

Reabilitação Cardiovascular em Pacientes com Câncer

Cardiovascular Rehabilitation in Patients with Cancer

Pedro Velloso Schwartzmann,^{1,2} Amanda Gonzales,³ Renata R. T. Castro^{4,5}

Hospital Unimed Ribeirão Preto,¹ Ribeirão Preto, SP – Brasil

Centro Avançado de Pesquisa e Ensino para o Diagnóstico (CAPED) – Centro Médico do Ribeirão Shopping,² Ribeirão Preto, SP – Brasil

Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,³ São Paulo, SP – Brasil

Ipanema Health Club – Cardiologia do Esporte,⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Faculdade de Medicina – Universidade Iguazu,⁵ Nova Iguaçu, RJ – Brasil

Resumo

Os avanços do tratamento do câncer aumentaram tanto a sobrevida dos pacientes quanto sua susceptibilidade às doenças cardiovasculares, não somente pelo aumento dos fatores de risco como também em decorrência do próprio tratamento.

A cardiotoxicidade relacionada às drogas antineoplásicas é um dos efeitos cardiovasculares mais temidos durante ou após o tratamento quimioterápico e está associada à piora do prognóstico em sobreviventes de câncer, além de reduzir consideravelmente a capacidade física e a qualidade de vida. Neste cenário, o modelo multimodal da reabilitação cardio-oncológica torna-se uma estratégia fundamental em pacientes com alto risco cardiovascular ou para o desenvolvimento de cardiopatias secundárias ao tratamento oncológico, bem como naqueles com cardiopatia já estabelecida.

Nesse artigo abordaremos o papel da reabilitação cardíaca em pacientes oncológicos e suas particularidades.

Introdução

A detecção precoce e o tratamento assertivo transformaram o câncer de uma doença praticamente fatal para, em muitos casos, uma condição crônica. Devido ao progresso no tratamento oncológico e aumento da sobrevida, o tempo de exposição aos fatores de risco cardiovascular tornou-se maior e com isso cresceu a prevalência de doenças cardiovasculares em pacientes com câncer.¹

O sucesso do tratamento oncológico muitas vezes só é possível com o uso de medicamentos com elevado potencial de toxicidade cardíaca.² Assim, em diversos tipos de câncer, não é incomum que o risco de morte cardiovascular supere

o risco de recorrência do tumor.³ Neste contexto, Patnaik e col. reportaram que a doença cardiovascular foi a principal causa de morte em mulheres idosas sobreviventes de câncer de mama sem doença cardiovascular previamente diagnosticada.⁴ Com relação à incidência, a ocorrência de cardiotoxicidade varia nas séries clínicas entre 5% e 30%, sendo mais frequente em um subgrupo com fatores de risco conhecidos: extremos de idade, disfunção ventricular prévia, hipertensão arterial, diabetes, uso de associação de quimioterápicos e radioterapia mediastinal.⁵

Considerando que a maioria dos cânceres atualmente pode ser considerada como doença crônica e que o treinamento físico é sabidamente benéfico no tratamento de diversas doenças cardiovasculares, nas últimas duas décadas diversos pesquisadores debruçaram-se sobre o tema atividade física e câncer. Tais estudos culminaram com a orientação de treinamento físico não só para a prevenção, mas também como terapia adjuvante frente ao diagnóstico de diferentes tipos de câncer.⁶⁻⁸ O objetivo deste artigo é apresentar a reabilitação cardiovascular oncológica no contexto atual.

Avaliação pré-participação

Com relação à avaliação cardiológica inicial dos pacientes envolvidos no tratamento do câncer e que serão submetidos a terapias potencialmente cardiotoxícas, esta deve incluir cuidadosa anamnese e exame físico, um eletrocardiograma de repouso de 12 derivações e avaliação da função ventricular esquerda pela ecocardiografia.⁷

É importante o monitoramento de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca (IC) durante o tratamento quimioterápico, visto que, embora ocorra raramente, as manifestações clínicas precoces de toxicidade do tratamento oncológico podem culminar em quadros de miocardite aguda fulminante e/ou arritmias graves. Como a toxicidade pode apresentar-se em qualquer momento após o uso dos quimioterápicos (até vários anos após o término do tratamento), é fundamental uma vigilância constante de manifestações clínicas de IC, especialmente durante o primeiro ano pós-quimioterapia.

