

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

**EFEITO PROTETOR DO TREINAMENTO DE CORRIDA NA  
CARDIOTOXICIDADE INDUZIDA PELA DOXORRUBICINA EM RATOS  
WISTAR**

**TALITA CRISTINA RODRIGUES PEREIRA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**2022**

**TALITA CRISTINA RODRIGUES PEREIRA**

**EFEITO PROTETOR DO TREINAMENTO DE CORRIDA NA  
CARDIOTOXICIDADE INDUZIDA PELA DOXORRUBICINA EM RATOS  
WISTAR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. Elmiro Santos Resende

Coorientador: Pro. Dr. Thiago Montes Fidale

**Uberlândia  
2022**

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU  
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

P436  
2022 Pereira, Talita Cristina Rodrigues, 1990-  
Efeito protetor do treinamento de corrida na  
cardiotoxicidade induzida pela doxorubicina em ratos  
Wistar [recurso eletrônico] / Talita Cristina Rodrigues  
Pereira. - 2022.

Orientador: Elmiro Santos Resende.  
Coorientador: Thiago Montes Fidale.  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de  
Uberlândia, Pós-graduação em Ciências da Saúde.  
Modo de acesso: Internet.  
Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2022.56>  
Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas. I. Resende, Elmiro Santos, 1953-,  
(Orient.). II. Fidale, Thiago Montes, 1979-, (Coorient.).  
III. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação  
em Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 61

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Talita Cristina Rodrigues Pereira

### **Efeito protetor do treinamento de corrida na cardiotoxicidade induzida pela doxorubicina em ratos Wistar**

**Presidente da banca (orientador): Prof. Dr. Elmiro Santos Resende**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

#### **Banca Examinadora**

**Titular: Prof. Dr. Guilherme Morais Puga**

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia- UFU

**Titular: Prof. Dr. Romeu Paulo Martins Silva**

Instituição: Universidade Federal de Catalão (UFCAT)

**Suplente: Prof. Dr. Lázaro Antônio dos Santos**

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia- UFU

**Suplente: Profa. Dra. Lara Ferreira Paraiso**

Instituição: Centro Universitário IMEPAC Araguari



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
 Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde  
 Av. Pará, 1720, Bloco 2H, Sala 11 - Bairro Umarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902  
 Telefone: (34) 3225-8628 - www.ppcsafamed.ufu.br - ppcsafamed@famed.ufu.br



### ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico Nº 003/PSCSA				
Data:	22.02.22	Hora de início:	14:00h	Hora de encerramento:	17:00h
Matrícula do Discente:	12012CSD012				
Nome do Discente:	Talita Cristina Rodrigues Pereira				
Título do Trabalho:	Efeito protetor do treinamento de corrida na cardiotoxicidade induzida pela Doxorubicina em ratos Wistar				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	3: Fisiopatologia das doenças e agravos à saúde				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	EPIDEMIOLOGIA CLÍNICA E DIAGNÓSTICO DAS DOENÇAS DEGENERATIVAS DO APARELHO CARDIOVASCULAR				

Reuniu-se em web conferência pela plataforma Mconf-RNP, em conformidade com a PORTARIA Nº 36, DE 19 DE MARÇO DE 2020 da COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR - CAPES, pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Romeu Paulo Martins Silva (UFCAT), Guilherme Morais Puga (UFU) e Elmiro Santos Resende (UFU) orientador da candidata.

Iniciando os trabalhos o presidente da mesa, Dr. Elmiro Santos Resende, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu a Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.

Documento assinado eletronicamente por **Elmiro Santos Resende, Professor(a) do Magistério**



**Superior**, em 22/02/2022, às 16:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.



Documento assinado eletronicamente por **Guilherme Morais Puga, Professor(a) do Magistério Superior**, em 22/02/2022, às 16:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.



Documento assinado eletronicamente por **Romeu Paulo Martins Silva, Usuário Externo**, em 22/02/2022, às 17:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://www.sei.ufu.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **3395406** e o código CRC **8E220251**.

## DEDICATÓRIA

*Dedico toda a minha vida a Deus, que sempre cuidou de mim sem que eu percebesse e me sustentou até aqui, aos meus pais e avós, que sonharam e se sacrificaram comigo, sem a compreensão, ajuda, apoio e confiança deles nada disso seria possível hoje. À Alinne Faria pelo apoio, companheirismo, força e segurança que além deste trabalho, dedico todo o meu amor.*

## AGRADECIMENTOS

A Deus por me conceder a graça de viver este momento ímpar em minha vida.

Aos meus pais, Angela Maria e João Batista, aos meus avós e padrinhos, Maria Vitória e Almir Gomes, por todo o apoio e incentivo para que eu chegasse até aqui. Em especial a minha mãe e minha avó, que nunca mediram esforços para me ajudar, por me apoiarem em todas as dificuldades que enfrentei, principalmente neste ano, por todos os ensinamentos, seus valores, experiência de vida, muito obrigada por me ensinar e me amar tanto, amo vocês!!!

À minha namorada, Alinne Faria, pela paciência, pelo apoio, por me fazer acreditar que eu era capaz e não me deixar desistir, por ser minha fortaleza, meu exemplo de foco e determinação, obrigada por tanto cuidado, tanto amor, tanto companheirismo, tanta paciência, por estar comigo em todas as etapas, eu te amo!!!

Ao meu orientador Elmiro Santos Resende, pela confiança, pela orientação e por toda a paciência e experiência, que contribuíram para meu crescimento pessoal e profissional.

Ao meu coorientador Thiago Montes Fidale, pelo acolhimento e oportunidade de trilhar esse caminho, por toda confiança, ensinamentos e amizade, que foi fundamental em todo esse processo.

À equipe da Pós-graduação em ciências da saúde, todos os professores e colegas, pelos momentos compartilhados.

Aos meus colaboradores e amigos Lucas Costa Guimarães, Simone Ramos Deconte, Eduardo de Sales Cabral, Paulo Ricardo Lopes, Fernanda Rodrigues de Souza, e Felipe César Gonçalves e a todos que me ajudaram de alguma forma para que esse projeto pudesse ser concluído.

Ao REBIR-UFU e Hospital Veterinário, pela parceria.

Aos animais utilizados neste estudo. Mesmo compreendendo o emprego dos animais em prol da ciência, o fim do experimento sempre foi um momento difícil. Que nunca nos falte ética e respeito à utilização de animais para a pesquisa.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do estado de Minas Gerais (FAPEMIG), pela bolsa recebida PAPG- Ciências da Saúde (MESTRADO) pelo período de 24 meses- Identificador: 11415.



*“Os sonhos são como uma bússola, indicando os caminhos que seguiremos e as metas que queremos alcançar. São eles que nos impulsionam, nos fortalecem e nos permitem crescer. “*

*Augusto Cury*

## RESUMO

**Introdução:** A doxorubicina é bastante utilizada como quimioterápico no tratamento de diversos tipos de câncer. Embora seja muito eficaz, é conhecida por ser altamente citotóxica o que leva a danos cardíacos severos, comprometendo a qualidade de sobrevivência dos pacientes. Por isso, muitas estratégias de terapias cardioprotetoras têm sido investigadas, dentre elas o exercício aeróbio tem se mostrado bastante promissor. **Objetivo:** Avaliar se o treinamento aeróbio em esteira realizado pré-exposição ao quimioterápico é capaz de manter o desempenho e atenuar a cardiotoxicidade induzida pela Doxorubicina. **Material e Métodos:** Foram utilizados 39 ratos da linhagem Wistar, com média de idade de 3 meses e peso corporal entre 250 e 300 gramas, divididos em 4 grupos, Controle (C), Doxorubicina (D), Treinados (T), Treinados + Doxorubicina (TD). Os animais dos grupos T e TD, foram submetidos ao treinamento de corrida em esteira rolante 3 semanas, com acréscimo de 1 semana de taper, previamente ao tratamento com doxorubicina. Os animais dos grupos D e TD receberam injeções intraperitoneais de cloridato de Doxorubicina, três vezes por semana, ao longo de duas semanas, atingindo-se a dose cumulativa total de 7,5 mg/kg. **Resultados:** Foi observado aumento das fibras de colágeno total no grupo D, que não aumentaram quando o tratamento foi associado ao exercício. Além disso, observamos atenuação no aumento do número de mastócitos cardíacos nos animais tratados com doxorubicina e submetidos ao treinamento de corrida. No ecocardiograma observamos menor valor no grupo D em relação ao grupo C nas seguintes variáveis: volume sistólico final (VSF- 51%); volume diastólico final (VDF- 44%); diâmetro do ventrículo esquerdo em sístole (DIVEs- 22%); diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole (DIVED- 14%) e volume sistólico (SV- 40%). O treinamento de corrida foi capaz de manter a resistência dos animais tratados com doxorubicina em comparação aos animais dos grupos C e D. **Conclusão:** O treinamento de corrida foi capaz de manter a resistência dos animais tratados com doxorubicina em comparação aos animais dos grupos C e D. O treinamento aeróbio em esteira mantém o desempenho dos ratos tratados com doxorubicina e atenua o dano cardíaco da cardiotoxicidade, evidenciado pela manutenção das fibras colágenas intersticiais e mitigação do aumento do número de mastócitos quando o tratamento foi associado ao treinamento.

**Palavras-chave:** Quimioterapia, cardiotoxicidade, treinamento aeróbio, fibras colágenas, mastócitos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Doxorubicin is widely used as a chemotherapy agent in the treatment of different types of cancer. Although it is very effective, it is known to be highly cytotoxic, which leads to serious cardiac damage, compromising the quality of survival of patients. Therefore, many cardioprotective therapy strategies have been investigated, and aerobic exercise has been very promising. **Objective:** To evaluate whether aerobic training on a treadmill performed before exposure to chemotherapy is capable of maintaining performance and attenuating the cardiotoxicity induced by Doxorubicin. **Material and Methods:** 39 Wistar rats were used, with a mean age of 3 months and body weight between 250 and 300 grams, divided into 4 groups, Control (C), Doxorubicin (D), Trained (T), Trained + Doxorubicin (TD). The animals in groups T and TD were collected during running training on a treadmill for 4 weeks prior to treatment with Doxorubicin. The animals in groups D and TD received intraperitoneal injections of Doxorubicin hydrochloride, three times a week, over two weeks, reaching a total cumulative dose of 7.5 mg/kg. **Results:** An increase in total collagen fibers was observed in group D, which did not increase when the treatment was associated with exercise. In addition, we observed attenuation in the increase in the number of cardiac mast cells in animals treated with doxorubicin and running training. In the echocardiogram, we observed a lower value in group D in relation to group C in the following variables: end-systolic volume (ESV-51%); end-diastolic volume (EDV-44%); left ventricular diameters in systole (LVDs-22%); left ventricular diameter in diastole (DIVED-14%) and stroke volume (SV-40%). Running training was able to maintain the resistance of animals treated with doxorubicin compared to animals in groups C and D. **Conclusion:** Running training was able to maintain the endurance of animals treated with doxorubicin compared to animals in groups C and D. Aerobic training on a treadmill maintains the performance of rats treated with doxorubicin and attenuates the cardiac damage from cardiotoxicity, evidenced by maintenance of interstitial collagen fibers and mitigation of the increase in the number of mast cells when treatment was associated with training.

**Keywords:** Chemotherapy, cardiotoxicity, aerobic training, collagen fibers, mast cells.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### Artigo

Figura 1. Desenho esquemático do protocolo experimental.....	47
Figura 2. Comparação dos valores das médias do Colágeno Total .....	48
Figura 3. Fotomicrografias de secções coradas com Picosirius Red .....	48
Figura 4. Número de mastócitos cardíacos.....	49
Figura 5. Fotomicrografias de secções coradas com azul de toluidina.....	49

## LISTA DE TABELAS

### Artigo

Tabela 1. Composição dos grupos experimentais e suas características em relação ao tratamento com doxorubicina e treinamento físico.....	44
Tabela 2. Adaptação e Treinamento de Corrida em Esteira.....	44
Tabela 3. Comparação dos valores das médias e desvio padrão (DP) do teste de exaustão aplicado antes e após o tratamento com doxorubicina.....	45
Tabela 4. Comparação dos valores das médias e desvio padrão (DP) do peso corporal total e variação do peso corporal ( $\Delta$ PC) durante o experimento, peso absoluto e peso indexado do coração(g)/comprimento da tíbia (mm) dos animais de cada grupo, no início e ao final do experimento.....	45
Tabela 5. Comparação dos valores das médias e desvio padrão (DP) das variáveis ecocardiográficas.....	46
Tabela 6. Comparação dos valores das médias e desvio padrão (DP) das variáveis histológicas) colágeno tipo I e colágeno tipo III e colágeno total e média de mastócitos entre os grupos.....	47

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

### Fundamentação teórica

IC	Insuficiência Cardíaca
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio

### Artigo

C	Grupo Controle
D	Grupo Doxorrubicina
T	Grupo Treinado
TD	Grupo Treinado+ Doxorrubicina
IC	Insuficiência Cardíaca
PCT-I	Peso corporal total inicial
PCT-F	Peso corporal total final
$\Delta$ PC	Variação do peso corporal
PAC	Peso absoluto do coração
iPC	Peso indexado do coração
SIVd	Volume sistólico em diástole
SIVs	Volume sistólico em sístole
DIVEd	Diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole
DIVEs	Diâmetro do ventrículo esquerdo em sístole
PPVEd	Parede do ventrículo esquerdo em diástole
PPVEs	Parede do ventrículo esquerdo em sístole

