



Ana Matilde Correia Torres Lopes

Número: 33698

Dissertação de Mestrado em Ciências da Educação Física e Desporto -
Especialização em Exercício Físico e Saúde

**Comparação de uma intervenção de exercício físico em contexto clínico
vs uma intervenção de exercício físico em contexto comunitário em
doentes oncológicos submetidos a terapêuticas cardiotóxicas.**

Orientação:

Orientador: Professor Doutor Alberto Jorge Carvalho Alves

Co-orientadores: Dra. Ana Joaquim e Dra. Sofia Viamonte

Julho de 2021

Ana Matilde Correia Torres Lopes

33698

Dissertação com vista à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Educação Física e Desporto - Especialização em Exercício Físico e Saúde, nos termos do Decreto-Lei N° 74/2006, 24 de março, republicado pelo Decreto-Lei nº 63/2016, de 13 de setembro.

Trabalho realizado sob a orientação institucional do Professor Doutor Alberto Jorge Carvalho Alves e sob a co-orientação da Dra. Ana Joaquim e da Dra. Sofia Viamonte

Agradecimentos

Para a realização da minha dissertação contei com o apoio de várias pessoas muito importantes, que me acompanharam ao longo de todo o percurso e às quais deixo um agradecimento especial:

À Universidade da Maia por me ter acolhido desde o início do meu percurso académico e por me ter dado suporte em tudo aquilo que precisei.

Ao Professor Doutor Alberto Jorge Carvalho Alves, orientador da dissertação, pelo seu apoio, disponibilidade e prontidão.

Ao Nuno Dias Rato por todo o acompanhamento e orientação ao longo do percurso.

À Dra. Ana Joaquim e Dra. Sofia Viamonte por todo o carinho, simpatia e disponibilidade.

À Catarina Garcia que se dispôs a ajudar-me sempre que necessário mesmo estando afastada do projeto.

Um agradecimento especial à Bárbara Duarte por toda a cooperação e dedicação durante a minha ida à Casablanca, ao Joel Oliveira que me acompanhou neste projeto e a todos os doentes voluntários envolvidos no projeto CORE pelo empenho, dedicação e amizade ao longo das sessões.

Por último, mas não menos importante, agradecer à minha família e amigos que de forma direta ou indireta contribuíram para um bom desempenho na elaboração desta dissertação.

Resumo

Introdução: Esta investigação tem o propósito de estudar a diferença entre uma intervenção de exercício físico em contexto de reabilitação cardíaca vs uma intervenção de exercício físico em contexto comunitário em sobreviventes de cancro que foram submetidos a tratamentos com efeitos cardiotóxicos.

Métodos: Este estudo contou com 48 participantes, 8 do sexo masculino e 40 do sexo feminino, que foram randomizados para um grupo de exercício comunitário (Comunidade, $N = 24$, $53,42 \pm 2,38$ anos) ou para um grupo de reabilitação cardio-oncológica (CORE, $N = 24$, $53,96 \pm 2,67$ anos). Tanto num grupo como no outro, foram submetidos a duas sessões de exercício por semana com duração de aproximadamente 60 minutos, durante 8 semanas. Nesta investigação foram estudadas as variáveis VO_{2pico} relativo, duração da prova de esforço, força de *handgrip* dominante, força de *handgrip* não dominante, teste de sentar e levantar e resposta da frequência cardíaca ao 1º minuto.

Resultados: Não se verificaram diferenças significativas entre os grupos à *baseline* ($p > 0.05$) nem na resposta à intervenção exceto a duração da prova de esforço ($p = 0.013$) e no teste de sentar e levantar ($p = 0.000$). Do início para o final da intervenção verificou-se uma melhoria nas variáveis duração da prova de esforço ($p = 0.037$) e força de *handgrip* não dominante ($p = 0.022$) no grupo Comunidade, enquanto no grupo CORE verificou-se uma melhoria significativa em todas as variáveis exceto na resposta da frequência cardíaca (FC) ao 1º min ($p = 0.199$).

Conclusão: Este estudo demonstrou que, apesar de haver uma melhoria significativa em ambos os grupos, um programa de reabilitação cardio-oncológica teve um efeito mais positivo na aptidão física em doentes de cancro submetidos a terapias cardiotóxicas. No entanto, mais estudos são necessários para suportar a relação do exercício físico com resposta da FC ao 1º min.

Palavras-chave: Exercício Físico, Aptidão Cardiovascular, Aptidão Física, Doença Oncológica, Espirometria

Abstract

Introduction: The purpose of this research is to study the difference between an exercise intervention in a cardiac rehabilitation setting vs an exercise intervention in a community setting in cancer survivors who have undergone treatment with cardiotoxic effects.

Methods: This study had 48 participants, 8 male and 40 female, who were randomized to either a community exercise group (Community, $N = 24$, 53.42 ± 2.38 years) or a cardio-oncology rehabilitation group (CORE, $N = 24$, 53.96 ± 2.67 years). In both groups, they underwent two exercise sessions per week lasting approximately 60 min, for 8 weeks. In this investigation the variables relative VO_2peak , duration of the stress test, dominant *handgrip* strength, non-dominant *handgrip* strength, sit and stand test and 1st minute heart rate response were studied.

Results: There were no significant differences between the groups at *baseline* ($p > 0.05$) or in the response to the intervention except for the duration of the stress test ($p = 0.013$) and the sit-up test ($p = 0.000$). From *baseline* to the end of the intervention there was an improvement in the variables stress test duration ($p = 0.037$) and non-dominant *handgrip* strength ($p = 0.022$) in the Community group, while in the CORE group there was a significant improvement in all variables except the heart rate (HR) response at 1 min ($p = 0.199$).

Conclusion: This study demonstrated that although there was significant improvement in both groups, a cardio-oncology rehabilitation program had a more positive effect on physical fitness in cancer patients undergoing cardiotoxic therapies. However, more studies are needed to support the relationship of exercise with HR response at 1 min.

Keywords: Physical Exercise, Cardiovascular Fitness, Physical Fitness, Oncologic Disease, Spirometry

Índice

1. Introdução.....	12
2. Revisão da Literatura.....	13
2.1 – Doença oncológica.....	13
2.2 – Fatores de risco.....	14
2.3 – Terapias com efeitos cardiotóxicos.....	15
2.4 – Aptidão cardiorrespiratória: definição e avaliação.....	17
2.5 – Reabilitação cardio-oncológica.....	22
2.6 – Importância do exercício físico na reabilitação cardio-oncológica.....	24
2.7 – Recomendações para a prática de exercício físico.....	28
3. Metodologia.....	30
3.1 – Desenho de estudo e participantes.....	30
3.2 – Métodos e instrumentos.....	31
3.2.1 - Aptidão cardiorrespiratória.....	31
3.2.2 - Força isométrica de preensão manual.....	31
3.2.3 - Força e funcionalidade muscular dos membros inferiores.....	32
3.2.4 – Programa de exercício físico.....	32
3.3 – Análise estatística.....	34
4. Resultados.....	35
5. Discussão.....	39
6. Conclusão.....	44
7. Referências Bibliográficas.....	45

Índice de tabelas

Tabela 1 – Diretrizes da ACSM para a prática de exercício físico em doentes oncológicos.....	28
Tabela 2 – Diretrizes da AHA e ACSO para a prática de exercício físico em doentes oncológicos.....	29
Tabela 3 – Características dos participantes à <i>baseline</i>	36
Tabela 4 - Dados para VO ₂ pico relativo, duração da prova de esforço, resposta da FC ao 1º minuto, força de <i>handgrip</i> dominante, força de <i>handgrip</i> não dominante e teste de sentar e levantar à <i>baseline</i> e no pós-intervenção.....	37

Índice de Figuras

Fig1. – Fluxograma CONSORT de acordo com as guidelines de 2010.....	35
---	----

Lista de abreviaturas e símbolos

- ACSM - American College of Sports Medicine
- ACS – American Cancer Society
- ASCO – American Society of Clinical Oncology
- AHA - American Heart Association
- AVC - Acidente Vascular Cerebral
- CORE - Reabilitação Cardio-oncológica
- CO₂ - Dióxido de Carbono
- CRN – Centro de Reabilitação do Norte
- DSVE - Disfunção Sistólica Ventricular Esquerda
- ECG - Eletrocardiograma
- FC - Frequência Cardíaca
- FCpico – Frequência Cardíaca Pico 2
- FEVE - Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
- IC - Insuficiência Cardíaca
- IMC - Índice de Massa Corporal
- O₂ – Oxigénio
- PA – Pressão Arterial
- PECR - Prova de Esforço Cardiorrespiratória
- PSE - Percepção Subjetiva de Esforço
- RM - Repetição Máxima
- VO₂ - Volume de Oxigénio
- VO₂máx - Volume Máximo de Oxigénio
- VO₂pico – Volume de Oxigénio Pico

1. Introdução:

As doenças oncológicas constituem uma das principais causas de mortalidade a nível mundial. Dos cancros com maior incidência destacam-se o cancro da mama, o cancro colorretal, o cancro da próstata e o cancro do pulmão.

Muitos dos sobreviventes a esta doença podem vir a desenvolver toxicidade cardíaca devido a algumas terapêuticas com efeitos cardiotóxicos. Este efeito, aliado a um conjunto de fatores de risco (tabagismo, excesso ponderal, inatividade física, entre outros) pode levar ao aparecimento de outras comorbidades associadas ao sistema cardiovascular e comprometer outras estruturas designadamente do músculo-esquelético (Ormel et al., 2018).

Por esse motivo, é necessário reduzir os fatores de risco que contribuirão para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares com a implementação de hábitos de vida saudáveis, intervenções de exercício físico devidamente acompanhadas, para além e do seguimento médico habitual. O exercício físico ajuda a atenuar alguns efeitos adversos aliados aos tratamentos como por exemplo a fadiga, a toxicidade cardíaca, a disfunção pulmonar, a diminuição da capacidade cardiorrespiratória, entre outros (Schmielau et al., 2017). A nível fisiológico promove o aumento da mobilização dos glóbulos brancos e proliferação dos cardiomiócitos o que faz com que acelere o processo de renovação celular e controle o tamanho e crescimento do tumor (Kirkham et al., 2017, 2018).

Ainda há pouca literatura a suportar que um programa de reabilitação cardíaca em doentes oncológicos é seguro e eficaz para reduzir ou atenuar os efeitos adversos provocados pelas terapêuticas administradas.

A nossa investigação tem o propósito de comparar o impacto de uma intervenção de exercício físico em contexto de reabilitação cardíaca com uma intervenção de exercício físico em contexto comunitário na aptidão cardiorrespiratória e força muscular em indivíduos que apresentam historial de doença oncológica e que foram submetidos a terapias cardiotóxicas.

2.Revisão da Literatura

2.1 Doença oncológica

Cancro, neoplasia maligna ou tumor maligno são designações para caraterizar o crescimento anormal e divisão descontrolada de uma célula cancerígena (Bray et al., 2012). O organismo tem a capacidade de formar novas células e entrar em apoptose consoante as necessidades (Torre et al., 2015). Quando o corpo humano perde a capacidade de realizar corretamente a renovação celular, as células começam a sofrer mutações no seu ADN (mutações genéticas). Paralelamente, o sistema imunitário não consegue combater essas anomalias, podendo surgir assim a doença oncológica. Estas mutações, também podem ser provocadas por fatores externos através do tabaco, de vírus, de radiações ultravioleta ou de substâncias químicas (mutações adquiridas).

Na maioria dos casos de diagnóstico de cancro, há formação de uma nova massa à qual é chamada de neoplasia sólida. No entanto, os cancros que aparecem no sangue ou na medula óssea designam-se por neoplasias líquidas (neoplasias hematopoéticas) e não formam massas tumorais. Podemos ainda caraterizar a neoplasia (massa anormal de tecido originada através de uma divisão descontrolada) como benigna ou maligna consoante a sua morfologia e o seu comportamento (doença locorregional versus metastizada). As neoplasias malignas, para além de poderem crescer em volume como acontece com as neoplasias benignas, têm ainda a capacidade de se alojar noutros órgãos dando origem às metástases. As metástases são células tumorais com elevada capacidade de proliferação e invasão de outros órgãos e tecidos através da corrente sanguínea e dos vasos linfáticos, levando à formação de um novo tumor com caraterísticas semelhantes ao tumor primário (tumor inicial). Por outro lado, quando as células têm apenas a capacidade de se alojarem nos gânglios linfáticos e não de invadir outros órgãos, dá-se o nome de localização regional (Sociedade Portuguesa de Oncologia, 2021b).

Aquando do diagnóstico, pode-se classificar a massa tumoral consoante o seu estadio de desenvolvimento. Há vários sistemas de classificação, sendo que para a maioria dos cancros, utiliza-se o “Sistema TNM” que permite identificar o grau de desenvolvimento através do tamanho do tumor (T), o número de gânglios afetados (N) e a existência ou não de metastização à distância (M). Consoante a classificação anterior é identificado o estadio da doença que pode variar entre 0 e IV, sendo representativo da extensão e disseminação do cancro pelo organismo. O estadio 0 não apresenta gânglios afetados nem metástases e o seu tamanho é muito reduzido. Já o estadio IV caracteriza-se como o estadio mais grave da doença e apresenta, geralmente, metastização à distância, um aumento significativo do tamanho do tumor e elevado número de gânglios afetados (Vasconcelos et al., 2017). Quanto mais cedo for o seu diagnóstico, quanto melhor for a sua classificação no sistema TNM e quanto menores forem os fatores de risco associados à doença, melhor será a resposta aos tratamentos e, conseqüentemente, haverá um aumento na taxa de sobrevivência nestes doentes (Torre et al., 2015).

2.2 Fatores de risco

Existem inúmeros fatores de risco que contribuem para o aparecimento de diversas doenças não transmissíveis, incluindo as doenças oncológicas. Entre eles, destacam-se os fatores de risco modificáveis, como por exemplo, os hábitos e o estilo de vida que o indivíduo adota, o sedentarismo e inatividade física, a alimentação, a exposição solar, etc.; e os fatores de risco não modificáveis, ou seja, aqueles que o ser humano não tem a capacidade de controlar, como é o caso do envelhecimento, do género e das mutações genéticas (Sociedade Portuguesa de Oncologia, 2021)

Nos dias de hoje, estima-se que 25% das neoplasias malignas advêm da obesidade, sobrepeso ou sedentarismo. Estes fatores de risco contribuem para um aumento de estrogénio e testosterona no organismo que, por consequência, poderão levar ao desenvolvimento de cancro da mama ou do endométrio e o

aumento da resistência à insulina poderá contribuir para o desenvolvimento de cancro do colón, da mama ou do pâncreas (Campbell & McTiernan, 2007).