A Tabela 1 contém informações importantes a serem contempladas antes do início da atividade física nos pacientes oncológicos, tais como: avaliação clínica do paciente, com sugestão de realização de exames de esforço pré-participação, avaliação de peculiaridades das consequências do tratamento oncológico (ausência de anemia ou plaquetopenia importantes, ausência de

Palavras-chave

Reabilitação; Câncer; Atividade Física.

Correspondência: Pedro Velloso Schwartzmann •

Universidade de São Paulo Campus de Ribeirão Preto - Faculdade de Medicina – Av. dos Bandeirantes, 3900. CEP 14040-900, Ribeirão Preto, SP – Brasil

E-mail: pedrovs.usp@gmail.com

Artigo recebido em 19/01/2023, revisado em 12/04/2023, aceito em 17/04/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230005>

Tabela 1 – Avaliação complementar pré-participação de reabilitação no paciente oncológico. Adaptado de Gilchrist et al.⁸

Teste funcional normal
TCPE
PA em repouso $\leq 160/90$ mm Hg
Resposta normal da PA no exercício
Ausência de isquemia
Ausência de arritmias ventriculares
Saturação normal de O ₂
Ausência de sintomas
Teste de caminhada dos 6 min
PA em repouso $\leq 160/90$ mm Hg
Exames laboratoriais
Ausência de anemia severa ($<8,0$ g/dL)
Ausência de neutrofilia >500 mm ³
Plaquetas $>50000/\mu\text{L}$
Ausência de sintomas
Náusea durante exercício
Vômitos nas últimas 24h
Desorientação
Turvação visual
Complicações associadas ao câncer
Infecção aguda
Doença metabólica aguda
Linfedema novo
Alteração mental ou física durante exercício
Ferida não cicatrizada
Metástase óssea ou cerebral
Capacidade de se auto-monitorar
Compreender as funções dos exercícios
Entender como usar o aparelho

neutropenia), além de fatores intrínsecos ao tratamento oncológico (bem estar, ausência de náuseas/vômitos, sem infecções ativas ou doenças metabólicas).

Papel da capacidade funcional e atividade física

Capacidade funcional é um forte preditor de mortalidade e de eventos cardiovasculares,⁹ sendo utilizado tanto para prognóstico como para indicação de intervenção terapêutica em uma gama variável de doenças cardiovasculares e não cardiovasculares. Estudos observacionais reportaram uma redução do número de eventos cardiovasculares em pessoas que realizavam atividade física aeróbica regularmente.¹⁰

Pacientes com câncer apresentam uma capacidade física marcadamente reduzida em estágios precoces da doença. Um estudo realizado com mulheres com câncer de mama com idades entre 40 e 50 anos mostrou uma redução em média de

32% da capacidade física em relação ao controle saudável, em diferentes fases do tratamento, esse mesmo estudo também mostrou que o consumo de oxigênio pico (VO₂) pode ser um preditor independente de sobrevida na doença metastática.¹¹

Existem evidências de que o tratamento do câncer também age negativamente na capacidade física, independente da presença de cardiotoxicidade. Uma metanálise de 27 estudos envolvendo mulheres com câncer de mama, mostrou uma redução de 17% e 25% da capacidade física antes e após a terapia adjuvante, respectivamente.¹²

Um dos efeitos adversos mais preocupantes da terapia antineoplásica sem dúvida é a cardiotoxicidade. A presença de disfunção ventricular sistólica resulta em aumento significativo da mortalidade, além da piora da qualidade de vida.¹³ Além de alterações cardiovasculares, o tratamento adjuvante compromete outros sistemas como o músculo esquelético, resultando em perda de massa magra e da função muscular com consequente impacto na capacidade funcional.¹⁴

