

Capacidade Funcional na Cardiotoxicidade: Efeitos do Treinamento Físico

Functional Capacity in Cardiotoxicity: Effects of Physical Exercise

Amanda Gonzales Rodrigues¹ e Adriano Cavalcante Trindade²

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil
Instituto Nacional de Cardiologia,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

A insuficiência cardíaca induzida por quimioterapia é um evento adverso do tratamento do câncer que resulta em elevada morbimortalidade. Estudos prévios têm mostrado que o exercício físico melhora a capacidade funcional em pacientes com insuficiência cardíaca por outras etiologias. No entanto, estudos com abordagem multimodal, incluindo intervenção com exercícios em pacientes com cardiotoxicidade são ainda escassos na literatura. O objetivo desse artigo foi discutir os efeitos do treinamento físico em pacientes com insuficiência cardíaca induzida por quimioterapia e o papel da reabilitação cardio-oncológica como ferramenta para a melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida nesse grupo de pacientes.

Introdução

A evolução que a oncologia vem obtendo nas últimas décadas, seja em métodos diagnósticos como em eficácia terapêutica, resultou em mais sobreviventes ao câncer. Este fato trouxe à tona os custos tardios do sucesso terapêutico oncológico, como toxicidade cardiovascular induzida pelo tratamento. Tal situação é definida por danos no sistema cardiovascular que tenham se originado durante ou após o tratamento oncológico, precoces ou tardios, resultantes das terapias antineoplásicas.¹ Embora não ocorra na maioria dos sobreviventes, a cardiotoxicidade é a principal causa de morte associada ao tratamento oncológico, especialmente nos sobreviventes do câncer de mama.² A complexidade do cuidado oncológico e do gerenciamento das múltiplas comorbidades apresentadas pelos pacientes expressam a necessidade de que esses indivíduos recebam uma abordagem terapêutica integrada e multidisciplinar.³

A cardiotoxicidade pode ser ocasionada tanto por tratamento quimioterápico clássico como por estratégias mais modernas e radioterapia, levando a efeitos cardiovasculares

diversos, como arritmias, cardiomiopatia, disfunção endotelial e insuficiência cardíaca.⁴ Diferentes definições têm sido propostas para a disfunção cardíaca associada à terapia do câncer. As mais recentes incluem, além da severidade dos sintomas ou mudança nos parâmetros ecocardiográficos como redução da função ventricular, alterações no *strain* longitudinal global ou de biomarcadores cardíacos.⁵

Agentes quimioterápicos como as antraciclina têm sido significativamente associados ao aumento da incidência de cardiotoxicidade e suas graves consequências como a insuficiência cardíaca e cardiomiopatia.^{6,7} O risco aumenta significativamente dependendo da dose utilizada ou da associação com outras drogas, como trastuzumabe.^{8,9}

Tais efeitos muitas vezes são clinicamente silenciosos até que sua gravidade cause sintomas e exija tratamento, que podem variar de dias ou até anos após a quimioterapia. Para as antraciclina isoladamente, os efeitos negativos na função cardíaca podem surgir até 20 anos após o tratamento, enquanto na sua combinação com trastuzumabe as complicações cardíacas são mais precoces, podendo estar presentes, em 27% dos pacientes, até 2 meses após seu uso.¹⁰ Um estudo de sobreviventes de leucemia tratados com antraciclina mostrou piora na fração de encurtamento e contratilidade do ventrículo esquerdo 12 anos após o diagnóstico.¹¹

Estratégias farmacológicas e não farmacológicas, como cessação do tabagismo e alcoolismo, controle dos fatores de risco cardiovasculares, alimentação saudável, manutenção do peso e o incentivo à prática de exercícios físicos aeróbicos, têm se mostrado cada vez mais eficazes como medidas cardioprotetoras.¹² Estudos mostram que o exercício físico é uma ferramenta eficaz para mitigar os efeitos da quimioterapia no sistema cardiovascular.^{13,14}

O diagnóstico e intervenção precoces podem prevenir a progressão para insuficiência cardíaca em pacientes com cardiotoxicidade.

