade (HAYWARD; HYDOCK, 2007; STURGEON et al., 2014). Com base na redução da FC e na tendência à normalização da FEVE e FS encontrados no presente estudo, é possível que o HIIT exerça alguma ação moduladora favorável na função cardíaca e vir a se constituir em uma modalidade de treinamento promissor na IC.

Um aspecto adicional deve ser analisado. A melhora da contratilidade cardíaca demonstrada pela FEVE e FS parece ser maior em intensidades mais elevadas de trabalho físico, ou seja, em exercícios de alta intensidade. Reforçando este achado, foi demonstrado que o débito cardíaco máximo aumentou em 60% após treinamento com cargas duas vezes maiores do que a normalmente utilizada em exercícios moderados (WISLØFF; ELLINGSEN; KEMI, 2009). É possível que não tenhamos atingido a carga ideal de treinamento e que este fato explique os resultados encontrados.

### ***Fibras de colágeno e diâmetro dos cardiomiócitos.***

A complacência ventricular depende da quantidade, da distribuição e composição do colágeno bem como da qualidade dos cardiomiócitos. Quando existe equilíbrio entre cardiomiócitos e colágeno ocorre remodelamento cardíaco fisiológico enquanto a falta deste equilíbrio acomete a estrutura e a



funcionalidade ventricular própria das hipertrofias patológicas (MILL; VASSALLO, 2001).

A análise morfológica da estrutura cardíaca nos ratos que sofreram administração da doxorubicina apresentou maior área de fibrose sem alteração nos cardiomiócitos. Esse achados foram semelhantes aos observados por Campos et al (2011) e Fidale (2017) que também verificaram que doses maiores são mais tóxicas sugerindo a dose-dependência na cardiotoxicidade (CAMPOS et al., 2011; FIDALE, THIAGO MONTES, 2017)

Outro achado importante no presente estudo foi observado no grupo que realizou o HIIT no qual houve preservação estrutural, mantendo a quantidade de colágeno e também o diâmetro dos cardiomiócitos, o que sugere um possível efeito cardioprotetor adicional proporcionada por este método de treinamento. Esse achado foi semelhante aos já encontrados com exercício de baixa intensidade (OLIVEIRA et al., 2017; STURGEON et al., 2014).

Alguns estudos têm verificado alterações estruturais nos corações de ratos tratados com doxo caracterizados por cardiomiócitos edemaciados, com perda das miofibrilas, edema intersticial e fibroblastos (CAMPOS et al., 2011), entretanto estes achados não foram confirmados no presente estudo e podem estar relacionados à dose utilizada ou ao tempo em que realizamos as análises histológicas.

As ações da atividade física sobre os efeitos bioquímicos envolvidos na cardiotoxicidade precisam ser melhor compreendidos, fato que pode lançar nova luz sobre conceitos e abordagens da IC.

Portanto, os resultados obtidos e o que tem sido relatado na literatura abrem a possibilidade de utilização do HIIT como parte do tratamento

de pacientes submetidos à quimioterapia com doxo que podem se beneficiar de protocolos de curta duração especialmente montados levando-se em conta aspectos específicos de cada paciente.

## LIMITAÇÃO DO ESTUDO

A doxo é administrada em pacientes com câncer e em nosso estudo os animais não apresentavam essa doença. Este fator pode ter influenciado os nossos resultados obtidos em animais previamente saudáveis. As interações de comorbidades podem levar a aspectos diferentes, mas, infelizmente, não podem ser reproduzidos em modelos experimentais. Apesar destas considerações é preciso entender que o objetivo do presente estudo foi atingido pois foi possível avaliar aspectos da cardiotoxicidade e do treinamento com o HIIT na função e na estrutura cardíaca.

Outro aspecto a se destacar é que o presente estudo não visou identificar possíveis vias de sinalização metabólica envolvidas na ação tóxica da doxo e do efeito favorável do treinamento intervalado de alta intensidade nestas mesmas vias, fato que impossibilita identificar os caminhos desta interação. Apesar desta limitação, os resultados obtidos abrem novas possibilidades de estudo e será interessante mapear as vias de síntese e degradação proteica envolvidas nestas duas condições abordadas.

O desenho do protocolo experimental não previu a realização de testes de tolerância ao esforço antes e após o treinamento que poderia permitir a verificação de melhora ou de piora individualizada após o uso de doxo. No entanto, a comparação feita entre grupos permite uma conclusão satisfatória quanto ao que verdadeiramente ocorreu ao final do experimento.

