

Análise dos efeitos do exercício físico supervisionado na cardiotoxicidade e na saúde cardíaca em mulheres com cancro da mama durante a quimioterapia: Protocolo para um ensaio randomizado controlado no contexto hospitalar

Autores

Pedro Miguel da Silva Antunes¹; Maria Dulce Leal Esteves¹; Célia Maria Pinto Nunes; Ana Joaquim; Anabela Amarelo; Madalena Teixeira; Francisco Sampaio

Pantunes_14@hotmail.com

Resumo

Enquadramento: O recurso a agentes quimioterápicos é um normal procedimento no tratamento do cancro da mama (CM). Apesar destas terapêuticas favorecerem o prognóstico clínico, estas estão também associadas à indução de cardiotoxicidade (CT) comprometendo a saúde cardíaca. O exercício físico (EF) é sugerido como uma potencial abordagem na mitigação da CT, contudo, a carência de evidências não permite asseverar a veracidade desta hipótese.

Métodos: Este estudo é concebido como um ensaio randomizado controlado, prospetivo, com dois braços - um grupo de intervenção (GI) e um grupo de controlo (GC) – de um programa de EF supervisionado. Serão recrutadas 80 mulheres com diagnóstico de CM invasor e decisão de quimioterapia neo/adjuvante com esquema de antraciclinas e/ou trastuzumab, seguidas no Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/ Espinho. Pacientes alocadas no GC receberão os normais cuidados de saúde, enquanto doentes alocadas no GI irão realizar, adicionalmente, um programa de EF supervisionado constituído por 3 sessões semanais de treino aeróbio e de força muscular ao longo do respetivo tratamento. A fim de avaliar o NT-proBNP, serão recolhidas amostras de sangue 24 horas antes do início de cada ciclo de tratamento. Já os restantes parâmetros em estudo - registos ecocardiográficos (FEVE e GLS) e de saúde cardíaca (consumo máximo de oxigénio, pressão arterial e frequência cardíaca de repouso) serão determinados entre 1-7 dias antes e pós o término do tratamento.

¹ Center in Sport Sciences, Health and Human Development (CIDESD)

Discussão: A CT é um efeito devastador resultante do uso de quimioterápicos no tratamento do CM. Este estudo permitirá clarificar o impacto que o EF exerce na prevenção da deterioração da função cardíaca, servindo como modelo para próximas investigações.

Palavras-chave: Cancro da mama; cardiotoxicidade; saúde cardíaca; prevenção; exercício físico

ENQUADRAMENTO

Com cerca de 1.7 milhões de novos casos a cada ano, o cancro da mama (CM) é a neoplasia mais diagnosticada e a principal causa de morte relacionada com o cancro na população feminina [1]. Em 2014, reportou-se que 92.5 mil mulheres europeias morreram devido a esta doença [2]. Apesar dos dados alarmantes, a epidemiologia do CM tem sido, nas últimas 2 décadas, marcada pelo aumento significativo do número de sobreviventes [3]. Segundo dados da *American Cancer Society*, a taxa de sobrevivência relativa em mulheres com CM em estadio inicial regista agora 91%, uma taxa significativamente superior quando comparada com o período de 1975-1977 [3]. A facilidade do acesso ao rastreio e a melhoria das terapêuticas anti cancro, são fatores responsáveis para a melhor gestão da doença oncológica. Contudo, embora os normais tratamentos exerçam um papel inquestionável no prognóstico clínico, a indução de efeitos secundários compromete a qualidade de vida.

Entre os diversos efeitos, a cardiotoxicidade (CT) emerge como um dos principais desafios, limitando as opções de tratamento [4] e contribuindo para a morbi/mortalidade nesta população [5]. A CT no CM é tipicamente associada ao uso de agentes cardiotóxicos com particular relato do recurso a antraciclinas e/ou trastuzumab [6]. Este fenómeno, é caracterizado pelo vasto espectro de alterações cardíacas agudas, com progressiva disfunção sistólica [4], podendo, em última instância, levar ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca [7, 8].