2.3 Terapias com efeitos cardiotóxicos

Segundo a Organização Mundial de Saúde, o cancro é a segunda causa de mortalidade em todo o mundo. Apesar dos avanços positivos no que diz respeito à qualidade dos tratamentos e, consequente aumento da sobrevida, ainda existe uma percentagem significativa de mortalidade associada aos efeitos adversos dos tratamentos, sobretudo nos doentes submetidos a terapêuticas oncológicas cardiotóxicas (Cruz et al., 2016).

Dependendo do estadio e das características do tumor, o paciente pode receber uma única modalidade terapêutica ou a conjugação de várias. Entre elas destacam-se a cirurgia, a quimioterapia, as terapias alvo (como é o caso da hormonoterapia e dos anti-HER2), ou a radioterapia (Torre et al., 2015). A maioria destes fármacos, por serem tratamentos muito fortes e invasivos, provocam algumas alterações nas estruturas do organismo (Ormel et al., 2018).

A quimioterapia é um tratamento sistémico, que pode ser administrado de forma endovenosa ou oral, e atua nas células com elevada capacidade de divisão. Por um lado, por ser um fármaco invasivo ajuda no combate ao tumor. Por outro, como não distingue as células saudáveis das células malignas acaba por atuar em todas as que têm elevada capacidade de divisão como é o caso das células foliculares (cabelo) ou da medula óssea (Sociedade Portuguesa de Oncologia, 2020). As antraciclinas são um dos fármacos frequentemente usados para a quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante, ou seja, realizada antes ou após a cirurgia respetivamente. O tratamento com antraciclinas, nomeadamente a doxorrubicina e epirrubicina, é hoje reconhecido como uma importante causa de cardiotoxicidade podendo levar ao aparecimento agudo de diversas doenças cardiovasculares, como por exemplo arritmias ventriculares, disfunção ventricular, miocardite, pericardite, entre outras. Estes efeitos adversos podem ocorrer logo no início dos tratamentos ou duas semanas após o término da quimioterapia. Também se pode verificar efeitos adversos a longo prazo, como

é o caso da cardiomiopatia, que se pode manifestar um ano após a conclusão dos tratamentos ou mesmo após esse período (Cruz et al., 2016). Este tipo de fármaco não deve ser administrado em pacientes cuja fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) seja inferior a 40%, a não ser que não haja um tratamento alternativo eficaz (Cardinale et al., 2000, 2004, 2006, 2018; López-Sendón et al., 2020).

A terapia alvo anti-HER2 é um fármaco (proteína) criado em laboratório e administrado de forma intravenosa, com a função de se ligar a um recetor específico quando entra no organismo. Uma das suas vantagens, é o facto de ser um medicamento seletivo, que atua diretamente no alvo pretendido, preservando assim as estruturas e as células saudáveis do organismo. Este tratamento é mais direcionado para doentes com cancro da mama e contém dois tipos de fármacos: o trastuzumab e o pertuzumab (Swain et al., 2018). A combinação destes está associada a uma baixa toxicidade cardíaca (Reina Sofi et al., 2012; Schneeweiss et al., 2013). Este tratamento também não deve ser administrado em pacientes cuja FEVE seja menor do que 40%, exceto casos em que não haja um tratamento alternativo eficaz (Fallah-Rad et al., 2011).

A radioterapia, atualmente, é um dos tratamentos mais utilizados na área da oncologia, sendo um recurso terapêutico comum no tratamento de cerca de 50% dos cancros (Delaney et al., 2005). É uma terapia localizada que, através de radiações, destrói as células cancerígenas (Allen et al., 2017). Esta radiação pode ser aplicada de duas formas: através de radiação externa onde atua diretamente no local da neoplasia ou através de pequenos implantes localizados na zona do tumor. (Sociedade Portuguesa de Oncologia, 2021). A radiação, em doentes com cancro da mama ou linfoma, apresenta elevado risco cardiotóxico, principalmente se for aplicada a nível torácico e pode levar o indivíduo a desenvolver doenças cardiovasculares induzidas pela radioterapia muitos anos após o tratamento (Siegel et al., 2016). Estima-se que uma em cada quatro pessoas com diagnóstico de cancro no pulmão, apresente doença cardiovascular (Grose et al., 2015; Janssen-Heijnen et al., 1998). Esta terapia pode ainda ser administrada de forma isolada ou combinada com a quimioterapia e esta combinação aumenta a probabilidade de contrair doença cardiovascular

(Delaney et al., 2005). As doenças cardíacas induzidas através da radiação caracterizam-se por fibrose e calcificação da raiz aórtica e da cortina aortomitral que poderá levar à estenose progressiva das válvulas aórtica e mitral, estenose coronária ostial, atrofia miocárdica e aderências e espessamento pericárdicos disseminados tornando impossível recorrer a um tratamento ou operação (Taunk et al., 2015). Estas perturbações são o resultado da ativação de vários processos inflamatórios agudos devido à radiação que, posteriormente, poderão vir a tornar-se crónicos. Este processo começa com a rutura da barreira endotelial e saída da albumina levando a uma regulação positiva dos sinais inflamatórios e agregação plaquetária (Banfill et al., 2021). A par deste processo, a radiação induzida provoca isquemia tecidual e stress oxidativo levando à morte dos cardiomiócitos (células musculares cardíacas) (Taunk et al., 2015). Este stress oxidativo e a inflamação crónica nas artérias coronárias poderá ainda levar ao aparecimento de aterosclerose num nível avançado (Stewart et al., 2006).

As terapias elencadas acima, para além de interferirem negativamente na qualidade de vida, na condição física do indivíduo, na fadiga e no estado de humor, podem contribuir para o desenvolvimento de outras comorbidades a longo prazo associadas à toxicidade cardíaca. Isto aliado a inúmeros fatores de risco poderá dar origem a outras doenças, nomeadamente, doença artéria coronária, doença vascular periférica (AVC), hipertensão arterial, insuficiência cardíaca (IC), entre outros (Ormel et al., 2018).

2.4 – Aptidão Cardiorrespiratória: definição e avaliação

A aptidão cardiorrespiratória é a capacidade que um individuo tem em realizar um determinado esforço de forma dinâmica, prolongada no tempo, a uma intensidade moderada a vigorosa envolvendo grandes grupos musculares (Riebe et al., 2019). Este nível de aptidão está diretamente relacionado com os níveis de saúde. Um indivíduo que apresente uma aptidão cardiorrespiratória baixa, tem maior probabilidade de morte por eventos cardiovasculares e maior risco de desenvolver doenças cardíacas (Blair, 1989; Blair et al., 1989; Kodama

et al., 2009). Já indivíduos com elevados níveis de atividade física e estilos de vida saudáveis, apresentam uma boa condição cardiorrespiratória e, por consequência, têm menor probabilidade de contrair qualquer tipo de doenças, sobretudo doenças cardiovasculares (Blair, 1989; Blair et al., 1989; Kodama et al., 2009). Neste tipo de população, é notória uma diminuição drástica no volume máximo de oxigénio ($VO_2\text{máx}$) em relação a indivíduos totalmente saudáveis (Fitzgerald et al., 2022). Estudos mostram que independentemente da aplicação de um tratamento adjuvante ou neoadjuvante, na maior parte dos casos, há uma redução dos valores de $VO_2\text{máx}$ e por consequência um maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (Onathan et al., 2002a). Foi também notório que, mulheres com 50 anos diagnosticadas com cancro da mama, apresentaram uma aptidão cardiorrespiratória idêntica à de mulheres saudáveis com 60 anos. Isto traduz-se num envelhecimento acelerado e por consequência um pior prognóstico da doença (L. W. Jones et al., 2007). A nível muscular, as antraciclina provocam uma diminuição na capacidade de produção de força máxima e relaxamento após uma contração muscular. Este efeito provoca uma deficiência no músculo esquelético e uma diminuição na utilização do oxigénio disponível o que faz com que haja uma redução na aptidão cardiorrespiratória (Hydock et al., 2007; van Norren et al., 2009). Embora este fármaco esteja associado a um aumento de peso em doentes com cancro da mama, este ganho é relativo à perda de massa muscular e esta alteração pode levar ao desenvolvimento de obesidade sarcopénica (Aslani et al., 1999; Cheney et al., 1997). Posto isto, uma avaliação inicial da aptidão cardiorrespiratória é fundamental, principalmente em indivíduos com risco acrescido como é o caso dos doentes oncológicos. O $VO_2\text{máx}$ é uma medida aceite clinicamente para determinar a aptidão cardiorrespiratória. Traduz-se na capacidade máxima de transporte e utilização do oxigénio pelo músculo esquelético (ACSM, 2004; Santos, 2004; Wilmore & Costil, 2004). Muitos investigadores na área da saúde, consideram esta medida como uma das mais fiáveis, pois está relacionada de forma direta com o débito cardíaco, com as concentrações de glóbulos vermelhos no sangue, com o número de mitocôndrias disponíveis, com a quantidade de massa muscular e com a diferença artério-venosa de oxigénio (Brandon, 1995; Santos, 2004). Visto que o exercício físico melhora os valores de $VO_2\text{máx}$ e o prognóstico da doença, não só em pacientes com cancro da

mama, mas também noutros tipos de cancro, é fundamental a sua prática regular (Fairey et al., 2005; McNeely et al., 2006). Existem diversos fatores que podem influenciar os valores de $\text{VO}_2\text{máx}$ como é o caso da metodologia adotada durante o teste, o potencial energético (Hagberg et al., 2001; Rodas et al., 1998), o patamar de treino em que o indivíduo se encontra, a composição corporal (Pollock et al., 1997), o género (Pate et al., 1987) e a idade (Hawkins et al., 2001). Perante isto, é esperado que os melhores valores de $\text{VO}_2\text{máx}$ sejam encontrados em indivíduos jovens do sexo masculino, com práticas de treino regulares, massa muscular bem desenvolvida e uma boa base genética (aumento progressivo do $\text{VO}_2\text{máx}$ até aos 18-20 anos) (Oliveira, 2006; Astrand & Rodahl, 1986). Durante a prática de exercícios submáximos, 50% do valor do $\text{VO}_2\text{máx}$ é justificado pelo débito cardíaco e os outros 50% pela diferença artério-venosa de oxigénio. À medida que a intensidade vai aumentando para valores máximos, o débito cardíaco também aumenta passando assim a ser o principal responsável pelo incremento do $\text{VO}_2\text{máx}$ sendo que a diferença artério-venosa de oxigénio passa a ocupar uma percentagem mais baixa (Santos, 2004).

Por norma, é utilizado o $\text{VO}_2\text{máx}$ relativo que se calcula através da divisão do $\text{VO}_2\text{máx}$ absoluto pelo peso do indivíduo e expressa-se em $\text{mlO}_2/\text{kg}/\text{min}$. Os valores de referência de $\text{VO}_2\text{máx}$ relativo para um indivíduo saudável do sexo masculino variam entre os 35 a 75 $\text{mlO}_2/\text{kg}/\text{min}$ e para um indivíduo saudável do sexo feminino variam entre os 30 a 65 $\text{mlO}_2/\text{kg}/\text{min}$ (Santos, 2004). Existe diferenças nos valores entre os sexos sendo que os homens, por norma, atingem patamares superiores devido a fatores como a composição corporal, quantidade de glóbulos vermelhos circundantes e o volume sistólico máximo. Para haver uma melhoria do $\text{VO}_2\text{máx}$ com as sessões de exercício, é importante percebermos a aptidão física inicial e o nível de treino do sujeito (Santos, 2004). Quanto mais treinado for o indivíduo, principalmente em idade jovem, menor será o aumento/melhoria do $\text{VO}_2\text{máx}$. (Rowland, 1996b; Rowland, 1996a).

O $\text{VO}_2\text{máx}$ pode ser determinado através métodos diretos ou indiretos. Os métodos indiretos são através de testes submáximos onde recorrem à FC como valor de referência. Embora não seja um teste com valores fiáveis ou corretos, é muitas vezes utilizado pela simplicidade de execução (Santos, 2004). Os

métodos diretos incluem testes de esforço máximos que levam o indivíduo à exaustão. Neste tipo de avaliação, o $\text{VO}_2\text{máx}$ é determinado pela medição das trocas gasosas (espirometria) de oxigénio (O_2) e de dióxido de carbono (CO_2) através de uma máscara de análise de gases ("Baumgartner & "Jackson, 1991).

A Prova de Esforço Cardiorrespiratória (PECR) é um teste direto utilizado para medir os níveis de $\text{VO}_2\text{máx}$ e classificar o doente quanto à sua aptidão cardiorrespiratória. Realiza-se num tapete rolante e estima os valores de $\text{VO}_2\text{máx}$ através das trocas gasosas entre o O_2 e o CO_2 com a utilização de uma máscara de gases ("Baumgartner & "Jackson, 1991). Por norma, segue o protocolo de Bruce modificado (Bruce & Mcdonough, 1969) e no final da prova (após o pico de exercício) o indivíduo caminha durante 2 minutos com uma inclinação de 2,5% (Nishime et al., 2015). Durante o teste são registados os sintomas (por exemplo - falta de ar, fadiga, tonturas, palpitações cardíacas), pressão arterial (PA), FC, entre outros. Através desta prova, para além da determinação do VO_2pico relativo, podemos também analisar a resposta da FC ao 1º minuto que nos indica como será a recuperação do doente após o esforço. Esta calcula-se através da diferença entre a FCpico e a FC após o 1º minuto de esforço (Hristopher et al., 1999a)

A correta avaliação do $\text{VO}_2\text{máx}$ deve obedecer a vários parâmetros, nomeadamente:

- O teste escolhido deve envolver pelo menos 50% da massa corporal total;
- Deve ser contínuo, ritmado e por um período prolongado;
- Os resultados não devem depender da motivação ou habilidade motora no ergómetro onde o teste está a decorrer;
- Quando se atingir uma intensidade muito elevada ou próxima da fadiga deve ser observado um platô do consumo de oxigénio (um período linear em que o VO_2 estagna) ou uma redução mesmo que o indivíduo consiga prolongar o esforço por mais algum tempo;
- As avaliações devem ser realizadas em condições standard de modo a reduzir o stress de vários fatores como por exemplo aumento da

temperatura ou da humidade a fim de facilitar as comparações intra e entre sujeitos;

Entre todos os critérios referidos, destaca-se a ocorrência de um platô durante a prova. Caso este platô não se observe, podemos estar perante um indivíduo com doença cardiovascular ou doença pulmonar (McArdle et al., 2014). No entanto, a literatura verificou que em metade dos sujeitos submetidos a testes diretos por espirometria, o VO_2 não estabilizava em níveis de intensidade mais elevados levando assim aos investigadores a adotar outra alternativa (Gibson et al., 1999). Passaram a utilizar também a Percepção Subjetiva de Esforço (PSE) uma vez que em indivíduos treinados, era possível obter um resultado mais preciso do momento em que se encontravam em esforço máximo (Santos, 2004). Ou seja, o maior valor do consumo de oxigénio que irá coincidir com o valor máximo referido através da PSE, será o $\text{VO}_{2\text{pico}}$ determinado (Robergs & Roberts, 1997; Santos, 2004). Outros critérios estabelecidos para comprovar o alcance do $\text{VO}_{2\text{máx}}$ é o quociente respiratório (> 1.15), a FC máxima atingida e a medição do lactato. Se logo após o esforço (período de recuperação) o lactato for superior a 8 mmol/l podemos afirmar que o indivíduo atingiu o seu esforço máximo (Maude & Foster, 1995; Santos, 2004).