VDF	Volume diastólico final
VSF	Volume sistólico final
FE	Fração de ejeção %
SV	Volume sistólico
Delta D(%)	Fração de encurtamento da parede livre do ventrículo

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>17</b>
1.2 CONSIDERAÇÕES INICIAIS .....	17
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>19</b>
2.1 CÂNCER .....	19
2.2 DOXORRUBICINA.....	19
2.3 SISTEMA CARDIOVASCULAR.....	20
2.4 EFEITOS CARDIOTÓXICOS.....	20
2.5 TREINAMENTO AERÓBIO .....	21
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>23</b>
3.1 OBJETIVO GERAL .....	23
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
<b>4. ARTIGO: “EFEITO PROTETOR DO TREINAMENTO DE CORRIDA NA CARDIOTOXICIDADE INDUZIDA PELA DOXORRUBICINA EM RATOS WISTAR” .....</b>	<b>24</b>
<i>Introdução.....</i>	<i>27</i>
<i>Material e Métodos .....</i>	<i>28</i>
<i>Protocolo Experimental.....</i>	<i>28</i>
<i>Protocolo de Treinamento de Corrida .....</i>	<i>28</i>
<i>Tratamento com Doxorubicina .....</i>	<i>29</i>
<i>Análise Ecocardiográfica.....</i>	<i>29</i>
<i>Eutanásia e coleta de amostras .....</i>	<i>30</i>
<i>Análise Histopatológica .....</i>	<i>30</i>
<i>Análise Estatística .....</i>	<i>31</i>
<i>Resultados.....</i>	<i>31</i>
<i>Discussão .....</i>	<i>32</i>
<i>Conclusão .....</i>	<i>34</i>
<i>Referências.....</i>	<i>35</i>
<b>REFERÊNCIAS- FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....</b>	<b>49</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>55</b>
<b>LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS.....</b>	<b>56</b>



## 1. INTRODUÇÃO

As doenças não transmissíveis são responsáveis pela maioria das mortes no mundo e, dentre elas, o câncer é uma das principais (BRAY *et al.*, 2018; GERSTEN; WILMOTH, 2002; OMRAN, 1971). Dados mostram que os três tipos mais comuns de câncer em homens foram próstata, estômago, traqueia, brônquio e pulmão e em mulheres o câncer de mama, cólon e reto e colo do útero em 2020 (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DASILVA, 2019)

Os tratamentos mais utilizados para os diversos tipos de câncer são cirurgia, radioterapia e quimioterapia, podendo ser combinados ou não. Sendo que a intervenção irá depender do tipo de câncer e da extensão da doença no momento do diagnóstico (OPPERMANN, 2014).

A quimioterapia é conhecida por ser eficaz na apoptose de células tumorais (REMESH, 2013) e os agentes quimioterápicos convencionais são componentes indispensáveis em tratamentos curativos e paliativos. As antraciclinas, especificamente a Doxorubicina são amplamente utilizadas em doenças malignas hematológicas e sólidas (VIRANI *et al.*, 2016; ZAMORANO *et al.*, 2016).

O principal efeito colateral da administração da doxorubicina é a cardiotoxicidade, que pode ser aguda ou crônica levando à insuficiência cardíaca (IC) (CHATTERJEE *et al.*, 2010; JORDAN, 2012; TAKEMURA; FUJIWARA, 2007). Por essa razão, há muitos estudos que buscam terapias que possam atenuar a cardiotoxicidade induzida pelo uso da doxorubicina (KIRKHAM; DAVIS, 2015; POTNURI *et al.*, 2017).

Nesse contexto, o treinamento aeróbio é uma importante estratégia cardioprotetora para atenuar a lesão cardíaca induzida pela doxorubicina (SCOTT *et al.*, 2011, 2013). Estudos mostram a eficácia do treinamento aeróbio na melhora da função cardíaca e na manutenção da resistência à fadiga em pacientes com insuficiência cardíaca (EISELE *et al.*, 2008; KAVAZIS *et al.*, 2008), justificando a necessidade de novas investigações dos efeitos de diversas abordagens de treinamento aeróbio na pré-exposição ao fármaco.

### 1.2 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A formatação desta dissertação segue “modelo alternativo”, estabelecido pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Uberlândia. Primeiramente, uma fundamentação teórica será apresentada como forma de revisão da literatura sobre os temas abordados na dissertação. Em seguida, serão apresentados os

objetivos da dissertação e posteriormente o artigo (Artigo: Efeito protetor do treinamento de corrida na cardiotoxicidade induzida pelo doxorubicina em ratos Wistar) que está formatado segundo as normas da revista *Frontiers in Cardiovascular Medicine* onde será submetido. No anexo encontra-se o parecer do Comitê de Ética na Utilização de Animais da Universidade Federal de Uberlândia. Por fim, haverá as limitações e perspectivas.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 CÂNCER

O crescimento descontrolado das células é uma característica comum do câncer. Sendo que, esse crescimento se dá de forma agressiva, determinando a formação de tumores que podem se espalhar para outras regiões do corpo, caracterizando a metástase (FIDLER, 2003). De acordo com o órgão afetado, há tipos diferenciados de tumor que, podem ser mais ou menos agressivos (INCA, 2019).

A denominação do tipo de câncer corresponde aos tipos de células que são afetadas, quando começam em tecidos epiteliais (pele ou mucosa) são classificados como carcinomas, se tem início nos tecidos moles ou nos ossos são sarcomas (STILLER *et al.*, 2013). Foram dezoito milhões de novos casos e nove milhões de mortes devido ao câncer em 2018 (BRAY *et al.*, 2018).

Mesmo com avanços no tratamento, o câncer é uma preocupação clínica crítica, com o aumento de novos casos e conseqüentemente aumento do número de mortes em 2021 (SIEGEL *et al.*, 2021). Muitos pacientes podem apresentar perda da massa muscular esquelética e fraqueza, seja pela doença ou pelo tratamento quimioterápico (FEARON; GLASS; GUTTRIDGE, 2012; MELSTROM, 2007; VON HAEHLING; ANKER, 2014), afetando na capacidade funcional e piorando a sobrevida em pacientes com câncer (BARRETO *et al.*, 2016).

### 2.2 DOXORRUBICINA

As antraciclina são amplamente utilizadas no tratamento do câncer, exercem atividade citotóxica interagindo com o complexo DNA-topoisomerase, impedindo processos importantes na replicação e reparo do DNA (HEVENER *et al.*, 2018). Além de bloquear a helicase, impedindo a separação das fitas de DNA ao mesmo tempo que é capaz de gerar compostos reativos que danificam macromoléculas e membranas lipídicas, sendo que a geração de radicais livres é a causa direta da cardiotoxicidade (DANESI *et al.*, 2002; PANIS *et al.*, 2012).

A doxorubicina é o antibiótico tumoral mais utilizado entre as antraciclina, isolado de colônias de bactérias *Streptomyces peucetius* var. *caesius* desde o final da década de 60 (KARIMI ZARCHI *et al.*, 2018), sendo amplamente utilizado no tratamento de diversos

tipos de cânceres como o de pulmão, tireoide e principalmente o de mama, além de linfomas e neoplasias pediátricas (EWER; EWER, 2010; THORN *et al.*, 2011).

A eficácia do fármaco foi testada no tratamento de leucemias, linfomas, alguns tumores sólidos além de, sarcomas de Ewing e Kaposi (CARVALHO *et al.*, 2014). Por sua eficácia comprovada, se tornou um dos agentes antineoplásicos mais prescritos, de forma isolada ou em combinação com outros agentes (RENU *et al.*, 2018).

### 2.3 SISTEMA CARDIOVASCULAR

O sistema cardiovascular é composto pelo coração e pelos vasos sanguíneos que são compostos por veias, artérias e capilares (ROBERGS; ROBERTS, 2002). O coração é um músculo, cuja principal função é bombear o sangue através dos vasos sanguíneos para todas as células do organismo (VOLPE; MAKARYUS, 2021).

Os cardiomiócitos compõem a maior parte da massa cardíaca, e estudos recentes indicam que células endoteliais associadas a fibroblastos são células prevalentes no coração (PINTO *et al.*, 2016). A matriz extracelular, composta por colágenos, elastinas e substância amorfa infere funções mecânicas específicas devido a sua capacidade de resposta a estímulos fisiológicos e patológicos (DEL MONTE-NIETO *et al.*, 2020).

As doenças cardiovasculares causam um alto índice de mortalidade, sendo um problema de saúde pública. Principalmente a insuficiência cardíaca, que basicamente pode ser definida como a incapacidade do coração de bombear o sangue para o corpo ou pela necessidade de elevadas pressões de enchimento, não atendendo as necessidades metabólicas dos tecidos (BRAUNWALD, 2013). Sendo uma consequência de lesão dos miócitos, mas também pode ser causada por remodelamento cardíaco, que geram disfunção estrutural, mecânica ou elétrica do coração (ZIAEIAN; FONAROW, 2016).

### 2.4 EFEITOS CARDIOTÓXICOS

Em estudo experimental, pode-se observar que a doxorubicina causou alterações significativas na morfologia e histopatologia cardíaca dos ratos, além de alterações bioquímicas no miocárdio (GANDHI *et al.*, 2013). A cardiotoxicidade induzida pela doxorubicina é dose-dependente, podendo ser aguda ou crônica, causando a insuficiência cardíaca congestiva após meses ou anos de tratamento (CARDINALE *et al.*, 2010), sendo capaz de atingir índices de mortalidade de até 50% entre os pacientes (CHATTERJEE *et al.*, 2010).

Pode ser causada por vários mecanismos como: formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) e aumento do estresse oxidativo em cardiomiócitos (HORENSTEIN; VANDER HEIDE; L'ECUYER, 2000; KY *et al.*, 2013; XU *et al.*, 2001), a aceleração da apoptose dos miócitos (KANG *et al.*, 2000; ZHU *et al.*, 1999), a inibição da síntese de proteínas do miofilamento que compromete a renovação dos miócitos (KIM *et al.*, 2003; LEWINTER; VANBUREN, 2002), pelo remodelamento cardíaco (LIM *et al.*, 2004; SAEKI *et al.*, 2002) e por alterações no metabolismo da energia cardíaca pela diminuição dos níveis de ATP e fosfocreatina (FINCK; KELLY, 2007; INGWALL; WEISS, 2004).

Um marcador importante da cardiotoxicidade são as fibras de colágeno, que estão diretamente ligadas a fibrose cardíaca, fator patológico importante na remodelação cardíaca (HARJOLA *et al.*, 2017; SATO *et al.*, 1997; ZANNAD *et al.*, 2000). Além disso, a ativação dos mastócitos é pró-inflamatória e induz a apoptose, fator importante no desenvolvimento da disfunção miocárdica (KRITIKOU *et al.*, 2016).

## 2.5 TREINAMENTO AERÓBIO

O exercício físico pode ser uma importante estratégia para evitar a toxicidade da doxorrubicina (antes do tratamento) ou como terapia auxiliar (durante o tratamento) em vários tecidos, com ênfase na eficácia contra os danos cardíacos provocados pela doxorrubicina. Seus benefícios são associados à modulação de mecanismos relacionados à mitocôndria, regulação da morte celular por apoptose, capacidade de restabelecer rede mitocondrial cardíaca e de outros tecidos como fígado, cérebro e músculo esquelético (MARQUES-ALEIXO *et al.*, 2018).

O exercício aeróbio é capaz de fortalecer de forma gradual o sistema antioxidante diminuindo o estresse oxidativo (DE SOUSA *et al.*, 2017). Além disso, aprimora a resistência do sistema cardiorrespiratório, levando a mudanças adaptativas nos sistemas e músculos relacionados (ALVAREZ; HANNAWI; GUHA, 2016). Estudos apontam que o treinamento aeróbio é ideal na melhora do desempenho devido ao aumento de sua capacidade de absorção e transporte de oxigênio para os músculos, que é fundamental para a produção de energia mecânica (HUNTER; BYRNE, 2005).

Acredita-se que duas semanas de corrida pré-tratamento são suficientes para proteger contra a disfunção cardiorrespiratória induzida por doxorrubicina. Essa proteção pode ser associada a uma redução no acúmulo celular de doxorrubicina no músculo, principalmente nos níveis de doxorrubicina mitocondrial (MORTON *et al.*, 2019).

Entretanto, volumes excessivos de treinamento podem gerar grandes demandas fisiológicas no músculo esquelético, nervoso, sistemas imunológico e metabólico (REILLY;EKBLOM, 2005), nesse contexto o treinamento de recuperação (taper) refere-se a uma redução na carga de treinamento, podendo ser ajustado a frequência, volume e intensidade do treinamento (MCCONELL *et al.*, 1993) considerado eficaz na melhora significativa da resistência muscular, composição corporal e condicionamento cardiovascular (MULUGETA, 2019).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar se o treinamento de corrida realizado pré-exposição ao quimioterápico é capaz de manter o desempenho e atenuar a cardiotoxicidade induzida pela doxorrubicina.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Verificar a função do ventrículo esquerdo de ratos Wistar após tratamento com doxorrubicina, com e sem treinamento;
- Verificar a quantidade de fibras de colágeno tipo I; tipo III e colágeno total no coração de ratos Wistar tratados com doxorrubicina, com e sem treinamento;
- Verificar o número de mastócitos cardíacos de ratos Wistar tratados com doxorrubicina, com e sem treinamento.