Na prática clínica, a determinação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) é o método utilizado no reconhecimento da CT. Porém, devido a este ser considerado um parâmetro tardio, a monitorização de reconhecidos preditores de disfunção sistólica (e.g *n-terminal pro-brain natriuretic peptide* [NT-proBNP] e *global*

longitudinal strain [GLS]) é uma abordagem recomendada para o melhor controlo da função cardíaca [9]. Estratégias preventivas têm sido abundantemente investigadas e, até à data, estas incluem: identificação inicial de fatores de risco associadas à CT; redução da dose de tratamento administrada, podendo alterar a sua eficácia; ou o recurso a terapêuticas cardiovascular, podendo induzir novos efeitos secundários.

Além das manifestações diretas da quimioterapia na função cardíaca, sobreviventes de CM apresentam, regra geral, um fenótipo caracterizado pela presença de fatores de risco para o desenvolvimento da DCV: idade avançada, obesidade, fraca capacidade cardiopulmonar e hábitos de vida inapropriados (tabagismo, alcoolismo e sedentarismo) [10]. Não é assim de estranhar que, quando comparado com indivíduos saudáveis em idade semelhante, esta população apresente maiores índices de DCV [11]. Justificado pelo elevado risco da degradação da função cardíaca, o estudo de estratégias preventivas parece assim ser uma necessidade emergente.

Atualmente, o exercício físico (EF) é um meio bem estabelecido na reabilitação cardíaca. Por sua vez, *European Society of Cardiology* sugere o exercício aeróbio como uma potencial abordagem na mitigação do dano cardíaco induzido pela quimioterapia [9]. Em doentes com CM, quer durante ou após tratamento, o EF é considerado como um efetivo/seguro suporte terapêutico [12,13]. De notar que, alguns dos autores do presente estudo demonstraram em 2016, numa candidatura submetida na área de Medicina Desportiva premiada com menção honrosa, os benefícios desta abordagem na melhoria da aptidão física e da qualidade de vida nesta população. No entanto, devido à escassez de evidências, a efetividade do EF na prevenção da CT relacionada com o tratamento do CM permanece apenas especulativa.

RACIONAL E OBJETIVOS

Apesar do exercício aeróbio ser sugerido com uma potencial abordagem na prevenção da CT associada ao tratamento do CM [9], a escassez de evidências científicas não permitem assumir a veracidade deste facto. Como anteriormente referido, a determinação da FEVE é o método usado no reconhecimento da CT. De acordo com um painel de *experts* [14], CT define-se como uma redução $\geq 10\%$ da FEVE e valores $< 53\%$. No entanto, sabe-se atualmente que este fenómeno é

precedido por alterações subclínicas. Particularmente, Romano et al., [15] observaram que a manutenção de elevados níveis de NT-proBNP durante o tratamento com antraciclinas foi um significativo preditor da diminuição da FEVE. Já Portugal et al., [16] e Boyd et al., [16] apresentam resultados semelhantes relativos ao índice de deformação longitudinal global (GLS).

Assim, com base no racional apresentado, o principal objetivo deste estudo passará pela análise dos efeitos de realizar *versus* não realizar um programa de EF supervisionado durante a quimioterapia em mulheres com CM na:

- alteração de parâmetros de cardiotoxicidade subclínica:
 - concentração de NT-proBNP.
 - análise do GLS.
- ocorrência de CT, definida pelo diagnóstico de insuficiência cardíaca (New York Heart Association class III-IV) ou diminuição subclínica da FEVE $\geq 10\%$, considerando os valores antes do início do tratamento, e valor absoluto $< 53\%$.

Adicionalmente, definimos como objetivos secundários os 2 seguintes pontos:

- 1) Análise dos efeitos de realizar *versus* não realizar um programa de EF supervisionado em fatores de saúde cardíaca:
 - Capacidade cardiopulmonar.
 - Tensão arterial de repouso.
 - Frequência cardíaca de repouso.
- 2) Análise da fiabilidade do estudo:
 - Taxa de recrutamento (número de pacientes que consentem a participação livre dividida pelo número de pacientes elegíveis).
 - Adesão dos participantes (número de sessões de EF realizadas, pelo GI, dividido pelo número total de sessões).
 - Retenção (número de participantes que completaram todas as sessões de atividade física dividido pelo número de participantes no GI).