O $\text{VO}_{2\text{Pico}}$ relativo é a relação entre o consumo pico de oxigénio ($\text{VO}_{2\text{pico}}$ absoluto) de um sujeito e o seu peso. Por norma, recorremos a este parâmetro quando não ocorre uma constante no VO_2 ou quando o desempenho é limitado por fatores como dores musculares, doenças crónicas ou problemas de saúde (Arena et al., 2007). Esta medida traduz a capacidade que o sistema cardiorrespiratório tem em fornecer O_2 ao músculo-esquelético para a ressíntese do ATP (Jones et al., 2009). No cancro do pulmão é utilizado para determinar complicações pós-cirúrgicas e quantificar o risco. Em populações com outras comorbidades, funciona como um indicador de mortalidade (Kavanagh et al., 2002; Onathan et al., 2002). Valores de $\text{VO}_{2\text{pico}}$ mais elevados estão associados a uma diminuição na mortalidade de 21% a 25% (Jones et al., 2010). Gitt et al. (2002) mostraram que um $\text{VO}_{2\text{pico}} < 14 \text{ mlO}_2/\text{kg}/\text{min}$ é um risco 3 vezes superior de morte em pacientes com IC. O aumento de $1,0 \text{ mlO}_2/\text{kg}/\text{min}$ no $\text{VO}_{2\text{pico}}$, está relacionado com uma redução de 10% de morte por eventos cardíacos (Jones

et al., 2010). Um estudo realizado com doentes de cancro da mama verificou que a média do VO_2pico para uma doente oncológica de 40 anos de idade era 19,7 $\text{mlO}_2/\text{kg}/\text{min}$ que corresponde ao VO_2pico de uma mulher saudável com 70 anos de idade (Jones et al., 2012). Apesar de apresentarem uma FEVE normal (maior ou igual a 50%), podemos verificar que a capacidade cardiorrespiratória é bastante afetada (Sweeney et al., 2006).

Relativamente à resposta da FC ao 1º minuto, também parece ser um forte preditor de mortalidade em indivíduos que apresentam doença arterial coronária (Hristopher et al., 1999b). Os doentes, após terminarem a prova de esforço, devem sentar-se numa cadeira e aguardar durante 4 minutos. Depois da FC ser registada, iniciamos o período de retorno à calma com uma caminhada de intensidade ligeira (2km/h – 0% de inclinação) (Ribeiro et al., 2012).

Podemos então concluir que, independentemente do tipo de tratamento, é importante realizar uma prova de esforço antes de iniciar qualquer atividade física nesta população (West et al., 2016).

2.5 Reabilitação Cardio-oncológica

A doença cardiovascular é das principais causas de morte em pacientes com cancro (Chow et al., 2011; Hooning et al., 2007). Esta complicação tem sido um grande desafio para os médicos especialistas pois, apesar dos tratamentos aumentarem a esperança média de vida dos pacientes, a curto e longo prazo, podem surgir reações adversas aos fármacos administrados (Lee et al., 2011; Coleman, 2014; Lancellotti et al., 2019). O aumento dos fatores de risco como é o caso do sedentarismo ou aumento de peso, também pode acarretar complicações para o desenvolvimento e agravamento de doenças cardiovasculares (Koelwyn et al., 2012). Posto isto, é importante definir estratégias de modo a reduzir ou atenuar estes fatores. Nesse sentido, a “American Cancer Society” (ACS) e a “American Heart Association” (AHA) implementaram o conceito de reabilitação cardio-oncológica (CORE) que se

traduz na identificação de doentes oncológicos com alto risco para desenvolver doença cardiovascular. Estes são acompanhados por uma equipa multidisciplinar com direito a frequentar sessões de exercício físico, acompanhamento nutricional de modo e controlar o peso, acompanhamento psicológico e cessação tabágica, entre outros, com a finalidade de diminuir ou atenuar eventos cardiovasculares (Gilchrist et al., 2019; Armenian et al., 2017). Esta especialidade surge uma vez que os pacientes que tiveram doença oncológica e foram tratados com agentes cardiotóxicos, podem representar um novo grupo de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. (Lee et al., 2011; Coleman, 2014; Lancellotti et al., 2019). A maior parte das diretrizes apresentadas para estes doentes, reforçam a necessidade de identificar quais os pacientes com mais probabilidade de desenvolver doença cardiovascular no início dos tratamentos, no final e nos anos seguintes (Brahmer et al., 2018; Curigliano et al., 2020; Haanen et al., 2017). Consoante as terapias e doses administradas, existem diferenças na classificação de doentes de alto risco e nas estratégias aplicadas. Apesar destas, as categorizações englobam os doentes submetidos a antraciclinas com altas doses, nomeadamente doxorubicina e epirubicina, antraciclinas de doses mais baixas combinadas com um fator de risco (idade superior a 60 anos, tabagismo, hipertensão, obesidade, doença cardíaca prévia, entre outras) e radioterapia de alta dose localizada na zona do coração (Alexandre et al., 2020). Durante imenso tempo aceitou-se que apenas a avaliação da FEVE em doentes oncológicos seria uma boa opção para determinar anomalias, mas hoje em dia, verificou-se que esta avaliação não é suficiente e que deve ser feita uma mais abrangente de modo a obter resultados precisos. Surgiu então a avaliação cardio-oncológica que consiste numa estratégia abrangente e padronizada, a nível cardiovascular, executada por um cardiologista. Inclui uma consulta médica com medição da PA, um eletrocardiograma (ECG), um ecocardiograma transtorácico com medição da FEVE e deformação longitudinal global. Também é feita uma avaliação do perfil lipídico e do perfil glicolítico sendo que estes podem ser modificados através da medicação. Por isso, é necessário que seja feita uma monitorização ao longo do tratamento, ter em atenção os fatores de risco e doenças cardiovasculares modificáveis, e incentivar os doentes à prática de exercício físico regular e hábitos alimentares saudáveis (Alexandre et al., 2020). Estas avaliações são

feitas antes do início dos tratamentos de modo a determinar o risco basal de cardiotoxicidade exceto a medição dos perfis lipídicos e glicolíticos que serão medidos não só numa fase inicial, mas também ao longo dos tratamentos (Alexandre et al., 2020).

As antraciclinas são o tratamento mais antigo que se relaciona com doenças cardiovasculares, nomeadamente, disfunção sistólica ventricular esquerda (DSVE) e IC (Belham et al., 2007; Raber & Asnani, 2019). É importante fazer uma avaliação das doenças cardiovasculares e fatores de risco associados antes, durante e após a administração de antraciclinas. Isto permite a deteção de sinais precoces de doença cardíaca e adoção de estratégias cardioprotetoras de modo a prevenir o aparecimento das doenças referidas anteriormente (Alexandre et al., 2020).

2.6 Importância do exercício físico na reabilitação cardio-oncológica

Segundo a literatura existente, as intervenções adotadas para o tratamento de cancro podem resultar numa diminuição da drástica da aptidão física e cardiovascular, aumentar a fadiga generalizada, aumentar a intolerância aos tratamentos e, por consequência, agravar o seu estado clínico (Chlebowski et al., 2002; Speed-Andrews & Courneya, 2009; Velthuis et al., 2010). É, portanto, essencial que, logo após o diagnóstico da doença, os fatores de risco cardiovasculares sejam controlados. Os doentes devem adotar um estilo de vida saudável começando por evitar a ingestão de gorduras saturadas, álcool e tabaco, apresentar um índice de massa corporal (IMC) com valores normais (aproximadamente 25 Kg/m²) e introduzir o exercício físico na sua rotina. Estudos mostram que a prática de exercício físico, quer seja de alta ou baixa intensidade, durante a administração dos tratamentos, é seguro e viável pois aumenta as reservas cardiovasculares e ajuda a reduzir os efeitos cardiotóxicos dos tratamentos (Courneya et al., 2009; Cruz et al., 2016; L. W. Jones & Alfano, 2013).

A implementação do exercício físico no dia a dia destes doentes aumentará a sua aptidão física e, por consequência, os efeitos adversos aliados aos tratamentos serão atenuados, há uma melhoria na qualidade de vida e uma redução do aparecimento de novos tumores (Bonn et al., 2015; Schmid & Leitzmann, 2014). Está evidenciado que as pessoas que são fisicamente ativas e mantêm um estilo de vida saudável têm menor probabilidade de reincidência da doença (40%) e menor probabilidade de morte por cancro (27%) (Tu et al., 2018). O exercício físico ajuda a atenuar alguns efeitos adversos associados à quimioterapia, nomeadamente, a fadiga, a toxicidade cardíaca e a disfunção pulmonar (Schmielau et al., 2017). São vários os mecanismos fisiológicos que explicam os benefícios do treino na vida destes doentes. Um comportamento sedentário aliado à administração dos tratamentos vai fazer com que haja um aumento da insulina e glucose no organismo, aumente a inflamação e disfunção imune e, por consequência, aumente o tamanho do tumor e agrave o estado clínico do paciente (Kunisada et al., 2000). Uma intervenção de exercício físico promove o aumento da mobilização dos glóbulos brancos e da proliferação e volume dos cardiomiócitos. Este aumento vai se traduzir numa maior resistência à dilatação do coração, aumento da expressão das enzimas antioxidantes, aceleração do processo de reparação celular e aumento da função das vias metabólicas (produção de óxido nítrico e interleucina-6, proteção contra a isquemia e limita o crescimento do tumor) (Kirkham et al., 2017, 2018).

A literatura mostra que 150 minutos de atividade física semanal está associada a uma redução de 24% a 28% do número de mortes em pacientes com cancro da mama e do colon em comparação com doentes sedentários (Schmid & Leitzmann, 2014). Os principais objetivos do exercício físico na vida destes doentes são manter uma boa condição física e social, otimizar as capacidades e proporcionar um tratamento individualizado, reduzir efeitos adversos dos tratamentos como fadiga e náuseas e manter ou atingir um peso ideal ao seu corpo (Campbell et al., 2019a). Caso estejam em fase de tratamento, o profissional de exercício deve adotar algumas medidas, tais como: entrar sempre em contacto com oncologista antes de iniciar qualquer tipo de atividade, evitar desportos de combate, evitar treinos de alta intensidade caso os níveis de eritrócitos estejam abaixo de 0,8 g/dl, os níveis de leucócitos estejam

abaixo de $0,5 \times 10^9/l$ e os níveis de plaquetas estejam abaixo de $50 \times 10^9/l$ e ter atenção aos indivíduos que têm tendência para desenvolver metástases ósseas (Banerjee et al., 2018). Relativamente às contra-indicações relativas ao exercício físico destacam-se concentrações de hemoglobina inferiores a 80 g/l, glóbulos brancos inferiores a $2,0 \times 10^9/l$ (neutropenia), febre, pressão sistólica superior a 200 mmHg ou pressão arterial diastólica superior a 110 mmHg após duas medições, frequência cardíaca de repouso acima de 120 bpm após duas medições (Mina et al., 2018).

West et al., 2016 realizou um estudo envolvendo 138 participantes com diferentes tipos de cancro. Dividiu-se em dois grupos: grupo de caminhada domiciliar e o grupo de cuidados habituais. Foi notório que o grupo de caminhada domiciliar apresentou melhor função física, menor fadiga e menor dores do que aqueles que incluíam o grupo de cuidados habituais (Griffith et al., 2009). Segundo os autores (van Waart et al., 2015), um treino aeróbio de 30 minutos combinado com um treino de força de 20 minutos traz mais benefícios do que três treinos aeróbios de 30 minutos em casa, embora ambos consigam diminuir os efeitos adversos aleados à quimioterapia bem como um retorno mais rápido ao trabalho comparado com os indivíduos sedentários. O treino também demonstrou efeitos positivos após o tratamento de radioterapia melhorando a qualidade de vida e atenuando a fadiga (Irwin et al., 2015). Em pacientes com cancro da próstata foi notória uma redução dos efeitos adversos nomeadamente na função física, função sexual, fadiga e diminuição dos índices de depressão com programas de treino direcionados para melhorar a aptidão física e cardiorrespiratória a intensidades moderadas a vigorosa, duas vezes por semana (Cormie et al., 2015). No cancro da mama triplo negativo, o exercício é fundamental mesmo quando os tratamentos não resultam, uma vez que ajuda a diminuir a taxa de crescimento do tumor. A prática de exercício regular nos primeiros seis meses após o diagnóstico de cancro neste tipo de população irá diminuir o risco de mortalidade total e mortalidade devido a uma recidiva da doença em comparação com mulheres sedentárias (Agostini et al., 2018).