**4. ARTIGO:** “Efeito protetor do treinamento de corrida na cardiotoxicidade induzida pela doxorubicina em ratos Wistar”



## **Efeito Protetor do Treinamento de Corrida na Cardiotoxicidade Induzida pela Doxorrubicina em Ratos Wistar**

**Talita C. R. Pereira<sup>1</sup>, Alinne T. F. Silva<sup>2</sup>, Lucas C. Guimarães<sup>3</sup>, Simone R. Deconte<sup>4</sup>, Gustavo C. Herrera<sup>5</sup>, Antônio V. Mundim<sup>6</sup>, Eduardo de S. Cabral<sup>7</sup>, Paulo R. Lopes<sup>8</sup>, Fernanda R. de Souza<sup>9</sup>, Luiz D. de U. R. Júnior<sup>10</sup>, Érica C. Campos<sup>11</sup>, Thiago M. Fidale<sup>12</sup> e Elmiro S. Resende<sup>13</sup>**

<sup>1</sup> Laboratório de Medicina Experimental, Universidade Federal de Uberlândia- UFU, Mestranda no departamento de Ciências da Saúde - PGCS, Faculdade de Medicina, Uberlândia, MG, Brasil.

<sup>2</sup> Laboratório de Nanobiotecnologia Prof. Dr. Luiz Ricardo Goulart Filho, Instituto de Genética e Bioquímica, Universidade Federal de Uberlândia- UFU, Uberlândia, MG, Brasil.

<sup>3</sup> Laboratório de Medicina Experimental, Universidade Federal de Uberlândia, Doutorando no departamento de Ciências da Saúde - PGCS, Faculdade de Medicina, Uberlândia, MG, Brasil.

<sup>4</sup> Técnica de Laboratório/Biologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Fisiologia, Universidade Federal de Uberlândia-UFU, Uberlândia, MG, Brasil.

<sup>5</sup> Técnico de laboratório do Hospital Veterinário Universidade Federal de Uberlândia, MG, Brasil

<sup>6</sup> Professor associado da Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia- UFU, Uberlândia, MG, Brasil.

<sup>7</sup> Laboratório de Medicina Experimental Universidade Federal de Uberlândia, Mestre pelo departamento de Ciências da Saúde - PGCS, Faculdade de Medicina, Uberlândia, MG, Brasil.

<sup>8</sup> Faculdade de Odontologia - FOAr, Departamento de Fisiologia e Patologia, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" – UNESP, Araraquara, SP, Brasil.

<sup>9</sup> Laboratório de Medicina Experimental, Departamento de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia- UFU, Uberlândia, MG, Brasil.

<sup>10</sup> Estatístico, Uberlândia, MG, Brasil.

<sup>11</sup> Professora Adjunta do Curso de Fisioterapia da Universidade Federal de Uberlândia-MG, Brasil

<sup>12</sup> Professor do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Catalão- UFCAT, Catalão Goiás, Brasil.

<sup>13</sup>, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde - PGCS, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia- UFU, Uberlândia, MG, Brasil.

**\* Correspondência:**

Autor correspondente  
esr\_udi@hotmail.com

## Resumo

A doxorubicina é um fármaco bastante utilizado no tratamento do câncer, porém, seu uso é associado à cardiotoxicidade, e o exercício físico tem sido utilizado como importante estratégia para evitar ou minimizar a toxicidade da doxorubicina. O objetivo do estudo foi avaliar se o treinamento de corrida realizado pré-exposição ao fármaco influencia na tolerância ao esforço físico e na cardiotoxicidade. Foram utilizados 39 ratos da linhagem Wistar, com média de idade de 3 meses e peso corporal entre 250 e 300 gramas, divididos em 4 grupos, Controle (C), Doxorubicina (D), Treinados (T), Treinados + Doxorubicina (TD). Os animais dos grupos T e TD, foram submetidos ao treinamento de corrida em esteira rolante por 3 semanas, com acréscimo de 1 semana de taper, previamente ao tratamento com doxorubicina. Os animais dos grupos D e TD receberam injeções intraperitoneais de cloridrato de doxorubicina, três vezes por semana, ao longo de duas semanas, atingindo-se a dose cumulativa total de 7,5 mg/kg. Nossos principais resultados foram relacionados às alterações no remodelamento da matriz extracelular, que foram confirmadas pelo aumento das fibras de colágeno total no grupo D, que não aumentaram quando o tratamento foi associado ao exercício. Além disso, observamos atenuação no aumento do número de mastócitos cardíacos nos animais tratados com doxorubicina e submetidos ao treinamento de corrida. No ecocardiograma observamos menor valor no grupo D em relação ao grupo C nas seguintes variáveis: volume sistólico final (VSF- 51%); volume diastólico final (VDF- 44%); diâmetro do ventrículo esquerdo em sístole (DIVEs- 22%); diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole (DIVED- 14%) e volume sistólico (SV- 40%). O treinamento de corrida foi capaz de manter a resistência dos animais tratados com doxorubicina em comparação aos animais dos grupos C e D. Finalmente, o treinamento de corrida mantém o desempenho dos ratos tratados com doxorubicina e atenua o dano cardíaco da cardiotoxicidade, evidenciado pela manutenção das fibras colágenas intersticiais e mitigação do aumento do número de mastócitos quando o tratamento foi associado ao treinamento.

**Palavras-chave:** Quimioterapia, cardiotoxicidade, treinamento aeróbio, fibras colágenas, mastócitos.

## Introdução

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer é uma das principais causas de mortalidade mundial (1). No Brasil, ocorreram cerca de 625 mil novos casos em 2020, sendo que essa projeção é válida para o triênio 2020-2022. (2). Os principais tipos de tratamento para o câncer são a cirurgia, na ausência de metástase, radioterapia e quimioterapia, esta última utilizada devido a sua capacidade de eliminar células tumorais remanescentes (3,4). A quimioterapia é uma das terapias mais utilizadas no tratamento do câncer, porém, pode estar associada a diversos efeitos colaterais como cardiotoxicidade, atrofia muscular e, inclusive, diminuição da sobrevida (5,6).

A doxorrubicina é um dos principais quimioterápicos utilizados no tratamento de neoplasias hematológicas e diversos tipos de tumores sólidos (7). Trata-se de um agente antineoplásico antracíclico, isolado no início dos anos 50, de culturas de *Streptomyces peucetius*, variante *caesius* (8). É considerado um dos agentes quimioterápicos antitumorais mais eficazes (9) que age, basicamente, devido sua intercalação na hélice de DNA (10) e a inibição da atividade da enzima topoisomerase tipo II impedindo a reparação do DNA (11).

Porém, o uso clínico da doxorrubicina é associado à cardiotoxicidade aguda, marcada por diversos danos cardíacos podendo desencadear insuficiência cardíaca (6). Os mecanismos que levam à cardiotoxicidade ainda não são totalmente conhecidos, mas acredita-se que os principais sejam: a geração em excesso de espécies reativas de oxigênio (EROs) (12), a inibição da topoisomerase-II (13–15), ligação e dano ao ácido desoxirribonucleico (DNA) (16) e o desequilíbrio da estrutura e disfunção mitocondrial (17–19).

Conforme o grau de dano celular gerado pela doxorrubicina, a cardiotoxicidade pode ser classificada em dois tipos. A do tipo I é irreversível, causando a morte celular por necrose ou apoptose; e a cardiotoxicidade tipo II, é reversível e caracterizada por disfunção celular (20).

Por outro lado, estudos apontam que o exercício aeróbio regular causa redução da pressão arterial e da frequência cardíaca em repouso, sendo que, essa redução é utilizada para avaliar o aperfeiçoamento induzido pelo treinamento (21). Além disso, o exercício aeróbio é capaz de causar aumento da câmara ventricular sem o aumento da espessura da parede, que é uma característica de hipertrofia excêntrica, aumentando o volume sanguíneo durante a diástole (22,23) e conseqüentemente aprimorando a aptidão cardiorrespiratória e outros aspectos relacionados à saúde em pacientes com câncer (24,25), sendo eficaz no

aumento de  $VO_{2\text{máx}}$ , além de atenuar os efeitos colaterais provenientes do tratamento com quimioterapia associada a doxorubicina (26).

Dessa forma, o exercício físico pode ser uma importante estratégia para evitar a cardiotoxicidade induzida pelo tratamento com doxorubicina. O presente estudo teve por objetivo, avaliar os efeitos do treinamento de corrida no desempenho e na cardiotoxicidade de ratos tratados com doxorubicina.

### **Material e Métodos**

Foram utilizados 39 ratos machos da linhagem Wistar, com média de idade de três meses e peso corporal entre 250-300 g, fornecidos pela Rede de Biotérios da Universidade Federal de Uberlândia (REBIR-UFU). Os animais foram alojados em ambiente com temperatura e umidade controladas e expostos a ciclos alternados de claro e escuro com duração de 12 horas cada. Os animais tiveram livre acesso à dieta padrão e à água. Todos os procedimentos experimentais foram realizados no REBIR-UFU de acordo com o protocolo de ética do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e pela Comissão de Ética na Utilização de Animais da UFU (CEUA), tendo recebido parecer favorável, conforme o registro 045/19 do CEUA.

### **Protocolo Experimental**

Os animais foram divididos aleatoriamente em quatro grupos: Controle (C), Doxorubicina (D), Treinados (T), Treinados + Doxorubicina (TD), conforme Tabela 1.

O protocolo experimental foi composto por cinco fases, conforme Figura 1, dividido em período de adaptação dos animais ao ambiente do laboratório, à ração e ao exercício, com duração de 14 dias, seguido de programa de treinamento para os grupos T e TD, com duração de 28 dias. O tratamento com doxorubicina foi realizado durante 14 dias, seguido de um período de repouso e manutenção da dieta padrão, sendo que, para os animais dos grupos T e TD, houve manutenção do treino leve (taper), com duração de 21 dias. Ao final do experimento, os animais realizaram ecocardiograma e, posteriormente, ocorreu a eutanásia. A pesagem dos animais foi realizada ao longo de todo o protocolo experimental e não houve lesão ou perda de animais durante o experimento.

### **Protocolo de Treinamento de Corrida**

Antes do início do treinamento os animais foram submetidos a duas semanas de adaptação à esteira rolante, com uma intensidade de 10 m/min e uma inclinação de 10° (27). Um teste de esforço foi realizado ao final do período de adaptação e três semanas após o

final do tratamento com doxorubicina. Todos os animais foram submetidos ao teste de esforço, onde tiveram que correr o maior tempo possível a 18 m/min com inclinação de 10° e o final do teste foi determinado pela incapacidade de manter a corrida na velocidade proposta por 5 segundos (28).

Os animais dos grupos T e TD foram submetidos ao treinamento de corrida, por um período de 3 semanas (29,30), com uma frequência de cinco vezes por semana, a uma intensidade moderada de 18 m/min e uma inclinação de 10°, conforme Tabela 2 (27). Na 4ª semana foi realizado o taper para potencializar as adaptações fisiológicas causadas pelo treinamento (31). As sessões de treino foram realizadas em esteira ergométrica adaptada para ratos, contendo 10 pistas individuais (32), todas as sessões de treinamento foram realizadas no período da tarde .

### **Tratamento com Doxorubicina**

Os animais dos grupos D e TD receberam injeções intraperitoneais de doxorubicina, três vezes por semana, ao longo de duas semanas, totalizando seis injeções de 2,25 mg/kg atingindo-se a dose cumulativa de 7,5 mg/kg (33,34). Os grupos controles e treinados receberam dose semelhante de solução salina, no mesmo regime empregado para os animais tratados com doxorubicina. Todas as injeções foram preparadas em condições estéreis imediatamente antes das aplicações.

### **Análise Ecocardiográfica**

Aspectos morfológicos e funcionais do coração foram analisados por meio de ecocardiografia no 70° dia após o início do experimento. Para realização do ecocardiograma todos os animais foram anestesiados utilizando-se 0,1 ml/100g de Cetamina a 10% (Syntec do Brasil Ltda., Santana de Parnaíba- SP, Brasil), associada a mesma dose de Xilazina a 2% (Rhobifarma Indústria Farmacêutica Ltda., Hortolândia-SP, Brasil). O ecocardiograma foi realizado utilizando-se equipamento ESAOTE, modelo *MyLab VET 30 Gold* registrando imagens uni e bidimensionais, e um transdutor de 8,0 MHz de 3,0 cm de profundidade com um ângulo setorial de 75°. O diâmetro do ventrículo esquerdo foi obtido no modo M, em corte direito transversal parasternal no plano das cordas tendíneas. A mensuração foi feita durante a diástole (DIVED) e sístole (DIVES) e utilizada para cálculo da fração de encurtamento (Delta D %) pela fórmula  $DELTA D\% = [(DIVED-DIVES)/DIVED] \times 100$ . No mesmo corte foram medidos os volumes diastólico final (VDF) e sistólico final (VSF), pelo

método de Teichholz (35), para posterior cálculo da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE%) pela fórmula  $FE\% = [(VDF - VSF) / VDF] \times 100$ .

