

Exercício físico como terapia adjuvante para o câncer de mama: uma revisão sobre as evidências atuais e perspectivas do exercício em oncologia

Exercise as an adjuvant therapy for breast cancer: a review of current exercise oncology evidence and perspectives

Pedro Lopez^{1,2} , Alice Aparecida Rodrigues Ferreira Francisco³ 

1. Exercise Medicine Research Institute, Edith Cowan University, Joondalup, Austrália Ocidental, Austrália
2. School of Medical and Health Sciences, Edith Cowan University, Joondalup, Austrália Ocidental, Austrália
3. Maple Tree Cancer Alliance Brazil, Sorocaba, SP, Brasil

RESUMO

Objetivo: Descrever os efeitos e os moderadores do exercício físico na fadiga e capacidade cardiorrespiratória de pacientes com câncer de mama em tratamento primário, bem como a relação entre o exercício físico e sobrevida nessa população. **Métodos:** Foi realizada uma revisão narrativa de estudos que examinaram os efeitos do exercício na fadiga e capacidade cardiorrespiratória em mulheres com câncer de mama. Além disso, examinamos informações relevantes sobre a relação entre exercício e sobrevivência em pacientes com câncer. **Resultados:** O exercício reduziu significativamente a fadiga relacionada ao câncer com maiores reduções observadas em pacientes que realizaram exercício de forma supervisionada ou apresentaram maiores queixas de fadiga. Na capacidade cardiorrespiratória, aumentos significativos foram observados após a realização de programas baseados em treinamento aeróbio. Pacientes mais jovens, que realizaram programas supervisionados, ou que participaram de prescrição não-lineares de treinamento aeróbio apresentaram maiores efeitos. Apesar de estudos epidemiológicos indicarem associações entre maiores níveis de atividade física e sobrevivência, ensaios clínicos randomizados são necessários para confirmar tal relação em pacientes com câncer. **Conclusão:** Sugerimos a promoção do exercício na redução da fadiga e aumento da capacidade cardiorrespiratória em mulheres com câncer de mama. Além disso, grupos específicos de pacientes baseados na idade e níveis iniciais parecem responder melhor ao exercício que outros.

Palavras-chave: neoplasias da mama; exercício físico; fadiga; aptidão cardiorrespiratória.

ABSTRACT

Objective: To describe the effects and moderators of exercise on fatigue and cardiorespiratory fitness in women with breast cancer as well as the relationship between exercise and survival in this group of patients. **Methods:** We undertook a narrative review describing and discussing studies examining the effects of exercise on fatigue and cardiorespiratory fitness in breast cancer patients. Also, relevant information regarding the relationship between exercise and survival in cancer patients was examined. **Results:** Exercise resulted in significant effects on cancer-related fatigue, with greater reductions observed in patients undertaking supervised exercise sessions or with higher fatigue levels. For cardiorespiratory fitness, exercise provides significant increases following aerobic-based exercise programs. Effects derived from exercise on cardiorespiratory fitness were more pronounced in younger patients, patients undertaking supervised aerobic-based exercise programs, or undertaking non-linear aerobic exercise prescriptions. Although epidemiological studies indicate associations between higher physical activity levels and overall survival, randomised controlled trials are necessary to confirm such a relationship for exercise in cancer patients. **Conclusion:** Sufficient evidence indicates that exercise promotes significant effects on fatigue and cardiorespiratory fitness in women with breast cancer. In addition, specific subgroups of patients based on age and baseline levels appear to respond more favourably than others.

Keywords: breast cancer; exercise; fatigue; cardiorespiratory fitness.

Recebido em: 27 de maio de 2021; Aceito em: 2 de agosto de 2021.

Correspondência: Alice Aparecida Rodrigues Ferreira Francisco, Av. Mário Campolim, 555 Parque Campolim 18047-600 Sorocaba SP. alice@mapletreebrasil.org

Introdução

O câncer é uma das doenças que mais causam mortes na América do Sul, sendo a primeira em 6 dos 13 países que compõem o continente [1]. No Brasil, especificamente, o câncer de mama é o tipo de câncer mais prevalente entre as mulheres, além de ser a principal causa de morte nesta população [2].

Entre as formas de tratamento, tanto tratamentos sistêmicos (quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica) quanto locais (cirurgia e radioterapia) são utilizados como tratamento primário para eliminar as células tumorais, podendo também reduzir as chances de reincidência do câncer, ou retardar o avanço da doença, como observado em pacientes com diagnóstico mais avançado. Contudo, apesar da eficácia e sucesso dos tratamentos, muitas pacientes têm sua qualidade de vida afetada em função dos efeitos colaterais associados ao tratamento [3]. Dentre os efeitos colaterais mais conhecidos, fadiga e redução da capacidade cardiorrespiratória ocorrem frequentemente em resposta da alta toxicidade dos tratamentos para o câncer de mama e são responsáveis por déficits significativos durante e mesmo após o término do tratamento primário do câncer de mama [4-6]. Atualmente, o exercício tem sido demonstrado uma intervenção eficaz na redução destes efeitos colaterais [7-15].

Nos últimos anos, diversas diretrizes na área do exercício foram publicadas pela American Cancer Society [7, 8], American College of Sports Medicine [9-12], Exercise and Sport Science Australia [13, 14] e Spanish Society of Medical Oncology [15] ressaltando a necessidade de se manter ativo, e sobretudo, de realizar exercício físico para a prevenção [16], durante [17] e depois do tratamento do câncer de mama [18]. Entretanto, mesmo com o número considerável de evidências demonstrando sua importância para reduzir e atenuar inúmeros efeitos adversos, tais como fadiga e redução da capacidade cardiorrespiratória durante o tratamento quimioterápico [7-15], ainda não é esclarecida a relação entre as variáveis de prescrição do exercício e seus respectivos efeitos nestes desfechos. É de grande interesse entender o efeito de diferentes modalidades (por exemplo, treinamento de força, aeróbico ou combinado) e suas prescrições na fadiga e capacidade cardiorrespiratória. Além disso, pouco se sabe se o efeito do exercício nestes desfechos varia em função das características das pacientes com câncer de mama (efeito de moderação do exercício).

Portanto, o objetivo do presente estudo foi descrever os efeitos e os moderadores do exercício físico na fadiga e capacidade cardiorrespiratória de pacientes com câncer de mama em tratamento primário, bem como a relação entre o exercício físico e sobrevida nessa população. Essas informações poderão auxiliar na promoção do exercício durante o tratamento primário para o câncer de mama, assim como na prescrição adequada do exercício para essa população.