Em relação ao tratamento de quimioterapia com doxorubicina-ciclifosfamida, se este for combinado com três sessões de exercício físico

semanais pode levar a um atraso no crescimento do tumor (Speck et al., 2010) . Além de aumentar o consumo máximo de oxigénio e melhorar a função endotelial, também aumenta a perfusão tumoral. Este aumento irá fazer com que a quimioterapia atue de forma mais eficaz nas células neoplásicas retardando assim o aumento do tumor (L. W. Jones et al., 2013). Em 2006, após uma investigação com ratos de laboratório treinados, verificou-se que o exercício físico crónico antes do tratamento com doxorubicina atenua a diminuição da função sistólica do ventrículo esquerdo (Chicco et al., 2006). Embora ainda seja necessário mais evidencia científica para suportar esta afirmação, acredita-se que seja igualmente benéfico em humanos (de Paleville et al., 2007). Atualmente, sabe-se que as diretrizes existentes apoiam a prática de exercício físico logo após o diagnóstico e durante o tratamento (Jefford et al., 2013; Schmitz et al., 2010). No entanto, é sugerido que se faça uma avaliação personalizada tendo em conta os sintomas ou a presença de cardiotoxicidade de modo a ajustar os programas de treino. Em pacientes submetidos a radioterapia, os cuidados são outros. Estes devem evitar os exercícios dentro de água e logo após uma sessão de radioterapia pois pode levar a alterações a nível cardíaco (Correa et al., 2007). Verificou-se também que, por exemplo, para pacientes com cancro da mama, apenas uma sessão de treino combinado (aeróbio + resistido) resultou numa melhoria significativa da aptidão cardiorrespiratória, melhoria da qualidade de vida e diminuição da fadiga (Feinberg et al., 2017).

2.7 Recomendações para a prática de exercício físico

Segundo várias entidades, nomeadamente a ACSM, AHA e ASCO, as recomendações para a prática de exercício físico são as seguintes:

Tabela 1 – Diretrizes da ACSM para a prática de exercício físico em doentes oncológicos

	Treino Aeróbio Dose	Treino Resistido Dose	Treino Combinado (Aeróbio + Resistido) Dose
Fadiga	3x /semana 30 minutos por sessão Intensidade moderada	2x /semana 2 séries / 12 - 15 reps Intensidade moderada Grandes grupos musculares	3x /semana – intensidade moderada (aeróbio) 30 minutos por sessão + 2x/semana (Resistido) – intensidade moderada 2 séries / 12 – 15 reps Grandes grupos musculares
Qualidade de vida relacionada com a saúde	2 - 3x /semana 30 - 60 minutos por sessão Intensidade moderada a vigorosa	2x /semana 2 séries / 8 - 15 reps Intensidade moderada a vigorosa Grandes grupos musculares	2 - 3x /semana – intensidade moderada (aeróbio) 20 - 30 minutos por sessão + 2x/semana (Resistido) – intensidade moderada a vigorosa 2 séries / 8 – 15 reps Grandes grupos musculares
Função Física	3x /semana 30 - 60 minutos por sessão Intensidade moderada a vigorosa	2 - 3x /semana 2 séries / 8 - 12 reps Intensidade moderada a vigorosa Grandes grupos musculares	3x /semana – intensidade moderada a vigorosa (aeróbio) 20 - 40 minutos por sessão + 2 - 3x/semana (Resistido) – intensidade moderada a vigorosa 2 séries / 8 – 12 reps Grandes grupos musculares
Ansiedade	3x /semana 30 - 60 minutos por sessão Intensidade moderada a vigorosa	Evidência Insuficiente	2 - 3x /semana – intensidade moderada a vigorosa (aeróbio) 20 - 40 minutos por sessão + 2x/semana (Resistido) – intensidade moderada a vigorosa 2 séries / 8 – 12 reps Grandes grupos musculares
Depressão	3x /semana 30 - 60 minutos por sessão Intensidade moderada a vigorosa	Evidência Insuficiente	2 - 3x /semana – intensidade moderada a vigorosa (aeróbio) 20 - 40 minutos por sessão + 2x/semana (Resistido) – intensidade moderada a vigorosa 2 séries / 8 – 12 reps Grandes grupos musculares
Linfedema	Evidência Insuficiente	2 – 3x / semana com exercícios progressivos e supervisionados. O recrutamento de grandes grupos musculares não agrava o linfedema	Evidência Insuficiente

As recomendações propostas pela AHA e ASCO são as seguintes (D'ascenzi et al., 2021):

Tabela 2 – Diretrizes da AHA E ASCO para a prática de exercício físico em doentes oncológicos

Treino Aeróbio	Treino Resistido	Flexibilidade
• Intensidade moderada - 50% a 70% $\text{VO}_{2\text{pico}}$ com duração de 150 a 300 minutos • Intensidade vigorosa - 60% a 80% do $\text{VO}_{2\text{pico}}$ com duração de 75 a 150 minutos	• 2 vezes por semana • 50% a 70% de 1RM	• 2 vezes por semana • 10 a 20 segundos

Concluimos então que, o exercício físico para além de ajudar na diminuição dos efeitos secundários durante os tratamentos e numa fase posterior da doença, também funciona como mecanismo de prevenção da mesma tornando-se assim cada vez mais crucial a sua implementação no dia a dia de todos os indivíduos (Idorn & thor Straten, 2017).

3. Metodologia

3.1 Desenho de estudo e participantes

Este estudo foi realizado no âmbito do projeto “CORE” e caracteriza-se como um estudo randomizado controlado realizado num único centro. Os participantes foram recrutados no Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/ Espinho nos serviços de oncologia médica e de hematologia. Após a avaliação inicial, um total de 48 utentes foi alocado aleatoriamente em dois grupos distintos, i.e., num grupo de reabilitação cardio-oncológica (n=24) ou num grupo de intervenção comunitária (n=24). A randomização foi feita com base na permuta entre blocos (estratificação para o sexo e idade) num rácio de 1:1. De acordo com os critérios de elegibilidade, apenas foram incluídos indivíduos sobreviventes de cancro, com idade superior a 18 anos, submetidos a tratamentos primários com o intuito curativo com o respetivo término há, pelo menos, 2 meses. Para além deste critério, também foram incluídos indivíduos cuja fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) fosse menor do que 50% ou com doença arterial coronária ou doença valvular conhecida ou que tivessem sido tratados com uma das seguintes combinações de fármacos:

- Antraciclina de dose alta (doxorrubicina ≥ 250 mg / m²) ou Radioterapia de alta dose (parede torácica - RT $\geq$ 30Gy);
- Dose baixa de antraciclina ou anti-HER2 isolado + fatores de risco cardiovasculares e / ou idade superior a 60 anos;
- Antraciclina de baixa dose seguida de anti-HER2 e / ou antecedentes médicos: histórico de doença cardiovascular, doença valvular moderada e fração de ejeção inferior a 50%;

Como critérios de exclusão foram definidos:

- Participação num projeto anterior de reabilitação cardíaca;

- Contraindicações para a prática de exercício físico (Distúrbios musculoesqueléticos ou neurológicos, deficiência cognitiva, arritmias ventriculares complexas, isquemia, arritmias detetadas na prova de esforço inicial, endocardite aguda, miocardite ativa, tromboembolismo ventricular agudo, angina de peito instável e insuficiência cardíaca descompensada;
- Cancro ativo;
- Incapacidade para cumprir o cronograma proposto;

Todos os participantes foram sujeitos a dois momentos de avaliação, inicialmente (M0) e após 8 semanas de intervenção (M1). Aos participantes que concordaram em participar foi-lhes solicitado que assinassem um consentimento informado por escrito. Todos os procedimentos foram conduzidos de acordo com a Declaração de Helsínquia e o estudo está registado no ClinicalTrials.gov (NCT05132998).

3.2 Métodos e instrumentos

3.2.1 Aptidão cardiorrespiratória

A determinação da aptidão cardiorrespiratória foi identificada através de uma prova de esforço cardiorrespiratória com medição direta do VO_{2max} ou VO_{2pico} relativo (Myers et al., 2009) através da análise e registo das trocas de gases respiratórios. Esta realizou-se num tapete rolante, recorrendo a uma versão modificada do protocolo de Bruce (Bruce & McDonough, 1969). Para além desta medição, determinou-se o limiar ventilatório (limiar anaeróbio), a resposta da FC ao 1º minuto (diferença entre a FC pico e a FC após o 1º minuto) e a duração da prova de esforço.

3.2.2 Força isométrica de preensão manual

A avaliação da força muscular dos membros superiores foi feita através de um dinamómetro hidráulico de mão (SH5001; Saehan, Gyeongsangnam-do, Coreia do Sul). A medição foi realizada com o participante sentado numa cadeira com o encosto reto, com o cotovelo fletido num ângulo de 90 graus e com os pés assentes no chão. Os ensaios foram realizados de forma bilateral alternada, totalizando seis tentativas, sendo considerado o melhor resultado para cada um dos lados (Cronin et al., 2017).

3.2.3 Força e funcionalidade muscular dos membros inferiores

Para avaliar a funcionalidade dos membros inferiores foi utilizado o protocolo do teste de sentar e levantar de uma cadeira durante 1 minuto. O resultado deste teste é dado pelo maior número de repetições executadas durante 60 segundos, garantindo os seguintes aspetos técnicos: 1) os pés afastados à largura dos ombros e assentes no solo durante as duas fases do movimento, 2) as mãos cruzadas e encostadas ao peito de modo a não auxiliar o movimento (Ritchie et al., 2005). Para iniciar a prova, o indivíduo tinha de estar totalmente encostado á cadeira sendo que, após o início do teste, deveria apenas tocar com o glúteo na cadeira (Crook et al., 2017a).

3.2.4 Programa de Exercício Físico

As sessões de exercício em contexto comunitário (grupo Comunitário) ocorreram durante 8 semanas (2 vezes por semana), lecionadas por um fisiologista do exercício e dividiram-se em 4 partes: aquecimento, treino aeróbio, treino de força e retorno à calma.

Cada sessão de treino contou com exercícios aeróbios realizados a uma intensidade moderada a vigorosa tendo por base a PSE (Escala de Borg entre 12 e 16) e as diretrizes para os sobreviventes de cancro (Campbell et al., 2019b; Scott et al., 2018). No treino de força foram privilegiados exercícios que envolvessem grandes grupos musculares executados com pesos livres. A intensidade estipulada variava entre 40% a 60% de 1RM (1 repetição máxima), 3 séries de 5 exercícios com 10 a 15 repetições, alternando sempre entre membros inferiores e membros superiores. Além do acompanhamento das sessões de exercício físico em contexto comunitário, sempre que necessário, estes doentes dispuseram de acompanhamento nutricional, psicológico consoante necessidade identificada pelo seu médico assistente (oncologista/hematologista), cumprindo o seguimento habitual.

As sessões de exercício em contexto de reabilitação cardíaca (grupo CORE) realizaram-se nas instalações do Centro de Reabilitação do Norte (CRN), com a duração de 8 semanas consecutivas (2 vezes por semana), supervisionadas por um fisiatra e conduzidas por um fisioterapeuta. Antes de cada sessão de treino era realizada por um enfermeiro uma breve avaliação do estado clínico do participante. Nessa avaliação foi aferida a FC em repouso, a PA e, no caso dos indivíduos diabéticos, a glicemia capilar.

As sessões de exercício dividiram-se em 4 partes: aquecimento, treino de força, treino aeróbio e retorno à calma, com a inclusão de alongamentos estáticos. Relativamente à intensidade dos exercícios aeróbios, segundo as diretrizes da Associação Americana de Reabilitação Cardiovascular e Pulmonar (American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation (AACVPR), 2020; Mezzani et al., 2013), estimou-se 40% a 80% da frequência cardíaca de reserva tendo por base uma PSE entre 12 e 16 na Escala de Borg. Relativamente ao treino de força, estimou-se 40% a 60% de 1 RM com 10 a 15 repetições aumentando a carga em 5% gradualmente. Foi dado privilégio a exercícios que envolvessem grandes grupos musculares, com amplitudes completas e com a utilização de pesos livres. A abordagem deste grupo foi efetuada por uma equipa multidisciplinar, contemplando: consulta inicial com um fisiatra especializado em reabilitação cardíaca; consultoria por cardiologia na decisão da intensidade de treino consoante a estratificação do risco cardíaco; consulta de nutrição para

controlar e modificar possíveis fatores de risco; consulta de psicologia; sessões educativas de grupo.

3.3 Análise estatística

Para avaliar se existiam diferenças estatisticamente significativas à *baseline* entre a média dos grupos (CORE vs Comunidade) para as variáveis VO₂pico relativo, resposta da FC ao 1º minuto, duração da prova de esforço cardiorrespiratória, força de *handgrip* dominante e não dominante e sit to stand utilizou-se o Teste *t* -Student para amostras independentes.

A avaliação da eficácia do tipo de treino (CORE vs Comunidade) foi avaliada com uma ANOVA de medições repetidas mista. Para avaliar se o treino promoveu alterações do início da intervenção para o final, recorreu-se ao Teste *t* -Student para amostras emparelhadas. O pressuposto destes testes estatísticos – a normalidade das distribuições - foi avaliada com o teste de Shapiro Wilk.

Todos os valores são apresentados como média $\pm$ desvio padrão. A significância estatística de todos os testes foi estabelecida para um valor *p* de teste igual ou inferior a 0.05.

Todas as análises foram efetuadas com o software IBM SPSS Statistics, v.27 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA).

4. Resultados

Na análise para elegibilidade foram incluídos 81 participantes. Desses indivíduos foram excluídos 28, dos quais 2 por motivos clínicos, 2 por dificuldade no transporte, 4 por falta de motivação e 20 por motivos profissionais. Passaram então 53 doentes para a avaliação inicial, mas apenas 50 foram randomizados uma vez que 3 não cumpriam os requisitos dos critérios de inclusão. Após a avaliação inicial, os doentes foram randomizados em dois grupos: 25 no grupo CORE e 25 no grupo comunitário. No grupo CORE 1 doente foi considerado como perda de seguimento por motivos clínicos e no grupo comunitário também houve uma perda de seguimento de 1 doente por motivos profissionais. Para a análise final foram incluídos 24 doentes no grupo CORE e 24 no grupo comunitário (ver fig.1).