### **Eutanásia e coleta de amostras**

Ao final do período experimental, os animais foram anestesiados utilizando-se Tiopental Sódico mais Lidocaína (40 mg/kg de PC, i.p.; Thiopentax, Cristália, Brasil; 1 mg/kg de PC, ip; Cristália, Blau Pharmaceuticals, Cotia, SP, Brasil) e eutanasiados por exsanguinação para coleta de sangue, coração, tibia, rins e fígado. As amostras de coração, rins e fígado foram pesadas e a tibia foi medida. O índice de massa do coração foi calculado pela razão massa do coração: comprimento da tibia, e os resultados foram expressos em g/cm (36).

### **Análise Histopatológica**

Os corações retirados, foram lavados em salina 0,9% gelada, secos em papel de filtro, pesados em balança de precisão e colocados em solução de formol (10%), por 48 h. Posteriormente, foram cortados transversalmente e seguiram-se os estágios de desidratação, diafanização, banho e inclusão em parafina. O segmento médio-proximal foi seccionado em cortes de 5 µm e corados para colágeno com Picosirius Red. Os cortes histológicos corados foram analisados ao microscópio óptico Nikon TS 100 e as imagens digitalizadas em sistema de microcâmera Optcam, utilizando-se objetiva 10x; com aumento final 100x. Em cada corte foi feito o registro fotográfico de pelo menos 10 campos da parede livre do ventrículo esquerdo. A luz polarizada no microscópio óptico foi utilizada para a identificação dos subtipos I e III de colágeno. Após a obtenção das imagens, a quantificação em percentagem de colágeno total, foi feita com o auxílio da ferramenta threshold do software ImageJ 1.6.0\_24. Essa ferramenta permite delimitar a percentagem de área de colágeno depositada na matriz extracelular em relação à área total do campo avaliado.

Cortes histológicos de 5 µm de espessura foram obtidos dos blocos de parafina e utilizados para coloração com azul de toluidina. Os cortes foram desparafinizados, hidratados e subsequentemente corados com azul de toluidina a 0,3%. O azul de toluidina é um corante metacromático acidofílico e os grânulos celulares ficam roxos devido à presença de heparina e histamina, facilitando a visualização dos mastócitos cardíacos (37).

### **Análise Estatística**

A análise estatística foi realizada por meio do programa GraphPad Prism versão 8.0. Todos os dados foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão. Foram identificados os valores outliers pelo teste ROUT. As variáveis do ecocardiograma tiveram outliers no grupo D (n=2) e TD (n=1), a variável PCT-I apresentou outliers no grupo D (n=2), a variável Teste Pré-Doxo apresentou outlier no grupo TD (n=1). Em seguida, para verificar a normalidade dos dados, foi realizado o teste de Shapiro Wilk.

Nos dados paramétricos, foi realizado o teste ANOVA one-way com teste post-hoc de Tukey. Para os dados não-paramétricos, foi realizado o teste de Kruskal Wallis com teste post-hoc de DUNN's. Os valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

### **Resultados**

Foram encontradas diferenças estatisticamente significantes ao compararmos o tempo do teste de exaustão realizado antes e após o tratamento com doxorrubicina, observando-se uma queda do tempo de corrida do grupo D (80%) e um aumento do desempenho observados nos grupos T (83%) e TD (69%). Os valores das médias e desvio padrão, bem como a comparação entre os grupos estão apresentados na Tabela 3.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes para o peso corporal total dos animais dos grupos no início do treinamento. No final do experimento o grupo T apresentou maior peso em relação ao D (10,9%). O  $\Delta$ PC aumentou ao longo do experimento (C-17,8%; D-10,54%; T- 23,03%, TD- 15,91%), sendo a diferença significativa na comparação dos grupos D e T com o grupo C; a maior e a menor variação ocorreram nos grupos T e TD em relação ao grupo D, respectivamente. A variação maior do grupo T também foi estatisticamente significativa em comparação com o TD, conforme a Tabela 4. Nenhuma morte ocorreu em nenhum dos grupos durante o protocolo experimental.

Na análise ecocardiográfica, foram encontradas diferenças significantes ao compararmos os grupos C e D nas variáveis: diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole (DIVED- 14%), diâmetro do ventrículo esquerdo em sístole (DIVEs- 22%), volume sistólico final (VSF- 51%) e volume diastólico final (VDF- 44%), sendo os maiores valores encontrados no grupo C para todas as variáveis. Também foram encontradas diferenças significantes ao compararmos os grupos C e TD para as variáveis: diâmetro do ventrículo esquerdo em sístole (DIVEs- 14%) e volume sistólico final (VSF- 34%), sendo os maiores valores encontrados no grupo C. Além disso, foram encontradas diferenças significativas ao

compararmos os grupos T e D na variável diâmetro do ventrículo esquerdo em sístole (DIVEs- 15%), com maior valor no grupo T. O volume sistólico (SV) apresentou menor valor no grupo D (SV-40%) quando comparado ao grupo C (Tabela 5).

Nas análises histológicas, foram encontradas diferenças estatisticamente significantes para o Colágeno I, entre os grupos D, C e T, com menos colágeno presente no grupo treinado. Quanto ao Colágeno III, diferença significante ocorreu ao compararmos o grupo D com os grupos C, T e TD, com os maiores valores apresentados pelo grupo D em todas as situações analisadas. Para o Colágeno Total, foram encontradas diferenças significantes na comparação do grupo D com os demais grupos, com maior teor de colágeno no grupo que recebeu apenas doxorubicina, conforme Tabela 6 e Figuras 2 e 3.

Na análise histológica para verificar a quantidade de mastócitos cardíacos, foram encontradas diferenças significantes ao compararmos o grupo TD com o grupo C e também, ao compararmos o grupo D com os demais grupos, indicando maior quantidade destas células na presença de doxorubicina, conforme Figuras 4 e 5.

## **Discussão**

O treinamento físico aumenta a força e resistência muscular, aumenta os níveis de antioxidantes (38), além de promover adaptações benéficas no controle do metabolismo e no sistema e função cardiovascular (39,40). O exercício antes do tratamento com doxorubicina pode atenuar a cardiotoxicidade por regulação positiva de antioxidantes no tecido cardíaco e inibição do estresse oxidativo (29), além de proteger o músculo esquelético contra o aumento de sua degradação (41). Especificamente, a corrida atenua os danos teciduais induzidas pela doxorubicina, (42), além de fornecer cardioproteção (43).

O exercício aeróbio melhora a função sistólica e diastólica, o que resulta em maior tolerância ao exercício e resistência à fadiga durante o esforço em pacientes com insuficiência cardíaca, demonstrando sua eficácia na manutenção da capacidade funcional (44-46). Além disso, estudos mostram que uma redução na carga de treinamento (volume, frequência e intensidade) potencializa as adaptações fisiológicas e é capaz de atenuar a fadiga (47). Nossos resultados estão de acordo com estes autores conforme observamos nos resultados dos testes de exaustão e daqueles obtidos pelo ecocardiograma, que os animais tratados com doxorubicina e submetidos ao treinamento de corrida foram capazes de manter a tolerância ao esforço quando comparado ao grupo dos animais treinados.

A doxorubicina causa importantes alterações na histopatologia, morfologia e pesos cardíacos e corporais (48). Há evidências na literatura que a administração de doxorubicina



atenua o ganho de peso corporal (49) e resultados encontrados no nosso estudo também revelaram um menor ganho de peso corporal no grupo doxorubicina quando comparado aos demais grupos.

O treinamento de exercício aeróbio de intensidade moderada é capaz de atenuar o remodelamento patológico cardíaco (19), além de atenuar a disfunção cardíaca quando feito previamente ao tratamento com doxorubicina (6,50). Em ratos jovens em desenvolvimento pode não haver grandes alterações na função cardíaca após tratamento com doxorubicina, porém é possível verificar uma diminuição no peso corporal e alterações na estrutura cardíaca (51). Nosso estudo mostra que os animais tratados com doxorubicina apresentam volumes de enchimento ventricular significativamente menores durante a sístole e a diástole quando comparados ao grupo controle, porém, sem diferenças na fração de ejeção. Corroborando os nossos resultados, Matsumura e colaboradores (52) também relatam diminuição do volume sistólico sem comprometimento da fração de ejeção, em camundongos tratados com doxorubicina e sugerem que essas alterações sejam compatíveis com disfunções sistólicas e diastólicas.

O colágeno miocárdico representa importante estrutura de sustentação e pode estar implicado em processos de dano ao coração. O colágeno tipo I é mais rígido e representa 80% da estrutura, exercendo papel fundamental na transmissão da força de contração durante o encurtamento da fibra cardíaca (53). Já o colágeno tipo III constitui cerca de 12% do colágeno cardíaco formando pontes entre os feixes de colágeno tipo I, conferindo o grau de rigidez do tecido cardíaco e a configuração das estruturas anatômicas (54,55) oferecendo resistência às deformações patológicas e garantindo o posicionamento adequado das estruturas cardíacas (56).

Porém, a disfunção ventricular é relacionada à alteração da complacência ventricular que depende diretamente da quantidade, distribuição e composição do colágeno que forma o estroma conjuntivo (57,58). O equilíbrio existente entre colágeno e cardiomiócitos permite o remodelamento cardíaco fisiológico, enquanto seu desequilíbrio prejudica tanto a estrutura quanto a função ventricular, característica das hipertrofias patológicas (59).

Alterações na composição e qualidade de fibras colágenas podem ser fatores importantes na perda da função cardíaca devido à administração da doxorubicina. Estes achados foram semelhantes aos observados por Campos e colaboradores (33), e Fidale(60), que também verificaram que doses cumulativas de doxorubicina são mais tóxicas sugerindo a dose-dependência na cardiotoxicidade. Além disso, estudos apontam que em condições

patológicas pode ser formada a fibrose, preservando a estrutura do ventrículo temporariamente, porém os fibroblastos ativos, podem provocar deposição excessiva de colágeno, levando a redução da complacência cardíaca (61,62).

Estudos apontam que o treinamento aeróbio é capaz de atenuar parcialmente o grau de hipertrofia e fibrose cardíaca em camundongos (63). Nosso estudo apresenta quantidade significativamente maior de colágeno tipo I nos animais do grupo doxorubicina quando comparado aos grupos Controle e Treinado, assim como, quantidade maior de colágeno tipo III e colágeno total, do grupo doxorubicina, quando comparada aos demais grupos.

O processo inflamatório acompanha frequentemente as agressões ao coração. Os mastócitos são células do tecido conjuntivo, derivados de células precursoras da medula óssea que podem migrar para outros tecidos através da corrente sanguínea. Estas células desempenham um papel fundamental no processo de inflamação (64) e, quando ativadas pela doxorubicina, exibem uma característica pró-inflamatória induzindo à degradação da matriz extracelular. Este evento pode contribuir para a disfunção miocárdica e para a apoptose (65,66). No período pós-inflamatório, os mastócitos secretam mediadores (67–69) que participam ativamente no reparo e remodelamento cardíaco (70).

Diversos modelos de doenças cardíacas tem como característica o aumento na densidade mastocitária cardíaca e porcentagem de degranulação total (71). Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, a quantidade de mastócitos cardíacos está diretamente relacionada com os níveis de fibrose miocárdica (72). A cardiotoxicidade produzida pela doxorubicina é caracterizada por lesões miocárdicas, acompanhada pelo aumento do número de mastócitos cardíacos (73). O exercício aeróbio é capaz de mitigar a densidade mastocitária e sua degranulação total, além de diminuir a fibrose cardíaca (74). Nosso estudo mostra um aumento significativo de mastócitos no grupo doxorubicina quando comparado aos demais grupos, inclusive o TD, sugerindo que de alguma forma o exercício aeróbio atenuou o aumento dessas células.

## **Conclusão**

A manutenção do teor das fibras de colágeno cardíaco, a redução do número de mastócitos cardíacos, bem como as alterações favoráveis encontradas na ecocardiografia nos animais tratados com doxorubicina e submetidos ao treinamento de corrida, evidenciam o exercício aeróbio como uma estratégia protetora do coração quando aplicada previamente ao tratamento com doxorubicina em ratos Wistar. Conclui-se também, que no modelo experimental utilizado, o treinamento de corrida aumenta o desempenho dos animais.

### **Conflito de Interesse**

Os autores declaram que a pesquisa foi realizada na ausência de quaisquer relações comerciais ou financeiras que pudessem ser interpretadas como um potencial conflito de interesses.

### **Contribuições dos Autores**

TCRP, ATFS, LCG, TMF e ESR: Planejamento dos experimentos, TCRP e ATFS: Realização dos experimentos, TCRP, ATFS, ESC, PRL, FRS: Coleta de dados, TCRP, ATFS, TMF, SRD, PRL, LDURJ: Análise dos dados, SRD, GCH, AVM: Fornecimento do espaço, reagentes, técnicos e suporte de laboratório, TCRP: Escrita do manuscrito, TCRP, ATFS, LCG, SRD, GCH, AVM, ESC, PRL, FRS, LDURJ, ECC, TMF, ESR: Edição do manuscrito, ESR: Supervisão do estudo. Todos os autores contribuíram na preparação do artigo.

### **Agradecimentos**

À Fundação de Amparo à Pesquisa do estado de Minas Gerais (FAPEMIG), pela bolsa recebida PAPG- Ciências da Saúde (MESTRADO) pelo período de 24 meses- Identificador: 11415

### **Referências**

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin.** novembro de 2018;68(6):394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
2. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DASILVA, 2019 [Internet]. [citado 12 de novembro de 2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
3. Alhumaydhi FA. Biochemical studies on the protective effect of honey against doxorubicin-induced toxicity in BALB/C mice. **Int J Health Sci.** 2020;14(6):31-7.
4. Murad AM, Katz A. Oncologia: bases clínicas do tratamento. **Oncol Bases Clínicas Trat.** 1996;435-435.