Um estudo retrospectivo com sobreviventes de câncer infantil mostrou uma correlação positiva entre o aumento da dose de antraciclina e a redução da capacidade física. Nesse mesmo estudo, apesar de níveis mais elevados de NT-proBNP, somente disfunção diastólica foi encontrada como alteração estrutural.¹⁵

Radioterapia e/ou quimioterapia estão associadas à redução da capacidade física em pacientes com câncer. Na Figura 1 mostramos os principais determinantes da baixa capacidade física em pacientes com câncer.

Sabe-se que a intolerância ao esforço é uma das características mais marcantes da IC e está associada à piora da capacidade física, qualidade de vida e prognóstico.¹⁶ Estudos já demonstraram que a redução da capacidade física em pacientes com IC ocorre de forma semelhante em diferentes etiologias, como isquêmica, idiopática ou hipertensiva,¹⁷ porém estudos em humanos que desenvolveram IC secundário ao tratamento do câncer são ainda escassos na literatura.

Benefícios da atividade física no paciente oncológico

Em pacientes portadores de IC, estudos controlados também demonstraram impacto positivo da atividade física como medida terapêutica adicional, com melhora da tolerância ao esforço.¹⁸ Um estudo publicado por Antunes-Correa e col., mostrou que a melhora da capacidade física após 4 meses de treinamento físico ocorre de forma semelhante nos pacientes com IC, independente da etiologia. No entanto esse estudo não incluiu pacientes com cardiotoxicidade.¹⁷

Em estudos experimentais, há sugestão de que exercício pré-utilização de antracíclicos ou o treinamento aeróbico antes e durante a infusão de antraciclina poderiam reduzir o impacto de cardiotoxicidade. Hayward et al.¹⁹ utilizaram um modelo juvenil de rato para avaliar se um protocolo de treinamento reduziria o impacto da cardiotoxicidade induzida pela antraciclina. Um grupo foi submetido a treinamento aeróbico concomitantemente à infusão da doxorubicina e a conclusão do trabalho foi de que o treinamento aeróbico, concomitante ao início da infusão de doxorubicina, reduziu a cardiotoxicidade induzida pela

Artigo de Revisão

Determinantes da Baixa Capacidade Funcional no Câncer



Figura 1 – Determinantes da baixa capacidade física em pacientes com câncer.

doxorubicina em comparação aos ratos não treinados. Outro estudo, de Parry et al. demonstraram que a eficácia terapêutica da doxorubicina não foi afetada em ratos treinados previamente ao tratamento com as antraciclinas, mas houve redução de disfunção ventricular no grupo de ratos treinado.^{20,21} Diversos outros estudos também sugerem um papel de proteção do exercício tanto na toxicidade aguda da doxorubicina,^{22,23} quanto na redução de incidência de IC e disfunção ventricular.^{19,24,25}

Em pacientes oncológicos, diversos pequenos estudos randomizados demonstraram efeitos positivos do exercício, como aumento de VO_2 pico, melhora da função vascular e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (Figura 2).⁸ Um outro estudo mais robusto, com 4015 pacientes seguidos por 8 anos, documentou redução de risco de eventos proporcional à realização de atividade física antes do diagnóstico do câncer; a sobrevida livre de eventos foi superior naqueles pacientes previamente praticantes de atividade física.²⁶ Há também uma metanálise com mais de 70 mil pacientes oncológicos que demonstrou forte associação entre capacidade funcional e prognóstico, com redução de mortalidade em pacientes com melhor capacidade funcional em um seguimento de 16 anos.²⁷