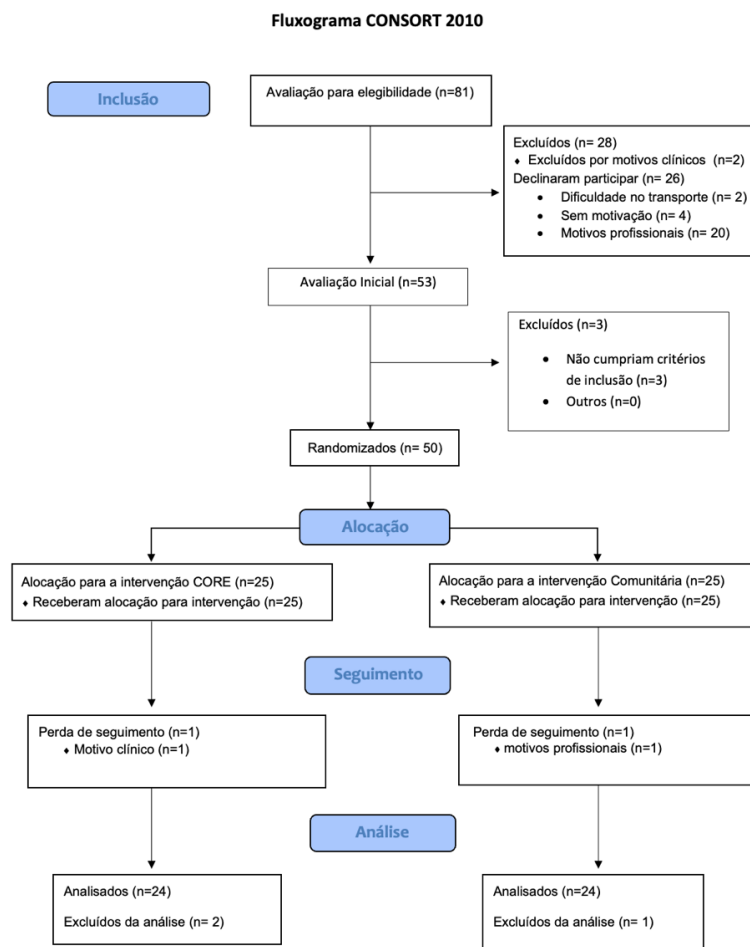


Fig.1 – Fluxograma CONSORT de acordo com as guidelines de 2010

As características dos participantes *baseline* podem ser consultadas na tabela 3. A amostra apresentada é caracterizada por indivíduos adultos do sexo feminino e masculino, com média de idades de $53,42 \pm 2,38$ anos no grupo comunitário e $53,96 \pm 2,67$ anos no grupo CORE. Os tipos de cancro mais frequentes foram o cancro da mama e o linfoma e a maioria dos doentes foram submetidos a cirurgia (20 no grupo comunitário e 17 no grupo CORE), radioterapia (18 em ambos os grupos) e quimioterapia com antraciclinas (17 no grupo comunitário e 18 no grupo CORE). Embora apresentem um risco aumentado para o desenvolvimento de doença cardiovascular devido aos tratamentos administrados, não apresentam doença cardiovascular prévia. As comorbidades mais reportadas foram hipertensão (9 no grupo comunitário e 8 no grupo CORE) e dislipidemia (13 no grupo comunitário e 11 no grupo CORE).

Tabela 3 – Características dos participantes *baseline*

	CORE (n=24)	Comunidade (n=24)
Idade (anos); média $\pm$ DP	53.96 $\pm$ 2.67	53.42 $\pm$ 2.38
Género		
Homem; n (%)	5 (20.8%)	3 (12.5%)
Mulher; n (%)	19 (79.2%)	21 (87.5%)
Tipo de Cancro		
Mama; n (%)	15 (62.5%)	20 (83.3%)
Linfoma; n (%)	6 (25%)	3 (12.5%)
Outros; n (%)	3 (12.6%)	1 (4.2%)
Tratamento		
Cirurgia; n (%)	17 (70.8%)	20 (83.3%)
Hormonoterapia; n (%)	14 (58.3%)	15 (66.5%)
Radioterapia; n (%)	18 (75%)	17 (70.8%)
Quimioterapia; n (%)	22 (91.7%)	22 (91.7%)
Antraciclinas; n (%)	21 (87.5%)	21 (87.5%)
Trastuzumab; n (%)	3 (12.5%)	1 (4.2%)
Pertuzumab; n (%)	22 (91.7%)	23 (95.8%)
TDM1; n (%)	0 (0%)	0 (0%)
Doença Cardiovascular		
Enfarte Agudo do Miocárdio; n (%)	1 (4.2%)	2 (8.3%)
Angina; n (%)	1 (4.2%)	0 (0%)
Insuficiência Cardíaca; n (%)	2 (8.3%)	1 (4.2%)
Fibrilhação Auricular; n (%)	0 (0%)	0 (0%)
Comorbidades		
Diabetes; n (%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)
Hipertensão; n (%)	8 (33.3%)	9 (37.5%)
Dislipidemia; n (%)	11 (45.8%)	13 (54.2%)

Os dados estão apresentados pela média $\pm$ desvio padrão e pela mediana e intervalo interquartil.

Legenda: DP, desvio padrão; TDM1, Trastuzumab Emtansina;

Tabela 4 – Dados para VO₂pico relativo, duração da prova de esforço, resposta da FC ao 1º minuto, força de *handgrip* dominante, força de *handgrip* não dominante e no teste de sentar e levantar à *baseline* e no pós-intervenção

Variável	Grupo Comunidade (n = 24)					Grupo CORE (n = 24)					Interação	
	Baseline	Pós-Intervenção	Delta	Tamanho do Efeito	Valor de <i>p</i>	Baseline	Pós-Intervenção	Delta	Tamanho do Efeito	Valor de <i>p</i>	Delta	Valor de <i>p</i>
VO ₂ Pico Relativo (ml/kg/min)	23.44 ± 5.69	23.96 ± 5.77	0.52	0.21	0.318	23.80 ± 6.59	25.16 ± 6.28	1.36	0.56	0.011	0.84	0.243
Duração PECR (segundos)	575.88 ± 191.85	611.04 ± 163.62	35.16	0.45	0.037	585.71 ± 134.48	673.73 ± 129.52	88.02	1.42	0.000	52.86	0.013
Resposta FC 1º Minuto (bpm)	24.35 ± 9.67	24.87 ± 9.33	0.52	0.07	0.739	25.42 ± 9.50	28.21 ± 9.74	2.79	0.27	0.199	2.27	0.394
Força de Handgrip Dominante (kg)	32.46 ± 8.02	33.79 ± 6.16	1.33	0.38	0.074	34.29 ± 7.68	37.08 ± 7.45	2.79	1.05	0.000	1.46	0.110
Força de Handgrip Não Dominante (kg)	31.63 ± 7.26	32.83 ± 7.30	1.20	0.50	0.022	31.39 ± 6.93	33.39 ± 7.35	2.00	0.78	0.001	0.80	0.281
Sentar e Levantar (reps)	32.00 ± 10.81	33.35 ± 11.43	1.35	0.36	0.100	31.88 ± 9.87	42.42 ± 12.33	10.54	1.13	0.000	9.19	0.000

Os dados estão apresentados como média ± desvio padrão.

Legenda: VO₂pico, consumo pico de oxigénio; PECR, prova de esforço cardiorrespiratória; FC, frequência cardíaca;

Nas variáveis VO₂pico relativo, duração da prova de esforço, resposta da FC ao 1º minuto, força de *handgrip* dominante, força de *handgrip* não dominante e no teste de sentar e levantar, não se observaram diferenças estatisticamente significativas à *baseline* entre os valores médios do grupo CORE vs Comunidade ($p > 0.05$).

Os dados mostraram ainda que para as variáveis VO₂pico relativo, resposta da FC ao 1º minuto, força de *handgrip* dominante e força de *handgrip* não dominante ($p > 0.05$) não houve uma interação entre o grupo em que estão inseridos e o tempo. Por outro lado, verificou-se uma interação significativa na duração da prova de esforço ($p = 0.013$) e no sit to stand ($p = 0.000$).

No grupo Comunidade observou-se uma melhoria significativa na duração da prova de esforço ($p = 0.037$) e na força de *handgrip* não dominante ($p = 0.022$) do início para o final da intervenção. No entanto, não foram detetadas diferenças significativas do início para o final da intervenção nas variáveis VO₂pico relativo, resposta da FC ao 1º minuto, força de *handgrip* dominante e no teste de sentar e levantar ($p > 0.05$). No grupo CORE observou-se um aumento significativo em

todas as variáveis desde o início até ao final da intervenção, exceto na resposta da FC ao 1º minuto ($p = 0,199$).

5. Discussão

A presente investigação teve como objetivo comparar uma intervenção de exercício físico em contexto de reabilitação cardíaca (CORE) vs uma intervenção de exercício físico em contexto comunitário, tendo por base as diretrizes de uma reabilitação cardio-oncológica, em indivíduos com historial de doença oncológica que foram submetidos a tratamentos que provocam toxicidade cardíaca. O nosso estudo demonstrou que uma intervenção de exercício físico de 8 semanas, quer seja no grupo CORE, quer seja no grupo Comunitário, de um modo geral, teve melhorias significativas na saúde cardiovascular. No grupo Comunitário verificou-se uma melhoria relativamente à tolerância do esforço (duração da prova de esforço) e à força de preensão manual não dominante (força de *handgrip* não dominante). No grupo CORE verificou-se uma melhoria em todas as variáveis exceto na resposta da FC ao 1º minuto. Este estudo demonstrou que uma intervenção de exercício físico enquadrada na reabilitação cardíaca (reabilitação cardio-oncológica) teve um efeito mais positivo na aptidão física do que o exercício realizado em contexto comunitário em doentes oncológicos que foram submetidos a tratamentos que provocam toxicidade cardíaca.

Davis et al. (2019) realizou um estudo com 27 pacientes com cancro da mama durante os tratamentos com antraciclinas. Dividiu em dois grupos: grupo de cuidados habituais e grupo de exercício físico. Estas doentes treinaram durante 4 meses, 3 vezes por semana (1 treino realizado em casa e 2 supervisionados) com duração de 60 minutos cada sessão de exercício. Com a implementação do exercício físico durante os tratamentos verificou-se uma melhoria no VO_{2max} (Curigliano et al., 2012; Plana et al., 2014). MacVicar et al. (1989) também desenvolveu um estudo com doentes de cancro da mama durante os tratamentos de quimioterapia. Nesta investigação foi avaliado o VO_{2pico} relativo e contou com 45 participantes. Dividiu-se em dois grupos: grupo de exercício supervisionado e o grupo de pessoas não treinadas. Verificou-se que, ao fim de 10 semanas de treino intervalado a uma intensidade de 60% a 85% da frequência cardíaca de reserva, houve uma melhoria no VO_{2pico} relativo destes indivíduos. Para além dos estudos mencionados anteriormente, um estudo realizado com mulheres de cancro da mama na pós-menopausa (174

doentes), após a terapia adjuvante primária, foi dividido em 3 grupos: grupo de exercício linear, grupo de exercício não linear e o grupo de controlo. As pacientes que integravam os grupos de exercício caminharam num tapete rolante durante 61 sessões. Estas sessões realizaram-se 3 a 4 vezes por semana durante 16 semanas. A intensidade do treino dependia da FC, PA e da taxa de percepção subjetiva de esforço. No final do programa, verificou-se um aumento no VO_2 pico nos grupos que praticavam exercício físico em comparação com o grupo de controlo. Os melhores resultados do VO_2 pico aconteceram em indivíduos mais jovens e que não foram tratados com antraciclinas (Scott et al., 2020). Segundo a nossa investigação, apesar de ser em momentos diferentes da doença, podemos verificar que ambas as intervenções promovem melhorias na tolerância ao esforço, mas apenas o exercício físico realizado no contexto da reabilitação cardíaca teve um efeito positivo na melhoria da função cardiorrespiratória funcionando como um mecanismo cardioprotetor. Apenas com 2 sessões de exercício físico por semana, num período de 8 semanas de treino a uma intensidade moderada a vigorosa, a reabilitação cardio-oncológica mostrou melhorias no VO_2 pico relativo.

Ribeiro et al. (2012) estudou a resposta da FC após o primeiro minuto de exercício em indivíduos que sofreram um enfarte agudo do miocárdio. A investigação contou com 38 doentes (20 no grupo de exercício e 18 no grupo de controlo) cujo plano de treino era realizado 3 vezes por semana durante 8 semanas, sendo que 10 minutos eram destinados ao aquecimento, 35 minutos ao treino aeróbio e os restantes 10 minutos ao retorno à calma. Estes indivíduos trabalhavam entre 65% a 75% da FC máxima. Após o término das 8 semanas de treino, concluíram que os indivíduos do grupo de exercício apresentavam um aumento significativo na recuperação da frequência cardíaca, ou seja, tinham uma recuperação mais rápida em comparação com o grupo de controlo. Tiukinhoy et al. (2003) estudou a mesma variável, mas em população com doença arterial coronária. Esta investigação dividiu-se em dois grupos: grupo de controlo (35 doentes) que não realizou exercício físico e grupo de exercício (34 doentes). O programa de treino incluiu exercícios direcionados para a reabilitação cardíaca durante 12 semanas após um evento cardíaco. No final das sessões de exercício, concluíram que o treino direcionado para a reabilitação

cardíaca seria o mais indicado para este tipo de população uma vez que houve melhorias significativas na recuperação da FC no grupo de exercício. O mesmo não se verificou no grupo de controlo. A medição desta variável pode ser vantajosa para estratificar o risco dos pacientes depois de terminarem o programa de treino. Comparativamente com o nosso estudo, podemos verificar que não houve melhorias estatisticamente significativas após a conclusão das sessões de treino em ambos os grupos (grupo CORE e grupo comunitário). Esta diferença entre a nossa investigação e os estudos apresentados anteriormente pode ser devido à estruturação dos planos de treino visto que Ribeiro et al. (2012) incluíram apenas o treino aeróbio nas sessões de exercício e na nossa investigação optamos por treino combinado (treino aeróbio + treino resistido); Outro fator explicativo poderá estar relacionado com a duração do programa de treino uma vez que no estudo de Tiukinhoy et al. (2003) os participantes realizaram 12 semanas de exercício.