HIPÓTESE

Colocamos como hipótese de investigação que a realização de um programa de EF supervisionado durante quimioterapia com antraciclinas ou trastuzumab, neo/adjuvante, possa estar associada com:

- Prevenção da ocorrência de CT, justificada pela esperada atenuação dos parâmetros de CT subclínica.
- Atenuação de comorbilidades cardíacas, com potencial reflexo no aumento da sobrevivência global, justificada devido ao esperado controlo de fatores de saúde cardíaca.

METODOLOGIA

Desenho e cronograma do estudo

Este estudo seguirá um desenho de ensaio controlado randomizado, de acordo com SPIRIT statement [18], com dois braços – um grupo de intervenção (GI) e um grupo de controlo (GC) – de um programa de EF supervisionado durante com quimioterapia com antraciclinas ou trastuzumab, neo/adjuvante, em mulheres com CM. A fase de recrutamento dos participantes decorrerá entre novembro de 2018 e novembro de 2020. Por sua vez, a fase de intervenção, a qual o GI será sujeito, decorrerá entre janeiro de 2019 e janeiro de 2021.

Participantes

Os participantes serão recrutados no Serviço de Oncologia Médica (SOM) do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho (CHVNG/E), considerando os critérios apresentados na tabela 1. O recrutamento será realizado em duas distintas fases. Em primeira instância, potenciais participantes serão identificados para elegibilidade pelo próprio oncologista. Após esta fase preliminar, a elegibilidade de cada doente será discutida em consulta multidisciplinar do SOM local. Aos doentes considerados elegíveis, o oncologista irá apresentar e propor a inclusão no estudo, fornecendo consentimento informado. O fluxo do estudo é apresentado na figura 1. Todos os doentes voluntários serão seguidos entre o período de aceitação e até 3 meses após o respetivo término da quimioterapia.