Embora existam muitas evidências dos benefícios do exercício físico antes e durante a terapia com drogas cardiotoxícas, faltam estudos que demonstrem o impacto do exercício em pacientes adultos com insuficiência cardíaca relacionada à quimioterapia e não está claro se essas intervenções podem ser realizadas com a mesma eficácia que em outras populações.

Nesse artigo, procuramos abordar o impacto do treinamento físico em pacientes com insuficiência cardíaca induzida por quimioterapia e o papel da reabilitação cardio-oncológica como ferramenta para a melhora da capacidade funcional nesse grupo de pacientes.

Palavras-chave

Exercício Físico; Cardiotoxicidade; Reabilitação Cardíaca

Correspondência: Amanda Gonzales Rodrigues •

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44.

CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: dra.amandagonzales@gmail.com

Artigo recebido em 10/10/2022, revisado em 22/11/2022,

aceito em 01/12/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220089>

Impacto da cardiotoxicidade na capacidade funcional

A redução da aptidão cardiorrespiratória em pacientes com câncer é multifatorial. Normalmente os pacientes são menos ativos e comumente apresentam outras complicações secundárias à doença, como alterações pulmonares e músculo-esqueléticas. É preciso também considerar que os indivíduos com câncer em geral são mais idosos e sujeitos aos efeitos deletérios do próprio envelhecimento. A capacidade funcional reduzida pode também ser consequência do próprio tratamento.

Pacientes com câncer apresentam uma redução entre 5% a 22% na capacidade física, independentemente do regime antineoplásico utilizado, mesmo na ausência de cardiotoxicidade.¹⁵ Um estudo que envolveu 248 mulheres com câncer de mama com idade entre 40 e 50 anos, divididas de acordo com a fase do tratamento ou presença de metástase, mostrou uma redução média de 32% da capacidade funcional em relação ao controle saudável.¹⁶

Um estudo com pacientes com câncer de esôfago mostrou uma redução significativa na função cardíaca e capacidade física imediatamente após o término da quimioradioterapia.¹⁷

Doses cumulativas de antraciclinas também parecem impactar na capacidade de exercício, mesmo na ausência de disfunção sistólica, como mostrou um estudo com sobreviventes de câncer infantil.¹⁸

Efeito do treinamento físico

O resultado de uma metanálise de 27 estudos publicado por Scott e colaboradores mostrou que o treinamento físico é uma estratégia eficaz para melhora da capacidade física em pacientes com câncer em estágio inicial, além de ser seguro e viável.¹⁹

A fadiga associada ao câncer é uma queixa frequentemente relatada pelos pacientes, e evidências sugerem que o treinamento físico promove uma redução significativos dos sintomas.²⁰

Em um estudo publicado por Courneya et al., o treinamento físico aeróbio e resistido melhorou significativamente a aptidão física, a composição corporal e as taxas de conclusão da quimioterapia em pacientes com câncer de mama.²¹ Outros estudos mostram que o exercício também melhora a capacidade funcional, a qualidade de vida^{22,23} e possivelmente a sobrevida de pacientes com câncer.²⁴

Na insuficiência cardíaca, sabe-se que a capacidade funcional está marcadamente reduzida, e estudos mostram uma melhora de 12% a 31% com o treinamento físico.²⁵

Alguns estudos clínicos randomizados demonstraram potencial melhora da saúde cardiovascular em pacientes não oncológicos com insuficiência cardíaca por meio da reabilitação com exercícios,²⁶⁻²⁸ e metanálises mostraram efeitos positivos sobre a função cardíaca e qualidade de vida.²⁹⁻³³