Um estudo realizado por Zhuang et al. (2020) em sobreviventes de cancro estudou relação da força de *handgrip* com a mortalidade. Contou com pacientes internados e a atividade física foi classificada do seguinte modo: baixa (acamados), moderada (atividade limitada) e normal (atividade ilimitada). A medição foi feita com um dinamómetro, com o indivíduo estava sentado e o braço a 90° numa posição neutra. Os valores de referência relacionados com sobrevivência global calculados neste estudo foram < 16,1kg para as mulheres e < 22kg para os homens. Menos de metade dos indivíduos foram classificados com baixa força no teste de preensão manual. Esta classificação ocorreu em indivíduos que foram submetidos a intervenções cirúrgicas, apresentam historial de tabagismo, consumo de álcool, a presença de comorbidades, entre outros. Foi também evidenciado que pacientes com cancro gástrico, colorretal, colo do útero e ovários, tinham maior probabilidade de apresentar uma baixa força no teste de preensão manual. Concluíram então que, uma baixa força de preensão manual está associada a um risco aumentado para a morte por cancro da mama para as mulheres e cancro colorretal e do pulmão para os homens. Tendo em conta os valores de referência calculados neste estudo, os nossos pacientes (tanto num grupo como no outro) apresentam-se fora de risco de mortalidade. Comparativamente com os resultados obtidos no nosso estudo, podemos

verificar que, mais uma vez, se confirmou uma melhoria significativa nos valores de força de *handgrip* dominante e força de *handgrip* não dominante no grupo de reabilitação cardíaca. No grupo comunitário apenas houve melhoria na força de *handgrip* não dominante. No nosso estudo também se verificou uma melhoria significativa na força nos membros superiores apenas no grupo que seguia o programa de reabilitação cardíaca (grupo CORE). Estas diferenças podem ser explicadas através do modelo do treino de força sendo que os pacientes que integravam o grupo de reabilitação cardíaca, para além do treino de força com pesos livres, também tinham acesso a máquinas de musculação, ao contrário do grupo comunitário que realizaram o treino de força apenas com recurso a pesos livres.

Nos doentes oncológicos é muito frequente apresentarem um mau prognóstico de saúde. É notória uma diminuição acentuada na aptidão física e cardiovascular, um aumento da fadiga generalizada e da intolerância aos tratamentos (Chlebowski et al., 2002; Speed-Andrews & Courneya, 2009; Velthuis et al., 2010). Com a implementação do exercício físico no dia a dia desta população, fará com que haja uma melhoria na aptidão física, na qualidade de vida, na tolerância aos tratamentos e uma redução do aparecimento de novos tumores (Bonn et al., 2015; Schmid & Leitzmann, 2014). Os indivíduos que adotam um comportamento sedentário em conjunto com a administração dos tratamentos com efeitos cardiotóxicos, sofrem um aumento dos níveis de insulina e glucose no organismo, um aumento da inflamação e disfunção imune e, por consequência, um aumento no tamanho do tumor e agravamento do seu estado clínico (Kunisada et al., 2000). A prática de exercício físico regular aleada à implementação de hábitos de vida saudáveis, irá contrariar estes mecanismos e promover uma maior resistência à dilatação do coração, aumentar a expressão das enzimas antioxidantes, acelerar o processo de reparação celular, aumentar a função das vias metabólicas, melhorar a tolerância ao esforço, melhorar a aptidão cardiorrespiratória e força muscular (Kirkham et al., 2017, 2018). No presente estudo, após as sessões de exercício físico em contexto de reabilitação cardíaca, foi notório um aumento no VO_{2pico} , na tolerância ao esforço e na força de preensão manual. O aumento nestas variáveis indica-nos que houve uma melhoria nos níveis de saúde, sobretudo na aptidão física e cardiovascular. Já

no grupo Comunitário, apenas se verificou uma melhoria na tolerância ao esforço. Estes dados indicam-nos que uma intervenção de exercício físico em contexto de reabilitação cardíaca é a melhor opção para melhorar os níveis de saúde nestes indivíduos.

Por fim, uma das limitações encontradas neste estudo diz respeito ao facto de a amostra ser pequena e, eventualmente, pela grande maioria dos doentes serem de cancro da mama e linfoma pelo que os resultados não podem ser generalizados para outros tipos de cancro. Para além desta, neste estudo não se avaliou diretamente a função cardiovascular.

6. Conclusão

Este estudo concluiu que uma intervenção de exercício físico enquadrada na reabilitação cardio-oncológica teve um efeito mais positivo na aptidão física em doentes oncológicos que foram submetidos a tratamentos com efeitos cardiotóxicos comparado com um programa comunitário de exercício físico. Estas melhorias podem prevenir a ocorrência de eventos cardiovasculares devido aos tratamentos administrados.

7. Referências Bibliográficas

- ACSM - American College of Sports Medicine. (2004). *Manual ACSM para la valoración y prescripción del ejercicio* (3º). Editorial Paidotribo.
- Agostini, D., Natalucci, V., Baldelli, G., de Santi, M., Zeppa, S. D., Vallorani, L., Annibalini, G., Lucertini, F., Federici, A., Izzo, R., Stocchi, V., & Barbieri, E. (2018). New insights into the role of exercise in inhibiting mTOR signaling in triple-negative breast cancer. In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (Vol. 2018). <https://doi.org/10.1155/2018/5896786>
- Alexandre, J., Cautela, J., Ederhy, S., Damaj, G. L., Salem, J. E., Barlesi, F., Farnault, L., Charbonnier, A., Mirabel, M., Champiat, S., Cohen-Solal, A., Cohen, A., Dolladille, C., & Thuny, F. (2020). Cardiovascular toxicity related to cancer treatment: A pragmatic approach to the american and european cardio-oncology guidelines. *Journal of the American Heart Association*, 9(18). <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018403>
- Allen, C., Her, S., & Jaffray, D. A. (2017). Radiotherapy for Cancer: Present and Future. In *Advanced Drug Delivery Reviews* (Vol. 109, pp. 1–2). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.01.004>
- American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation (AACVPR). (2020). *Guidelines for Cardiac Rehabilitation Programs* (6º edição). Human Kinetics.
- Arena, R., Myers, J., Williams, M. A., Gulati, M., Kligfield, P., Balady, G. J., Collins, E., & Fletcher, G. (2007). Assessment of functional capacity in clinical and research settings: A scientific statement from the American Heart Association committee on exercise, rehabilitation, and prevention of the council on clinical cardiology and the council on cardiovascular nursing. In *Circulation* (Vol. 116, Issue 3). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.184461>

- Aslani, A., Smith, R. C., Allen, B. J., Pavlakis, N., & Levi, J. A. (1999). Changes in body composition during breast cancer chemotherapy with the CMF-regimen. In *Breast Cancer Research and Treatment* (Vol. 57).
- Banerjee, C., Breitbart, W. S., P, θ, Carpenter, K. M., Ω, θ, Chang, Y., Cleeland, C., Dest, V., DuBenske, L. L., Escalante, C. P., Fernandez-Robles, C., Garcia, S., Robert Lurie, θ H., Jankowski, C., Jatoi, A., Kinczewski, L. E., LeBlanc, T. W., Trice Loggers, E., Mandrell, B., ... Anne Bergman Susan Darlow, M. (2018). *NCCN Guidelines Version 2.2018 Panel Members Cancer-Related Fatigue*.
- Banfill, K., Giuliani, M., Aznar, M., Franks, K., McWilliam, A., Schmitt, M., Sun, F., Vozenin, M. C., & Faivre Finn, C. (2021). Cardiac Toxicity of Thoracic Radiotherapy: Existing Evidence and Future Directions. In *Journal of Thoracic Oncology* (Vol. 16, Issue 2, pp. 216–227). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.11.002>
- "Baumgartner, T. A., & "Jackson, A. S. (1991). *Measurement for Evaluation in Physical Education and Exercise Science* (Cap 10). Wm.C. Brown .
- Belham, M., Kruger, A., Mephram, S., Faganello, G., & Pritchard, C. (2007). Monitoring left ventricular function in adults receiving anthracycline-containing chemotherapy. *European Journal of Heart Failure*, 9(4). <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2006.09.007>
- Blair, S. N. (1989). Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 262(17). <https://doi.org/10.1001/jama.262.17.2395>
- Blair, S. N., Kohl, H. W., Paffenbarger, R. S., Clark, D. G., Cooper, K. H., & Gibbons, L. W. (1989). Physical Fitness and All-Cause Mortality: A Prospective Study of Healthy Men and Women. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 262(17). <https://doi.org/10.1001/jama.1989.03430170057028>

- Bonn, S. E., Sjölander, A., Lagerros, Y. T., Wiklund, F., Stattin, P., Holmberg, E., Grönberg, H., & Bälter, K. (2015). Physical activity and survival among men diagnosed with prostate cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 24(1). <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0707>
- Brahmer, J. R., Lacchetti, C., Schneider, B. J., Atkins, M. B., Brassil, K. J., Caterino, J. M., Chau, I., Ernstoff, M. S., Gardner, J. M., Ginex, P., Hallmeyer, S., Chakrabarty, J. H., Leighl, N. B., Mammen, J. S., McDermott, D. F., Naing, A., Nastoupil, L. J., Phillips, T., Porter, L. D., ... Thompson, J. A. (2018). Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 36(17). <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6385>
- Brandon, L. J. (1995). Associated with Middle Distance Running Performance. In *Physiological Factors Sports Med* (Vol. 19, Issue 4).
- Bray, F., Jemal, A., Grey, N., Ferlay, J., & Forman, D. (2012). Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): A population-based study. *The Lancet Oncology*, 13(8), 790–801. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70211-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70211-5)
- Bruce, R. A., & McDonough, J. R. (1969). *STRESS TESTING IN SCREENING FOR CARDIOVASCULAR DISEASE**.
- Campbell, K. L., & McTiernan, A. (2007). *Fellowship from the Canadian Institutes of Health Research. 4 Abbreviations used: 16a-OHE1, 16a-hydroxyestrone; 2-OHE1, 2-hydroxyestrone* (Vol. 137). <https://academic.oup.com/jn/article/137/1/161S/4664325>
- Campbell, K. L., Winters-Stone, K. M., Wiskemann, J., May, A. M., Schwartz, A. L., Courneya, K. S., Zucker, D. S., Matthews, C. E., Ligibel, J. A., Gerber, L. H., Morris, G. S., Patel, A. v., Hue, T. F., Perna, F. M., & Schmitz, K. H. (2019a). Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from

International Multidisciplinary Roundtable. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 51(11). <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002116>

Campbell, K. L., Winters-Stone, K. M., Wiskemann, J., May, A. M., Schwartz, A. L., Courneya, K. S., Zucker, D. S., Matthews, C. E., Ligibel, J. A., Gerber, L. H., Morris, G. S., Patel, A. v., Hue, T. F., Perna, F. M., & Schmitz, K. H. (2019b). Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 51(11), 2375–2390. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002116>

Cardinale, D., Ciceri, F., Latini, R., Franzosi, M. G., Sandri, M. T., Civelli, M., Cucchi, G. F., Menatti, E., Mangiavacchi, M., Cavina, R., Barbieri, E., Gori, S., Colombo, A., Curigliano, G., Salvatici, M., Rizzo, A., Ghisoni, F., Bianchi, A., Falci, C., ... Vallini, I. (2018). Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. *European Journal of Cancer*, 94. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.02.005>

Cardinale, D., Colombo, A., Sandri, M. T., Lamantia, G., Colombo, N., Civelli, M., Martinelli, G., Veglia, F., Fiorentini, C., & Cipolla, C. M. (2006). Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*, 114(23). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635144>

Cardinale, D., Sandri, M. T., Colombo, A., Colombo, N., Boeri, M., Lamantia, G., Civelli, M., Peccatori, F., Martinelli, G., Fiorentini, C., & Cipolla, C. M. (2004). Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*, 109(22). <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC>

Cardinale, D., Sandri, M. T., Martinoni, A., Tricca, A., Civelli, M., Lamantia, G., Cinieri, S., Martinelli, G., Cipolla, C. M., & Fiorentini, C. (2000). Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy.

Journal of the American College of Cardiology, 36(2).
[https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00748-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00748-8)

Cheney, C. L., Mahloch, J., & Freeny, P. (1997). Computerized tomography assessment of women with weight changes associated with adjuvant treatment for breast cancer¹³. In *Am J Clin Nutr* (Vol. 66).
<https://academic.oup.com/ajcn/article/66/1/141/4655637>

Chicco, A. J., Schneider, C. M., & Hayward, R. (2006). Exercise training attenuates acute doxorubicin-induced cardiac dysfunction. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 47(2). <https://doi.org/10.1097/01.fjc.0000199682.43448.2d>

Chlebowski, R. T., Aiello, E., & McTiernan, A. (2002). Weight loss in breast cancer patient management. *Journal of Clinical Oncology*, 20(4).
<https://doi.org/10.1200/JCO.20.4.1128>

Chow, E. J., Mueller, B. A., Scott Baker, ; K, Kara, ;, Cushing-Haugen, L., Flowers, M. E. D., Martin, P. J., Friedman, D. L., & Lee, S. J. (2011). *Cardiovascular Hospitalizations and Mortality Among Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. www.annals.org

Coleman, M. P. (2014). Cancer survival: Global surveillance will stimulate health policy and improve equity. In *The Lancet* (Vol. 383, Issue 9916).
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62225-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62225-4)

Cormie, P., Galvão, D. A., Spry, N., Joseph, D., Chee, R., Taaffe, D. R., Chambers, S. K., & Newton, R. U. (2015). Can supervised exercise prevent treatment toxicity in patients with prostate cancer initiating androgen-deprivation therapy: A randomised controlled trial. *BJU International*, 115(2).
<https://doi.org/10.1111/bju.12646>

Correa, C. R., Litt, H. I., Hwang, W. T., Ferrari, V. A., Solin, L. J., & Harris, E. E. (2007). Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation

treatment for early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 25(21).
<https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.6595>

Courneya, K. S., Sellar, C. M., Stevinson, C., McNeely, M. L., Peddle, C. J., Friedenreich, C. M., Tankel, K., Basi, S., Chua, N., Mazurek, A., & Reiman, T. (2009). Randomized controlled trial of the effects of aerobic exercise on physical functioning and quality of life in lymphoma patients. *Journal of Clinical Oncology*, 27(27). <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.0634>

Cronin, J., Lawton, T., Harris, N., Kilding, A., & McMaster, D. T. (2017). A brief review of handgrip strength and sport performance. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 31(11), 3187–3217. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000002149>

Crook, S., Büsching, G., Schultz, K., Leibert, N., Jelusic, D., Keusch, S., Wittmann, M., Schuler, M., Radtke, T., Frey, M., Turk, A., Puhan, M. A., Frei, A., & RehaZentrum Wald, Z. (2017a). A multicentre validation of the 1-min sit-to-stand test in patients with COPD. *Eur Respir J*, 49, 1601871. <https://doi.org/10.1183/13993003.01871>

Crook, S., Büsching, G., Schultz, K., Leibert, N., Jelusic, D., Keusch, S., Wittmann, M., Schuler, M., Radtke, T., Frey, M., Turk, A., Puhan, M. A., Frei, A., & RehaZentrum Wald, Z. (2017b). A multicentre validation of the 1-min sit-to-stand test in patients with COPD. *Eur Respir J*, 49, 1601871. <https://doi.org/10.1183/13993003.01871>

Cruz, M., Rodrigues, J. D., & Campelo, M. (2016). Cardiotoxicity in anthracycline therapy: Prevention strategies. *Portuguese Journal of Cardiology*.