Métodos

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura acerca dos efeitos e moderadores da resposta do exercício físico em desfechos como fadiga, capacidade cardiorrespiratória e sobrevida de pacientes com câncer de mama. A busca bibliográfica foi realizada na base de dados do Pubmed utilizando os seguintes termos: 'cancer' AND 'exercise' AND ('fatigue' OR 'cardiorespiratory fitness' OR 'overall survival') em janeiro de 2021. Dado a especificidade do tema e desfechos de interesse, 7 revisões sistemáticas com meta-análise foram selecionadas para descrever os efeitos e moderadores da resposta do exercício na fadiga e capacidade cardiorrespiratória em pacientes com câncer de mama [19-25]. Para o desfecho de sobrevida, apenas um ensaio clínico randomizado envolvendo exercício foi encontrado [26]. Além disso, figuras foram utilizadas para apresentar as evidências para o leitor.

Resultados e discussão

Fadiga relacionada ao câncer

A fadiga é um dos efeitos colaterais mais prevalentes em pacientes com câncer de mama durante o tratamento primário. Estima-se que cerca de 80% das pacientes apresentem sintomas de fadiga durante o tratamento [27,28], e que 30% ainda apresentem mesmo anos após o término do tratamento [29]. Além disso, a fadiga relacionada ao câncer raramente ocorre de forma isolada, sendo mais associada aos sintomas psicológicos da doença tais como dor, estresse, ansiedade, depressão, e transtornos do sono [30].

Apesar de não se saber exatamente quais os principais mecanismos associados a fadiga, sejam eles centrais (por exemplo, desregulação de citocinas, desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, disfunção do ritmo circadiano, desregulação da serotonina, alterações do nervo vago aferente) ou periféricos (por exemplo, interferência no metabolismo muscular, desregulação de ATP, propriedades contráteis musculares) [31], o exercício físico figura entre as principais intervenções para reduzir a fadiga em pacientes oncológicos [10,18], inclusive, recomendado nos guidelines de prática clínica da National Comprehensive Cancer Network [32] e de outras organizações [7,9,13].

Devido à alta prevalência da fadiga e seu respectivo impacto na qualidade de vida, sempre foram de grande interesse clínico terapias que pudessem reduzi-la em pacientes com câncer de mama. Após anos de investigação, intervenções não-farmacológicas tais como o exercício ganharam espaço na lista de potenciais terapias para o controle da fadiga relacionada ao câncer [33]. Entretanto, mesmo com muitos estudos apontando que o exercício promove uma redução significativa na fadiga em pacientes com câncer de mama, sua relevância clínica ainda é discutida.

Em uma revisão sistemática publicada na *Cochrane Database of Systematic Reviews* [20], por exemplo, encontrou-se que o exercício físico reduz a fadiga após a combinação de 18 estudos ($n = 4068$ participantes) que investigaram o efeito de programas de exercício físico em pacientes com câncer de mama (tamanho de efeito: $-0,35$ desvio padrão (DP), intervalo de confiança de 95% (IC 95%): $-0,51$ a $-0,19$; Figura 1), porém, com um tamanho de efeito considerado pequeno nesta população [20]. Os programas de exercício investigados incluíam treinamento de força (tamanho de efeito: $-0,18$ DP, IC 95%: $-0,39$ a $0,02$; Figura 1) ou treinamento aeróbico (tamanho de efeito: $-0,22$ DP, IC 95%: $-0,34$ a $0,10$; Figura 1). Além disso, o efeito destes programas de exercício parece ser inferior a intervenções envolvendo massagem, relaxamento, yoga ou intervenções psicossociais como previamente relatado [20, 25,33]. Portanto, apesar do exercício promover reduções significativas na fadiga relacionada ao câncer, devido a um efeito de redução nos níveis de citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, interleucina 6) [34], é importante questionarmos o quanto os pacientes se beneficiarão deste tipo de intervenção.

Os motivos para que o efeito do exercício seja talvez menor que o esperado pode estar associado à maneira pela qual os estudos são conduzidos. Por exemplo, pacientes com câncer de mama apresentam diferentes características demográficas e clínicas, e são submetidas a diferentes regimes quimioterápicos, além de diferentes prescrições de exercício físico. Ainda, a própria forma de avaliação da fadiga, subjetiva, utilizando diversos tipos de questionários e escalas, pode resultar em resultados variados, e talvez imprecisos quanto ao efeito do exercício nessa população [19,25]. Portanto, estes aspectos ligados a metodologia e desenho experimental podem estar associados a alta heterogeneidade de estudos que envolvem pacientes com câncer de mama.

Sendo assim, tanto para o profissional da saúde que promove a prática de exercício, quanto para o profissional que prescreve o programa, é necessário entender para quem (ou seja, as características demográficas e clínicas), e como o exercício irá atingir os seus objetivos (variáveis de prescrição do exercício físico), já que é improvável que um único tratamento/intervenção/prescrição seja ideal para todas as pacientes (one-size-does-not-fit-all [35-37]). Neste sentido, apresentaremos algumas informações que podem guiar a prescrição do exercício físico com o objetivo de reduzir ou atenuar o sintoma de fadiga durante o tratamento primário para o câncer de mama.

Estudos anteriores investigaram uma possível associação entre características demográficas e clínicas das pacientes com câncer de mama e respostas no desfecho de fadiga [19,25,38] e não encontraram associações entre idade, estadiamento e tratamento quimioterápico com o efeito do exercício neste sintoma. Portanto, pode-se dizer que pacientes com diferentes idades, estadiamentos e tratamentos parecem responder e se beneficiar do exercício de forma similar [19,25].

Entretanto, quando avaliadas as características dos programas de exercício físico tais como a supervisão das pacientes ao longo do programa (supervisionado x

não supervisionado), esta parece alterar a resposta na fadiga relacionada ao câncer. Programas de exercício supervisionado apresentam melhores resultados que programas de exercício não supervisionado (exercício não supervisionado, tamanho de efeito: -0,04 DP, IC 95%: -0,13 a 0,04; exercício supervisionado, tamanho de efeito: -0,23 DP, IC 95%: -0,29 a -0,17; Figura 1) [25], independente da modalidade (treinamento combinado, aeróbico, ou força) ou da intensidade de exercício utilizada (baixa, moderada, ou alta) na fadiga em pacientes com câncer de mama [25]. Os motivos para este fato ainda são incertos, mas podem estar relacionados a motivação e engajamento das pacientes quando acompanhadas por profissionais ao longo do programa de exercício [25]. Logo, optar por um programa de exercício supervisionado, se for possível e viável, pode gerar maior redução na fadiga em pacientes com câncer de mama durante o tratamento.