O efeito do exercício em pacientes submetidos à quimioterapia vem sendo estudado sobretudo em seu papel cardioprotetor. Foulkes et al. investigaram, em um estudo observacional, o papel do exercício ou cuidados habituais, na capacidade funcional e nos parâmetros ecocardiográficos de 28 mulheres com câncer de mama

submetidas à quimioterapia com antraciclina, após 4 e 16 meses do tratamento. Após 4 meses do tratamento o grupo submetido ao treinamento mostrou uma redução de 6% no consumo de oxigênio (VO_2) pico em comparação ao grupo cuidados habituais onde a redução foi de 18%. Essa redução se manteve ao longo dos 16 meses. Apesar de pequenas reduções observadas na fração de ejeção do ventrículo esquerdo em repouso, somente 2 pacientes apresentaram critérios para definição de cardiotoxicidade.³⁴ A redução média de 8% na capacidade física ao longo dos 16 meses torna-se ainda mais relevante quando consideramos que o envelhecimento normalmente está associado a uma redução entre 8% e 23% por década.³⁵

Um único estudo randomizado avaliou o impacto do exercício físico na capacidade funcional em pacientes com cardiomiopatia relacionada à quimioterapia. Os participantes foram randomizados para um grupo controle ou um grupo que recebeu treinamento supervisionado durante 16 semanas. No entanto, 78% dos pacientes selecionados para o grupo supervisionado não aceitaram participar do desenho original e receberam como alternativa o treinamento domiciliar. O programa de exercícios consistiu em 30 minutos de exercícios supervisionados em bicicleta ergométrica, em uma intensidade de 50% da frequência cardíaca de reserva e frequência de treinamento de 3 vezes/semana durante 16 semanas. O programa domiciliar iniciou-se com uma sessão supervisionada seguida de prescrição para manutenção de exercícios aeróbios como caminhada, além de contagem dos passos utilizando-se um pedômetro, durante 16 semanas. A intensidade foi avaliada utilizando-se a escala de percepção do esforço (RPE) de Borg ("6-20"), com nível de intensidade de 12. Os desfechos incluíram avaliação da capacidade funcional pelo $\text{VO}_{2\text{máximo}}$, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, gravidade dos sintomas de insuficiência cardíaca, pelo *MD Anderson Symptom Inventory for heart failure* (MDASI-HF), qualidade de vida pelo *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36) e nível de atividade física (em horas de exercício e intensidade). Dos 16 participantes randomizados para o treinamento, somente 10 completaram o estudo, e 8 realizaram avaliação da capacidade funcional pela ergoespirometria. Ao final do estudo, observou-se uma melhora significativa na qualidade de vida e potencial melhora na capacidade funcional avaliada pelo $\text{VO}_{2\text{máximo}}$ no grupo treinado ($p < 0,05$). Não houve diferenças estatisticamente significativas na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, escores de sintomas (MDASI-HF) ou nível de atividade física. O tamanho da amostra e a dificuldade na randomização para um programa supervisionado, constituíram limitações importantes desse estudo.³⁶

Em estudo retrospectivo de 90 pacientes com câncer que apresentavam insuficiência cardíaca, o treinamento aeróbio durante 12 semanas não resultou em melhora do VO_2 pico ou da qualidade de vida em comparação com o grupo controle. No entanto, a etiologia da insuficiência cardíaca foi categorizada como isquêmica ou não isquêmica, e não foram coletados dados como o tipo de câncer, estágio da doença ou terapia antineoplásica utilizada.³⁷

Perspectivas futuras

A cardiotoxicidade é um dos efeitos adversos do tratamento que mais compromete a capacidade funcional e a qualidade de vida com impacto na mortalidade, independentemente do prognóstico oncológico.³⁸ No entanto, observa-se uma escassez nos estudos envolvendo essa população de pacientes no cenário da reabilitação cardíaca.