Um aspecto importante nesses pacientes oncológicos é que, muitas vezes, eles são submetidos a agressões de diversos agentes, seja relacionada aos fatores de risco cardiovasculares já presentes antes mesmo do diagnóstico do câncer, à lesão direta induzida pelo tratamento oncológico ou consequências indiretas do tratamento como sedentarismo, ganho de peso, perda de massa muscular, entre outros.²⁸ Desse modo, o exercício surge como uma proposta terapêutica de atenuação desses múltiplos “hit points”, uma vez que atua controlando os fatores de risco cardiovasculares, melhorando a capacidade funcional dos pacientes, reduzindo fadiga e trazendo melhora de qualidade de vida.²⁸

Componentes da reabilitação no paciente oncológico

Os benefícios do programa de reabilitação cardiovascular para pacientes não oncológicos, portadores de comorbidades cardiovasculares como doença coronária e IC são bem estabelecidos e constam de recomendações classe I nível de evidência A em todas as diretrizes de cardiologia.

Sendo assim, há uma similaridade considerável na avaliação de pacientes oncológicos em relação aos componentes e recomendações da prescrição de atividade física. Nas duas situações (reabilitação cardiovascular e oncológica), há recomendação de equipe multidisciplinar, com prescrição de atividade física aeróbica e exercícios de força (resistido), além de educação quanto à doença, tratamento, avaliação psicossocial e intervenções no estilo de vida, para otimizar o controle de fatores de risco cardiovasculares (como hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, obesidade e tabagismo).²⁹ Esses componentes podem ser oferecidos em centros de reabilitação com maior supervisão multidisciplinar ou exercícios realizados fora do centro de reabilitação, sendo altamente recomendada a individualização na prescrição da atividade física e reavaliações periódicas para adequação do estímulo.²⁹ A Figura 3 traz sugestões práticas de implementação de estratégias para serviços de reabilitação e possíveis aplicações para monitorar o paciente que realiza atividades fora do centro de reabilitação.⁸

Contudo, apesar de semelhanças nesses componentes, há diversas particularidades na orientação do paciente oncológico. Um exemplo dessa limitação diz respeito aos efeitos adversos da quimioterapia, sendo que o paciente pode apresentar fadiga, náuseas, indisposição, perda de massa muscular ou convalescência pós-operatória – fatores esses que não representam a rotina do paciente cardiológico.³⁰

Contexto	Desfechos clínicos	Desfechos cardiovasculares
Adjuvante		
Mama	↓ Eventos de DCV ↓ Mortalidade por DAC	↑ ↔ ↓ ACR ↓ FEVE
Próstata		↑ ACR
Colorretal		↑ ACR
Misto (metanálise)		↑ ACR
Pós-adjuvante		
Mama	↓ Eventos de DCV ↓ Mortalidade por todas as causas	↔ ↑ ACR ↑ Função vascular
Próstata		↑ ACR ↑ Função vascular ↔ Perfil lipídico ↔ Pressão arterial
Adultos sobreviventes de câncer infantil	↓ Eventos de DCV ↓ Mortalidade por todas as causas	
Testicular		↑ ACR ↑ Função vascular ↑ Escore de risco Framingham
Colorretal	↓ Mortalidade por todas as causas	↑ ↔ ACR
Leucemia		↑ ACR
Linfoma		↑ ACR
Misto (metanálise)		↑ ACR

Figura 2 – Cenários oncológicos estudados com atividade física e desfechos observados. Apesar de pequenos, há diversos estudos com variados desfechos como melhora de capacidade funcional, redução de mortalidade, melhora de função vascular e fração de ejeção do ventrículo esquerdo.⁸ ACR: aptidão cardiorrespiratória; DAC: doença arterial coronariana; DCV: doença cardiovascular; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