Outro aspecto importante parece ser os níveis de fadiga apresentados previamente ao programa de exercício. O nível de fadiga apresentado pelas pacientes antes de iniciar o programa pode ser um fator muito importante e capaz de prever o quanto o exercício poderá beneficiar a paciente [19]. Pacientes com maiores queixas de fadiga em questionários que avaliam esse desfecho são as que mais apresentam reduções significativas ao longo do programa de exercício físico (pacientes com > 1 DP de fadiga acima da média, tamanho de efeito: -0,22 DP, IC 95%: -0,37 a -0,07; até 1 DP de fadiga acima da média, tamanho de efeito: -0,20 DP, IC 95%: -0,30 a -0,11; até 1 DP de fadiga abaixo da média, tamanho de efeito: -0,17, IC 95%: -0,25 a -0,19; >1 DP de fadiga abaixo da média, tamanho de efeito: -0,03, IC 95%: -0,13 a 0,08; Figura 1) [19]. Os motivos para tal achado estão associados a maior janela de benefícios em pacientes com maior queixa de fadiga, além de benefícios na qualidade de vida e na capacidade cardiorrespiratória, enquanto que pacientes com pouca ou nenhuma queixa de fadiga durante o tratamento não apresentam espaço para esta melhoria [19]. Além disso, este resultado é de extrema importância e indica que o exercício é capaz de reduzir a fadiga daquelas que mais precisam, e, portanto, pode ser considerado uma ferramenta eficaz no controle da fadiga de mulheres com câncer de mama que apresentam este sintoma de forma mais exacerbada.

Em resumo, realizar exercício físico e priorizar programas supervisionados pode resultar em maiores benefícios para mulheres com câncer de mama. Além disso, o exercício pode gerar maiores benefícios para pacientes que apresentam maiores níveis de fadiga quando comparado àquelas que não apresentam o sintoma de forma tão expressiva. Estes resultados estão apresentados na Figura 1.

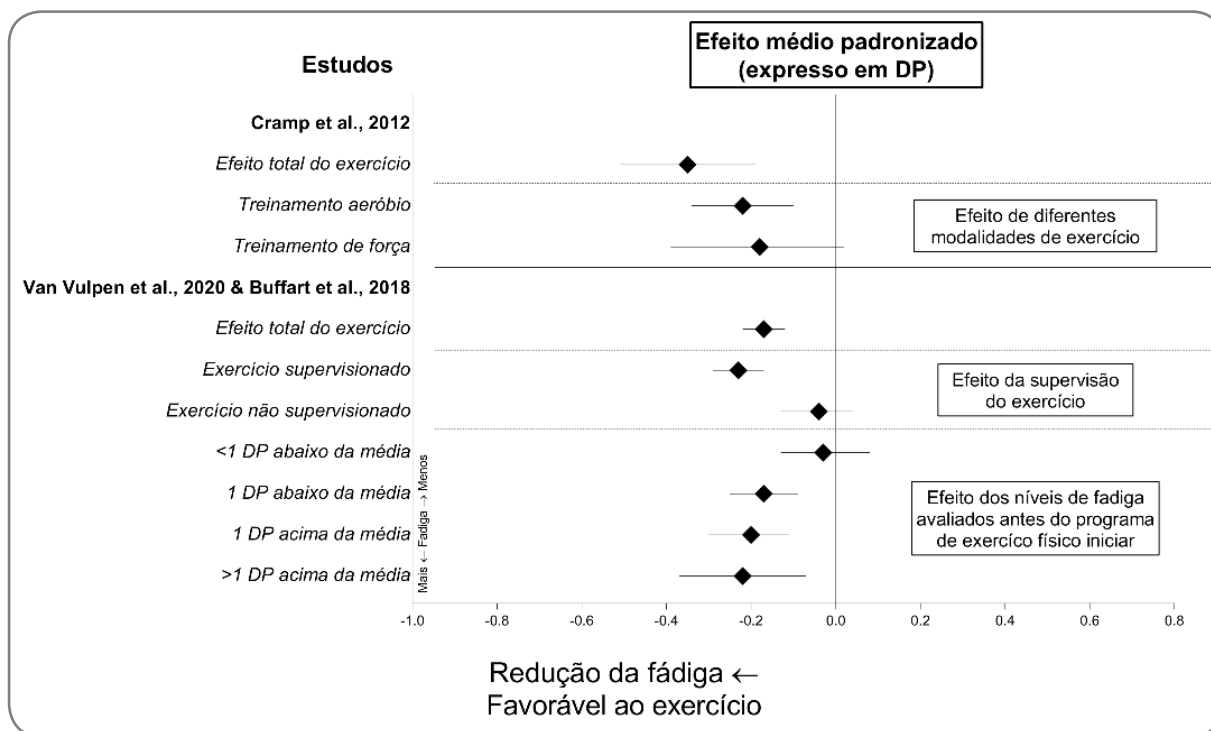


Figura 1 - Representação gráfica de revisões sistemáticas com meta-análise que examinaram os efeitos do exercício físico na fadiga relacionada ao câncer em mulheres com câncer de mama; DP = desvio padrão; losango representa o efeito médio padronizado e seu respectivo intervalo de confiança a 95%

Alguns exemplos de programas de exercício físico supervisionados podem ser encontrados em estudos oriundos dos projetos *Supervised Trial of Aerobic Versus Resistance Training* (START [17]), *Combined Aerobic and Resistance Exercise* (CARE [39]) e *Optimal Training Women with Breast Cancer* (OptiTrain [40]). Estes estudos prescreveram 2 a 3 sessões por semana de treinamento de força, aeróbio ou treinamento combinado, consistindo em 1 a 3 séries de 8 a 12 repetições por exercício de força a 60-70% da capacidade máxima (avaliado através do teste de uma repetição máxima (1-RM)), e de 20 a 30 min de exercício aeróbio realizado de forma contínua a 60-80% da capacidade máxima do consumo de oxigênio, ou realizado de forma intervalada à intensidade relativa de 13-15 na escala de Borg (escala subjetiva de esforço).