5. Caillet P, Liuu E, Raynaud Simon A, Bonnefoy M, Guerin O, Berrut G, et al. Association between cachexia, chemotherapy and outcomes in older cancer patients: A systematic review. **Clin Nutr.** dezembro de 2017;36(6):1473-82.  
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.12.003>
6. Wonders KY, Hydock DS, Schneider CM, Hayward R. Acute Exercise Protects Against Doxorubicin Cardiotoxicity. **Integr Cancer Ther.** setembro de 2008;7(3):147-54.  
<https://doi.org/10.1177/1534735408322848>
7. Smuder AJ. Exercise stimulates beneficial adaptations to diminish doxorubicin-induced cellular toxicity. **Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol.** 1o de novembro de 2019;317(5):R662-72.  
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00161.2019>
8. Adão R, de Keulenaer G, Leite-Moreira A, Brás-Silva C. Cardiotoxicity associated with cancer therapy: Pathophysiology and prevention. **Rev Port Cardiol Engl Ed.** maio de 2013;32(5):395-409. <https://doi.org/10.1016/j.repce.2012.11.019>
9. Pu Y, Chang S, Yuan H, Wang G, He B, Gu Z. The anti-tumor efficiency of poly(L-glutamic acid) dendrimers with polyhedral oligomeric silsesquioxane cores. **Biomaterials.** 1o de maio de 2013;34(14):3658-66.  
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.01.082>
10. Box VGS. The intercalation of DNA double helices with doxorubicin and nagalomycin. **J Mol Graph Model.** julho de 2007;26(1):14-9.  
<https://doi.org/10.1016/j.jmglm.2006.09.005>
11. Kizek R, Adam V, Hrabeta J, Eckschlager T, Smutny S, Burda JV, et al. Anthracyclines and ellipticines as DNA-damaging anticancer drugs: Recent advances. **Pharmacol Ther.** 1o de janeiro de 2012;133(1):26-39.  
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.07.006>
12. Asensio-López MC, Soler F, Sánchez-Más J, Pascual-Figal D, Fernández-Belda F, Lax A. Early oxidative damage induced by doxorubicin: Source of production, protection by GKT137831 and effect on Ca<sup>2+</sup> transporters in HL-1 cardiomyocytes. **Arch Biochem Biophys.** 15 de março de 2016;594:26-36.  
<https://doi.org/10.1016/j.abb.2016.02.021>
13. Buchholz TA, Stivers DN, Stec J, Ayers M, Clark E, Bolt A, et al. Global Gene Expression Changes During Neoadjuvant Chemotherapy for Human Breast **Cancer: Cancer J.** novembro de 2002;8(6):461-8.  
<https://doi.org/10.1097/00130404-200211000-00010>
14. Kim S-Y, Kim S-J, Kim B-J, Rah S-Y, Chung SM, Im M-J, et al. Doxorubicin-induced reactive oxygen species generation and intracellular Ca<sup>2+</sup> increase are

reciprocally modulated in rat cardiomyocytes. **Exp Mol Med.** outubro de 2006;38(5):535-45. <https://doi.org/10.1038/emm.2006.63>

15. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalife T, Lu L-S, Lyu YL, Liu LF, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. **Nat Med.** novembro de 2012;18(11):1639-42. <https://doi.org/10.1038/nm.2919>

16. Hilmer SN, Cogger VC, Muller M, Le Couteur DG. THE HEPATIC PHARMACOKINETICS OF DOXORUBICIN AND LIPOSOMAL DOXORUBICIN. **Drug Metab Dispos.** agosto de 2004;32(8):794-9. <https://doi.org/10.1124/dmd.32.8.794>

17. Ichikawa Y, Ghanefar M, Bayeva M, Wu R, Khechaduri A, Prasad SVN, et al. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation. **J Clin Invest.** 3 de fevereiro de 2014;124(2):617-30. <https://doi.org/10.1172/JCI72931>

18. Jain D. Cardiotoxicity of doxorubicin and other anthracycline derivatives. **J Nucl Cardiol.** fevereiro de 2000;7(1):53-62. <https://doi.org/10.1067/mnc.2000.103324>

19. Osataphan N, Phrommintikul A, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Effects of doxorubicin-induced cardiotoxicity on cardiac mitochondrial dynamics and mitochondrial function: Insights for future interventions. **J Cell Mol Med.** junho de 2020;24(12):6534-57. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15305>

20. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, de Keulenaer GW, Suter TM, Anker SD, et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. **Eur J Heart Fail.** 2011;13(1):1-10. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq213>

21. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. Exercise Physiology: Nutrition, Energy, and Human Performance. **Lippincott Williams & Wilkins;** 2010. 1104 p.

22. McMullen JR, Jennings GL. Differences between pathological and physiological cardiac hypertrophy: novel therapeutic strategies to treat heart failure. **Clin Exp Pharmacol Physiol.** 1o de abril de 2007;34(4):255-62. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2007.04585.x>

23. Fernandes T, Soci UPR, Oliveira EM. Eccentric and concentric cardiac hypertrophy induced by exercise training: microRNAs and molecular determinants. **Braz J Med Biol Res.** setembro de 2011;44(9):836-47. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2011007500112>

24. Furmaniak AC, Menig M, Markes MH. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. **Cochrane Database Syst Rev** [Internet]. 2016 [citado 22 de outubro de 2021];(9). Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005001.pub3/full> <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005001.pub3>

25. Singh S, Sharma B, Kanwar SS, Kumar A. Lead Phytochemicals for Anticancer Drug Development. **Front Plant Sci.** 2016;7:1667. <https://doi.org/10.3389/fpls.2016.01667>
26. Maginador G, Lixandrão ME, Bortolozo HI, Vechin FC, Sarian LO, Derchain S, et al. Aerobic Exercise-Induced Changes in Cardiorespiratory Fitness in Breast Cancer Patients Receiving Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Cancers.** agosto de 2020;12(8):2240. <https://doi.org/10.3390/cancers12082240>
27. Dufresne S, Guéritat J, Chiavassa S, Noblet C, Assi M, Rioux-Leclercq N, et al. Exercise training improves radiotherapy efficiency in a murine model of prostate cancer. **FASEB J.** abril de 2020;34(4):4984-96. <https://doi.org/10.1096/fj.201901728R>
28. Davies KJA, Quintanilha AT, Brooks GA, Packer L. Free radicals and tissue damage produced by exercise. **Biochem Biophys Res Commun.** agosto de 1982;107(4):1198-205. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(82\)80124-1](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(82)80124-1)
29. Ashrafi J, Roshan VD. Is Short-term Exercise a Therapeutic Tool for Improvement of Cardioprotection Against DOX-induced Cardiotoxicity? An Experimental Controlled Protocol in Rats. **Asian Pac J Cancer Prev.** 31 de agosto de 2012;13(8):4025-30. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.8.4025>
30. Roshan VD, Assali M, Moghaddam AH, Hosseinzadeh M, Myers J. Exercise Training and Antioxidants: Effects on Rat Heart Tissue Exposed to Lead Acetate. **Int J Toxicol.** 1o de março de 2011;30(2):190-6. <https://doi.org/10.1177/1091581810392809>
31. Skovgaard C, Almquist NW, Kvorning T, Christensen PM, Bangsbo J. Effect of tapering after a period of high-volume sprint interval training on running performance and muscular adaptations in moderately trained runners. **J Appl Physiol.** 1o de fevereiro de 2018;124(2):259-67. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00472.2017>
32. Manchado-Gobatto FDB, Gobatto CA, Ribeiro C, Mota CS de A, Araujo GG de, Araújo MB de, et al. Limiar anaeróbio em corrida e natação para ratos: determinação utilizando dois métodos matemáticos. **Rev Educ FísicaUEM.** 17 de junho de 2010;21(2):245-53. <https://doi.org/10.4025/reveducfis.v21i2.7681>
33. Campos EC, O'Connell JL, Malvestio LM, Romano MMD, Ramos SG, Celes MRN, et al. Calpain-mediated dystrophin disruption may be a potential structural culprit behind chronic doxorubicin-induced cardiomyopathy. **Eur J Pharmacol.** novembro de 2011;670(2-3):541-53. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.09.021>
34. Fidale TM, Antunes HKM, Alex dos Santos L, Rodrigues de Souza F, Deconte SR, Borges Rosa de Moura F, et al. Increased Dietary Leucine Reduces Doxorubicin-Associated Cardiac Dysfunction in Rats. **Front Physiol.** 2018;8:1042. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.01042>

35. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. **Am J Cardiol.** 1o de janeiro de 1976;37(1):7-11. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(76\)90491-4](https://doi.org/10.1016/0002-9149(76)90491-4)
36. Rosa GB, Cavalet LC, Melo ABS de, Junior MDF, Lopes PR, Cardoso RA, et al. High salt intake during puberty leads to cardiac remodelling and baroreflex impairment in lean and obese male Wistar rats. **Br J Nutr.** março de 2020;123(6):642-51. <https://doi.org/10.1017/S0007114519003283>
37. Sridharan G, Shankar AA. Toluidine blue: A review of its chemistry and clinical utility. **J Oral Maxillofac Pathol JOMFP.** 2012;16(2):251-5. <https://doi.org/10.4103/0973-029X.99081>
38. Swift DL, Johannsen NM, Lavie CJ, Earnest CP, Church TS. The Role of Exercise and Physical Activity in Weight Loss and Maintenance. **Prog Cardiovasc Dis.** 1o de janeiro de 2014;56(4):441-7. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2013.09.012>
39. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee I-M, et al. Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory, Musculoskeletal, and Neuromotor Fitness in Apparently Healthy Adults: Guidance for Prescribing Exercise. 2011;43(7):1334-59. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318213fefb>
40. Haskell W, Lee I-M, Pate R, Powell K, Blair S, Franklin B, et al. Physical Activity and Public Health: Updated Recommendation for Adults From the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation.* 28 de agosto de 2007;116(9):1081-93. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185649>
41. Smuder AJ, Kavazis AN, Min K, Powers SK. Exercise protects against doxorubicin-induced markers of autophagy signaling in skeletal muscle. **J Appl Physiol.** outubro de 2011;111(4):1190-8. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00429.2011>
42. Cardoso DF, Coriolano H-JA, Duarte JA. Regular voluntary running has favorable histological effects on doxorubicin-induced kidney toxicity in Wistar rats. **Cell Tissue Res.** outubro de 2018;374(1):177-87. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2840-z>
43. Morton AB, Mor Huertas A, Hinkley JM, Ichinoseki-Sekine N, Christou DD, Smuder AJ. Mitochondrial accumulation of doxorubicin in cardiac and diaphragm muscle following exercise preconditioning. **Mitochondrion.** março de 2019;45:52-62. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2018.02.005>
44. Nadler MB, Desnoyers A, Langelier DM, Amir E. The Effect of Exercise on Quality of Life, Fatigue, Physical Function, and Safety in Advanced Solid Tumor Cancers: A Meta-analysis of Randomized Control Trials. **J Pain Symptom Manage.** 1o de novembro de 2019;58(5):899-908.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2019.07.005>

45. Scott JM, Khakoo A, Mackey JR, Haykowsky MJ, Douglas PS, Jones LW. Modulation of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity by Aerobic Exercise in Breast Cancer: Current Evidence and Underlying Mechanisms. **Circulation**. 2 de agosto de 2011;124(5):642-50. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.021774>
46. Scott JM, Koelwyn GJ, Hornsby WE, Khouri M, Peppercorn J, Douglas PS, et al. Exercise Therapy as Treatment for Cardiovascular and Oncologic Disease After a Diagnosis of Early-Stage Cancer. *Semin Oncol*. abril de 2013;40(2):218-28. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2013.01.001>
47. Mujika I, Padilla S, Pyne D. Swimming Performance Changes During the Final 3 Weeks of Training Leading to the Sydney 2000 Olympic Games. **Int J Sports Med**. novembro de 2002;23(8):582-7. <https://doi.org/10.1055/s-2002-35526>
48. Gandhi H, Patel VB, Mistry N, Patni N, Nandania J, Balaraman R. Doxorubicin mediated cardiotoxicity in rats: Protective role of felodipine on cardiac indices. *Environ Toxicol Pharmacol*. novembro de 2013;36(3):787-95. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2013.07.007>
49. Hazari MS, Haykal-Coates N, Winsett DW, Costa DL, Farraj AK. Continuous Electrocardiogram Reveals Differences in the Short-Term Cardiotoxic Response of Wistar-Kyoto and Spontaneously Hypertensive Rats to Doxorubicin. **Toxicol Sci**. 1o de julho de 2009;110(1):224-34. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp092>
50. Fernandes LG, Tobias GC, Paixão AO, Dourado PM, Voltarelli VA, Brum PC. Exercise training delays cardiac remodeling in a mouse model of cancer cachexia. **Life Sci**. novembro de 2020;260:118392. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118392>
51. Chicco AJ, Hydock DS, Schneider CM, Hayward R. Low-intensity exercise training during doxorubicin treatment protects against cardiotoxicity. **J Appl Physiol**. fevereiro de 2006;100(2):519-27. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00148.2005>
52. Matsumura N, Zordoky BN, Robertson IM, Hamza SM, Parajuli N, Soltys C-LM, et al. Co-administration of resveratrol with doxorubicin in young mice attenuates detrimental late-occurring cardiovascular changes. **Cardiovasc Res**. 1o de agosto de 2018;114(10):1350-9. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy064>
53. Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva SAR, Zornoff LAM. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. **Arq Bras Cardiol**. 8 de dezembro de 2015;106:62-9. <https://doi.org/10.5935/abc.20160005>
54. López B, Querejeta R, González A, Larman M, Díez J. Collagen Cross-Linking But Not Collagen Amount Associates With Elevated Filling Pressures in Hypertensive