Curigliano, G., Cardinale, D., Suter, T., Plataniotis, G., de azambuja, E., Sandri, M. T., Criscitiello, C., Goldhirsch, A., Cipolla, C., & Roila, F. (2012). Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology*, 23(SUPPL. 7). <https://doi.org/10.1093/annonc/mds293>

- Curigliano, G., Lenihan, D., Fradley, M., Ganatra, S., Barac, A., Blaes, A., Herrmann, J., Porter, C., Lyon, A. R., Lancellotti, P., Patel, A., DeCara, J., Mitchell, J., Harrison, E., Moslehi, J., Witteles, R., Calabro, M. G., Orecchia, R., de Azambuja, E., ... Jordan, K. (2020). Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Annals of Oncology*, 31(2). <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.023>
- D'ascenzi, F., Anselmi, F., Fiorentini, C., Mannucci, R., Bonifazi, M., & Mondillo, S. (2021). The benefits of exercise in cancer patients and the criteria for exercise prescription in cardio-oncology. In *European Journal of Preventive Cardiology* (Vol. 28, Issue 7, pp. 725–735). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1177/2047487319874900>
- Davis, M. K., Villa, D., Tsang, T. S. M., Starovoytov, A., Gelmon, K., & Virani, S. A. (2019). Effect of Eplerenone on Diastolic Function in Women Receiving Anthracycline-Based Chemotherapy for Breast Cancer. *JACC: CardioOncology*, 1(2), 295–298. <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2019.10.001>
- de Paleville, D. T., Topp, R. v., & Swank, A. M. (2007). Effects of aerobic training prior to and during chemotherapy in a breast cancer patient: A case study. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 21(2). <https://doi.org/10.1519/R-19735.1>
- Delaney, G., Jacob, S., Featherstone, C., & Barton, M. (2005). *The role of radiotherapy in cancer treatment: Estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines*. Wiley InterScienc.
- Fairey, A. S., Courneya, K. S., Field, C. J., Bell, G. J., Jones, L. W., Martin, B. S., & MacKey, J. R. (2005). Effect of exercise training on C-reactive protein in postmenopausal breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Brain, Behavior, and Immunity*, 19(5), 381–388. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2005.04.001>
- Fallah-Rad, N., Walker, J. R., Wassef, A., Lytwyn, M., Bohonis, S., Fang, T., Tian, G., Kirkpatrick, I. D. C., Singal, P. K., Krahn, M., Grenier, D., & Jassal, D. S. (2011).

The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor ii-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(22), 2263–2270. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.11.063>

Feinberg, J. L., Russell, D., Mola, A., Bowles, K. H., & Lipman, T. H. (2017). Developing an Adapted Cardiac Rehabilitation Training for Home Care Clinicians. In *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention* (Vol. 37, Issue 6, pp. 404–411). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000228>

Fitzgerald, M. D., Tanaka, H., Tran, Z. v, & Seals, D. R. (2022). Downloaded from journals.physiology.org/journal/jappl. <http://www.jap.org>

Gibson, A. S. C., Lambert, M. I., Hawley, J. A., Broomhead, S. A., & Noakes, T. D. (1999). Measurement of maximal oxygen uptake from two different laboratory protocols in runners and squash players. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 31(8). <https://doi.org/10.1097/00005768-199908000-00022>

Gilchrist, S. C., Barac, A., Ades, P. A., Alfano, C. M., Franklin, B. A., Jones, L. W., la Gerche, A., Ligibel, J. A., Lopez, G., Madan, K., Oeffinger, K. C., Salamone, J., Scott, J. M., Squires, R. W., Thomas, R. J., Treat-Jacobson, D. J., & Wright, J. S. (2019). Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, 139(21), E997–E1012. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000679>

Gitt, A. K., Wasserman, K., Kilkowski, C., Kleemann, T., Kilkowski, A., Bangert, M., Schneider, S., Schwarz, A., & Senges, J. (2002). Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation*, 106(24), 3079–3084. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000041428.99427.06>

- Griffith, K., Wenzel, J., Shang, J. J., Thompson, C., Stewart, K., & Mock, V. (2009). Impact of a walking intervention on cardiorespiratory fitness, self-reported physical function, and pain in patients undergoing treatment for solid tumors. *Cancer*, 115(20). <https://doi.org/10.1002/cncr.24551>
- Grose, D., Morrison, D. S., Devereux, G., Jones, R., Sharma, D., Selby, C., Docherty, K., McIntosh, D., Nicolson, M., McMillan, D. C., & Milroy, R. (2015). The impact of comorbidity upon determinants of outcome in patients with lung cancer. *Lung Cancer*, 87(2), 186–192. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.11.012>
- Haanen, J. B. A. G., Carbone, F., Robert, C., Kerr, K. M., Peters, S., Larkin, J., & Jordan, K. (2017). Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 28. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx225>
- Hagberg, J. M., Moore, G. E., & Ferrell, R. E. (2001). Specific Genetic Markers of Endurance Performance and $\dot{V}O_2$ max. In *Exerc. Sport Sci. Rev* (Vol. 29, Issue 1). www.acsm-essr.org
- Hawkins, S. A., Marcell, T. J., Jaque, S. V., & Wiswell, R. A. (2001). A longitudinal assessment of change in $\dot{V}O_{2\max}$ and maximal heart rate in master athletes. In *Med. Sci. Sports Exerc* (Vol. 33, Issue 10). <http://www.acsm-msse.org>
- Hoening, M. J., Botma, A., Aleman, B. M. P., Baaijens, M. H. A., Bartelink, H., Klijn, J. G. M., Taylor, C. W., & van Leeuwen, F. E. (2007). Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 99(5), 365–375. <https://doi.org/10.1093/jnci/djk064>
- Hristopher, C., Ole, R. C., Ugene, E., Lackstone, H. B., Ashkow, R. J. P., Laire, C., Nader, E. S., & Auer, S. L. (1999a). HEART-RATE RECOVERY IMMEDIATELY AFTER EXERCISE AS A PREDICTOR OF MORTALITY HEART-RATE RECOVERY IMMEDIATELY AFTER EXERCISE AS A PREDICTOR OF MORTALITY A BSTRACT Background The increase in heart rate that accom (Vol. 341).

- Hristopher, C., Ole, R. C., Ugene, E., Lackstone, H. B., Ashkow, R. J. P., Laire, C., Nader, E. S., & Auer, S. L. (1999b). *HEAR T-RATE RECOVERY IMMEDIATELY AF TER EXERCISE AS A PREDIC TOR OF MOR TALITY HEART-RATE RECOVERY IMMEDIATELY AFTER EXERCISE AS A PREDICTOR OF MORTALITY A BSTRACT Background The increase in heart rate that accom* (Vol. 341).
- Hydock, D. S., Lien, C.-Y., Schneider, C. M., & Hayward, R. (2007). CALL FOR PAPERS Sex Steroids and Gender in Cardiovascular-Renal Physiology and Pathophysiology Effects of voluntary wheel running on cardiac function and myosin heavy chain in chemically gonadectomized rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 293, 3254–3264. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00801.2007.-Reducing>
- Idorn, M., & thor Straten, P. (2017). Exercise and cancer: from “healthy” to “therapeutic”? In *Cancer Immunology, Immunotherapy* (Vol. 66, Issue 5, pp. 667–671). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s00262-017-1985-z>
- Irwin, M. L., Cartmel, B., Gross, C. P., Ercolano, E., Li, F., Yao, X., Fiellin, M., Capozza, S., Rothbard, M., Zhou, Y., Harrigan, M., Sanft, T., Schmitz, K., Neogi, T., Hershman, D., & Ligibel, J. (2015). Randomized exercise trial of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 33(10). <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.1547>
- Janssen-Heijnen, M. L. G., Schipper, R. M., Razenberg, P. P. A., Crommelin, M. A., & Coebergh, J.-W. W. (1998). Prevalence of co-morbidity in lung cancer patients and its relationship with treatment: A population-based study. In *Lung Cancer* (Vol. 21).
- Jefford, M., Rowland, J., Grunfeld, E., Richards, M., Maher, J., & Glaser, A. (2013). Implementing improved post-treatment care for cancer survivors in England, with reflections from Australia, Canada and the USA. In *British Journal of Cancer* (Vol. 108, Issue 1). <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.554>

- Jones, L., D Eves, N., Haykowsky, M., Freedland, S. J., & Mackey MD, J. R. (2009). *The Lancet, Oncology - Exercise intolerance in cancer and the role of exercise therapy to reverse dysfunction* (Vol. 10).
- Jones, L. W., & Alfano, C. M. (2013). Exercise-oncology research: Past, present, and future. *Acta Oncologica*, 52(2). <https://doi.org/10.3109/0284186X.2012.742564>
- Jones, L. W., Courneya, K. S., Mackey, J. R., Muss, H. B., Pituskin, E. N., Scott, J. M., Hornsby, W. E., Coan, A. D., Herndon, J. E., Douglas, P. S., & Haykowsky, M. (2012). Cardiopulmonary function and age-related decline across the breast cancer: Survivorship continuum. *Journal of Clinical Oncology*, 30(20), 2530–2537. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.9014>
- Jones, L. W., Fels, D. R., West, M., Allen, J. D., Broadwater, G., Barry, W. T., Wilke, L. G., Masko, E., Douglas, P. S., Dash, R. C., Povsic, T. J., Peppercorn, J., Marcom, P. K., Blackwell, K. L., Kimmick, G., Turkington, T. G., & Dewhirst, M. W. (2013). Modulation of circulating angiogenic factors and tumor biology by aerobic training in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Prevention Research*, 6(9). <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-12-0416>
- Jones, L. W., Haykowsky, M. J., Swartz, J. J., Douglas, P. S., & Mackey, J. R. (2007). Early Breast Cancer Therapy and Cardiovascular Injury. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 50, Issue 15, pp. 1435–1441). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.06.037>
- Jones, L. W., Watson, D., Herndon, J. E., Eves, N. D., Haithcock, B. E., Loewen, G., & Kohman, L. (2010). Peak oxygen consumption and long-term all-cause mortality in nonsmall cell lung cancer. *Cancer*, 116(20), 4825–4832. <https://doi.org/10.1002/cncr.25396>
- Kavanagh, T., Mertens, D. J., Hamm, L. F., Beyene, J., Kennedy, J., Corey, P., & Shephard, R. J. (2002). Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred

for cardiac rehabilitation. *Circulation*, 106(6), 666–671.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000024413.15949.ED>

Kirkham, A. A., Eves, N. D., Shave, R. E., Bland, K. A., Bovard, J., Gelmon, K. A., Virani, S. A., McKenzie, D. C., Stöhr, E. J., Waburton, D. E. R., & Campbell, K. L. (2018). The effect of an aerobic exercise bout 24 h prior to each doxorubicin treatment for breast cancer on markers of cardiotoxicity and treatment symptoms: A. *Breast Cancer Research and Treatment*, 167(3).
<https://doi.org/10.1007/s10549-017-4554-4>

Kirkham, A. A., Shave, R. E., Bland, K. A., Bovard, J. M., Eves, N. D., Gelmon, K. A., McKenzie, D. C., Virani, S. A., Stöhr, E. J., Warburton, D. E. R., & Campbell, K. L. (2017). Protective effects of acute exercise prior to doxorubicin on cardiac function of breast cancer patients: A proof-of-concept RCT. *International Journal of Cardiology*, 245. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.037>

Kodama, S., Saito, K., Tanaka, S., Maki, M., Yachi, Y., Asumi, M., Sugawara, A., Totsuka, K., Shimano, H., Ohashi, Y., Yamada, N., & Sone, H. (2009). Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: A meta-analysis. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 301, Issue 19).
<https://doi.org/10.1001/jama.2009.681>

Koelwyn, G. J., Khouri, M., Mackey, J. R., Douglas, P. S., & Jones, L. W. (2012). *Running on Empty: Cardiovascular Reserve Capacity and Late Effects of Therapy in Cancer Survivorship*. www.jco.org

Kunisada, K., Negoro, S., Tone, E., Funamoto, M., Osugi, T., Yamada, S., Okabe, M., Kishimoto, T., & Yamauchi-Takahara, K. (2000). Signal transducer and activator of transcription 3 in the heart transduces not only a hypertrophic signal but a protective signal against doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(1).
<https://doi.org/10.1073/pnas.97.1.315>

- Lancellotti, P., Suter, T. M., López-Fernández, T., Galderisi, M., Lyon, A. R., van der Meer, P., Cohen Solal, A., Zamorano, J.-L., Jerusalem, G., Moonen, M., Aboyans, V., Bax, J. J., & Asteggiano, R. (2019). Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation. *European Heart Journal*, 40(22). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy453>
- Lee, L., Cheung, W. Y., Atkinson, E., & Krzyzanowska, M. K. (2011). Impact of comorbidity on chemotherapy use and outcomes in solid tumors: A systematic review. In *Journal of Clinical Oncology* (Vol. 29, Issue 1). <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.3049>
- López-Sendón, J., Álvarez-Ortega, C., Zamora Auñón, P., Buño Soto, A., Lyon, A. R., Farmakis, D., Cardinale, D., Canales Albendea, M., Feliu Batlle, J., Rodríguez Rodríguez, I., Rodríguez Fraga, O., Albaladejo, A., Mediavilla, G., González-Juanatey, J. R., Martínez Monzonis, A., Gómez Prieto, P., González-Costello, J., Serrano Antolín, J. M., Cadenas Chamorro, R., & López Fernández, T. (2020). Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: The CARDIOTOX registry. *European Heart Journal*, 41(18). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa006>
- MacVicar, M. G., Winningham, M. L., & Nickel, J. L. (1989). Effects of aerobic interval training on cancer patients' functional capacity. *Nursing Research*, 38(6), 348–351.
- Maude, P., & Foster, C. (1995). *Physiological assessment of human fitness*. Champaign, IL : Human Kinetics.
- McArdle, W. D., Katch, F. I., & Katch, V. L. (2014). Exercise Physiology: Nutrition, Energy, and Human Performance. In *Exercise Physiology: Nutrition, Energy, and Human Performance*.
- McNeely, M. L., Campbell, K. L., Rowe, B. H., Klassen, T. P., Mackey, J. R., & Courneya, K. S. (2006). Effects of exercise on breast cancer patients and

survivors: A systematic review and meta-analysis. In *CMAJ* (Vol. 175, Issue 1, pp. 34–41). <https://doi.org/10.1503/cmaj.051073>

Mezzani, A., Hamm, L. F., Jones, A. M., McBride, P. E., Moholdt, T., Stone, J. A., Urhausen, A., & Williams, M. A. (2013). Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: A joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. *European Journal of Preventive Cardiology*, 20(3), 442–467. <https://doi.org/10.1177/2047487312460484>

Mina, D. S., Langelier, D., Adams, S. C., Alibhai, S. M. H., Chasen, M., Campbell, K. L., Oh, P., Jones, J. M., & Chang, E. (2018). Exercise as part of routine cancer care. In *The Lancet Oncology* (Vol. 19, Issue 9). [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30599-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30599-0)

Myers, J., Arena, R., Franklin, B., Pina, I., Kraus, W. E., McInnis, K., & Balady, G. J. (2009). Recommendations for clinical exercise laboratories: A scientific statement from the American Heart Association. In *Circulation* (Vol. 119, Issue 24). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192520>

Nishime, E. O., Cole, C. R., Blackstone, E. H., Pashkow, F. J., & Lauer, M. S. (2015). *Heart Rate Recovery and Treadmill Exercise Score as Predictors of Mortality in Patients Referred for Exercise ECG*. <http://jama.jamanetwork.com/>

Oliveira, C. F. (2006). *Monitorização e Caracterização do Esforço em Diferentes Ergómetros Orientador: Professor Doutor Rui Garganta*.