Infelizmente nosso modelo não permitiu a aferição do comportamento da pressão arterial e do débito cardíaco e os cálculos da resistência periférica, aspectos importantes para o melhor entendimento do comportamento hemodinâmico dos animais. Também não foi possível aferir-se a função do ventrículo direito e a capacidade de relaxamento ventricular do ventrículo esquerdo dificultando a interpretação exata dos achados.

## CONCLUSÃO

O treinamento intervalado de alta intensidade realizado após a administração de doxo em ratos Wistar é capaz de reduzir a FC e preservar a estrutura de colágeno do coração.

O grupo DE apresentou menor peso corporal e maior razão PC/Pcorporal. O peso total do coração foi menor no grupo E.

A frequência cardíaca foi menor nos grupos que fizeram treinamento em relação ao controle e ao grupo D. A FC do grupo D foi menor em relação ao controle. A função do ventrículo esquerdo aferida pela FEVE e FS apresentou tendência à normalização com o HIIT.

O teor de colágeno aumentou no grupo D e foi normalizada pelo HIIT. O diâmetro transversal dos cardiomiócitos não apresentou modificação entre os grupos.



## REFERÊNCIAS

ADAMOPOULOS, S.; PARISSIS, J. T.; KREMASTINOS, D. T. New aspects for the role of physical training in the management of patients with chronic heart failure. **International journal of cardiology**, v. 90, n. 1, p. 1-14, 2003.

[https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(02\)00504-1](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(02)00504-1)

ALBUQUERQUE, D. et al. I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca: aspectos clínicos, qualidade assistencial e desfechos hospitalares. **Arq Bras Cardiol**, v. 104, n. 6, p. 433-42, 2015.

ASCENSÃO, A. et al. Endurance training attenuates doxorubicin-induced cardiac oxidative damage in mice. **International journal of cardiology**, v. 100, n. 3, p. 451-460, 2005.

<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.11.004>

PMid:15837090

ASCENSÃO, A.; OLIVEIRA, P. J.; MAGALHÃES, J. Exercise as a beneficial adjunct therapy during Doxorubicin treatment—Role of mitochondria in cardioprotection. **International journal of cardiology**, v. 156, n. 1, p. 4-10, 2012.

<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.05.060>

PMid:21636148

BARRETTO, A. C. P.; RAMIRES, J. A. F. Insuficiência cardíaca. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 71, n. 4, p. 635-642, 1998.

<https://doi.org/10.1590/S0066-782X1998001000014>

PMid:10347943

BOCCHI, E. A. Heart failure in South America. **Current cardiology reviews**, v. 9, n. 2, p. 147-156, 2013.

<https://doi.org/10.2174/1573403X11309020007>

PMid:23597301 PMCID:PMC3682398

CAMPOS, E. C. et al. Calpain-mediated dystrophin disruption may be a potential structural culprit behind chronic doxorubicin-induced cardiomyopathy. **The FASEB Journal**, v. 26, n. 1 Supplement, p. 1036.1-1036.1, 2012.

<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.09.021>

PMid:21946105

CAMPOS, E. C. et al. Calpain-mediated dystrophin disruption may be a potential structural culprit behind chronic doxorubicin-induced cardiomyopathy. **European journal of pharmacology**, v. 670, n. 2, p. 541-553, 2011.

CHATTERJEE, K. et al. Doxorubicin cardiomyopathy. **Cardiology**, v. 115, n. 2, p. 155-162, 2010.

<https://doi.org/10.1159/000265166>

PMid:20016174 PMCID:PMC2848530

CHICCO, A. J. et al. Low-intensity exercise training during doxorubicin treatment protects against cardiotoxicity. **Journal of Applied Physiology**, v. 100, n. 2, p. 519-527, 2006.

<https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00148.2005>

PMid:16210442

CHICCO, A. J.; SCHNEIDER, C. M.; HAYWARD, R. Exercise training attenuates acute doxorubicin-induced cardiac dysfunction. **Journal of cardiovascular pharmacology**, v. 47, n. 2, p. 182-189, 2006.

<https://doi.org/10.1097/01.fjc.0000199682.43448.2d>

PMid:16495754

CUMMINGS, J. et al. The molecular pharmacology of doxorubicin in vivo. **European Journal of Cancer and Clinical Oncology**, v. 27, n. 5, p. 532-535, 1991.