- Patients With Stage C Heart Failure. **Hypertension**. 1o de setembro de 2012;60(3):677-83. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196113>
55. Pelouch V, Dixon IMC, Golfman L, Beamish RE, Dhalla NS. Role of extracellular matrix proteins in heart function. **Mol Cell Biochem**. 1o de dezembro de 1993;129(2):101-20. <https://doi.org/10.1007/BF00926359>
56. Zannad F, Rossignol P, Iraqi W. Extracellular matrix fibrotic markers in heart failure. **Heart Fail Rev**. julho de 2010;15(4):319-29. <https://doi.org/10.1007/s10741-009-9143-0>
57. Frimm CDC. Disfunção sistólica e diastólica na hipertensão arterial sistêmica com hipertrofia ventricular esquerda. 1998;5(2):6.
58. Hinz B. Formation and Function of the Myofibroblast during Tissue Repair. **J Invest Dermatol**. 1o de março de 2007;127(3):526-37. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700613>
59. Mill JG, Vassallo DV. Hipertrofia cardíaca. **Rev Bras Hipertens**. 2001;63-75.
60. Fidale TM. Efeitos da suplementação de leucina no coração de ratos tratados com doxorubicina. Effects of leucine supplementation on the heart of doxorubicin-treated rats [Internet]. 30 de agosto de 2017 [citado 8 de novembro de 2021]; Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/21019>
61. Chen K-H, Dasgupta A, Lin J, Potus F, Bonnet S, Iremonger J, et al. Epigenetic Dysregulation of the Dynamamin-Related Protein 1 Binding Partners MiD49 and MiD51 Increases Mitotic Mitochondrial Fission and Promotes Pulmonary Arterial Hypertension. **Circulation**. 17 de julho de 2018;138(3):287-304. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031258>
62. Kong P, Shinde AV, Su Y, Russo I, Chen B, Saxena A, et al. Opposing Actions of Fibroblast and Cardiomyocyte Smad3 Signaling in the Infarcted Myocardium. **Circulation**. 13 de fevereiro de 2018;137(7):707-24. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029622>
63. Wang B, Xu M, Li W, Li X, Zheng Q, Niu X. Aerobic exercise protects against pressure overload-induced cardiac dysfunction and hypertrophy via  $\beta$ 3-AR-nNOS-NO activation. **PLoS ONE**. 16 de junho de 2017;12(6):e0179648. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179648>
64. Liaskou E, Wilson DV, Oo YH. Innate Immune Cells in Liver Inflammation. **Mediators Inflamm**. 9 de agosto de 2012;2012:e949157. <https://doi.org/10.1155/2012/949157>
65. Decorti G, Candussio L, Klugmann FB, Strohmayer A, Mucci MP, Mosco A, et al. Adriamycin-induced histamine release from heart tissue in vitro. **Cancer Chemother Pharmacol**. 17 de junho de 1997;40(4):363-6. <https://doi.org/10.1007/s002800050671>

66. Kritikou E, Kuiper J, Kovanen PT, Bot I. The impact of mast cells on cardiovascular diseases. **Eur J Pharmacol.** maio de 2016;778:103-15.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.04.050>
67. Aoki M, Pawankar R, Niimi Y, Kawana S. Mast Cells in Basal Cell Carcinoma Express VEGF, IL-8 and RANTES. **Int Arch Allergy Immunol.** 2003;130(3):216-23.  
<https://doi.org/10.1159/000069515>
68. Bischoff SC, Lorentz A, Schwengberg S, Weier G, Raab R, Manns MP. Mast cells are an important cellular source of tumour necrosis factor  $\alpha$  in human intestinal tissue. **Gut.** 1o de maio de 1999;44(5):643-52. <https://doi.org/10.1136/gut.44.5.643>
69. Hermes B, Algermissen B, Grabbe J, Feldmann-Böddeker I, Welker P, Henz BM, et al. Altered Expression of Mast Cell Chymase and Tryptase and of c-Kit in Human Cutaneous Scar Tissue. **J Invest Dermatol.** janeiro de 2000;114(1):51-5.  
<https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00837.x>
70. Zizzi A, Aspriello SD, Rubini C, Goteri G. Peri-Implant Diseases and Host Inflammatory Response Involving Mast Cells: A Review. **Int J Immunopathol Pharmacol.** 1o de julho de 2011;24(3):557-66.  
<https://doi.org/10.1177/039463201102400302>
71. Levick SP, Meléndez GC, Plante E, McLarty JL, Brower GL, Janicki JS. Cardiac mast cells: the centrepiece in adverse myocardial remodelling. **Cardiovasc Res.** 1o de janeiro de 2011;89(1):12-9. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq272>
72. Batlle M, Pérez-Villa F, Lázaro A, Garcia-Pras E, Ramirez J, Ortiz J, et al. Correlation Between Mast Cell Density and Myocardial Fibrosis in Congestive Heart Failure Patients. **Transplant Proc.** 1o de setembro de 2007;39(7):2347-9.  
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.06.047>
73. Zhang J, Knapton A, Lipshultz SE, Cochran TR, Hilaragi H, Herman EH. Sex-related Differences in Mast Cell Activity and Doxorubicin Toxicity: A Study in Spontaneously Hypertensive Rats. **Toxicol Pathol.** fevereiro de 2014;42(2):361-75.  
<https://doi.org/10.1177/0192623313482778>
74. Bayat M, Chien S, Chehelcheraghi F. Aerobic Exercise-Assisted Cardiac Regeneration by Inhibiting Tryptase Release in Mast Cells after Myocardial Infarction. **BioMed Res Int.** 8 de junho de 2021;2021:5521564.  
<https://doi.org/10.1155/2021/5521564>

**Tabela 1.** Composição dos grupos experimentais e suas características em relação ao tratamento com doxorubicina e treinamento físico.

	<b>GRUPO C</b>	<b>GRUPO D</b>	<b>GRUPO T</b>	<b>GRUPO TD</b>
<b>Número de Animais</b>	9	10	10	10
<b>Treinamento Físico</b>	—	—	TREINAMENTO	TREINAMENTO
<b>Tratamento Doxorubicina</b>	—	DOXO	—	DOXO

*C = Controle; D = Doxorubicina; T = Treinamento físico; Grupo TD = Tratamento com Doxorubicina e Treinamento físico.*

**Tabela 2.** Adaptação e Treinamento de Corrida

<b>FASES</b>	<b>ADAPTAÇÃO</b>			<b>TREINAMENTO</b>		
<b>Semana</b>	1	2	3	4	5	6
<b>Frequência</b>	2X	2X	5X	5X	5X	2X
<b>Volume (min)</b>	5	5	20	25	30	5
<b>Intensidade (m/min)</b>	10	10	18	18	18	10
<b>Inclinação</b>	10°	10°	10°	10°	10°	10°

**Tabela 3.** Comparação dos valores das médias e desvio padrão (DP) do teste de exaustão aplicado antes e após o tratamento com doxorrubicina.

	<b>Grupo C</b> N=07 Média ± DP	<b>Grupo D</b> N=07 Média ± DP	<b>Grupo T</b> N=10 Média ± DP	<b>Grupo TD</b> N=09 Média ± DP
<b>Teste Pré-Doxo (min)</b>	3,90 ± 2,14	3,14 ± 2,70	3,97 ± 1,50	4,79 ± 7,81
<b>Teste Pós-Doxo (min)</b>	2,39 ± 2,10	0,60 ± 0,49	24,16* <sup>#</sup> ± 13,93	25,08 <sup>#</sup> ± 21,11
<b>Delta Pré-pós Doxo</b>	1,51 ± 1,80	2,53 ± 2,30	20,19* <sup>#</sup> ± 7,40	20,29* <sup>#</sup> ± 18,86

*C = Controle; D = Doxorrubicina; T = Treinamento físico; Grupo TD = Tratamento com Doxorrubicina e Treinamento físico. Para valores de  $p < 0,05$ : \* – diferença estatisticamente significativa em comparação com o grupo C; <sup>#</sup> – diferença estatisticamente significativa em comparação com o grupo D. Teste ANOVA one-way.*

**Tabela 4.** Comparação dos valores das médias e desvio padrão (DP) do peso corporal total ao final do experimento e variação do peso corporal ( $\Delta$ PC) durante o experimento, peso absoluto e peso indexado do coração(g)/comprimento da tíbia (mm) dos animais de cada grupo, no início e ao final do experimento.

	<b>GRUPO C</b> N=07 Média ± DP	<b>GRUPO D</b> N=08 Média ± DP	<b>GRUPO T</b> N=10 Média ± DP	<b>GRUPO TD</b> N=10 Média ± DP
<b>PCT-I (g)</b>	345,18 ± 21,15	362,12 ± 15,79	349,83 ± 23,46	358,93 ± 34,49
<b>PCT-F (g)</b>	419,96 ± 28,78	404,82 ± 23,42	454,52 <sup>#</sup> ± 23,34	426,82 ± 36,52
<b><math>\Delta</math>PC (g)</b>	74,78 ± 12,04	42,54* ± 15,54	104,69* <sup>#</sup> ± 11,85	67,89 <sup>#†</sup> ± 11,80
<b>PAC (g)</b>	0,97 ± 0,09	0,93 ± 0,06	0,99 ± 0,07	0,99 ± 0,08
<b>Comprimento tíbia (mm)</b>	40,38 ± 0,52	39,64 ± 0,41	40,31 ± 0,69	40,05 ± 0,37
<b>iPC (g/cm)</b>	0,024 ± 0,00	0,023 ± 0,01	0,024 ± 0,00	0,024 ± 0,00

*C = Controle; D = Doxorrubicina; T = Treinamento físico; Grupo TD = Tratamento com Doxorrubicina e Treinamento físico. N = número de animais. Para valores de  $p < 0,05$ : \* – diferença estatisticamente significativa em comparação com o grupo C; # – diferença estatisticamente significativa em comparação com o grupo D; † – diferença estatisticamente significativa em comparação com o grupo T. PCT-I = peso corporal total inicial; PCT-F = peso corporal total final;  $\Delta$ PC = variação do peso corporal; PAC = peso absoluto do coração; iPC = peso indexado do coração (peso do coração(g) / comprimento da tibia(cm)) - Teste ANOVA one-way.*

**Tabela 5.** Comparação dos valores das médias e desvio padrão (DP) das variáveis ecocardiográficas.

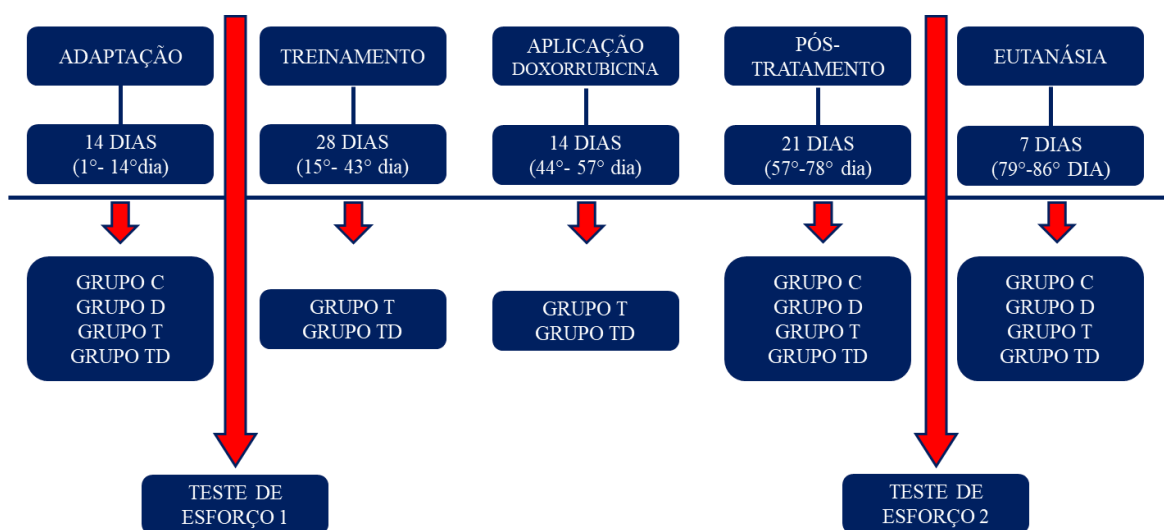
	<b>GRUPO C</b>	<b>GRUPO D</b>	<b>GRUPO T</b>	<b>GRUPO TD</b>
	<b>N=07</b>	<b>N=06</b>	<b>N=10</b>	<b>N=09</b>
	<b>Média ± DP</b>	<b>Média ± DP</b>	<b>Média ± DP</b>	<b>Média ± DP</b>
SIVd (mm)	0,13 ± 0,02	0,13 ± 0,03	0,13 ± 0,03	0,13 ± 0,02
SIVs (mm)	0,16 ± 0,03	0,18 ± 0,02	0,16 ± 0,06	0,15 ± 0,02
DIVEd (mm)	0,71 ± 0,06	0,61* ± 0,09	0,66 ± 0,09	0,64 ± 0,04
DIVEs (mm)	0,49 ± 0,03	0,38* ± 0,13	0,45# ± 0,07	0,42* ± 0,03
PPVEd(mm)	0,14 ± 0,00	0,14 ± 0,02	0,14 ± 0,03	0,14 ± 0,02
PPVEs (mm)	0,18 ± 0,01	0,17 ± 0,02	0,19 ± 0,03	0,20 ± 0,01
VDF (ml)	0,84 ± 0,20	0,47* ± 0,10	0,68 ± 0,23	0,61 ± 0,11
VSF (ml)	0,29 ± 0,05	0,14* ± 0,03	0,23 ± 0,09	0,19* ± 0,05
FE (%)	64,56 ± 6,14	68,79 ± 5,81	65,92 ± 5,12	67,96 ± 4,22
SV (ml)	0,55 ± 0,16	0,33* ± 0,08	0,45 ± 0,15	0,42 ± 0,08
Delta D (%)	31,14 ± 4,13	33,92 ± 4,53	31,74 ± 3,43	33,70 ± 3,02