Onathan, J., Yers, M., Anish, M., Rakash, P., Ictor, V., Roelicher, F., Artington, A. P., Dwin, J. E., & Twood, A. (2002a). The New England Journal of Medicine EXERCISE CAPACITY AND MORTALITY AMONG MEN REFERRED FOR EXERCISE TESTING A BSTRACT. In *N Engl J Med* (Vol. 346, Issue 11). www.nejm.org

- Onathan, J., Yers, M., Anish, M., Rakash, P., Ictor, V., Roelicher, F., Artington, A. P., Dwin, J. E., & Twoood, A. (2002b). The New England Journal of Medicine EXERCISE CAPACITY AND MORTALITY AMONG MEN REFERRED FOR EXERCISE TESTING A BSTRACT. In *N Engl J Med* (Vol. 346, Issue 11). www.nejm.org
- Ormel, H. L., van der Schoot, G. G. F., Sluiter, W. J., Jalving, M., Gietema, J. A., & Walenkamp, A. M. E. (2018). Predictors of adherence to exercise interventions during and after cancer treatment: A systematic review. In *Psycho-Oncology* (Vol. 27, Issue 3, pp. 713–724). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/pon.4612>
- Plana, J. C., Galderisi, M., Barac, A., Ewer, M. S., Ky, B., Scherrer-Crosbie, M., Ganame, J., Sebag, I. A., Agler, D. A., Badano, L. P., Banchs, J., Cardinale, D., Carver, J., Cerqueira, M., Decara, J. M., Edvardsen, T., Flamm, S. D., Force, T., Griffin, B. P., ... Lancellotti, P. (2014). Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: A report from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 27(9), 911–939. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.07.012>
- Pollock, M. L., Mengelkoch, L. J., Graves, J. E., Lowenthal, D. T., Limacher, M. C., Foster, C., & Wilmore, J. H. (1997). *Twenty-year follow-up of aerobic power and body composition of older track athletes*.
- Raber, I., & Asnani, A. (2019). Cardioprotection in cancer therapy: Novel insights with anthracyclines. In *Cardiovascular Research* (Vol. 115, Issue 5). <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz023>
- Reina Sofi, H., Gianni, L., Pienkowski, T., Im, Y.-H., Roman, L., Tseng, L.-M., Liu, M.-C., Lluch, A., Staroslawska, E., de la Haba-Rodriguez, J., Im, S.-A., Luiz Pedrini, J., Poirier, B., Morandi, P., Semiglazov, V., Srimuninnimit, V., Bianchi, G., Szado, T., Ratnayake, J., ... Valagussa, P. (2012). Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or

early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Articles Lancet Oncol*, 13, 25–32. <https://doi.org/10.1016/S1470>

Ribeiro, F., Alves, A. J., Teixeira, M., Miranda, F., Azevedo, C., Duarte, J. A., & Oliveira, J. (2012a). Exercise training enhances autonomic function after acute myocardial infarction: A randomized controlled study. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 31(2), 135–141. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2011.12.009>

Ribeiro, F., Alves, A. J., Teixeira, M., Miranda, F., Azevedo, C., Duarte, J. A., & Oliveira, J. (2012b). Exercise training enhances autonomic function after acute myocardial infarction: A randomized controlled study. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 31(2), 135–141. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2011.12.009>

Riebe, D., Ehrman, J. K., Liguori, G., & Magal, M. (2019). *Diretrizes do ACSM para os testes de esforço e a sua prescrição* (10^o). Guanabara Koogan.

Ritchie, C., Trost, S. G., Brown, W., & Armit, & C. (2005). Reliability and validity of physical fitness field tests for adults aged 55 to 70 years. In *J Sci Med Sport* (Vol. 8, Issue 1).

Robergs, R. A., & Roberts, S. O. (1997). *Exercise Physiology: Exercise, Performance, and Clinical Applications* (William C Brown, Ed.).

Rodas, G., Calvo Á Asuncioâ, M., Garrido, E. E., Ercilla, G., Arcas, A., Segura, R., & Ventura, J. L. (n.d.). *Heritability of running economy: a study made on twin brothers*.

Rowland, T. W. (1996a). *Submaximal energy expenditure. Development exercise physiology*.

Rowland, T. W. (1996b). *The plasticity of aerobic fitness. Development exercise physiology*.

Santos, P. (2004). *Fisiologia do exercício: Fisiologia e bioenergética do músculo esquelético*. Manz Produções Porto Salvo.

Schmid, D., & Leitzmann, M. F. (2014). Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology*, 25(7). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu012>

Schmielau, J., Rick, O., Reuss-Borst, M., Kalusche-Bontemps, E. M., & Steimann, M. (2017). Rehabilitation of Cancer Survivors with Long-Term Toxicities. In *Oncology Research and Treatment* (Vol. 40, Issue 12). <https://doi.org/10.1159/000485187>

Schmitz, K. H., Courneya, K. S., Matthews, C., Demark-Wahnefried, W., Galvão, D. A., Pinto, B. M., Irwin, M. L., Wolin, K. Y., Segal, R. J., Lucia, A., Schneider, C. M., von Gruenigen, V. E., & Schwartz, A. L. (2010). American college of sports medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. In *Medicine and Science in Sports and Exercise* (Vol. 42, Issue 7). <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181e0c112>

Schneeweiss, A., Chia, S., Hickish, T., Harvey, V., Eniu, A., Hegg, R., Tausch, C., Seo, J. H., Tsai, Y. F., Ratnayake, J., McNally, V., Ross, G., & Cortés, J. (2013). Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: A randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Annals of Oncology*, 24(9), 2278–2284. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt182>

Scott, J. M., Nilsen, T. S., Gupta, D., & Jones, L. W. (2018). Exercise therapy and cardiovascular toxicity in cancer. *Circulation*, 137(11), 1176–1191. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.024671>

Scott, J. M., Thomas, S. M., Peppercorn, J. M., Herndon, J. E., Douglas, P. S., Khouri, M. G., Dang, C. T., Yu, A. F., Catalina, D., Ciolino, C., Capaci, C., Michalski, M.

G., Eves, N. D., & Jones, L. W. (2020). Effects of exercise therapy dosing schedule on impaired cardiorespiratory fitness in patients with primary breast cancer: A randomized controlled trial. *Circulation*, 560–570. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043483>

Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2016). Cancer statistics, 2016. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 66(1). <https://doi.org/10.3322/caac.21332>

Sociedade Portuguesa de Oncologia. (2020, January 27). *Tratamento de cancro - Quimioterapia*. Serviço Nacional de Saúde .

Sociedade Portuguesa de Oncologia. (2021a, June 7). *Quais os fatores de risco para o cancro?*

Sociedade Portuguesa de Oncologia. (2021b, June 7). *Tipos de tratamento de cancro - Radioterapia*. Serviço Nacional de Saúde .

Sociedade Portuguesa de Oncologia. (2021c, June 8). *Doenças oncológicas - Cancro*. Serviço Nacional de Saúde.

Speck, R. M., Courneya, K. S., Mâsse, L. C., Duval, S., & Schmitz, K. H. (2010). An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cancer Survivorship*, 4(2), 87–100. <https://doi.org/10.1007/s11764-009-0110-5>

Speed-Andrews, A. E., & Courneya, K. S. (2009). Effects of exercise on quality of life and prognosis in cancer survivors. In *Current Sports Medicine Reports* (Vol. 8, Issue 4). <https://doi.org/10.1249/JSR.0b013e3181ae98f3>

Stewart, F. A., Heeneman, S., te Poele, J., Kruse, J., Russell, N. S., Gijbels, M., & Daemen, M. (2006). Ionizing radiation accelerates the development of atherosclerotic lesions in ApoE^{-/-} mice and predisposes to an inflammatory plaque phenotype prone to hemorrhage. *American Journal of Pathology*, 168(2), 649–658. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.050409>

- Swain, S. M., Ewer, M. S., Viale, G., Delaloge, S., Ferrero, J. M., Verrill, M., Colomer, R., Vieira, C., Werner, T. L., Douthwaite, H., Bradley, D., Waldron-Lynch, M., Kiermaier, A., Eng-Wong, J., & Dang, C. (2018). Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): A phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Annals of Oncology*, 29(3), 646–653. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx773>
- Sweeney, C., Schmitz, K. H., Lazovich, D. A., Virnig, B. A., Wallace, R. B., & Folsom, A. R. (2006). Functional limitations in elderly female cancer survivors. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(8), 521–529. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj130>
- Taunk, N. K., Haffty, B. G., Kostis, J. B., & Goyal, S. (2015). Radiation-induced heart disease: Pathologic abnormalities and putative mechanisms. In *Frontiers in Oncology* (Vol. 5, Issue FEB). Frontiers Research Foundation. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00039>
- Thieme Verlag Stuttgart New York, G., Pate, R., Sparling, P., Wilson, G., Cureton, K., & Miller, B. (1987). Introduction tnt. In *J. Sports Med* (Vol. 8).
- Tiukinhoy, S., Beohar, N., & Hsie, M. (2003). Improvement in heart rate recovery after cardiac rehabilitation. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 23(2), 84–87.
- Torre, L., Rebecca Siegel, M., & Ahmedin Jemal, M. (2015). *Northern Africa (220,600) 4 Southern Africa (82,900) 5 Western Africa (182,100) 6 Caribbean (90,800) 7 Central America (197,600) 8 South America (807,700) 9 Northern America (1,786,400) 10 Eastern Asia (4,145,000) 11 South-Eastern Asia (786,400) 12 South-Central Asia (1,514,000) 13 Western Asia (317,600) 14 Central and Eastern Europe (1,036,900) 15 Northern Europe (525,900) 16 Southern Europe (769,200) 17 Western Europe (1,110,300) 18 Australia* (Vol. 74, Issue 143).
- Tu, H., Wen, C. P., Tsai, S. P., Chow, W. H., Wen, C., Ye, Y., Zhao, H., Tsai, M. K., Huang, M., Dinney, C. P., Tsao, C. K., & Wu, X. (2018). Cancer risk associated

with chronic diseases and disease markers: prospective cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 360. <https://doi.org/10.1136/bmj.k134>

van Norren, K., van Helvoort, A., Argilés, J. M., van Tuijl, S., Arts, K., Gorselink, M., Laviano, A., Kegler, D., Haagsman, H. P., & van der Beek, E. M. (2009). Direct effects of doxorubicin on skeletal muscle contribute to fatigue. *British Journal of Cancer*, 100(2), 311–314. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604858>

van Waart, H., Stuiver, M. M., van Harten, W. H., Geleijn, E., Kieffer, J. M., Buffart, L. M., de Maaker-Berkhof, M., Boven, E., Schrama, J., Geenen, M. M., Meerum Terwogt, J. M., van Bochove, A., Lustig, V., van den Heiligenberg, S. M., Smorenburg, C. H., Hellendoorn-van Vreeswijk, J. A. J. H., Sonke, G. S., & Aaronson, N. K. (2015). Effect of low-intensity physical activity and moderate- to high-intensity physical exercise during adjuvant chemotherapy on physical fitness, fatigue, and chemotherapy completion rates: Results of the PACES randomized clinical trial. *Journal of Clinical Oncology*, 33(17). <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.1081>

Vasconcelos, A. L., Ferreira, A. R., Sousa, B., Loewenthal, C., Pinto, D., Cardoso, F., Gervásio, H., Pereira, H., Vendrell, I., Coelho, L., Ribeiro, J. M., Marques, J. C., Paulo, J. v., Costa, L., Travado, L., Cardoso, M. J., Batista, M. V., Dionísio, M. R., Afonso, N., ... Matias, T. (2017). *100 Perguntas chave no Cancro da mama* (2º). Permanyer.

Velthuis, M. J., Agasi-Idenburg, S. C., Aufdemkampe, G., & Wittink, H. M. (2010). The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Clinical Oncology*, 22(3). <https://doi.org/10.1016/j.clon.2009.12.005>

West, M. A., Asher, R., Browning, M., Minto, G., Swart, M., Richardson, K., McGarrity, L., Jack, S., Grocott, M. P. W., Challand, C., Wan Lai, C., Struthers, R., Sneyd, R., & Psarelli, E. (2016). Validation of preoperative cardiopulmonary exercise testing-derived variables to predict in-hospital morbidity after major colorectal surgery. *British Journal of Surgery*, 103(6). <https://doi.org/10.1002/bjs.10112>

Wilmore, J. H., & Costil, D. L. (2004). *Fisiología Del Esfuerzo y Del Deporte* (5º). Editorial paidotribo.

Zhuang, C. le, Zhang, F. M., Li, W., Wang, K. H., Xu, H. X., Song, C. H., Guo, Z. Q., & Shi, H. P. (2020). Associations of low handgrip strength with cancer mortality: a multicentre observational study. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 11(6), 1476–1486. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12614>