Capacidade cardiorrespiratória

Não obstante aos efeitos naturais do envelhecimento e da inatividade física, pacientes com câncer de mama podem ter sua capacidade cardiorrespiratória significativamente afetada pelo tratamento primário, apresentando reduções substanciais no consumo de pico de oxigênio (VO_{2pico}) [41,42]. Ao longo do tratamento quimioterápico, por exemplo, pacientes sedentárias com câncer de mama apresentam valores de VO_{2pico} em média 30% menores quando comparados a mulheres sedentárias sem o diagnóstico da doença [43]. Além disso, essas reduções parecem se manter mesmo após o término do tratamento, com pacientes apresentando valores abaixo de 25 ml.kg.min⁻¹ [43], e uma maior predisposição a doenças cardiovasculares (hipótese de multiple hits [44]) e mortalidade por todas as causas [45-48].

Dentre os principais fatores relacionados à redução da capacidade cardiorrespiratória, o uso de regimes quimioterápicos envolvendo antraciclinas como a doxorubicina, epirrubicina [49-51], ou o trastuzumabe [52] estão associados a disfunções cardíacas de curto (por exemplo, disfunções do ventrículo esquerdo, arritmias, peri- e miocardite; cardiomiopatia, e redução da fração de ejeção) e longo prazo (por exemplo, diminuição progressiva das funções do ventrículo esquerdo, e insuficiência cardíaca), e conseqüentemente, a redução de oferta de O₂ [44]. Portanto, a utilização do exercício físico, sobretudo de programas que envolvam o treinamento aeróbio (considerado específico para este desfecho) pode ser uma estratégia para atenuar os efeitos negativos provenientes do tratamento primário [9,10].

Grande número de estudos têm demonstrado os efeitos positivos do treinamento aeróbio, seja ele prescrito através de treinamento intervalado de alta intensidade (popularmente chamado de High Intensity Interval Training - HIIT), treinamento aeróbio contínuo, ou treinamento aeróbio combinado com treinamento de força (popularmente chamado de treinamento combinado, ou treinamento concorrente) na capacidade cardiorrespiratória de pacientes com diferentes tipos de câncer [21-23,53].

Em estudos envolvendo treinamento aeróbio, são encontrados efeitos que variam de 2,1 a 3,4 ml.kg.min⁻¹ (ou de 0,28 a 1,19 DP; Figura 2) a favor do exercício físico quando comparado ao grupo controle (chamado de cuidado usual) [22,23]. Estes resultados podem ser explicados pelos efeitos cardioprotetores do exercício [54], reduzindo a toxicidade dos tratamentos para o câncer de mama, além de aumentar a capacidade de utilização do sistema cardiorrespiratório durante o exercício [23]. Também considerando a condição clínica e os níveis de sedentarismo desse grupo de pacientes, é provável que a dosagem de exercício realizada atinja os limiares necessários para adaptações cardiorrespiratórias [23]. Entretanto, o efeito do exercício na capacidade cardiorrespiratória tende a ser diferente dependendo das diferentes características demográficas, clínicas e da intervenção prescrita nesta população [19,21,23]. Então, novamente, é necessário compreender as circunstâncias que o exercício pode atingir seus objetivos nessa população.

No que diz respeito às características demográficas e clínicas que podem modular os efeitos do exercício na capacidade cardiorrespiratória em pacientes com câncer de mama, a idade parece ser um fator importante [19,24,38]. Apesar da relação entre capacidade cardiorrespiratória e características clínicas tais como o estadiamento do câncer ou o regime quimioterápico não ser significativa [24,38], pacientes abaixo dos 50 anos apresentam os melhores resultados na capacidade cardiorrespiratória após um programa de exercício que pacientes com idade superior a 50 anos (< 50 anos, tamanho de efeito: 0,41 DP, IC 95%: 0,31 a 0,52; 50 a 70 anos, tamanho de efeito: 0,22 DP, IC 95%: 0,15 a 0,29; > 70 anos, tamanho de efeito: 0,23 DP, IC 95%: 0,07 a 0,40; Figura 2) [24,38]. Entre as possíveis justificativas para o fato, a menor quantidade de efeitos colaterais experienciados pelas pacientes mais jovens [24, 38], ou os maiores valores iniciais de VO_{2pico} avaliados antes do programa do exercício físico [19] podem

justificar os resultados, já que níveis iniciais menores de condicionamento parecem estar associados a piores respostas na capacidade cardiorrespiratória [19].

Estes resultados podem parecer contraintuitivos, mas, também, indicam algumas limitações na forma que o exercício físico é prescrito para essa população. Por exemplo, a intensidade do exercício pode estar sendo sub- ou superestimada, impedindo que pacientes recebam o estímulo necessário para adaptações nesse desfecho ao longo do programa de exercício. Esta limitação pode estar associada ao conservadorismo ou desconhecimento das comorbidades associadas ao tratamento da doença [55]. Além disso, menores níveis de condicionamento cardiorrespiratório também estão associados a um maior risco de comorbidades, toxicidades, e níveis de fadiga [38,56], e um menor histórico de exercício físico ao longo da vida [57], resultando em menor adesão ao programa de exercício físico.

Sobre o tipo prescrição do treinamento, o exercício aeróbico supervisionado, de alta intensidade, e prescrito com cargas ondulatórias (também chamadas de cargas não-lineares) parece também estar associado a melhor resposta na capacidade cardiorrespiratória [21,23,24]. O fato do exercício supervisionado resultar em maior benefício na capacidade cardiorrespiratória quando comparado aos programas de exercício não supervisionado (exercício supervisionado, tamanho de efeito: 0,34 DP, IC 95%: 0,28 a 0,40; exercício não supervisionado, tamanho de efeito: 0,19 DP, IC 95%: 0,07 a 0,32; Figura 2) é uma informação importante [24]. O motivo principal parece estar relacionado a maior quantidade de exercício realizado quando as pacientes são acompanhadas por um profissional da área do exercício, o que pode gerar adaptações significativas na capacidade cardiorrespiratória.