*C=Controle; D = Doxorrubicina; T = Treinamento físico; Grupo TD = Tratamento com Doxorrubicina e Treinamento físico. Para valores de  $p < 0,05$ : \* – diferença estatisticamente significativa em comparação com o grupo C. # – diferença estatisticamente significativa em comparação com o grupo D. SIVd= Septo Interventricular em diástole (ANOVA one-way); SIVs= Septo Interventricular em sístole (Kruskal-Wallis); DIVEd= Diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole (Kruskal-Wallis); DIVEs= Diâmetro do ventrículo esquerdo em sístole (ANOVA one-way); PPVEd= Espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo em diástole (Kruskal-Wallis); PPVEs= Espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo em sístole (Kruskal-Wallis); VDF= Volume diastólico final (Kruskal-Wallis); VSF= Volume sistólico final (ANOVA one-way); FE = fração de ejeção (ANOVA one-way); SV = volume sistólico (Kruskal-Wallis); Delta D = fração de encurtamento da parede livre do ventrículo (ANOVA one-way).*

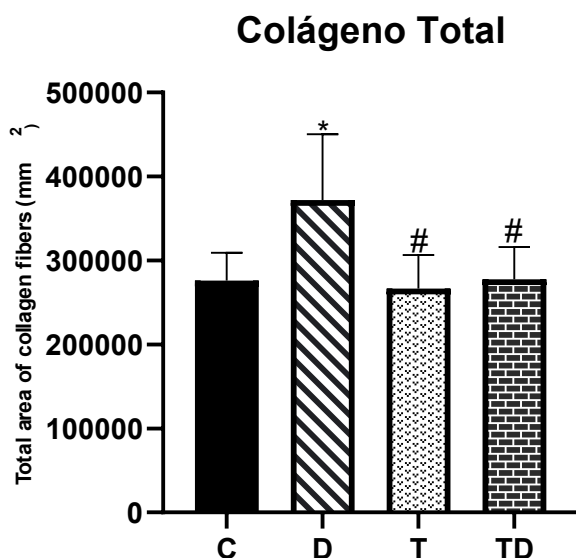
**Tabela 6.** Comparação dos valores das médias e desvio padrão (DP) das variáveis histológicas colágeno tipo I, colágeno tipo III, e colágeno total entre os grupos.

	<b>GRUPO C</b>	<b>GRUPO D</b>	<b>GRUPO T</b>	<b>GRUPO TD</b>
	<b>N=06</b>	<b>N=06</b>	<b>N=08</b>	<b>N=06</b>
	<b>Média ± DP</b>	<b>Média ± DP</b>	<b>Média ± DP</b>	<b>Média ± DP</b>
<b>Colágeno I (mm<sup>2</sup>)</b>	149,28 ± 19,32	196,39* ± 41,51	144,05# ± 21,75	155,17 ± 26,25
<b>Colágeno III (mm<sup>2</sup>)</b>	109,70 ± 17,67	153,38* ± 30,48	116,99# ± 20,44	120,16# ± 13,32

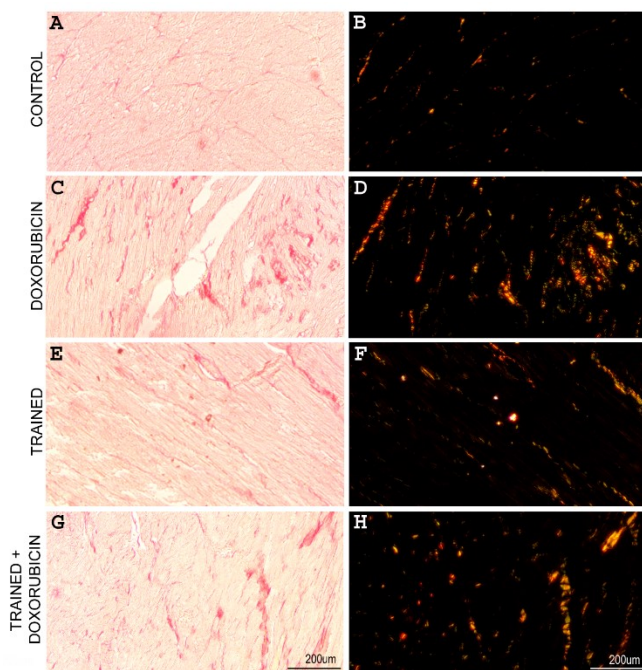
*C = Controle; D = Doxorrubicina; T = Treinamento físico; Grupo TD = Tratamento com Doxorrubicina e Treinamento físico. Para valores de  $p < 0,05$ : \* – diferença estaticamente significativa em comparação com o grupo C; # – diferença estatisticamente significativa em comparação com o grupo D. N= número de animais- Teste ANOVA one-way.*



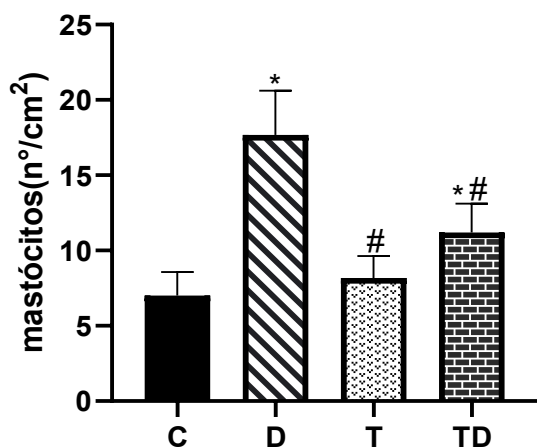
**Figura 1.** Desenho esquemático do protocolo experimental. C = Controle; D = Doxorrubicina; T = Treinamento físico; Grupo TD = Tratamento com Doxorrubicina e Treinamento físico.



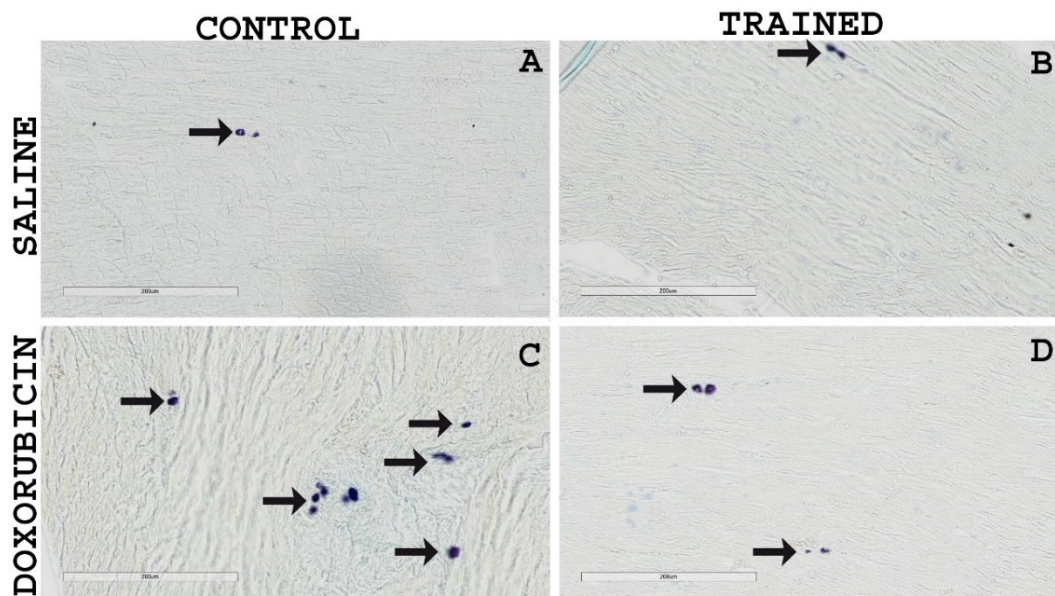
**Figura 2.** Comparação dos valores das médias do Colágeno Total. C = Controle (n=06); D = Doxorubicina (n=06); T = Treinamento físico (n=08); Grupo TD = Tratamento com Doxorubicina e Treinamento físico (n=06). Para valores de  $p < 0,05$ : \* – diferença estatisticamente significativa em comparação com o grupo C; # – diferença estatisticamente significativa em comparação com o grupo D. Teste ANOVA one-way.



**Figura 3:** Fotomicrografias de seções coradas com Picrosirius Red demonstrando o potencial antifibrogênico do exercício aeróbio em tecido cardíaco fibrovascular induzido pela administração de Doxorubicina. Figuras (A, C, E, G) Fotomicrografias de seções coradas com Picrosirius Red sem filtro de polarização. Figuras (B, D, F, H), fotomicrografias de seções coradas com Picrosirius Red com filtro de polarização (ampliação final 200x). Sob luz polarizada, as fibras de colágeno tipo I são marcadas em vermelho, tipo III está marcada em verde e a sobreposição dessas duas fibras de colágeno está marcada em amarelo ou laranja.



**Figura 4.** Número de mastócitos cardíacos. C = Controle (n=06); D = Doxorubicina (n=06); T = Treinamento físico (n=06); Grupo TD = Tratamento com Doxorubicina e Treinamento físico (n=06). Para valores de  $p < 0,05$ : \* – diferença estatisticamente significativa em comparação com o grupo C; # – diferença estatisticamente significativa em comparação com o grupo D- Teste ANOVA one-way.



**Figura 5.** Fotomicrografias de seções coradas com azul de toluidina (5µm) com aumento de 400 ×. Análises histológicas do número de mastócitos. As setas indicam os mastócitos presentes no tecido cardíaco.



## REFERÊNCIAS- FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

- ALVAREZ, P.; HANNAWI, B.; GUHA, A. Exercise And Heart Failure: Advancing Knowledge And Improving Care. **Methodist DeBakey Cardiovascular Journal**, [s. l.], v. 12, n. 2, p. 110-115, 2016. <https://doi.org/10.14797/mdcj-12-2-110>
- BARRETO, R. et al. Cancer and Chemotherapy Contribute to Muscle Loss by Activating Common Signaling Pathways. **Frontiers in Physiology**, [s. l.], v. 7, 2016. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2016.00472/full>. Acesso em: 11 nov. 2021. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00472>
- BRAUNWALD, E. Heart Failure. **JACC: Heart Failure**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 1-20, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2012.10.002>
- BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [s. l.], v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- CARDINALE, D. et al. Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. **Journal of the American College of Cardiology**, [s. l.], v. 55, n. 3, p. 213-220, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.095>
- CARVALHO, F. S. et al. Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: From Bioenergetic Failure and Cell Death to Cardiomyopathy. **Medicinal Research Reviews**, [s. l.], v. 34, n. 1, p. 106-135, 2014. <https://doi.org/10.1002/med.21280>
- CHATTERJEE, K. et al. Doxorubicin Cardiomyopathy. **Cardiology**, [s. l.], v. 115, n. 2, p. 155-162, 2010. <https://doi.org/10.1159/000265166>
- DANESI, R. et al. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationships of the Anthracycline Anticancer Drugs. **Clinical Pharmacokinetics**, [s. l.], v. 41, n. 6, p. 431-444, 2002. <https://doi.org/10.2165/00003088-200241060-00004>
- DE SOUSA, C. V. et al. The Antioxidant Effect of Exercise: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Sports Medicine**, [s. l.], v. 47, n. 2, p. 277-293, 2017. <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0566-1>
- DEL MONTE-NIETO, G. et al. Basic Biology of Extracellular Matrix in the Cardiovascular System, Part 1/4: JACC Focus Seminar. **Journal of the American College of Cardiology**, [s. l.], v. 75, n. 17, p. 2169-2188, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.024>
- DEWYS, W. D. et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. **The American Journal of Medicine**, [s. l.], v. 69, n. 4, p. 491-497, 1980. [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(05\)80001-3](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(05)80001-3)

EISELE, J. C. et al. Effect of voluntary exercise on number and volume of cardiomyocytes and their mitochondria in the mouse left ventricle. **Basic Research in Cardiology**, [s. l.], v. 103, n. 1, p. 12-21, 2008. <https://doi.org/10.1007/s00395-007-0684-x>