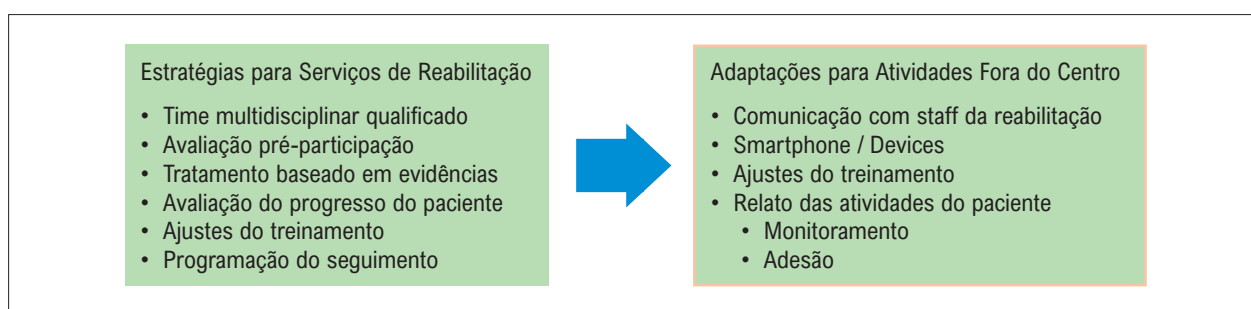


Figura 3 – Estratégias para serviços de reabilitação e soluções para monitorar a adesão dos pacientes fora do centro de reabilitação.⁸

A Tabela 2 contém dados que sumarizam essa comparação da reabilitação cardiovascular com a reabilitação cardio-oncológica, com diversas particularidades relacionadas ao paciente oncológico.⁶

Em relação à prescrição objetiva de intensidade, frequência e duração dos exercícios aeróbico e resistido, não há uma recomendação formal específica para os pacientes oncológicos. A Tabela 3 contém recomendações objetivas para a prescrição de exercício provenientes de orientações em pacientes de reabilitação cardiovascular e podem servir de parâmetro para a prescrição nesse outro cenário.²⁹

Conclusão

A reabilitação é uma intervenção multidisciplinar com grande impacto na melhora de capacidade funcional, qualidade de vida e redução de desfechos cardiovasculares. O paciente oncológico, além de também frequentemente possuir fatores de risco cardiovasculares, é submetido à terapêutica oncológica que pode causar cardiotoxicidade e culminar com sedentarismo e perda de força muscular. Desse modo, com as devidas particularidades nesse perfil de paciente, a reabilitação oncológica deve ser estimulada e prescrita com o intuito de complementar a terapêutica específica oncológica.

Artigo de Revisão

Tabela 2 – Particularidades da reabilitação cardio-oncológica em relação à reabilitação cardiovascular. Adaptado de Sase et al.⁶

Reabilitação Cardíaca	Reabilitação Cardio-Oncológica
Condições gerais	Tipo de câncer, estágio, metástase Condições de saúde Alterações cardiovasculares associadas ao tratamento Linfoma, ostomias, infecção Hemograma (contagem celular) Depressão, fadiga, qualidade de vida Capacidade funcional
Modificação de estilo de vida	Nutrição: Avaliação nutricional específica para câncer Controle do peso: Composição corporal (ganho ou perda de massa de gordura) Pressão arterial: Tratamento da hipertensão arterial sistêmica Perfil lipídico: Controle da dislipidemia Diabetes mellitus: Controle glicêmico Tabagismo: Encaminhamento específico Acompanhamento psicossocial: Suporte mental Atividade física: Redução do sedentarismo, aumento atividade física
Prescrição de exercício físico	Desenvolvimento de diretrizes de treinamento, implementação de reabilitação cardio-oncológica, estratégias para melhorar desfechos em pacientes com câncer

Tabela 3 – Recomendações práticas de prescrição de exercícios aeróbico e resistido. Adaptado de Bozkurt et al.²⁹

	Exercício Aeróbico	Exercício Resistido
Frequência	5 dias/semana, moderada intensidade 3 dias/semana, alta intensidade	2 a 3 dias consecutivos/semana
Intensidade	Limite de frequência cardíaca Variar intensidade (intervalado)	Definir carga e repetições. Objetivo de 8 a 10 exercícios, 1 a 3 séries, 8 a 16 repetições
Tempo	30 a 60 minutos, ou menos se alta intensidade	Varia conforme capacidade
Tipo	Qualquer atividade que aumente a frequência cardíaca, como corrida, caminhada, ciclismo ou dança	Elásticos, halteres, aparelhos ou próprio peso