Além disso, a prescrição de exercício aeróbico de alta intensidade (definido como 64–90% do VO_{2pico} no estudo de Maginador *et al.* [21]) também parece resultar em maiores adaptações na capacidade cardiorrespiratória quando comparado a estudos que prescreveram treinamento aeróbico de baixa-a-moderada intensidade (baixa-a-alta intensidade, tamanho de efeito: 0,20 DP, IC 95%: -1,44 a 1,85; alta intensidade, tamanho de efeito: 1,47, IC 95%: 0,60 a 2,34; Figura 2) [21]. Entretanto, quando comparados os exercícios aeróbicos prescritos através de HIIT e de forma contínua, ambos parecem ser efetivos para gerar adaptações positivas no VO_{2pico} (treinamento contínuo, tamanho de efeito: 1,01, IC 95%: 0,19 a 1,83; treinamento HIIT, tamanho de efeito: 1,79 DP, IC 95%: 0,28 a 3,29; Figura 2) [21]. Por isso, a realização de exercício aeróbico supervisionado e de alta intensidade, podendo ser ele prescrito através de HIIT ou de forma contínua, parece ser uma opção viável para pacientes com câncer de mama durante o tratamento primário [21,24].

Por fim, uma outra estratégia interessante parece ser a utilização de carga ondulatória [23,58]. Considerando as variações cíclicas de condicionamento físico e fadiga durante o tratamento quimioterápico, as pacientes podem não aderir ou atingir o desempenho necessário durante todas as sessões de treinamento realizadas com carga progressiva [58]. Neste sentido, a prescrição de treinamento aeróbico com carga ondulatória (ou seja, variando a prescrição de volume e intensidade conforme o

regime quimioterápico) pode ser uma estratégia eficaz para atingir maior adesão e também respeitar as limitações de cada paciente durante o tratamento primário para o câncer de mama [14,58,59]. Os resultados apresentados de cada estudo estão apresentados na Figura 2, painéis A e B.

No que diz respeito a contraindicações, a prescrição do exercício deve acontecer de acordo e com conhecimento do corpo clínico responsável pelo tratamento da paciente, respeitando as individualidades da paciente, além dos momentos mais adequados para a prática de exercício, levando em consideração a apresentação de sintomas e período do tratamento [12,14]. Atenção especial deve ser dada a pacientes durante o tratamento quimioterápico, evitando sessões de exercício quando a paciente se encontra com níveis de hemoglobina ou plaquetas comprometidos.

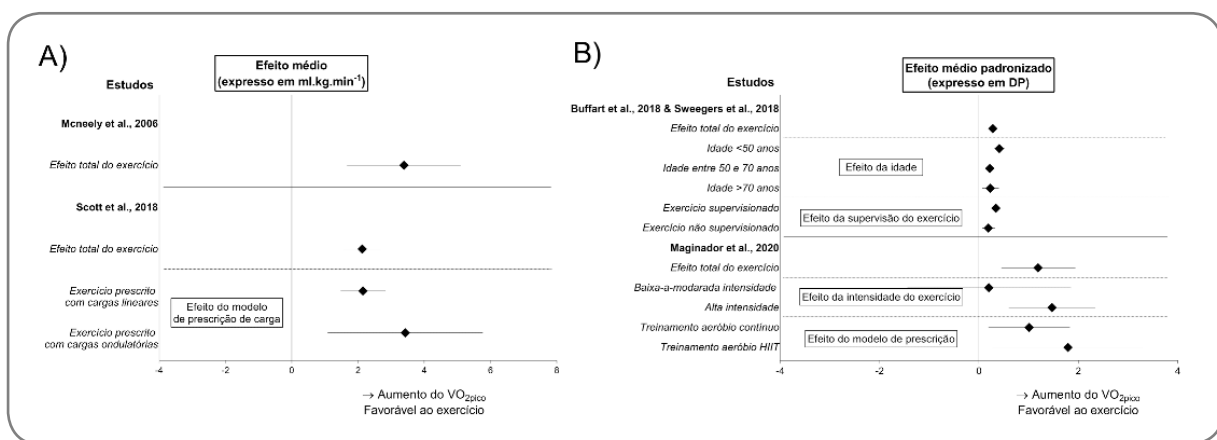


Figura 2 - Representação gráfica de revisões sistemáticas com meta-análise que examinaram os efeitos do exercício físico na capacidade cardiorrespiratória expresso em A) ml.kg.min⁻¹, e B) efeito médio padronizado em mulheres com câncer de mama; DP = desvio padrão; HIIT = high intensity interval training; losango representa o efeito médio e seu respectivo intervalo de confiança a 95%

Sobrevida

Apesar de relevante, a investigação do exercício físico nos efeitos adversos do tratamento como a fadiga e capacidade cardiorrespiratória, além de tantos outros não abordados nesse documento (por exemplo, capacidade funcional e composição corporal), uma das questões mais importantes, senão a principal na área do exercício oncology é: “A prática do exercício físico pode aumentar a sobrevida em pacientes com câncer?”

A premissa de que o exercício físico pode sim aumentar a chance de sobrevida de pacientes com câncer de mama surge a partir de uma série de evidências indicando que pacientes fisicamente ativas (isto é, que realizam o 150 min ou mais de atividade física semanalmente) apresentam ~40% mais chance de sobreviver comparadas a pacientes sedentárias [16,60-63]. Os potenciais mecanismos para tal efeito ainda não foram definitivamente determinados, mas podem estar relacionados à redução dos níveis circulantes e exposição ao estrogênio [64,65] e fatores relacionados à insulina [66,67], ambos talvez associados à melhora da composição e redução da massa corporal [68,69]. Entretanto, é importante interpretarmos tal informação com cautela visto as imprecisões desse modelo de estudo tais como as limitações envolvendo o autorre-

lato da atividade física (por exemplo, a superestimação da quantidade e intensidade de atividade física relatada), além da profunda diferença estatística e conceitual entre associação e causalidade [70].

Além disso, a premissa de que o exercício físico pode aumentar a chance de sobrevivência de pacientes com câncer de mama também deriva de um ensaio clínico randomizado de natureza exploratória [17]. Análises posteriores do estudo START [17], no qual 242 mulheres com câncer de mama (idade média: 49,2 anos) foram randomizadas nos grupos de treinamento aeróbico (n = 78), treinamento de força (n = 82) e cuidado usual (n = 82), indicam que existe uma tendência de que pacientes submetidas a um programa de exercício físico sobrevivam mais, apesar das análises não apresentarem significância estatística [26]. Contudo, os resultados provenientes do estudo START [17,26] são apenas exploratórios e devem ser interpretados com cautela por causa de suas limitações metodológicas. Sendo assim, são necessários ensaios clínicos randomizados específicos para testar essa hipótese.