[https://doi.org/10.1016/0277-5379\(91\)90209-V](https://doi.org/10.1016/0277-5379(91)90209-V)

DE ANGELIS, K. et al. Exercise training changes autonomic cardiovascular balance in mice. **Journal of Applied Physiology**, v. 96, n. 6, p. 2174-2178, 2004.

<https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00870.2003>

PMid:14729725

DE BEER, E. L.; BOTTONE, A. E.; VOEST, E. E. Doxorubicin and mechanical performance of cardiac trabeculae after acute and chronic treatment: a review. **European journal of pharmacology**, v. 415, n. 1, p. 1-11, 2001.

[https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(01\)00765-8](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(01)00765-8)

DE BEER, E. L. et al. Doxorubicin interacts directly with skinned single skeletal muscle fibres. **European journal of pharmacology**, v. 214, n. 1, p. 97-100, 1992.

[https://doi.org/10.1016/0014-2999\(92\)90103-B](https://doi.org/10.1016/0014-2999(92)90103-B)

DE OLIVEIRA BELMIRO, W.; NAVARRO, A. C. Os efeitos do treinamento intervalado de alta intensidade para o emagrecimento. **RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 10, n. 59, p. 224-230, 2016.

DHAKAL, B. P. et al. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: the role of abnormal peripheral oxygen extraction. **Circulation: Heart Failure**, p. CIRCHEARTFAILURE. 114.001825, 2014.

DZAU, V.; BRAUNWALD, E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. **American heart journal**, v. 121, n. 4, p. 1244-1263, 1991.

[https://doi.org/10.1016/0002-8703\(91\)90694-D](https://doi.org/10.1016/0002-8703(91)90694-D)



ERTUNC, M.; SARA, Y.; ONUR, R. Differential contractile impairment of fast- and slow-twitch skeletal muscles in a rat model of doxorubicin-induced congestive heart failure. **Pharmacology**, v. 84, n. 4, p. 240-248, 2009.

<https://doi.org/10.1159/000241723>

PMid:19776660

FACINA, T. Estimativa 2014–incidência de câncer no brasil. **Rev Bras Cancerol**, v. 60, n. 1, p. 63-64, 2014.

FIDALE, T. M. Efeitos da suplementação de leucina no coração de ratos tratados com doxorubicina. 2017.

FIDALE, T. M. et al. Increased Dietary Leucine Reduces Doxorubicin-Associated Cardiac Dysfunction in Rats. **Frontiers in physiology**, v. 8, p. 1042, 2018.

<https://doi.org/10.3389/fphys.2017.01042>

PMid:29403386 PMCID:PMC5779071

GEWIRTZ, D. A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. **Biochemical pharmacology**, v. 57, n. 7, p. 727-741, 1999.

[https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(98\)00307-4](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(98)00307-4)

GOLDSMITH, R. L. et al. Comparison of 24-hour parasympathetic activity in endurance-trained and untrained young men. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 20, n. 3, p. 552-558, 1992.

[https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90007-A](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90007-A)

GOORMAGHTIGH, E.; RUYSSCHAERT, J. M. Anthracycline glycoside-membrane interactions. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Biomembranes**, v. 779, n. 3, p. 271-288, 1984.

[https://doi.org/10.1016/0304-4157\(84\)90013-3](https://doi.org/10.1016/0304-4157(84)90013-3)

GUIRAUD, T. et al. High-intensity interval training in cardiac rehabilitation. **Sports Medicine**, v. 42, n. 7, p. 587-605, 2012.

<https://doi.org/10.2165/11631910-000000000-00000>

PMid:22694349

HAYWARD, R.; HYDOCK, D. S. Doxorubicin cardiotoxicity in the rat: an in vivo characterization. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, v. 46, n. 4, p. 20-32, 2007.

HAYWARD, R. et al. Exercise training mitigates anthracycline-induced chronic cardiotoxicity in a juvenile rat model. **Pediatric blood & cancer**, v. 59, n. 1, p. 149-154, 2012.

<https://doi.org/10.1002/pbc.23392>

PMid:22052855

HUANG, S.-C. et al. Modified high-intensity interval training increases peak cardiac power output in patients with heart failure. **European journal of applied physiology**, v. 114, n. 9, p. 1853-1862, 2014.

<https://doi.org/10.1007/s00421-014-2913-y>

PMid:24880226

HURST, J. W.; MORRIS, D. C.; ALEXANDER, R. W. The use of the New York Heart Association's classification of cardiovascular disease as part of the patient's complete Problem List. **Clinical cardiology**, v. 22, n. 6, p. 385-390, 1999.