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Schwartzmann PV, Gonzales A, Castro RRT; Obtenção de dados: Schwartzmann PV; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Schwartzmann PV, Gonzales A; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Gonzales A, Castro RRT.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

- Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of Anticancer Treatments: What the Cardiologist Needs to Know. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(10):564-75. doi: 10.1038/nrcardio.2010.121.
- Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L, et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging. *Circ Heart Fail*. 2016;9(1):e002661. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002661.
- Carver JR, Shapiro CL, Ng A, Jacobs L, Schwartz C, Virgo KS, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Evidence Review on the Ongoing Care of Adult Cancer Survivors: Cardiac and Pulmonary Late Effects. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3991-4008. doi: 10.1200/JCO.2007.10.9777.
- Patnaik JL, Byers T, DiGiuseppi C, Dabelea D, Denberg TD. Cardiovascular Disease Competes with Breast Cancer as the Leading Cause of Death for Older Females Diagnosed with Breast Cancer: A Retrospective Cohort Study. *Breast Cancer Res*. 2011;13(3):R64. doi: 10.1186/bcr2901.
- Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1998;339(13):900-5. doi: 10.1056/NEJM199809243391307.
- Sase K, Kida K, Furukawa Y. Cardio-Oncology Rehabilitation- Challenges and Opportunities to Improve Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors. *J Cardiol*. 2020;76(6):559-67. doi: 10.1016/j.jjcc.2020.07.014.
- Kalil R Filho, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz MP, Galas FR, et al. I Brazilian Guideline for Cardio-Oncology from Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(2 Suppl 1):1-52. doi: 10.1590/S0066-782X2011000700001.
- Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, Alfano CM, Franklin BA, Jones LW, et al. Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(21):e997-e1012. doi: 10.1161/CIR.0000000000000679.

9. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise Capacity and Mortality Among Men Referred for Exercise Testing. *N Engl J Med*. 2002;346(11):793-801. doi: 10.1056/NEJMoa011858.
10. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, et al. Walking Compared with Vigorous Exercise for the Prevention of Cardiovascular Events in Women. *N Engl J Med*. 2002;347(10):716-25. doi: 10.1056/NEJMoa021067.
11. Jones LW, Courneya KS, Mackey JR, Muss HB, Pituskin EN, Scott JM, et al. Cardiopulmonary Function and Age-Related Decline Across the Breast Cancer Survivorship Continuum. *J Clin Oncol*. 2012;30(20):2530-7. doi: 10.1200/JCO.2011.39.9014.
12. Scott JM, Zabor EC, Schwitzer E, Koelwyn GJ, Adams SC, Nilsen TS, et al. Efficacy of Exercise Therapy on Cardiorespiratory Fitness in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2297-305. doi: 10.1200/JCO.2017.77.5809.
13. Jean-Pierre P, Morrow GR, Roscoe JA, Heckler C, Mohile S, Janelins M, et al. A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Clinical Trial of the Effect of Modafinil on Cancer-Related Fatigue Among 631 Patients Receiving Chemotherapy: A University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program Research Base Study. *Cancer*. 2010;116(14):3513-20. doi: 10.1002/cncr.25083.
14. Shapiro CL, Recht A. Side Effects of Adjuvant Treatment of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2001;344(26):1997-2008. doi: 10.1056/NEJM200106283442607.
15. Wolf CM, Reiner B, Kühn A, Hager A, Müller J, Meierhofer C, et al. Subclinical Cardiac Dysfunction in Childhood Cancer Survivors on 10-Years Follow-Up Correlates with Cumulative Anthracycline Dose and Is Best Detected by Cardiopulmonary Exercise Testing, Circulating Serum Biomarker, Speckle Tracking Echocardiography, and Tissue Doppler Imaging. *Front Pediatr*. 2020;8:123. doi: 10.3389/fped.2020.00123.
16. Willens HJ, Blevins RD, Wrisley D, Antonishen D, Reinstein D, Rubenfire M. The Prognostic Value of Functional Capacity in Patients with Mild to Moderate Heart Failure. *Am Heart J*. 1987;114(2):377-82. doi: 10.1016/0002-8703(87)90506-0.
17. Antunes-Correa LM, Ueno-Pardi LM, Trevizan PF, Santos MR, Silva CH, Franco FG, et al. The Influence of Aetiology on the Benefits of Exercise Training in Patients with Heart Failure. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(4):365-372. doi: 10.1177/2047487316683530.
18. Downing J, Balady CJ. The Role of Exercise Training in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(6):561-9. doi: 10.1016/j.jacc.2011.04.020.
19. Hayward R, Lien CY, Jensen BT, Hydock DS, Schneider CM. Exercise Training Mitigates Anthracycline-Induced Chronic Cardiotoxicity in a juvenile rat model. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(1):149-54. doi: 10.1002/pbc.23392.
20. Parry TL, Hayward R. Exercise Training Does Not Affect Anthracycline Antitumor Efficacy While Attenuating Cardiac Dysfunction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015;309(6):R675-83. doi: 10.1152/ajpregu.00185.2015.
21. Lee Y, Kwon I, Jang Y, Cosio-Lima L, Barrington P. Endurance Exercise Attenuates Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Med Sci Sports Exerc*. 2020;52(1):25-36. doi: 10.1249/MSS.0000000000002094.
22. Wonders KY, Hydock DS, Schneider CM, Hayward R. Acute Exercise Protects Against Doxorubicin Cardiotoxicity. *Integr Cancer Ther*. 2008;7(3):147-54. doi: 10.1177/1534735408322848.
23. Lien CY, Jensen BT, Hydock DS, Hayward R. Short-Term Exercise Training Attenuates Acute Doxorubicin Cardiotoxicity. *J Physiol Biochem*. 2015;71(4):669-78. doi: 10.1007/s13105-015-0432-x.
24. Hydock DS, Lien CY, Schneider CM, Hayward R. Exercise Preconditioning Protects Against Doxorubicin-Induced Cardiac Dysfunction. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40(5):808-17. doi: 10.1249/MSS.0b013e318163744a.
25. Hydock DS, Lien CY, Jensen BT, Parry TL, Schneider CM, Hayward R. Rehabilitative Exercise in a Rat Model of Doxorubicin Cardiotoxicity. *Exp Biol Med*. 2012;237(12):1483-92. doi: 10.1258/ebm.2012.012137.
26. Okwuosa TM, Ray RM, Palomo A, Foraker RE, Johnson L, Paskett ED, et al. Pre-Diagnosis Exercise and Cardiovascular Events in Primary Breast Cancer: Women's Health Initiative. *JACC CardioOncol*. 2019;1(1):41-50. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.014.
27. Schmid D, Leitzmann MF. Cardiorespiratory Fitness as Predictor of Cancer Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Oncol*. 2015;26(2):272-8. doi: 10.1093/annonc/mdl250.
28. Tomic-Canic M, DiPietro LA. Cellular Senescence in Diabetic Wounds: When Too Many Retirees Stress the System. *J Invest Dermatol*. 2019;139(5):997-99. doi: 10.1016/j.jid.2019.02.019.
29. Bozkurt B, Fonarow GC, Goldberg LR, Guglin M, Josephson RA, Forman DE, et al. Cardiac Rehabilitation for Patients with Heart Failure: JACC Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(11):1454-69. doi: 10.1016/j.jacc.2021.01.030.
30. Venturini E, Iannuzzo G, D'Andrea A, Pacileo M, Tarantini L, Canale ML, et al. Oncology and Cardiac Rehabilitation: An Underrated Relationship. *J Clin Med*. 2020;9(6):1810. doi: 10.3390/jcm9061810.