Ensaio clínicos randomizados foram delineados para investigar a relação do exercício físico com a mortalidade em pacientes com diferentes tipos de câncer [71-73]. Estes estudos são: 1) o projeto *Colon Health and Life-Long Exercise Change* (CHALLENGE [71]), 2) o projeto *Physical Exercise Training versus Relaxation in Allogeneic stem cell transplantation* (PETRA [72]), e 3) o projeto *Intense Exercise for Survival among Men with Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer* (INTERVAL-GAP4 [73]). Apesar de não investigarem o efeito do exercício em mulheres com câncer de mama, estes estudos serão de extrema importância para o avanço da área e, talvez, para suportar o exercício como uma terapia adjuvante para pacientes com câncer, dentre eles o câncer de mama.

Conclusão

O presente estudo teve como objetivo revisar as evidências da utilização do exercício físico para reduzir a fadiga relacionada ao câncer e aumentar a capacidade cardiorrespiratória em pacientes com câncer de mama durante o tratamento primário. A partir das informações apresentadas, é possível observar que existe um nível de evidência relativamente consistente indicando que o exercício promove melhorias nos desfechos de fadiga e capacidade cardiorrespiratória, além de existirem indícios de determinados subgrupos de pacientes que respondem melhor ao programa de exercício, e sugestões de como potencializar o efeito do exercício através da sua prescrição em mulheres com câncer de mama. Também existem sugestões de que o exercício pode aumentar a sobrevivência de pacientes com câncer de mama, apesar de ainda serem necessários mais estudos para a confirmação de tal hipótese. Neste sentido, com as informações discutidas, sugere-se que existe evidência suficiente para a promoção da prática do exercício físico nesta população de pacientes oncológicas e que este é capaz de reduzir efeitos adversos comuns do tratamento primário como a fadiga e a redução da capacidade cardiorrespiratória.

Potencial conflito de interesse

Nenhum conflito de interesses com potencial relevante para este artigo foi reportado.

Fontes de financiamento

Pedro Lopez é estudante de doutorado financiado pelo National Health and Medical Research Council (NHMRC) Centre of Research Excellence (CRE) in Prostate Cancer Survivorship Scholarship. Alice A. R. F. Francisco é diretora da organização não governamental Maple Tree Cancer Alliance® Brasil.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Lopez P, Francisco AARF; **Obtenção de dados:** Lopez P, Francisco AARF; **Análise e interpretação dos dados:** Lopez P, Francisco AARF; **Redação do manuscrito:** Lopez P, Francisco AARF; **Revisão crítica do manuscrito:** Lopez P, Francisco AARF.

Referências

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). [Internet]. 2019 [cited 2021 Aug 3]. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
3. Kayl AE, Meyers CA. Side-effects of chemotherapy and quality of life in ovarian and breast cancer patients. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18(1):24-8. doi: 10.1097/01.gco.0000192996.20040.24
4. Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist* 2000;5(5):353-60. doi: 10.1634/theoncologist.5-5-353
5. Freedman RJ, Aziz N, Albanes D, Hartman T, Danforth D, Hill S, et al. Weight and body composition changes during and after adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(5):2248-53. doi: 10.1210/jc.2003-031874
6. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Kaufman PA, Martino S, Dakhil SR, et al. Effect of doxorubicin plus cyclophosphamide on left ventricular ejection fraction in patients with breast cancer in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Intergroup Adjuvant Trial. *J Clin Oncol* 2004;22(18):3700-4. doi: 10.1200/jco.2004.03.516
7. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, Meyerhardt J, Courneya KS, Schwartz AL, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin* 2012;62(4):243-74. doi: 10.3322/caac.21142
8. Rock CL, Thomson C, Gansler T, Gapstur SM, McCullough ML, Patel AV, et al. American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention. *CA Cancer J Clin* 2020;70(4):245-71. doi: 10.3322/caac.21591
9. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvao DA, Pinto BM, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42(7):1409-26. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181e0c112
10. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, May AM, Schwartz AL, Courneya KS, et al. Exercise guidelines for cancer survivors: Consensus statement from international multidisciplinary roundtable. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51(11):2375-90. doi: 10.1249/MSS.0000000000002116
11. Patel AV, Friedenreich CM, Moore SC, Hayes SC, Silver JK, Campbell KL, et al. American College of Sports Medicine Roundtable Report on Physical Activity, Sedentary Behavior, and Cancer Prevention and Control. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51(11):2391-402. doi: 10.1249/Mss.0000000000002117
12. Schmitz KH, Campbell AM, Stuijver MM, Pinto BM, Schwartz AL, Morris GS, et al. Exercise is medicine in oncology: Engaging clinicians to help patients move through cancer. *CA Cancer J Clin* 2019;69(6):468-84. doi: 10.3322/caac.21579
13. Hayes SC, Spence RR, Galvao DA, Newton RU. Australian Association for Exercise and Sport Science position stand: Optimising cancer outcomes through exercise. *J Sci Med Sport* 2009;12(4):428-34. doi: 10.1016/j.jsams.2009.03.002
14. Hayes SC, Newton RU, Spence RR, Galvao DA. The Exercise and Sports Science Australia position statement: Exercise medicine in cancer management. *J Sci Med Sport* 2019;22(11):1175-99. doi: 10.1016/j.jsams.2019.05.003
15. Pollan M, Casla-Barrío S, Alfaro J, Esteban C, Seguí-Palmer MA, Lucia A, et al. Exercise and cancer: a position statement from the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol* 2020;22(10):1710-29. doi: 10.1007/s12094-020-02312-y
16. Friedenreich CM, Stone CR, Cheung WY, Hayes SC. Physical activity and mortality in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *JNCI Cancer Spectr* 2020;4(1):pkz080. doi: 10.1093/jncics/pkz080
17. 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
18. Schmitz KH, Ahmed RL, Troxel A, Cheville A, Smith R, Lewis-Grant L, et al. Weight lifting in women with breast-cancer-related lymphedema. *N Engl J Med* 2009;361(7):664-73. doi: 10.1056/NEJMoa0810118
19. Buffart LM, Sweegers MG, May AM, Chinapaw MJ, van Vulpen JK, Newton RU, et al. Targeting exercise interventions to patients with cancer in need: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2018;110(11):1190-200. doi: 10.1093/jnci/djy161
20. Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD006145. doi: 10.1002/14651858.CD006145.pub3
21. Maginador G, Lixandrão ME, Bortolozzo HI, Vechin FC, Sarian LO, Derchain S, et al. Aerobic exercise-induced

changes in cardiorespiratory fitness in breast cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2020;12(8). doi: 10.3390/cancers12082240