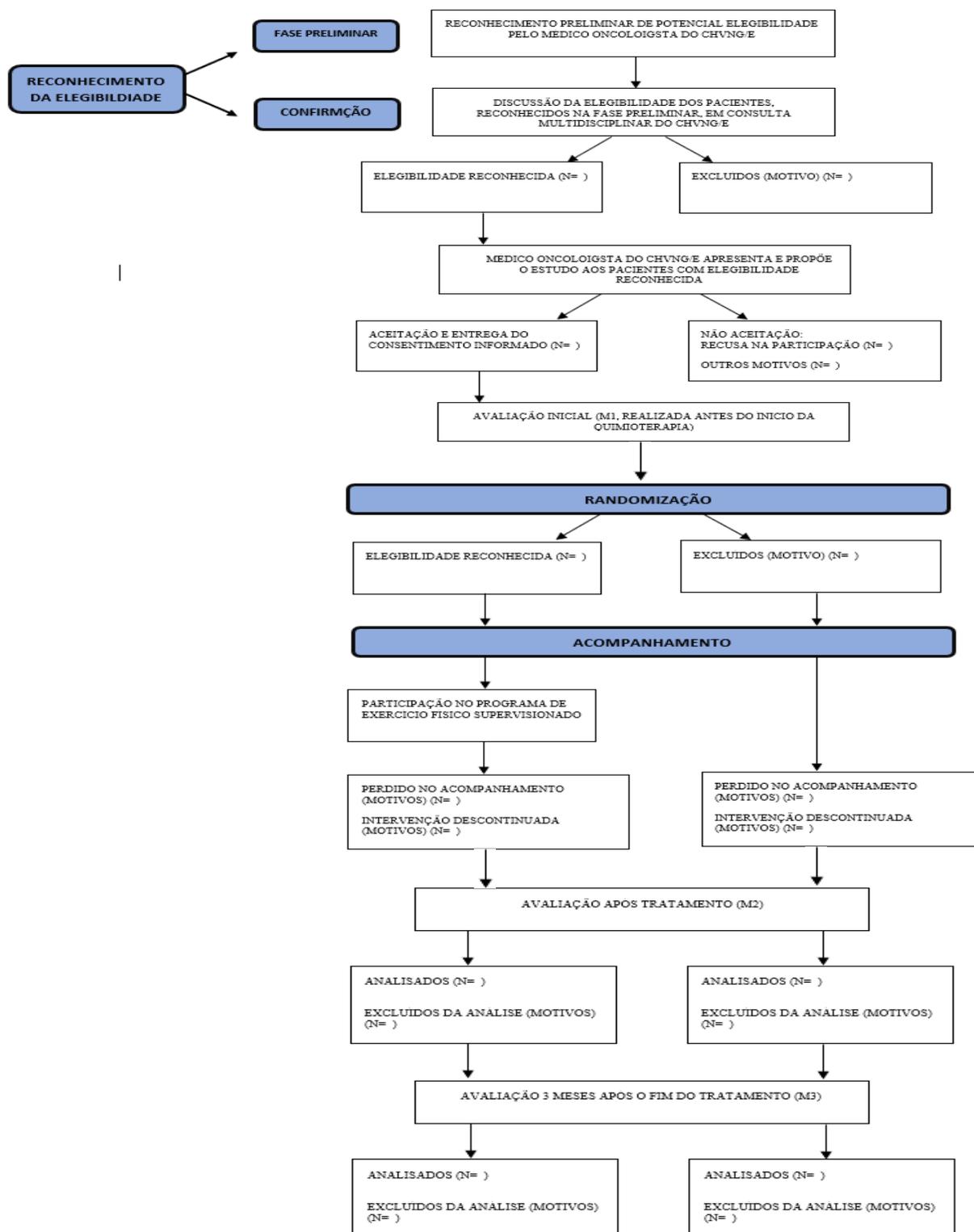


Figura 1.

Tabela 1. Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão:	Critérios de exclusão:
<ul style="list-style-type: none">• Género feminino.• Idade entre 19-75 anos.• Diagnóstico histológico de carcinoma da mama em estadio 0-IIIC.• Acompanhamento na consulta de Oncologia Médica do CHVNG/E. • Anuência do oncologista assistente para a prática do exercício físico.• Obtenção do consentimento informado.• Avaliação inicial antes do início do tratamento.	<ul style="list-style-type: none">• Insuficiência cardíaca classe >1 da New York Heart Association.• Osteoporose (Tscore < -2.5) na menopausa.• Diabetes mellitus descompensada. • Anemia severa (< 8g/dL) não passível de correção com transfusão e/ou reposição de défices de ferro e/ou vitamínicos. • Medicação habitual contendo betabloqueadores.

Randomização dos participantes

Oitenta participantes voluntários serão randomizados entre o GI ou GC, numa proporção de 1:1, através de um gerador automático. Doentes alocadas no GC apenas receberão os usais cuidados de suporte enquanto doentes alocadas no GI realizarão, adicionalmente, um programa de EF supervisionado ao longo do respetivo tratamento. Em compensação, será oferecido a possibilidade de realizar o mesmo programa às pacientes alocadas no GC após a recolha das avaliações requeridas.

Aprovação ética

Este estudo recebeu aprovação ética do conselho de ética do CHVNG/E.

Unidade de investigação

A execução do plano de investigação apresentado, na área do exercício clínico em contexto hospitalar, será concretizada através de uma próxima cooperação de uma equipa multidisciplinar composta por: investigadores de ciências do desporto (PA; DE), médico oncologista (AJ) e enfermeiros (AA) do SOM e médicos do serviço de cardiologia (MT; FS) do CHVNG/E.

Intervenção

O programa EF foi especificamente desenvolvido para doentes com CM, tendo por base as diretrizes do *American College of Sports Medicine* [19] e uma próxima cooperação entre técnicos de desporto e oncologistas. O programa engloba 3 sessões semanais, orientadas em pequenos grupos (3-5 doentes), supervisionadas pelo autor principal. Cada sessão envolve uma preparação inicial (5 min), seguida de treino aeróbio e de força muscular (60 min) terminado com uma fase de retorno à calma (5 min).