EWER, M. S.; EWER, S. M. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. **Nature Reviews Cardiology**, [s. l.], v. 7, n. 10, p. 564-575, 2010. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.121>

FEARON, K. C. H.; GLASS, D. J.; GUTTRIDGE, D. C. Cancer Cachexia: Mediators, Signaling, and Metabolic Pathways. **Cell Metabolism**, [s. l.], v. 16, n. 2, p. 153-166, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.06.011>

FINCK, B. N.; KELLY, D. P. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$  Coactivator-1 (PGC-1) Regulatory Cascade in Cardiac Physiology and Disease. *Circulation*, [s. l.], v. 115, n. 19, p. 2540-2548, 2007. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.670588>

GERSTEN, O.; WILMOTH, J. R. The Cancer Transition in Japan since 1951. **Demographic Research**, [s. l.], v. 7, p. 271-306, 2002. <https://doi.org/10.4054/DemRes.2002.7.5>

HARJOLA, V.-P. et al. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). **European Journal of Heart Failure**, [s. l.], v. 19, n. 7, p. 821-836, 2017. <https://doi.org/10.1002/ejhf.872>

HEVENER, KirKE. et al. Recent developments in topoisomerase-targeted cancer chemotherapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, [s. l.], v. 8, n. 6, p. 844-861, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.07.008>

HORENSTEIN, M. S.; VANDER HEIDE, R. S.; L'ECUYER, T. J. Molecular Basis of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity and Its Prevention. **Molecular Genetics and Metabolism**, [s. l.], v. 71, n. 1, p. 436-444, 2000. <https://doi.org/10.1006/mgme.2000.3043>

HUNTER, G. R.; BYRNE, N. M. Physical activity and muscle function but not resting energy expenditure impact on weight gain. [s. l.], p. 6, 2005. <https://doi.org/10.1519/14123.1>

INGWALL, J. S.; WEISS, R. G. Is the Failing Heart Energy Starved?. **Circulation Research**, [s. l.], v. 95, n. 2, p. 135-145, 2004. <https://doi.org/10.1161/01.RES.000137170.41939.d9>

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DASILVA, 2019. [S. l.: s. n.], [s. d.]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 12 nov. 2021.

JORDAN, M. Mechanism of Action of Antitumor Drugs that Interact with Microtubules and Tubulin. **Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 1-17, 2012. <https://doi.org/10.2174/1568011023354290>

KANG, Y. J. et al. Suppression by Metallothionein of Doxorubicin-induced Cardiomyocyte Apoptosis through Inhibition of p38 Mitogen-activated Protein Kinases \*. **Journal of Biological Chemistry**, [s. l.], v. 275, n. 18, p. 13690-13698, 2000. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.18.13690>

KARIMI ZARCHI, A. A. et al. Synthesis and characterisation of liposomal doxorubicin with loaded gold nanoparticles. **IET Nanobiotechnology**, [s. l.], v. 12, n. 6, p. 846-849, 2018. <https://doi.org/10.1049/iet-nbt.2017.0321>

KAVAZIS, A. N. et al. Exercise induces a cardiac mitochondrial phenotype that resists apoptotic stimuli. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, [s. l.], v. 294, n. 2, p. H928-H935, 2008. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01231.2007>

KIM, Y. et al. Anthracycline-Induced Suppression of GATA-4 Transcription Factor: Implication in the Regulation of Cardiac Myocyte Apoptosis. **Molecular Pharmacology**, [s. l.], v. 63, n. 2, p. 368-377, 2003. <https://doi.org/10.1124/mol.63.2.368>

KIRKHAM, A. A.; DAVIS, M. K. Exercise Prevention of Cardiovascular Disease in Breast Cancer Survivors. **Journal of Oncology**, [s. l.], v. 2015, p. 1-13, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/917606>

KRITIKOU, E. et al. The impact of mast cells on cardiovascular diseases. **European Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 778, p. 103-115, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.04.050>

KY, B. et al. Emerging Paradigms in Cardiomyopathies Associated With Cancer Therapies. **Circulation Research**, [s. l.], v. 113, n. 6, p. 754-764, 2013. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300218>

LEWINTER, M. M.; VANBUREN, P. Myofilament remodeling during the progression of heart failure. **Journal of Cardiac Failure**, [s. l.], v. 8, n. 6, Part B, p. S271-S275, 2002. <https://doi.org/10.1054/jcaf.2002.129276>

LIM, C. C. et al. Anthracyclines Induce Calpain-dependent Titin Proteolysis and Necrosis in Cardiomyocytes \*. **Journal of Biological Chemistry**, [s. l.], v. 279, n. 9, p. 8290-8299, 2004. <https://doi.org/10.1074/jbc.M308033200>

MCCONELL, G. K. et al. Reduced Training Volume and Intensity Maintain Aerobic Capacity but not Performance in Distance Runners. **International Journal of Sports Medicine**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 33-37, 1993. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1021142>

MELSTROM, L. G. Mechanisms of skeletal muscle degradation and its therapy in cancer cachexia. **Histology and Histopathology**, [s. l.], n. 22, p. 805-814, 2007.  
<https://doi.org/10.14670/hh-22.805>

OMRAN, A. R. The epidemiologic transition. A theory of the epidemiology of population change. **The Milbank Memorial Fund Quarterly**, [s. l.], v. 49, n. 4, p. 509-538, 1971.  
<https://doi.org/10.2307/3349375>

OPPERMANN, C. P. **Entendendo o Câncer**. [S. l.]: Artmed Editora, 2014.

PANIS, C. et al. Oxidative stress and hematological profiles of advanced breast cancer patients subjected to paclitaxel or doxorubicin chemotherapy. **Breast Cancer Research and Treatment**, [s. l.], v. 133, n. 1, p. 89-97, 2012.  
<https://doi.org/10.1007/s10549-011-1693-x>

PINTO, A. R. et al. Revisiting Cardiac Cellular Composition. **Circulation Research**, [s. l.], v. 118, n. 3, p. 400-409, 2016. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.307778>

POTNURI, A. G. et al. Prevention of Adriamycin induced cardiotoxicity in rats - A comparative study with subacute angiotensin-converting enzyme inhibitor and nonselective beta blocker therapy. **IJC Metabolic & Endocrine**, [s. l.], v. 14, p. 59-64, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ijcme.2017.01.001>

REMESH, A. Tackling the Problems of Tumour Chemotherapy by Optimal Drug Scheduling. **Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR**, [s. l.], v. 7, n. 7, p. 1404-1407, 2013. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/6223.3144>

RENU, K. et al. Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy - An update. **European Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 818, p. 241-253, 2018.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.10.043>

ROBERGS, R. A.; ROBERTS, S. O. Princípios fundamentais de fisiologia do exercício para aptidão, desempenho e saúde. Princípios fundamentais de fisiologia do exercício para aptidão, desempenho e saúde, [s. l.], p. 511-511, 2002.

SAEKI, K. et al. Doxorubicin directly binds to the cardiac-type ryanodine receptor. **Life Sciences**, [s. l.], v. 70, n. 20, p. 2377-2389, 2002.  
[https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(02\)01524-2](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(02)01524-2)

SATO, Y. et al. Measuring serum aminoterminal type III procollagen peptide, 7S domain of type IV collagen, and cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and secondary cardiomyopathy. **Heart**, [s. l.], v. 78, n. 5, p. 505-508, 1997. <https://doi.org/10.1136/hrt.78.5.505>

SCOTT, J. M. et al. Exercise Therapy as Treatment for Cardiovascular and Oncologic Disease After a Diagnosis of Early-Stage Cancer. *Seminars in Oncology*, [s. l.], v. 40, n. 2, p. 218-228, 2013. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2013.01.001>

SCOTT, J. M. et al. Modulation of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity by Aerobic Exercise in Breast Cancer: Current Evidence and Underlying Mechanisms. *Circulation*, [s. l.], v. 124, n. 5, p. 642-650, 2011. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.021774>

SIEGEL, R. L. et al. Cancer Statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, [s. l.], v. 71, n. 1, p. 7-33, 2021. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>

TAKEMURA, G.; FUJIWARA, H. Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *Progress in Cardiovascular Diseases*, [s. l.], v. 49, n. 5, p. 330-352, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2006.10.002>

THORN, C. F. et al. Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects. *Pharmacogenetics and Genomics*, [s. l.], v. 21, n. 7, p. 440-446, 2011. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32833ffb56>

VIRANI, S. A. et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for Evaluation and Management of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. *Canadian Journal of Cardiology*, [s. l.], v. 32, n. 7, p. 831-841, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.02.078>

VOLPE, J. K.; MAKARYUS, A. N. Anatomy, Thorax, Heart and Pericardial Cavity. In: STATPEARLS. *Treasure Island* (FL): StatPearls Publishing, 2021. E-book. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482452/>. Acesso em: 12 nov. 2021.

VON HAEHLING, S.; ANKER, S. D. Prevalence, incidence and clinical impact of cachexia: facts and numbers-update 2014. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, [s. l.], v. 5, n. 4, p. 261-263, 2014. <https://doi.org/10.1007/s13539-014-0164-8>

XU, M. F. et al. Effects by doxorubicin on the myocardium are mediated by oxygen free radicals. *Life Sciences*, [s. l.], v. 68, n. 8, p. 889-901, 2001. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(00\)00990-5](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(00)00990-5)

ZAMORANO, J. L. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, [s. l.], v. 37, n. 36, p. 2768-2801, 2016. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>

ZANNAD, F. et al. Limitation of Excessive Extracellular Matrix Turnover May Contribute to Survival Benefit of Spironolactone Therapy in Patients With Congestive Heart Failure. *Circulation*, [s. l.], v. 102, n. 22, p. 2700-2706, 2000. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.22.2700>

ZHU, W. et al. MAPK Superfamily Plays an Important Role in Daunomycin-Induced Apoptosis of Cardiac Myocytes. *Circulation*, [s. l.], v. 100, n. 20, p. 2100-2107, 1999.  
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.20.2100>

ZIAEIAN, B.; FONAROW, G. C. Epidemiology and aetiology of heart failure. **Nature Reviews Cardiology**, [s. l.], v. 13, n. 6, p. 368-378, 2016.  
<https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.25>

## ANEXOS



Universidade Federal de Uberlândia

– Comissão de Ética na Utilização de Animais –




## CERTIFICADO

Certificamos que o projeto intitulado “Efeito da suplementação de leucina na proteção e degradação de células cardíacas de ratos tratados com doxorubicina”, protocolo nº 045/19, sob a responsabilidade de **Elmiro Santos Resende** – que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata, para fins de pesquisa científica – encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **APROVADA** pela COMISSÃO DE ÉTICA NA UTILIZAÇÃO DE ANIMAIS (CEUA) da UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA, em reunião **13 de Dezembro de 2019**.

(We certify that the project entitled “Efeito da suplementação de leucina na proteção e degradação de células cardíacas de ratos tratados com doxorubicina”, protocol 045/19, under the responsibility **Elmiro Santos Resende** - involving the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata, for purposes of scientific research - is in accordance with the provisions of Law nº 11.794, of October 8th, 2008, of Decree nº 6.899 of July 15th, 2009, and the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA) and it was approved for ETHICS COMMISSION ON ANIMAL USE (CEUA) from FEDERAL UNIVERSITY OF UBERLÂNDIA, in meeting of December 13th, 2019).

Vigência do Projeto	Início: 20/01/2020 Término:05/06/2022
Espécie / Linhagem / Grupos Taxonômicos	Ratos Wistar
Número de animais	80
Peso / Idade	250-300 g / 6-7 m
Sexo	Machos
Origem / Local	Rede de Biotérios de Roedores da UFU – REBIR-UFU
Local onde serão mantidos os animais	Rede de Biotérios de Roedores da UFU – REBIR-UFU

Uberlândia, 17 de dezembro de 2019.

  
**Prof. Dr. Lúcio Vilela Carneiro Girão**  
 UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
 Comissão de Ética na Utilização de Animais /UFU  
 Coordenador da CEUA  
 Portaria Nº 1234 DE 01 DE OUTUBRO DE 2019



## LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

O estudo demonstrou que a fibrose decorrente do acúmulo de colágeno total e o aumento do número de mastócitos cardíacos produzidos pela doxorrubicina podem ser atenuados pelo treinamento de corrida, porém não foram investigadas as vias pelas quais estes efeitos ocorreram. Algumas destas vias que devem ser analisadas são as do estresse oxidativo no coração, da TGF-beta, a ativação/desativação de miofibroblastos e a expressão de citocinas pró-inflamatórias.

Não foram utilizados marcadores específicos para a análise de mastócitos cardíacos, não sendo possível detectar a degranulação total dos mesmos.

A doxorrubicina 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. Apesar destas considerações é preciso entender que o objetivo do presente estudo foi atingido ao permitir avaliar aspectos protetores do treinamento de corrida na função e na estrutura cardíaca.

Nosso estudo servirá como referência para estudos futuros do grupo de pesquisa, para que os mecanismos pelos quais o treinamento aeróbio está diretamente relacionado com a atenuação do aumento de fibras de colágeno cardíaco e densidade mastocitária sejam elucidados. Além disso, espera-se que os resultados encontrados sejam comprovados em uma pesquisa com humanos e que futuramente seja utilizada como ferramenta auxiliar na rotina clínica de pacientes submetidos a quimioterapia contendo a doxorrubicina.