22. McNeely ML, Campbell KL, Rowe BH, Klassen TP, Mackey JR, Courneya KS. Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *Cmaj* 2006;175(1):34-41. doi: 10.1503/cmaj.051073

23. 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

24. Sweegers MG, Altenburg TM, Brug J, May AM, van Vulpen JK, Aaronson NK, et al. Effects and moderators of exercise on muscle strength, muscle function and aerobic fitness in patients with cancer: a meta-analysis of individual patient data. *Br J Sports Med* 2019;53(13):812. doi: 10.1136/bjsports-2018-099191

25. Van Vulpen JK, Sweegers MG, Peeters PHM, Courneya KS, Newton RU, Aaronson NK, et al. Moderators of exercise effects on cancer-related fatigue: a meta-analysis of individual patient data. *Med Sci Sports Exerc* 2020;52(2):303-14. doi: 10.1249/mss.0000000000002154

26. Courneya KS, Segal RJ, McKenzie DC, Dong H, Gelmon K, Friedenreich CM, et al. Effects of exercise during adjuvant chemotherapy on breast cancer outcomes. *Med Sci Sports Exerc* 2014;46(9):1744-51. doi: 10.1249/mss.0000000000000297

27. Smets EM, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, Haes JC. Fatigue in cancer patients. *Br J Cancer* 1993;68(2):220-4. doi: 10.1038/bjc.1993.319

28. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2000;18(4):743-53. doi: 10.1200/jco.2000.18.4.743

29. Ganz PA, Bower JE. Cancer related fatigue: a focus on breast cancer and Hodgkin's disease survivors. *Acta Oncol* 2007;46(4):474-9. doi: 10.1080/02841860701367845

30. Bardwell WA, Ancoli-Israel S. Breast cancer and fatigue. *Sleep Med Clin* 2008;3(1):61-71. doi: 10.1016/j.jsmc.2007.10.011

31. Bower JE. Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11(10):597-609. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.127

32. Network NCC. NCCN guidelines for supportive care: Cancer-related fatigue. NCCN [Internet]. Version 1, January 17, 2018 [cited 2021 Aug 3]. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/category_1#supportive

33. Hilfiker R, Meichtry A, Eicher M, Nilsson Balfe L, Knols RH, Verra ML, et al. Exercise and other non-pharmaceutical interventions for cancer-related fatigue in patients during or after cancer treatment: a systematic review incorporating an indirect-comparisons meta-analysis. *Br J Sports Med* 2018;52(10):651-8. doi: 10.1136/bjsports-2016-096422

34. Hiensch AE, Mijwel S, Bargiela D, Wengström Y, May AM, Rundqvist H. Inflammation mediates exercise effects on fatigue in patients with breast cancer. *Med Sci Sports Exerc* 2021;53(3):496-504. doi: 10.1249/mss.0000000000002490

35. Adams SC, Iyengar NM, Scott JM, Jones LW. Exercise implementation in oncology: one size does not fit all. *J Clin Oncol* 2018;36(9):925-6. doi: 10.1200/jco.2017.76.2906

36. Newton RU, Taaffe DR, Chambers SK, Spry N, Galvão DA. Effective exercise interventions for patients and survivors of cancer should be supervised, targeted, and prescribed with referrals from oncologists and general physicians. *J Clin Oncol* 2018;36(9):927-8. doi: 10.1200/jco.2017.76.7400

37. Newton RU, Taaffe DR, Galvao DA. Clinical Oncology Society of Australia position statement on exercise in cancer care. *Med J Aust* 2019;210(1):54-54.e1. doi: 10.5694/mja2.12043

38. Courneya KS, McKenzie DC, Mackey JR, Gelmon K, Reid RD, Friedenreich CM, et al. Moderators of the effects of exercise training in breast cancer patients receiving chemotherapy: a randomized controlled trial. *Cancer* 2008;112(8):1845-53. doi: 10.1002/cncr.23379

39. Courneya KS, McKenzie DC, Mackey JR, Gelmon K, Friedenreich CM, Yasui Y, et al. Effects of exercise dose and type during breast cancer chemotherapy: multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(23):1821-32. doi: 10.1093/jnci/djt297

40. Mijwel S, Backman M, Bolam KA, Jervaeus A, Sundberg CJ, Margolin S, et al. Adding high-intensity interval training to conventional training modalities: optimizing health-related outcomes during chemotherapy for breast cancer: the OptiTrain randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018;168(1):79-93. doi: 10.1007/s10549-017-4571-3

41. Bender CM, Sereika SM, Gentry AL, Duquette JE, Casillo FE, Marsland A, et al. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and cognitive function in postmenopausal women with breast cancer. *Support Care Cancer* 2020;29(7):3743-52. doi: 10.1007/s00520-020-05865-4

42. Lakoski SG, Barlow CE, Koelwyn GJ, Hornsby WE, Hernandez J, Defina LF, et al. The influence of adjuvant therapy on cardiorespiratory fitness in early-stage breast cancer seven years after diagnosis: the Cooper Center Longitudinal Study. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138(3):909-16. doi: 10.1007/s10549-013-2478-1

43. 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

44. Jones LW, Haykowsky MJ, Swartz JJ, Douglas PS, Mackey JR. Early breast cancer therapy and cardiovascular injury. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(15):1435-41. doi: 10.1016/j.jacc.2007.06.037

45. Erikssen G, Liestøl K, Bjørnholt J, Thaulow E, Sandvik L, Erikssen J. Changes in physical fitness and changes in mortality. *Lancet* 1998;352(9130):759-62. doi: 10.1016/s0140-6736(98)02268-5

46. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, et al. Peak oxygen intake and cardiac mortality in women referred for cardiac rehabilitation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(12):2139-43. doi: 10.1016/j.jacc.2003.07.028

47. Jones LW, Watson D, Herndon JE, 2nd, Eves ND, Haithcock BE, Loewen G, et al. Peak oxygen consumption and long-term all-cause mortality in nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2010;116(20):4825-32. doi: 10.1002/cncr.25396

48. Roarke JD, Payne DL, Claggett B, Mehra MR, Gong J, Caron J, et al. Association of post-diagnosis cardiorespiratory fitness with cause-specific mortality in cancer. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2020;6(4):315-22. doi: 10.1093/ehjqcco/qcaa015

49. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Jr, Von Hoff AL, Rozenzweig M, *et al.* Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91(5):710-7. doi: 10.7326/0003-4819-91-5-710
50. Doyle JJ, Neugut AI, Jacobson JS, Grann VR, Hershman DL. Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: a population-based study. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8597-605. doi: 10.1200/jco.2005.02.5841
51. Trudeau M, Charbonneau F, Gelmon K, Laing K, Latreille J, Mackey J, *et al.* Selection of adjuvant chemotherapy for treatment of node-positive breast cancer. *Lancet Oncol* 2005;6(11):886-98. doi: 10.1016/s1470-2045(05)70424-1
52. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, *et al.* Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365(14):1273-83. doi: 10.1056/NEJMoa0910383
53. Lavín-Pérez AM, Collado-Mateo D, Mayo X, Humphreys L, Liguori G, James Copeland R, *et al.* High-intensity exercise to improve cardiorespiratory fitness in cancer patients and survivors: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports* 2021;31(2):265-94. doi: 10.1111/sms.13861
54. Ansund J, Mijwel S, Bolam KA, Altena R, Wengström Y, Rullman E, *et al.* High intensity exercise during breast cancer chemotherapy - effects on long-term myocardial damage and physical capacity - data from the OptiTrain RCT. *Cardiooncology* 2021;7(1):7. doi: 10.1186/s40959-021-00091-1
55. Scharhag-Rosenberger F, Kuehl R, Klassen O, Schommer K, Schmidt ME, Ulrich CM, *et al.* Exercise training intensity prescription in breast cancer survivors: validity of current practice and specific recommendations. *J Cancer Surviv* 2015;9(4):612-9. doi: 10.1007/s11764-015-0437-z
56. van Waart H, Stuiver MM, van Harten WH, Geleijn E, Kieffer JM, Buffart LM, *et al.* 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. *J Clin Oncol* 2015;33(17):1918-27. doi: 10.1200/jco.2014.59.1081
57. Kampshoff CS, Jansen F, van Mechelen W, May AM, Brug J, Chinapaw MJ, *et al.* Determinants of exercise adherence and maintenance among cancer survivors: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2014;11:80. doi: 10.1186/1479-5868-11-80
58. Kirkham AA, Bland KA, Zucker DS, Bovard J, Shenkier T, McKenzie DC, *et al.* "Chemotherapy-periodized" exercise to accommodate for cyclical variation in fatigue. *Med Sci Sports Exerc* 2020;52(2):278-86. doi: 10.1249/mss.0000000000002151
59. Scott JM, Iyengar NM, Nilsen TS, Michalski M, Thomas SM, Herndon J, 2nd, *et al.* Feasibility, safety, and efficacy of aerobic training in pretreated patients with metastatic breast cancer: A randomized controlled trial. *Cancer* 2018;124(12):2552-60. doi: 10.1002/cncr.31368
60. Borugian MJ, Sheps SB, Kim-Sing C, Van Patten C, Potter JD, Dunn B, *et al.* Insulin, macronutrient intake, and physical activity: are potential indicators of insulin resistance associated with mortality from breast cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(7):1163-72.
61. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *Jama* 2005;293(20):2479-86. doi: 10.1001/jama.293.20.2479
62. Irwin ML, Smith AW, McTiernan A, Ballard-Barbash R, Cronin K, Gilliland FD, *et al.* Influence of pre- and post-diagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: the health, eating, activity, and lifestyle study. *J Clin Oncol* 2008;26(24):3958-64. doi: 10.1200/jco.2007.15.9822
63. Friedenreich CM, Gregory J, Kopciuk KA, Mackey JR, Courneya KS. Prospective cohort study of lifetime physical activity and breast cancer survival. *Int J Cancer* 2009;124(8):1954-62. doi: 10.1002/ijc.24155
64. Pike MC, Spicer DV, Dahmouh L, Press MF. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993;15(1):17-35. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a036102
65. Key TJ, Allen NE, Verkasalo PK, Banks E. Energy balance and cancer: the role of sex hormones. *Proc Nutr Soc* 2001;60(1):81-9. doi: 10.1079/pns200068
66. Kaaks R, Lukanova A. Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I. *Proc Nutr Soc* 2001;60(1):91-106. doi: 10.1079/pns200070
67. Okumura M, Yamamoto M, Sakuma H, Kojima T, Maruyama T, Jamali M, *et al.* Leptin and high glucose stimulate cell proliferation in MCF-7 human breast cancer cells: reciprocal involvement of PKC-alpha and PPAR expression. *Biochim Biophys Acta* 2002;1592(2):107-16. doi: 10.1016/s0167-4889(02)00276-8
68. Loucks AB. Energy availability, not body fatness, regulates reproductive function in women. *Exerc Sport Sci Rev* 2003;31(3):144-8. doi: 10.1097/00003677-200307000-00008
69. McTiernan A, Tworoger SS, Ulrich CM, Yasui Y, Irwin ML, Rajan KB, *et al.* Effect of exercise on serum estrogens in postmenopausal women: a 12-month randomized clinical trial. *Cancer Res* 2004;64(8):2923-8. doi: 10.1158/0008-5472.can-03-3393
70. Altman N, Krzywinski M. Association, correlation and causation. *Nat Methods* 2015;12(10):899-900. doi: 10.1038/nmeth.3587
71. Courneya KS, Booth CM, Gill S, O'Brien P, Vardy J, Friedenreich CM, *et al.* The Colon Health and Life-Long Exercise Change trial: a randomized trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Curr Oncol* 2008;15(6):279-85. doi: 10.3747/co.v15i6.378
72. Wiskemann J, Kuehl R, Dreger P, Huber G, Kleindienst N, Ulrich CM, *et al.* Physical Exercise Training versus Relaxation in Allogeneic stem cell transplantation (PETRA Study) - Rationale and design of a randomized trial to evaluate a yearlong exercise intervention on overall survival and side-effects after allogeneic stem cell transplantation. *BMC Cancer* 2015;15:619. doi: 10.1186/s12885-015-1631-0
73. Newton RU, Kenfield SA, Hart NH, Chan JM, Courneya KS, Catto J, *et al.* Intense Exercise for Survival among Men with Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (INTERVAL-GAP4): a multicentre, randomized, controlled phase III study protocol. *BMJ Open*. 2018;8(5):e022899. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022899