A reabilitação cardíaca consiste num programa multidisciplinar, baseado em exercício físico, aconselhamento nutricional e psicológico,³⁹ altamente recomendado em pacientes com doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca⁴⁰ pelos seus inúmeros benefícios, não somente na melhora da capacidade física e qualidade de vida, como em redução de mortalidade por todas as causas e internações hospitalares.⁴¹ Sabendo disso, propôs-se o desenvolvimento de um modelo mais abrangente envolvendo pacientes com câncer e alto risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares além de pacientes com cardiotoxicidade relacionada a terapias do câncer, usando uma abordagem multimodal, modelo denominado Reabilitação Cardio-Oncológica (CORE).⁴²

A incorporação desse modelo de reabilitação aos programas tradicionais exige, no entanto, um conhecimento das especificidades de cada tipo de câncer. Os programas de exercícios também devem respeitar as características individuais dos pacientes, como funcionalidade, os estágios da doença, a presença de metástases ou de contra-indicações.

Alguns centros de reabilitação cardíaca têm se adaptado para receber pacientes no contexto da reabilitação cardio-oncológica, incluindo em sua equipe multidisciplinar outros profissionais e oferecendo suporte em diferentes fases do tratamento.

Um aspecto que deve ser considerado é que os poucos serviços disponíveis de reabilitação cardíaca são ainda subutilizados. Estima-se que somente 20% a 30% dos pacientes com indicação para reabilitação cardíaca sejam encaminhados para um centro de reabilitação.⁴³ A baixa adesão aos programas supervisionados é outro problema evidente, associado ao acesso limitado pela distância dos centros de reabilitação, custos, dificuldade em conciliar horário de trabalho, nível sócio-econômico, e muitas vezes limitados pela presença de outros sintomas relacionados ao câncer. Isso se reflete na dificuldade em conduzir estudos e nos seus resultados.

Referências

1. Hajjar LA, Costa IBSDSD, Lopes MACQ, Hoff PMG, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Brazilian Cardio-Oncology Guideline - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(5):1006-43. doi: 10.36660/abc.20201006.
2. Jafari F, Safaei AM, Hosseini L, Asadian S, Kamangar TM, Zadehbagheri F, et al. The Role of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Detection and Monitoring of Cardiotoxicity in Patients with Breast Cancer After Treatment: A Comprehensive Review. *Heart Fail Rev.* 2021;26(3):679-97. doi: 10.1007/s10741-020-10028-y.
3. Trapani D, Zagami P, Nicolò E, Pravettoni G, Curigliano G. Management of Cardiac Toxicity Induced by Chemotherapy. *J Clin Med.* 2020;9(9):2885. doi: 10.3390/jcm9092885.
4. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitello C, Aseyev O, Lenihan D, et al. Cardiotoxicity of Anticancer Treatments: Epidemiology, Detection, and Management. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(4):309-25. doi: 10.3322/caac.21341.
5. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on Cardio-Oncology Developed in Collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2022;23(10):e333-e465. doi: 10.1093/ehjci/jeac106.
6. Aleman BM, Moser EC, Nuver J, Suter TM, Maraldo MV, Specht L, et al. Cardiovascular Disease after Cancer Therapy. *EJC Suppl.* 2014;12(1):18-28. doi: 10.1016/j.ejcsup.2014.03.002.

Conclusão

Não há dúvidas que da mesma forma que na doença cardiovascular, o exercício físico traz muitos benefícios aos pacientes com câncer em diferentes estágios da doença ou fases do tratamento. Porém, ainda existe uma escassez de estudos avaliando o emprego terapêutico do exercício físico em pacientes que evoluem com insuficiência cardíaca como consequência do tratamento.

A utilização do exercício físico estruturado como terapia adjuvante à cardiotoxicidade manifesta parece, contudo, ser passível de indicação e potencialmente benéfica.