Treino aeróbio: Será realizado em passadeira, bicicleta estacionária e circuito aeróbio. Durante as duas primeiras semanas, os participantes realizaram os exercícios durante 15 min, 5 min em cada, com intensidade leve (< 50% da frequência cardíaca máxima atingida no teste cardiopulmonar, <11 in *Borg scale*). Após este período, serão adicionados 3 min a cada duas semanas até ser alcançado um volume de 30 min de treino aeróbio. Nesta fase as participantes serão incentivadas a realizar treino moderado a intenso (65%-80% da frequência cardíaca máxima atingida no teste cardiopulmonar, 11-13 in *Borg scale*). O treino será monitorizado através da frequência cardíaca e pela perceção de esforço [20].

Treino de força muscular: incluirá 11 comuns exercícios realizados nesta população [21]. Todos os exercícios serão realizados na máxima amplitude articular possível. Durante as duas primeiras semanas serão executadas duas séries e 10 repetições de cada exercício sem carga externa. Após esta fase, será adicionada carga externa de forma a que cada participante consiga realizar 3 séries e 12-15 repetições. O treino será controlado com recurso à *OMNI scale* [22].

Parâmetros de estudo

Cronograma de avaliação: Todos os parâmetros em estudo serão medidos em 3 momentos: entre 0-14 dias antecedentes à primeira sessão de tratamento (M1); entre 1-5 dias após o fim do tratamento (M2) e após 3 meses do M2 (M3). Adicionalmente, a recolha de amostras sanguíneas para análise do NT-proBNP será feita 24 horas antes do final de cada ciclo de tratamento. No M1, serão também recolhidas as informações demográficas e clínicas de cada doente.

Aquisição ecocardiográfica: Efetuada utilizando um ecógrafo Acuson SC 2000²³ equipado com sonda 4V1c e sonda matricial 4Z1c para imagem bidimensional e tridimensional. Será seguido um protocolo de aquisição das imagens, nos diferentes planos, de acordo com as recomendações atuais [9, 14].

Capacidade cardiopulmonar: Os participantes irão realizar um teste cardiopulmonar, supervisionado por profissionais do serviço de cardiologia do CHVNG/E, para determinação do consumo máximo de oxigénio. O teste será realizado numa passadeira seguindo um protocolo de Bruce, monitorizada por eletrocardiograma e análise contínua da troca de troca de O₂/CO₂.

Pressão arterial e frequência cardíaca de repouso: A pressão arterial e a frequência cardíaca de repouso serão medidas em posição sentada, após 5 min de repouso, através de um monitor cardíaco e seguindo as diretrizes da European Society of Cardiology [24].

DISCUSSÃO

Resultados esperados

A DCV é identificada com uma das principais causas de morte entre sobreviventes de cancro da mama [5, 25]. Além do normal fenótipo caracterizado pela presença de fatores de risco para o desenvolvimento da DCV [X], a exposição a agentes cardiotóxicos no intuito curativo do CM é um fator bem documentado associado à degradação da saúde cardíaca. Neste sentido, o estudo de estratégias preventivas tem sido encorajado.

Particularmente, estudos com recurso a modelos animais destacam o papel protetor do EF na atenuação da CT relacionada ao uso de AT [26]. Ascensão et al. [27] verificaram que a realização de EF 24 horas antes do tratamento com AT foi associada à atenuação da disfunção mitocondrial dos cardiomiócitos em ratos. Sustentados por tais pressupostos, Kirkham et al. [28] avaliaram essa hipótese em mulheres com CM. Os autores observaram que a realização de uma única sessão de EF, 24 horas antes da primeira sessão de AT, foi responsável por alterações agudas com importante impacto na atenuação de parâmetros de CT subclínica,

nomeadamente na redução de NT-proBNP, corroborando dados pré-existentes obtidos em doentes com insuficiência cardíaca. Diversos estudos demonstram que níveis elevados de NT-proBNP estão associados com a subsequente deterioração da função sistólica [15, 29, 30], o que justifica o papel protetor do EF. Assim, com base em tais evidências, esperamos observar, no GI, uma atenuação de NT-proBNP ao longo do tratamento.

Relativamente aos efeitos do EF em parâmetros ecocardiográficos, apenas um estudo, até à presente data, analisou o tópico [31]. Os respetivos autores, verificaram que a realização de um programa de treino aeróbio, 3 sessões semanais durante o tratamento de trastuzumab, não atenuou a deterioração da FEVE. No entanto, além da reduzida amostra, os resultados podem ter sido comprometidos devido a baixa adesão à intervenção proposta.

Além do potencial impacto na mitigação da CT, o EF exerce também um importante papel no controlo de fatores de saúde cardíaca em sobreviventes de CM. Estudos dão conta do benefício do EF sobre a pressão arterial e frequência cardíaca de repouso, preditores independentes da DCV [32-34]. Além do esperado controlo destes fatores, no GI, prevemos observar uma atenuação da diminuição ou melhoria do consumo de oxigénio.

Importância social do estudo

Além da inequívoca pertinência dos objetivos propostos, salientamos a importante componente social inerente a esta investigação. Evidências reportam que é durante os tratamentos que os doentes oncológicos mais motivados e predispostos estão a alterar o seu estilo de vida [35]. No entanto, a falta de recomendações, de conhecimento e a ausência de um seguimento apropriado são barreiras normalmente verificadas à prática de EF. De facto, são poucos os doentes oncológicos que cumprem as recomendações gerais de atividade física e receber quimioterapia está negativamente associado a esta questão [36]. Embora diversos estudos científicos comprovarem o importante papel na recuperação após o diagnóstico de cancro, o EF como suporte terapêutico é ainda encarado com desconfiança.

A realização deste estudo irá permitir a implementação de um programa de EF supervisionado no CHVNG/E destinado a mulheres com CM durante a quimioterapia.

Iremos também testar a fiabilidade deste tipo de programas em contexto hospitalar, recolhendo parâmetros que nos permitam analisar o seu custo e eficácia.

CONCLUSÃO E APLICABILIDADE

O estudo de estratégias de prevenção da deterioração da saúde cardíaca em doentes com CM sujeitos a quimioterapia é uma clara lacuna da investigação científica atual. Neste sentido, o presente estudo pretende averiguar o impacto que o EF exerce na atenuação da CT e no controlo de comuns parâmetros cardiovasculares. Entendemos que o modelo do presente estudo é de simples aplicação, podendo servir como base para novas investigações ou futuras replicações.

BIBLIOGRAFIA

1. Torre, L.A., et al., *Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016. **25**(1): p. 16-27.
2. Eurostat. *Cancer statistics - specific cancers*. *Statistics Explained*, 2017 [available 382 at <https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/pdfscache/39738.pdf> (accessed June 22nd 2018)].
3. Jemal, A., et al., *Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival*. *J Natl Cancer Inst*, 2017. **109**(9).
4. O'Hare, M., et al., *Cardio-oncology Part I: chemotherapy and cardiovascular toxicity*. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2015. **13**(5): p. 511-8.
5. Patnaik, J.L., et al., *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): p. R64.
6. Henriksen, P.A., *Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention*. *Heart*, 2018. **104**(12): p. 971-977.
7. Von Hoff, D.D., et al., *Risk Factors for Doxorubicin-Induced Congestive Heart Failure*. *Annals of Internal Medicine*, 1979. **91**: p. 710-717.
8. Ades, F., et al., *Cardiotoxicity of systemic agents used in breast cancer*. *Breast*, 2014. **23**(4): p. 317-28.

9. Zamorano, J.L., et al., *2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2016. **37**(36): p. 2768-2801.
10. Jones, L.W., et al., *Cardiovascular Risk Profile of Patients with HER2/neuPositive Breast Cancer Treated with AnthracyclineTaxane-Containing Adjuvant Chemotherapy and/or Trastuzumab*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007. **16**(5): p. 1026-31.
11. Bradshaw, P.T., et al., *Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors*. Epidemiology, 2016. **27**(1): p. 6-13.
12. Furmaniak, A.C., M. Menig, and M.H. Markes, *Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **9**: p. Cd005001.
13. Lahart, I.M., Metsios, G.S., Nevill, A.M & Carmichael, A.R., *Physical activity for women with breast cancer after adjuvant therapy*. Cochrane Database Syst Rev, 2018. **29** (1): p. CD011292.
14. Plana, J.C., et al., *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*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2014. **15**(10): p. 1063-93.
15. Romano, S., et al., *Serial measurements of NT-proBNP are predictive of not-high-dose anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients*. Br J Cancer, 2011. **105**(11): p. 1663-8.
16. Portugal, G., et al., *Global and regional patterns of longitudinal strain in screening for chemotherapy-induced cardiotoxicity*. Rev Port Cardiol, 2017. **36**(1): p. 9-15.
17. Boyd, A., et al., *Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single centre study*. PLoS One, 2017. **12**(4): p. e0175544.
18. Chan, A.W., et al., *SPIRIT 2013 Statement: defining standard protocol items for clinical trials*. Rev Panam Salud Publica, 2015. **38**(6): p. 506-14.
19. Schmitz, K.H., et al., *American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors*. Med Sci Sports Exerc, 2010. **42**(7): p. 1409-26.

20. Borg, G.A., *Psychophysical bases of perceived exertion*. Med Sci Sports Exerc, 1982. **14**(5): p. 377-81.
21. Herrero, F., et al., *Combined aerobic and resistance training in breast cancer survivors: A randomized, controlled pilot trial*. Int J Sports Med, 2006. **27**(7): p. 573-80.
22. Utter, A.C., et al., *Validation of the Adult OMNI Scale of perceived exertion for walking/running exercise*. Med Sci Sports Exerc, 2004. **36**(10): p. 1776-80.
23. Acuson SC 2000: Siemens Medical Solutions USA, Inc, Mountain View, CA, USA.
24. Mancia, G., et al., *2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2013. **34**(28): p. 2159-219.
25. Gernaat, S.A.M., et al., *Risk of death from cardiovascular disease following breast cancer: a systematic review*. Breast Cancer Res Treat, 2017. **164**(3): p. 537-555.
26. Chen, J.J., et al., *Aerobic exercise in anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review of current evidence and future directions*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2017. **312**(2): p. H213-h222.
27. Ascensao, A., et al., *Acute exercise protects against calcium-induced cardiac mitochondrial permeability transition pore opening in doxorubicin-treated rats*. Clin Sci (Lond), 2011. **120**(1): p. 37-49.
28. Kirkham, A.A., et al., *Protective effects of acute exercise prior to doxorubicin on cardiac function of breast cancer patients: A proof-of-concept RCT*. Int J Cardiol, 2017. **245**: p. 263-270.
29. Sandri, M.T., et al., *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction?* Clin Chem, 2005. **51**(8): p. 1405-10.
30. Kouloubinis, A., et al., *ProANP and NT-proBNP levels to prospectively assess cardiac function in breast cancer patients treated with cardiotoxic chemotherapy*. Int J Cardiol, 2007. **122**(3): p. 195-201.
31. Haykowsky, M.J., et al., *Adjuvant trastuzumab induces ventricular remodeling despite aerobic exercise training*. Clin Cancer Res, 2009. **15**(15): p. 4963-7.

32. Hornsby, W.E., et al., *Safety and efficacy of aerobic training in operable breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a phase II randomized trial*. Acta Oncol, 2014. **53**(1): p. 65-74.
33. Milecki, P., et al., *Exercise tolerance in breast cancer patients during radiotherapy after aerobic training*. Contemp Oncol (Pozn), 2013. **17**(2): p. 205-9.
34. Noble, M., et al., *UW WELL-FIT: the impact of supervised exercise programs on physical capacity and quality of life in individuals receiving treatment for cancer*. Support Care Cancer, 2012. **20**(4): p. 865-73.
35. Jones, L.W & Courneya K.S., *Exercise counseling and programming preferences of cancer survivors*. Cancer Pract, 2002. **10**(4):208-15
36. Vassbakk-Brovold, K., et al., *Lifestyle changes in cancer patients undergoing curative or palliative chemotherapy: is it feasible?* Acta Oncol, 2018. **57**(6): p. 831-838.

ANEXOS

LISTA DE ABREVIATURAS

CM	cancro da mama
CHVNG/ E	centro hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho
CT	cardiotoxicidade
EF	exercício físico
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GLS	global longitudinal strain
NT-proBNP	n-terminal pro-brain natriuretic peptide
SOM	serviço de oncologia médica