<https://doi.org/10.1002/clc.4960220604>

PMid:10376176

HYDOCK, D. S. et al. Exercise preconditioning provides long-term protection against early chronic doxorubicin cardiotoxicity. **Integrative cancer therapies**, v. 10, n. 1, p. 47-57, 2011.

<https://doi.org/10.1177/1534735410392577>

PMid:21382960

HYDOCK, D. S. et al. Exercise preconditioning protects against doxorubicin-induced cardiac dysfunction. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 40, n. 5, p. 808-817, 2008.

<https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318163744a>

PMid:18408619

JARRETT, C. L. et al. Effect of high intensity exercise preconditioning and training on antioxidant enzymes in cardiomyocytes during doxorubicin treatment. **The FASEB Journal**, v. 30, n. 1 Supplement, p. lb601-lb601, 2016.

KITZMAN, D. W.; GROBAN, L. Exercise intolerance. **Cardiol Clin**, v. 29, n. 3, p. 461-77, Aug 2011.

<https://doi.org/10.1016/j.ccl.2011.06.002>

PMid:21803233 PMCID:PMC3694583

KITZMAN, D. W. et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. **Jama**, v. 288, n. 17, p. 2144-2150, 2002.

<https://doi.org/10.1001/jama.288.17.2144>

PMid:12413374

LA ROVERE, M. T. et al. Autonomic nervous system adaptations to short-term exercise training. **CHEST Journal**, v. 101, n. 5\_Supplement, p. 299S-303S, 1992.

<https://doi.org/10.1378/chest.101.5.299S>

LILLY, L. S.; BRAUNWALD, E. **Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine**. Elsevier Health Sciences, 2012. ISBN 1455711470.

LORELL, B. H.; CARABELLO, B. A. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. **Circulation**, v. 102, n. 4, p. 470-479, 2000.

<https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.4.470>

MARQUES-ALEIXO, I. et al. Physical exercise prior and during treatment reduces sub-chronic doxorubicin-induced mitochondrial toxicity and oxidative stress. **Mitochondrion**, v. 20, p. 22-33, 2015.

<https://doi.org/10.1016/j.mito.2014.10.008>

PMid:25446396

MEDEIROS, A. et al. Swimming training increases cardiac vagal activity and induces cardiac hypertrophy in rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 37, n. 12, p. 1909-1917, 2004.

<https://doi.org/10.1590/S0100-879X2004001200018>

PMid:15558199

MESQUITA, E. T. et al. Insuficiência cardíaca com função sistólica preservada. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 82, n. 5, p. 494-500, 2004.

<https://doi.org/10.1590/S0066-782X2004000500014>

PMid:15340682

MIJWEL, S. High-intensity interval training in combination with aerobic or resistance training for patients with breast cancer: a HIIT to counteract detrimental effects of chemotherapy. 2018.

MILL, J. G.; VASSALLO, D. V. Hipertrofia cardíaca. **Rev Bras Hipertens**, v. 8, n. 1, p. 18-29, 2001.

OCTAVIA, Y. et al. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. **Journal of molecular and cellular cardiology**, v. 52, n. 6, p. 1213-1225, 2012.

<https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2012.03.006>

PMid:22465037

OHHARA, H.; KANAIDE, H.; NAKAMURA, M. A protective effect of coenzyme Q 10 on the adriamycin-induced cardiotoxicity in the isolated perfused rat heart. **Journal of molecular and cellular cardiology**, v. 13, n. 8, p. 741-752, 1981.

[https://doi.org/10.1016/0022-2828\(81\)90256-X](https://doi.org/10.1016/0022-2828(81)90256-X)

OLIVEIRA, L. F. L. D. et al. Comparison between radionuclide ventriculography and echocardiography for quantification of left ventricular systolic function in rats exposed to doxorubicin. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 108, n. 1, p. 12-20, 2017.

<https://doi.org/10.5935/abc.20160194>

OLSON, R. D. et al. Doxorubicin cardiotoxicity may be caused by its metabolite, doxorubicinol. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 85, n. 10, p. 3585-3589, 1988.

<https://doi.org/10.1073/pnas.85.10.3585>

PMid:2897122 PMCID:PMC280258

PFANNENSTIEL, K. B. **Effects of resistance exercise training on doxorubicin-induced cardiotoxicity**. University of Northern Colorado, 2015. ISBN 1339548844.

PIÑA, I. L. et al. Exercise and Heart Failure A Statement From the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention. **Circulation**, v. 107, n. 8, p. 1210-1225, 2003.  
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000055013.92097.40>  
 PMid:12615804

PONIKOWSKI, P. et al. Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. **Eur Heart J**, v. 37, n. 27, p. 2129-200, 2016.

REDDI, B.; SHANMUGAM, N.; FLETCHER, N. Heart failure—pathophysiology and inpatient management. **Bja Education**, v. 17, n. 5, p. 151-160, 2017.  
<https://doi.org/10.1093/bjaed/mkw067>

ROCHETTE, L. et al. Anthracyclines/trastuzumab: new aspects of cardiotoxicity and molecular mechanisms. **Trends in pharmacological sciences**, v. 36, n. 6, p. 326-348, 2015.  
<https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.03.005>  
 PMid:25895646

SAÚDE, B. M. D. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia/Ministério da Saúde. **Secretaria de Atenção à Saúde-Brasília: Ministério da Saúde**, 2014.

SCOTT, J. M. et al. Modulation of anthracycline-induced cardiotoxicity by aerobic exercise in breast cancer. **Circulation**, v. 124, n. 5, p. 642-650, 2011.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.021774>  
 PMid:21810673 PMCID:PMC3154075

SEIXAS-CAMBAO, M.; FEITE-MOREIRA, A. F. Fisiopatologia da insuficiência cardíaca crônica. **Revista portuguesa de cardiologia**, v. 28, n. 4, p. 439-471, 2009.

SOUZA, F. R. D. et al. Resposta Hipertrofica da Associacao de Hormonio Tireoidiano e de Exercicio Fisico no Coracao de Ratos. **Arq Bras Cardiol**, v. 102, n. 2, p. 187-191, 2014.

STEINHERZ, L. J. et al. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. **Jama**, v. 266, n. 12, p. 1672-1677, 1991.  
<https://doi.org/10.1001/jama.266.12.1672>  
 PMid:1886191

STURGEON, K. et al. Concomitant low-dose doxorubicin treatment and exercise. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 307, n. 6, p. R685-R692, 2014.

<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00082.2014>

PMid:25009215 PMCID:PMC4166763

SWAIN, S. M.; WHALEY, F. S.; EWER, M. S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin. **Cancer**, v. 97, n. 11, p. 2869-2879, 2003.

<https://doi.org/10.1002/cncr.11407>

PMid:12767102

TABATA, I. et al. Effects of moderate-intensity endurance and high-intensity intermittent training on anaerobic capacity and  $\dot{V}O_{2\max}$ . **Medicine and science in sports and exercise**, v. 28, p. 1327-1330, 1996.

<https://doi.org/10.1097/00005768-199610000-00018>

TEICHHOLZ, L. E. et al. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. **The American journal of cardiology**, v. 37, n. 1, p. 7-11, 1976.

[https://doi.org/10.1016/0002-9149\(76\)90491-4](https://doi.org/10.1016/0002-9149(76)90491-4)

TERADA, S. et al. Effects of high-intensity intermittent swimming on PGC-1 $\alpha$  protein expression in rat skeletal muscle. **Acta physiologica scandinavica**, v. 184, n. 1, p. 59-65, 2005.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-201X.2005.01423.x>

PMid:15847644

TERADA, S. et al. Effects of high-intensity swimming training on GLUT-4 and glucose transport activity in rat skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology**, v. 90, n. 6, p. 2019-2024, 2001.

<https://doi.org/10.1152/jappl.2001.90.6.2019>

PMid:11356760

WEISS, R. B. The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin? , *Seminars in oncology*, 1992. Elsevier. p.670-686.

WESTON, K. S.; WISLØFF, U.; COOMBES, J. S. High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: a systematic review and meta-analysis. **British journal of sports medicine**, v. 48, n. 16, p. 1227-1234, 2014.

<https://doi.org/10.1136/bjsports-2013-092576>

PMid:24144531

WISLØFF, U.; ELLINGSEN, Ø.; KEMI, O. J. High-intensity interval training to maximize cardiac benefits of exercise training? **Exercise and sport sciences reviews**, v. 37, n. 3, p. 139-146, 2009.

<https://doi.org/10.1097/JES.0b013e3181aa65fc>

PMid:19550205

WONDERS, K. Y. et al. Acute exercise protects against doxorubicin cardiotoxicity. **Integrative Cancer Therapies**, v. 7, n. 3, p. 147-154, 2008.

<https://doi.org/10.1177/1534735408322848>

PMid:18815146

YANCY, C. W. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 62, n. 16, p. e147-e239, 2013.