A incorporação dos novos modelos de reabilitação cardíaca aos programas tradicionais, incluindo os pacientes com alto risco para desenvolvimento ou com cardiotoxicidade já manifesta e a realização de mais estudos envolvendo esses pacientes, são estratégias fundamentais para formação de evidências mais robustas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa Redação do manuscrito: Rodrigues AG e Trindade AC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Rodrigues AG.

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.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

7. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement with Heart Failure Therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777.
8. Renu K, Abilah VG, Tirupathi Pichiah PB, Arunachalam S. Molecular Mechanism of Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy - An Update. *Eur J Pharmacol*. 2018;818:241-53. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.10.043.
9. Jones RL, Ewer MS. Cardiac and Cardiovascular Toxicity of Nonanthracycline Anticancer Drugs. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006;6(9):1249-69. doi: 10.1586/14737140.6.9.1249.
10. Kalam K, Marwick TH. Role of Cardioprotective Therapy for Prevention of Cardiotoxicity with Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49(13):2900-9. doi: 10.1016/j.ejca.2013.04.030.
11. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, et al. Chronic Progressive Cardiac Dysfunction Years After Doxorubicin Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2629-36. doi: 10.1200/JCO.2005.12.121.
12. Livi L, Barletta G, Martella F, Saieva C, Desideri I, Bacci C, et al. Cardioprotective Strategy for Patients with Nonmetastatic Breast Cancer who are Receiving an Anthracycline-Based Chemotherapy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(10):1544-49. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.3395.
13. Wang F, Iskra B, Kleiner E, Alvarez-Florez C, Andrews T, Shaw A, et al. Aerobic Exercise During Early Murine Doxorubicin Exposure Mitigates Cardiac Toxicity. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(3):208-215. doi: 10.1097/MPH.0000000000001112.
14. Jacquinet Q, Meneveau N, Chatot M, Bonnetain F, Degano B, Bouhaddi M, et al. A Phase 2 Randomized Trial to Evaluate the Impact of a Supervised Exercise Program on Cardiotoxicity at 3 Months in Patients with HER2 Overexpressing Breast Cancer Undergoing Adjuvant Treatment By Trastuzumab: Design of the CARDAPAC Study. *BMC Cancer*. 2017;17(1):425. doi: 10.1186/s12885-017-3420-4.
15. Hurria A, Jones L, Muss HB. Cancer Treatment as an Accelerated Aging Process: Assessment, Biomarkers, and Interventions. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:e516-22. doi: 10.1200/EDBK_156160.
16. 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.
17. Søndergaard MMA, Nordmark M, Møller DS, Nielsen KM, Poulsen SH. Reduction in Myocardial Function and Oxygen Consumption After Chemoradiotherapy in Patients with Esophageal Cancer. *Acta Oncol*. 2022;61(5):566-74. doi: 10.1080/0284186X.2022.2048068.
18. 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.
19. 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):2297-2305. doi: 10.1200/JCO.2017.77.5809.
20. Mustian KM, Alfano CM, Heckler C, Kleckner AS, Kleckner IR, Leach CR, et al. Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue: A Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017 Jul 1;3(7):961-8. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6914.
21. Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR, Gelmon K, Reid RD, Friedenreich CM, et al. Effects of Aerobic and Resistance Exercise in Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(28):4396-404. doi: 10.1200/JCO.2006.08.2024.
22. Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Mayer RJ, et al. Impact of Physical Activity on Cancer Recurrence and Survival in Patients with Stage III Colon Cancer: Findings from CALGB 89803. *J Clin Oncol*. 2006;24(22):3535-41. doi: 10.1200/JCO.2006.06.0863.
23. Chen X, Zheng Y, Zheng W, Gu K, Chen Z, Lu W, et al. The Effect of Regular Exercise on Quality of Life Among Breast Cancer Survivors. *Am J Epidemiol*. 2009;170(7):854-62. doi: 10.1093/aje/kwp209.
24. Lakoski SG, Eves ND, Douglas PS, Jones LW. Exercise Rehabilitation in Patients with Cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9(5):288-96. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.27.
25. Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, et al. Exercise and Heart Failure: A Statement From the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention. *Circulation*. 2003;107(8):1210-25. doi: 10.1161/01.cir.0000055013.92097.40.
26. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corrà U, Tavazzi L; ELVD-CHF Study Group. Antiremodeling Effect of Long-Term Exercise Training in Patients with Stable Chronic Heart Failure: Results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction and Chronic Heart Failure (ELVD-CHF) Trial. *Circulation*. 2003;108(5):554-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000081780.38477.FA.
27. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognmo Ø, Haram PM, et al. Superior Cardiovascular Effect of Aerobic Interval Training Versus Moderate Continuous Training in Heart Failure Patients: A Randomized Study. *Circulation*. 2007;115(24):3086-94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675041.
28. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized, Controlled Trial of Long-Term Moderate Exercise Training in Chronic Heart Failure: Effects on Functional Capacity, Quality of Life, and Clinical Outcome. *Circulation*. 1999;99(9):1173-82. doi: 10.1161/01.cir.99.9.1173.
29. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, et al. Exercise-Based Rehabilitation for Patients with Coronary Heart Disease: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Med*. 2004;116(10):682-92. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.01.009.
30. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ; ExTraMATCH Collaborative. Exercise Training Meta-Analysis of Trials in Patients with Chronic Heart Failure (Extramatch). *BMJ*. 2004;328(7433):189. doi: 10.1136/bmj.37938.645220.EE.
31. Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS, Pescatello SM, Ferrer RA, Johnson BT. Efficacy of Exercise Interventions in Modulating Cancer-Related Fatigue Among Adult Cancer Survivors: A Meta-Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(1):123-33. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0988.
32. Lin X, Zhang X, Guo J, Roberts CK, McKenzie S, Wu WC, et al. Effects of Exercise Training on Cardiorespiratory Fitness and Biomarkers of Cardiometabolic Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(7):e002014. doi: 10.1161/JAHA.115.002014.
33. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, et al. Exercise Training in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Circ Heart Fail*. 2015;8(1):33-40. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001615.
34. Foulkes SJ, Howden EJ, Bigaran A, Janssens K, Anttil Y, Loi S, et al. Persistent Impairment in Cardiopulmonary Fitness after Breast Cancer Chemotherapy. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(8):1573-81. doi: 10.1249/MSS.0000000000001970.
35. Hollenberg M, Yang J, Haight TJ, Tager IB. Longitudinal Changes in Aerobic Capacity: Implications for Concepts of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(8):851-8. doi: 10.1093/gerona/61.8.851.
36. Tsai E, Mouhayar E, Lenihan D, Song J, Durand JB, Fadol A, et al. Feasibility and Outcomes of an Exercise Intervention for Chemotherapy-Induced Heart Failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2019;39(3):199-203. doi: 10.1097/HCR.0000000000000388.

37. Jones LW, Douglas PS, Khouri MG, Mackey JR, Wojdyla D, Kraus WE, et al. Safety and Efficacy of Aerobic Training in Patients with Cancer Who Have Heart Failure: An Analysis of the HF-ACTION Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(23):2496-502. doi: 10.1200/JCO.2013.53.5724.
38. 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.
39. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JM, et al. Core Components of Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Programs: 2007 Update: A Scientific Statement From the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, And Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation*. 2007;115(20):2675-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.180945.
40. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
41. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC Guidelines on Sports Cardiology and Exercise in Patients with Cardiovascular Disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021;74(6):545. doi: 10.1016/j.rec.2021.05.003.
42. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, Alfano CM, Franklin BA, Jones LW, et al. La. 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.
43. Bjarnason-Wehrens B, McGee H, Zwisler AD, Piepoli MF, Benzer W, Schmid JP, et al. Cardiac Rehabilitation in Europe: Results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17(4):410-8. doi: 10.1097/HJR.0b013e328334f42d.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons