

## Os Benefícios dos Exercícios Físicos no Câncer de Mama

### *The Benefits of Exercise in Breast Cancer*

Milena dos Santos Barros Campos,<sup>1,2</sup>  Roberta Helena Fernandes Feitosa,<sup>3</sup> Carolina Christianini Mizzaci,<sup>4</sup>   
Maria do Rosário Toscano von Flach,<sup>5</sup> Betty Janny Maia Siqueira,<sup>6</sup> Luiz Eduardo Mastrocola<sup>4</sup>

Clínica e Hospital São Lucas, RedeD'Or São Luiz,<sup>1</sup> Aracaju, SE – Brasil

Divisão de Cardiologia do Hospital Universitário de Sergipe,<sup>2</sup> Aracaju, SE – Brasil

Gerência dos Sistemas de Informações Epidemiológicas - Secretaria Municipal de Saúde,<sup>3</sup> Goiânia, GO – Brasil

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,<sup>4</sup> São Paulo, SP – Brasil

Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências (FBDC),<sup>5</sup> Salvador, BA – Brasil

Universidade de Pernambuco,<sup>6</sup> Recife, PE – Brasil

### Resumo

O câncer de mama é a neoplasia mais prevalente nas mulheres, em torno de 30% de todos os tipos de câncer, enquanto no sexo masculino é responsável por apenas 1% dos casos. No mundo, é a primeira causa de morte por câncer em mulheres. A incidência e a mortalidade variam de acordo com a etnia, região territorial e nível socioeconômico. Em virtude da baixa prevalência do câncer de mama em homens e a escassez de literatura, as condutas são baseadas em extrapolações dos estudos no sexo feminino. As evidências científicas sugerem efeitos benéficos dos exercícios físicos na prevenção, durante o tratamento e no pós-tratamento do câncer de mama. Além do combate ao sedentarismo, é importante manter um peso saudável, limitar o consumo de álcool, e seguir dieta balanceada, rica em frutas, vegetais, grãos e fibras e reduzida em carnes vermelhas. As ações dos exercícios não se restringem ao câncer de mama, mas têm impacto importante no controle dos fatores de risco modificáveis, diminuindo a incidência das doenças cardiovasculares e a mortalidade por causas globais e cardíaca.

### Introdução

O câncer de mama é a neoplasia mais incidente em mulheres no mundo, com aproximadamente 2,3 milhões de casos novos em 2020, o que representa 24,5% dos tipos de câncer.<sup>1</sup> No Brasil, excluindo os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama é o mais frequente em mulheres, com taxas mais altas no Sul e Sudeste.<sup>2</sup> As justificativas potencialmente atribuídas para a maior ocorrência nessas regiões são o maior índice de desenvolvimento humano e expectativa de vida, prevalência elevada da raça branca, o estilo de vida, gestação mais tardia e menor número de filhos.<sup>3,4</sup> Para o ano de 2022, foram estimados 66 280 casos novos no Brasil.<sup>2</sup>

### Palavras-chave

Neoplasias da mama; Técnicas de Exercício e Movimento; Exercício; Dieta Saudável

**Correspondência:** Milena dos Santos Barros Campos •

Hospital São Lucas, Rede D'Or – Av. Cel. Stanley da Silveira. CEP 49015-400, Aracaju, SE – Brasil

E-mail: millybarros@yahoo.com

Artigo recebido em 03/02/2022, revisado em 08/08/2022, aceito em 28/09/2022

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20220086>

Quanto à mortalidade, a neoplasia mamária é a primeira causa de morte por câncer na população feminina no Brasil, exceto na região Norte, onde o câncer do colo do útero ocupa essa posição. As maiores taxas de mortalidade são nas regiões Sudeste e Sul, que são crescentes a partir dos 40 anos de idade.<sup>5</sup> Uma possibilidade a ser questionada em localidades com menores taxas de mortalidade, como o Norte, é o subdiagnóstico do câncer de mama.

Causas genéticas, como as mutações dos genes BRCA1 e BRCA2, são responsáveis por 5 a 10% de todos os casos de câncer de mama e ovário, com maior contribuição dos fatores ambientais e do estilo de vida na patogênese destes tumores.<sup>6</sup> BRCA1 e BRCA2 produzem proteínas supressoras do tumor. Essas proteínas reparam o DNA danificado e, portanto, desempenham um papel na garantia da estabilidade do material genético de cada célula. Quando um desses genes sofre uma mutação ou alteração, de forma que seu produto proteico não funcione corretamente, o dano ao DNA pode não ser reparado de maneira adequada. Como resultado, as células têm maior probabilidade de desenvolver alterações genéticas que podem levar ao desenvolvimento do câncer.<sup>7</sup>

A adoção de estilo de vida saudável é importante na prevenção do câncer de mama, abrangendo nutrição adequada (maior consumo de frutas, vegetais e grãos integrais e menor consumo de carne vermelha), controle do peso, redução de ingestão alcoólica e prática de exercícios físicos (EF).<sup>8</sup> Seus efeitos parecem não se restringir à prevenção, mas também ao controle da doença, pois estudos experimentais têm demonstrado ações na cinética de formação, crescimento e recorrência do tumor.<sup>9</sup>

O terceiro Consenso do *World Cancer Research Fund*<sup>10</sup> e o Guia de Atividade Física e Câncer da Sociedade Brasileira de Oncologia<sup>11</sup> abordam a importância da mulher ser fisicamente ativa na prevenção e durante o tratamento do câncer de mama, trazendo diversos tipos de atividade física, desde atividades domésticas (como a jardinagem), ocupacionais e recreacionais, até as sistematizadas, apropriadamente denominadas como EF, que são atividades com prescrição estabelecida de frequência, intensidade, tempo e tipo (aeróbico, resistido e combinado).

### Mecanismos de ação dos exercícios físicos na progressão tumoral

Os EF promovem diferentes mecanismos orgânicos e biológicos que podem participar no controle do desenvolvimento de tumores variados. Tais respostas são

provenientes de alterações metabólicas e dos hormônios sexuais, além da modulação da inflamação sistêmica.<sup>12</sup> No entanto, o potencial de atingir diretamente a progressão tumoral foi mais recentemente relacionado às alterações na vascularização e fluxo sanguíneo dos tumores,<sup>13</sup> à utilização de substratos pelas células neoplásicas, às relações proteicas entre o câncer e o tecido muscular, e à regulação da função imunológica mediados pelos EF.<sup>14-16</sup>

O microambiente tumoral trabalha para cooptação e desvio da ação de células imunoinflamatórias e estromais a seu favor.<sup>17</sup> Enquanto a ação aguda e transitória, principalmente de linfócitos e macrófagos, é fator de controle e reparo do dano tecidual, a inflamação crônica e infiltração macrófágica no tecido promovem a progressão tumoral.<sup>18</sup>

O desenvolvimento de terapias contra o câncer é baseado nos *hallmarks* (conjunto de capacidades adquiridas pelas células humanas no processo de transformação neoplásica) propostos por Weinberg a partir do ano 2000.<sup>19</sup> Também é a partir desses conceitos que vem sendo estudadas as possíveis ações e adaptações pelas quais o EF pode influenciar nessas marcas do desenvolvimento tumoral (Figura 1).

Os resultados dos estudos pré-clínicos indicam que esses efeitos moleculares resultantes de cada sessão de EF se sobrepõem aos controles dos fatores hormonais e insulínicos.<sup>20</sup> Durante a execução dos EF, esses fatores exercem ação imediata no metabolismo tumoral, e o treinamento de longo prazo leva a adaptações metabólicas e imunogênicas que contribuem para lentificar a progressão do tumor.<sup>21</sup>

Evidências de que o EF diminui a progressão do tumor maligno surgiram em modelos animais.<sup>12,22,23</sup> Recentemente, estudos clínicos vêm identificando ações celulares e moleculares semelhantes do exercício em

pacientes com câncer, incluindo o de mama,<sup>24,25</sup> porém não há ainda estudos que esclareçam a relevância clínica desses resultados.

## Exercícios físicos na prevenção do câncer de mama

Um dos primeiros e maiores estudos prospectivos que abordaram a atividade física e o câncer de mama foi o “*Nurses Health Study*”, publicado em 1999. O estudo avaliou 121701 enfermeiras de 30 a 55 anos, no seguimento de 16 anos, e demonstrou que as praticantes de atividade física moderada ou vigorosa por sete ou mais horas por semana evidenciavam redução de risco próximo a 20% para o desenvolvimento de câncer de mama, em comparação com as que mantinham essa atividade física por menos de uma hora na semana [risco relativo de 0,82 - intervalo de confiança (IC) de 95%, 0,70-0,97]. O benefício foi observado em mulheres no período pré e no pós-menopausa.<sup>26</sup>

A literatura sugere que mulheres praticantes de EF regulares apresentam menor risco de câncer de mama, entre 10 e 25%, quando comparadas às mulheres menos ativas.<sup>27,28</sup> As associações parecem ser mais fortes em atividades mantidas regularmente ao longo da vida e no período pós-menopausa, em mulheres com peso normal, não brancas, sem histórico de câncer de mama na família e que tiveram filhos.<sup>29</sup> Em pacientes portadores de alteração dos genes BRCA1 e/ou BRCA2, as evidências do impacto dos EF na redução do câncer de mama ainda são limitadas, havendo a necessidade de estudos maiores.<sup>30</sup>

Estudo de metanálise publicado em 2013, com inclusão de 31 trabalhos prospectivos, verificou associação significativa entre atividade física e redução de câncer de mama, com risco relativo combinado de 0,88 (0,85-0,91), dentro de IC de 95%. Análise de dose resposta sugeriu que o risco de câncer de mama reduziu 2% a cada aumento de 25 equivalentes

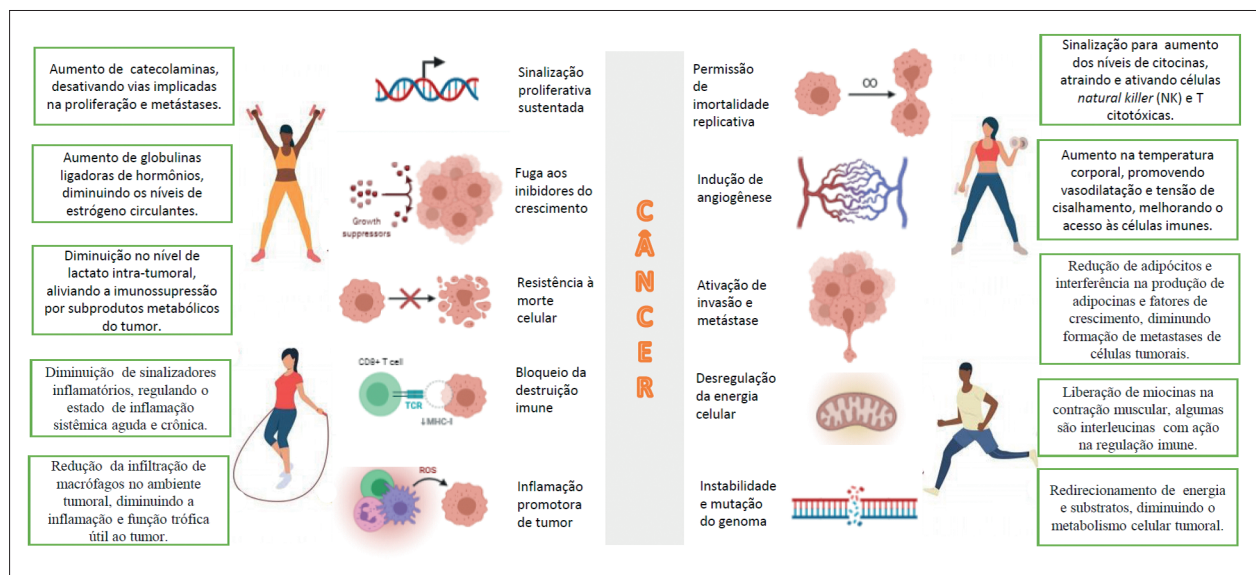


Figura 1 – Esquemática dos mecanismos pelos quais o exercício físico pode exercer influência sobre os hallmarks do câncer no câncer de mama. Adaptado de “*Hallmarks of cancer*”, by BioRender.com

metabólicos (MET)-horas/semana em atividades físicas não ocupacionais (aproximadamente 10 horas por semana de atividades domésticas), 3% para cada 10 MET-horas/semana em atividades recreacionais (equivalente à caminhada de 3 quilômetros por hora, durante 4 horas/semana) e 5% para cada 2 horas/semana em atividades recreacionais moderadas e intensas.<sup>31</sup> Outros trabalhos reafirmaram tais resultados, sugerindo maior redução do risco de câncer de mama com níveis mais intensos de EF.<sup>28,32</sup> A dose exata e o tipo de atividade necessária para reduzir o risco de câncer de mama ainda não foram totalmente esclarecidos.

Em uma revisão abrangente,<sup>33</sup> o estudo tipo *umbrella* sobre atividade física na incidência e mortalidade por câncer, os resultados foram sugestivos para redução do risco de câncer de mama na população geral. No entanto, a classificação da atividade física entre os estudos foi heterogênea e a maioria das revisões foi baseada em estudos observacionais, principalmente os tipos coorte, onde é difícil o controle do viés de seleção, porque comportamentos de estilo de vida saudável tendem a se agrupar. Por exemplo, uma pessoa que adota hábitos saudáveis, pratica atividade física, alimenta-se adequadamente, tem peso mais perto do ideal e não fuma. Para minimizar as limitações deste tipo de estudo, as diretrizes vêm se apoiando principalmente em estudos de coorte com maior amostra da população.<sup>33</sup>

O papel dos EF na prevenção de câncer de mama parece estar atrelado à redução da atividade estrogênica, da resistência à insulina, da inflamação e do estresse oxidativo.<sup>34</sup> O estrogênio está relacionado à indução de proliferação celular e desenvolvimento tumoral. Os EF aumentam a proteína ligadora dos hormônios sexuais, reduzindo os níveis circulantes de estrogênio conforme descrito na Figura 1. EF contribuem na redução da massa gorda, principalmente na diminuição da gordura visceral, e melhora da sensibilidade celular à insulina e consequente

redução do seu nível sérico. A insulina está envolvida na ativação da aromatase e aumento do estrogênio, além de apresentar ação mitogênica. Os EF têm efeitos imunomodulatórios, com aumento da imunidade inata e adquirida e melhora dos mecanismos de reparo do DNA, diminuindo a carcinogênese.<sup>35</sup> Mais pesquisas são necessárias para entender completamente os mecanismos pelos quais a atividade física pode reduzir o risco de câncer de mama.

### Recomendações gerais para a prática de atividades físicas na prevenção e controle do câncer de mama

Em 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Ministério da Saúde do Brasil recomendaram, tanto para a população adulta (18 a 64 anos) em geral, quanto para sobreviventes de câncer de mama, a prática de pelo menos 150 a 300 minutos semanais de atividade física de intensidade moderada, ou pelo menos 75 a 150 minutos semanais de intensidade vigorosa, ou, ainda, uma combinação equivalente de atividades moderadas e vigorosas no decorrer da semana.<sup>11,36,37</sup>

A Tabela 1 resume, com base no Guia de Atividade Física para a População Brasileira, a descrição das diferentes intensidades das atividades físicas.

É importante a diferenciação entre a prática de atividades físicas (movimentos voluntários do corpo, com gasto de energia acima do nível de repouso) e de exercícios físicos (atividades físicas planejadas, estruturadas e repetitivas que têm como objetivos fundamentais a melhoria da aptidão cardiorrespiratória, força, flexibilidade e equilíbrio). É recomendável que os EF sejam supervisionados por profissional de educação física ou fisioterapeuta e que todos os programas contenham atividades com componentes aeróbicos (caminhar, andar de bicicleta, dançar, correr, nadar), de força muscular (musculação, Pilates, exercícios

**Tabela 1 – Intensidades das atividades físicas recomendadas para prevenção e controle do câncer de mama**

Intensidade	Descrição	Exemplos
Leve <3METs (Equivalentes metabólicos)	Exige mínimo esforço físico, com pequeno aumento da FR e da FC. Numa escala de 0 a 10, a percepção de esforço é de 1 a 4. É possível respirar tranquilamente e conversar normalmente durante a movimentação ou, até mesmo, cantar	Manter-se de pé ou sentado, lavar pratos, realizar trabalhos manuais
Moderada 3 a 5,9 METs	Exige mais esforço físico, com incrementos perceptíveis, porém moderados, da FR e da FC. Numa escala de 0 a 10, a percepção de esforço é 5 a 6. É possível conversar com dificuldade durante a movimentação, mas não cantar	Andar a mais de 5 km/h, andar de bicicleta a menos de 16 km/h, jogar tênis em duplas e dança de salão.
Vigorosa > 6 METs	Exige um grande esforço físico, com incrementos intensos da FR e da FC. Numa escala de 0 a 10, a percepção de esforço é 7 a 8. Não é possível conversar durante a movimentação.	Correr, andar em terreno com inclinação, andar de bicicleta a mais de 16 km/h, dança aeróbica

Fonte: Adaptado do Guia de Atividade Física para a População Brasileira, Ministério da Saúde, BRASIL.<sup>37</sup> FR: frequência respiratória; FC: frequência cardíaca.

funcionais) e de amplitude articular (alongamentos, ioga, tai-chi).<sup>11</sup>

Exercícios aeróbicos aumentam os níveis de beta-endorfina periférica, correlacionadas à queda da atividade simpática sistêmica e melhora da atividade serotoninérgica refletidas na atividade das junções neuromusculares. Exercícios de resistência produzem melhor sincronização, recrutamento e excitabilidade das unidades de placas motoras. Por fim, os exercícios de flexibilidade podem proporcionar melhor controle sobre as estruturas articulares e partes moles.<sup>38,39</sup>

A seguir, detalhamos particularidades da prática de atividades e EF durante o tratamento e o acompanhamento de sobreviventes pós-tratamento para câncer de mama.

### Exercícios físicos durante o tratamento do câncer de mama

O tratamento do câncer de mama deve ser individualizado segundo condições da paciente como idade, *status* hormonal, comorbidades, estilo de vida e escolhas pessoais, bem como norteado por dois parâmetros fundamentais que delinham o prognóstico: a extensão da doença (estadiamento) e o tipo do tumor. Em linhas gerais, pode ser dividido em tratamento local, que envolve cirurgias e radioterapia (além de reconstrução mamária) e tratamento sistêmico com quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica.<sup>40</sup>

A quimioterapia se associa à fadiga, anorexia, anemia, neutropenia, trombocitopenia, neuropatias periféricas e em alguns casos, cardiotoxicidade.<sup>41,42</sup> Os efeitos colaterais da hormonioterapia incluem ganho de peso, artralgia, mialgia, perda óssea, efeitos no sistema cardiovascular e alterações no perfil lipídico.<sup>43</sup> Entre as sequelas da irradiação, estão danos cardíacos e pulmonares, linfedema, plexopatia braquial, além

de doenças malignas secundárias.<sup>44</sup> Associadas às repercussões físicas, pode haver alterações emocionais como depressão, ansiedade, baixa autoestima, além de percepção negativa da imagem corporal, uma vez que o câncer de mama acomete importante símbolo da feminilidade, sensualidade, sexualidade e também da maternidade.<sup>45</sup>

Seis meses após o diagnóstico aproximadamente 90% das mulheres manifestam ao menos um dos sintomas adversos da terapêutica antineoplásica; 60% cursam com múltiplos efeitos, que influenciam não só o tratamento e a qualidade de vida dessas pacientes, como também taxas de sobrevida. Há relatos que após seis anos do fim do tratamento, até 30% das mulheres persistem com queixas relacionadas às diferentes terapias empregadas.<sup>46</sup>

A atividade física é segura e pode ser realizada durante os diferentes processos de tratamento, resultando em melhora da qualidade de vida, funcionalidade global e redução de sintomas psicológicos relacionados à doença e seus tratamentos.<sup>47,48</sup>

A dor é um dos sintomas mais comuns nas pacientes com câncer de mama, 30-60% apresentam o sintoma com intensidade moderada a acentuada, resultando em limitação ou interrupção da atividade física durante e após as intervenções terapêuticas.<sup>39,49</sup> As manifestações algicas, tendem a decair com o treinamento físico, com implicações diretas no ganho de força, capacidade cardiorrespiratória e flexibilidade e ainda, na redução das taxas de fadiga, tempo de permanência hospitalar, ansiedade, depressão, distúrbios do sono, náuseas e vômitos.<sup>50,51</sup> A Figura 2 resume os efeitos clínicos finais dos EF durante o tratamento, assim como nas demais fases do câncer de mama.

Van Waart et al.,<sup>52</sup> demonstraram que o treinamento aeróbico em pacientes submetidos à quimioterapia associou-

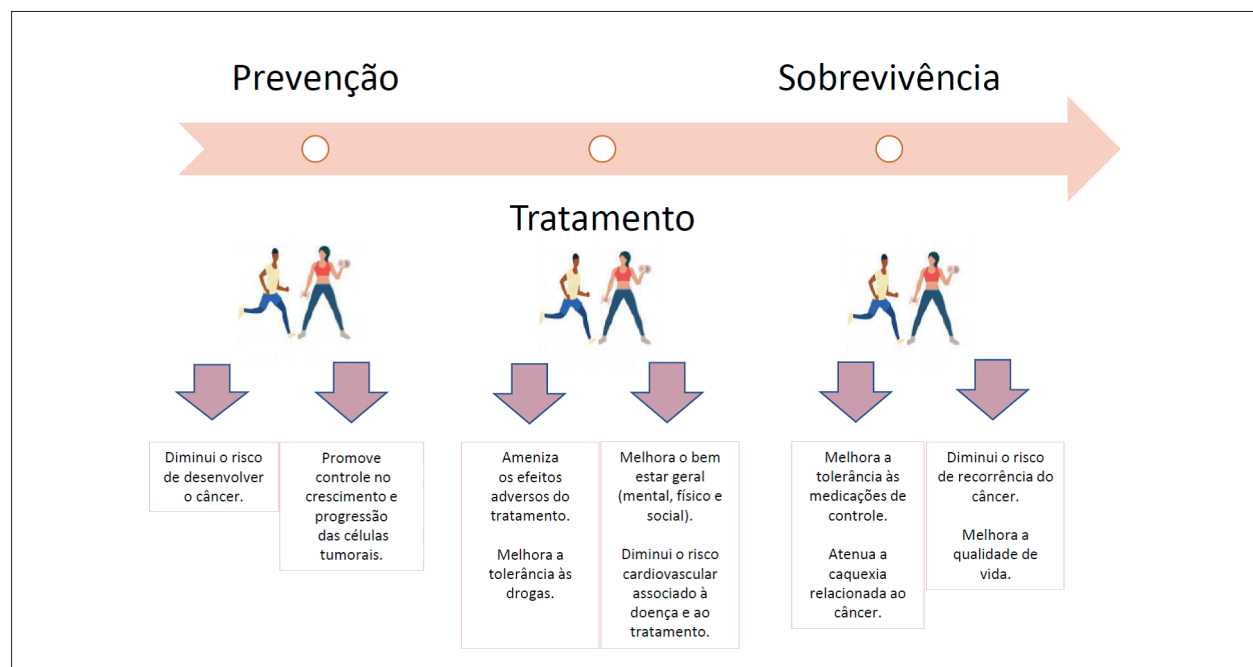


Figura 2 – Resultados clínicos do exercício na linha do tempo do câncer de mama



se à melhora da funcionalidade física, mantendo a aptidão cardiorrespiratória, facilitando a reincorporação às atividades laborativas durante e após o tratamento, e ainda, reduzindo a incidência de náuseas, vômitos e dor, quando comparado ao grupo sem protocolos de treinamento físico.<sup>52</sup>

Adicionalmente, um estudo multicêntrico<sup>53</sup> avaliou o efeito da atividade física em 301 pacientes durante tratamento quimioterápico para câncer de mama, evidenciando-se melhora da aptidão física em todos os tipos de treinamento aplicados: grupo padrão (três sessões de 25-30 min/semana), grupo alto volume (três sessões de 50-60 min/semana) e treinamento combinado (aeróbico associado ao resistido). O grupo do exercício de alto volume foi mais efetivo em melhora da qualidade de vida, da capacidade aeróbica e no controle da dor e sintomas endócrinos (fogachos por exemplo). No entanto, o grupo de treinamento combinado apresentou melhor evolução quanto ao ganho de força muscular.<sup>53</sup>

Em pacientes na vigência de quimioterapia, os programas de exercícios resistidos estão mais associados à melhora da autoestima, força muscular e composição corporal, sem desencadear ou agravar linfedemas ou outros efeitos adversos em pacientes submetidas à cirurgia.<sup>54,55</sup> Recomenda-se a avaliação da mobilidade do braço antes do início de EF para os membros superiores. Além disso, é importante a avaliação específica para neuropatias periféricas, doenças musculoesqueléticas e risco de fraturas, principalmente nas pacientes em uso de terapia hormonal ou com doença óssea metastática.<sup>46,56,57</sup>

A combinação dos três tipos de propostas (exercícios aeróbicos, resistidos e flexibilidade) tem contribuído em maior escala para o controle da dor e fadiga. A melhora da função cardiorrespiratória, pelo aumento da capacidade aeróbica (consumo de oxigênio máximo) nos treinos combinados, pode ser explicada pela significativa interação ventilação-perfusão e capacidade oxidativa musculoesquelética.<sup>55</sup> Isso pode ter importante papel no manejo da desordem estrutural relacionada à toxicidade secundária ao tratamento quimio e radioterápico.<sup>46</sup>

A quimioterapia também pode provocar efeitos cardiotoxícos diretos e indiretos, ocorrendo aceleração do envelhecimento geral e vascular, com conseqüente declínio da reserva cardiopulmonar. Tanto a própria doença como o tratamento podem contribuir para o ganho de peso e para a redução da atividade física,<sup>58</sup> aumentando potencialmente o risco de doenças cardiovasculares (DCV). Estudos de prevenção secundária ratificaram a melhora da função cardiopulmonar com a aplicação de programas de treinamento físico em mulheres com câncer de mama.<sup>59</sup>

A cardiotoxicidade, associada a fatores psicoemocionais, interfere sobre o equilíbrio autonômico e conseqüentemente na mortalidade por DCV.<sup>60</sup> Demonstrou-se que, em pacientes tratadas em estágios iniciais da doença, ocorre incremento sustentado da função simpática e redução da ação parassimpática no nó sinoatrial.<sup>61</sup> Ressaltam-se outros estudos que evidenciaram a redução da variabilidade da frequência cardíaca e da sensibilidade barorreflexa entre mulheres com histórico de câncer de mama.<sup>61-63</sup>

Além da regulação autonômica, outro fator importante para o desenvolvimento de DCV é a disfunção endotelial. Metanálise recente<sup>64</sup> avaliou 163 pacientes de quatro estudos (dois para câncer de mama, dois para câncer de próstata). O exercício aeróbico melhorou a função vascular e o consumo de oxigênio pico. Os dados acima apresentados destacam a importância do EF como coadjuvante do tratamento para câncer de mama, sobretudo no que se refere à abordagem de seus efeitos colaterais.

No que tange à mortalidade geral e específica, a evidência acumulada até o momento parece indicar efeito favorável da atividade física moderada a vigorosa, e evidências preliminares sugerem redução no risco de recorrência e progressão do câncer de mama associada a essas práticas.<sup>11</sup> Recente publicação avaliou revisões sistemáticas sobre atividade física e redução da mortalidade tanto por todas as causas quanto especificamente por câncer de mama, considerando relação dose-resposta (inclusive independentemente do índice de massa corporal); a “certeza da evidência” foi classificada como moderada. No que se refere ao domínio ou tipo da atividade física e mortalidade, a certeza da evidência foi classificada como baixa, não sendo possível, até então, identificar modalidades que possam ter maior impacto sobre esse desfecho. A mesma publicação também avaliou o balanço entre riscos e benefícios, valores e preferências de pacientes, recursos necessários para se realizar o que se recomenda, equidade, aceitabilidade e viabilidade da recomendação, classifica como “forte” a “força de recomendação” de EF para aumentar a sobrevida de câncer de mama.<sup>11</sup> Estudos futuros poderão modificar a qualidade das evidências disponíveis até então; é um campo aberto ainda para pesquisas.

### Exercícios físicos no pós-tratamento do câncer de mama

Para as sobreviventes do câncer de mama, EF têm sido amplamente recomendados, sendo vinculado não só com melhoria na qualidade de vida, mas também com possível aumento da sobrevida.<sup>65-67</sup> Em estudo prospectivo que incluiu 2987 mulheres com câncer de mama estágios I, II ou III entre 1984 e 1998 e que foram acompanhadas até o óbito ou junho de 2002, demonstrou que a atividade física após o diagnóstico de câncer de mama pode reduzir o risco de morte por esta doença. O maior benefício ocorreu em mulheres que realizaram o equivalente a caminhada de três a cinco horas por semana em ritmo médio.<sup>65</sup>

Após o término do tratamento, o objetivo é reabilitar a paciente para que possa retornar o mais rápido possível às suas atividades habituais. A prática regular de EF pode contribuir para o bem estar físico, psicológico e para melhor qualidade de vida, sendo uma das principais recomendações para evitar o aparecimento de condições crônicas degenerativas, e não seria diferente para as pacientes que acabaram de enfrentar tratamento oncológico.<sup>68</sup> Evidências mostram que os EF proporcionam impacto positivo na sobrevida e minimizam a morbidade relacionada ao câncer de mama.<sup>65</sup> Apesar de dados favoráveis, a prática é limitada devido a barreiras como fadiga, ausência de motivação, perda da autoconfiança, acompanhamento inadequado, falta de suporte familiar e falta de orientações.

Incentivar as mulheres no período após o tratamento, a adotarem estilo de vida saudável, evitando o consumo excessivo de álcool, aumentando a ingestão de frutas e vegetais, além de maior volume de atividade física, pode ser importante para melhorar sua saúde e a qualidade de vida.<sup>69</sup> Níveis mais elevados de EF representam comportamento de saúde modificável que pode aliviar sequelas da doença e ajudar as mulheres a retornarem ao estado de saúde que tinham antes de receber o diagnóstico e o tratamento.<sup>70</sup> Desta forma, as recomendações atuais relacionadas aos EF para as sobreviventes voltam-se ao retorno às atividades diárias normais o mais rápido possível após a cirurgia, à manutenção do gasto metabólico durante e após as terapêuticas implementadas, além da clássica orientação para a atividade aeróbica semanal.<sup>57</sup>

Adicionalmente demonstrou-se que a falta de atividade física está relacionada ao ganho de peso após o diagnóstico o que, por sua vez, tem sido associado à menor sobrevida em alguns estudos.<sup>71,72</sup> Mulheres mais ativas possuem menor propensão a ganhar peso após o diagnóstico, melhorando assim suas chances de sobrevivência.<sup>65,73</sup>

A obesidade está relacionada a taxas aumentadas de mortalidade devido ao câncer de mama (13-20%) e mortalidade por todas as causas (14-70%).<sup>74-77</sup> A obesidade também foi associada a risco duas vezes maior de câncer de mama contralateral na pós-menopausa e à maior ocorrência, próxima a 60%, de outros cânceres.<sup>76</sup> Portanto, o índice de massa corporal, dentro da normalidade, pode reduzir o risco do aparecimento de nova neoplasia mamária na pós-menopausa, de outros tipos de câncer e mortalidade por todas as causas.<sup>75,76,78</sup>

Giallauria et al.,<sup>61</sup> avaliaram se EF poderiam melhorar a função autonômica de mulheres com história de câncer de mama primário invasivo. Foram incluídas 51 pacientes inscritas no estudo clínico denominado "DIANA", divididas em dois grupos. Grupo 1 (n=25) seguiu programa formal de EF com intensidade moderada – carga de trabalho aplicada em  $70 \pm 2\%$  do consumo de oxigênio ( $VO_2$  pico inicial) e frequência de três sessões por semana, em bicicleta ou esteira, com duração de 12 semanas, seguido por uma sessão por semana até um ano de acompanhamento. O Grupo 2 ou controle (n=26) não participou em programas formais de exercícios físicos. No início do estudo e após um ano, todas as pacientes foram submetidas a teste cardiopulmonar de exercício. A frequência cardíaca de recuperação (FCR) foi calculada como a diferença entre a frequência cardíaca no pico do exercício e a frequência cardíaca no primeiro minuto pós-esforço. Em comparação ao grupo controle, o grupo 1 apresentou melhora significativa no  $VO_2$  pico (de  $12,6 \pm 3,0$  para  $14,5 \pm 3,3$  ml.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>,  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$  entre os grupos) e na FCR (de  $17,6 \pm 6,4$  a  $23,0 \pm 8,3$  batimentos/min,  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$  entre os grupos). Os autores concluíram que o treinamento físico de intensidade moderada em sobreviventes de câncer de mama pode estar associado à melhora da função autonômica.<sup>62</sup>

As evidências sugerem que os EF podem promover também benefícios fisiológicos e psicológicos positivos entre os sobreviventes do câncer.<sup>70,79</sup> Em metanálise de

estudos randomizados controlados, estruturada por Fong et al.,<sup>70</sup> observou-se que a prática de EF foi associada a efeitos positivos importantes na função física, peso corporal e qualidade de vida de pacientes que completaram o tratamento para câncer de mama.<sup>70</sup> Adicionalmente, os resultados relatados em outra revisão sistemática<sup>66</sup> indicam que os EF podem ter efeitos benéficos na qualidade de vida geral e em certos domínios, como imagem corporal, autoestima, bem-estar emocional, sexualidade, distúrbios do sono, funcionamento social, ansiedade, fadiga e dor.<sup>66</sup> Ainda, em outra recente revisão sistemática e metanálise<sup>67</sup> Cochrane, com 63 estudos e 5761 mulheres incluídas, avaliaram-se os efeitos dos EF após tratamento de câncer de mama em comparação a um grupo controle. Novamente demonstrou-se que o grupo que realizou EF, quando comparado ao controle, apresentou melhora da qualidade de vida, da saúde emocional, da ansiedade, da capacidade física, da força muscular e da sensação de cansaço. Além disso, relativamente poucos eventos adversos foram relatados nos diversos trabalhos, sugerindo a prática de EF é segura nesta população.<sup>67</sup>

Para escolhas seguras nas aplicações dos EF, ressalta-se a necessidade do conhecimento pela equipe multidisciplinar de apoio (profissionais de educação física, fisioterapeutas, entre outros) sobre as peculiaridades, implicações e consequências do tratamento do câncer.<sup>57</sup> As prescrições de EF devem ser de acordo com a capacidade física pré-tratamento e comorbidades do sobrevivente do câncer, resposta à terapêutica e os efeitos negativos imediatos ou persistentes do tratamento.<sup>57</sup> Recomenda-se especial atenção à neuropatias periféricas e morbidades musculoesqueléticas secundárias, independentemente do tempo desde o tratamento. Se houver terapia hormonal, é recomendada a avaliação do risco de fraturas. Também é indicada a análise específica da mobilidade do braço / ombro antes de exercícios para membros superiores. Deve-se ainda, respeitar o tempo adequado para cicatrização após a cirurgia, que, em caso de mastectomia pode chegar a oito semanas ou até mais.<sup>57</sup>

Os indivíduos com doença metastática óssea exigirão orientação individualizada com o objetivo de determinar limites de segurança antes do início dos exercícios. Para reabilitação desses pacientes, são necessárias modificações no programa estabelecido, com reduções do impacto, da intensidade e do volume, devido ao risco aumentado de fragilidade óssea e fraturas.<sup>57</sup> Indivíduos com DCV conhecidas (secundárias ao tratamento do câncer ou não) também requerem avaliação médica individualizada inicial relativa à segurança do programa estabelecido de exercícios, bem como maior supervisão e reavaliações em intervalos menores. Devem ser seguidas as orientações de diretrizes para a prescrição de exercícios e reabilitação, em especial considerando-se as contraindicações cardiovasculares e pulmonares impeditivas.<sup>57</sup>

Os sobreviventes de câncer devem evitar a inatividade. Entretanto, a prescrição de exercício baseado na frequência, intensidade, tipo e duração tem se baseado em dados limitados da literatura. A Tabela 2 resume a prescrição de EF recomendada para o pós-tratamento de câncer de mama.<sup>47,57</sup>

**Tabela 2 – Recomendação de prescrição de exercícios físicos no pós-tratamento do câncer de mama**

	Frequência	Intensidade	Duração/execução	Qualidade
Aeróbico	Inicialmente, podem acontecer 2 vezes na semana, devendo ser aumentados gradualmente até 3 a 5 vezes na semana.	Orientar sobre a percepção subjetiva do esforço para monitorar a intensidade. Se o EF for tolerado sem sintomas ou efeitos colaterais, a intensidade não precisa ser diferente da população saudável. O exercício aeróbico deve ter intensidade moderada a vigorosa.	O tempo deve ser aumentado de acordo com a tolerância do paciente. Deve-se tentar alcançar duração de 75min/semana de intensidade vigorosa ou 150min/semana de intensidade moderada.	Constituído por atividades rítmicas e prolongadas que trabalhem grandes grupos musculares. Exemplo: natação, caminhada, ciclismo, dança.
Resistido	Realizados 2 a 3 dias na semana	Intensidade moderada (60-70% repetição máxima)	Série de 8 a 12 repetições	Deve incluir cargas, aparelhos contra resistência ou tarefas funcionais com sustentação de carga, trabalhando todos os principais grupos musculares
Flexibilidade	Podem ocorrer diariamente, de acordo com a avaliação da paciente			Deve conter alongamento. Atenção às áreas com restrição de mobilidade devido ao tratamento

Fonte: Adaptado das Diretrizes do American College of Sports Medicine para os testes de esforço e sua prescrição.<sup>47</sup>

A progressão do EF poderá ser mais lenta entre os sobreviventes de câncer quando comparados à população saudável, em especial se o exercício prescrito resultar em maior fadiga e sintomas adversos não esperados, que servem como sinais de alerta a limites da tolerância individual. Não há limite máximo de peso nos exercícios resistidos para o qual os sobreviventes possam progredir. Atenção a manifestações como sintomas em braço e ombro, incluindo linfedema, resultando em redução da resistência ou interrupção de exercícios específicos de acordo com o sintoma relatado.<sup>57</sup>

Apesar dos benefícios derivados da prática regular das atividades mencionadas, não há consenso ou padronização clara sobre a magnitude do benefício, o modo de administração, ou os EF mais eficazes para esta população de pacientes. Mais pesquisas são necessárias para estabelecer a prescrição ideal. Os estudos realizados usaram diferentes modos, frequências, intensidades e durações de intervenções para determinar seus efeitos sobre desfechos específicos nas mulheres sobrevivente de câncer de mama, o que dificulta uma padronização e a generalização dos resultados.

Finalmente, cabe reafirmar a necessidade da conscientização de todos os profissionais de saúde envolvidos, incluindo médicos, profissionais de educação física, fisioterapeutas, psicólogos e nutricionistas sobre a importância do estímulo a estas mulheres à realização regular e continuada de exercícios físicos no pós-tratamento de câncer de mama, ressaltando-se os benefícios e ótimo custo-efetividade.

## Conclusão

A prática regular de exercício físico/atividade física deve ser estimulada, visando a prevenção primária do

câncer de mama, melhoria da qualidade de vida e redução da mortalidade nas sobreviventes, mas os estudos não apresentam força de evidência no controle da doença. É importante ressaltar também o importante papel dos EF na redução da incidência das DCV, tornando-se fundamental o incentivo às mulheres se tornarem ativas. A observação de algumas especificidades na prescrição dos EF é necessária nas pacientes com câncer de mama, mas em linhas gerais, é semelhante à realizada para a população em geral. Estudos futuros são necessários para melhor nortear a prescrição individualizada destas pacientes.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Campos MSB, Feitosa RHF, Mizzaci CC, Flach MRTV, Siqueira BJM; Obtenção de dados: Campos MSB, Feitosa RHF, Mizzaci CC, Flach MRTV, Siqueira BJM; Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Campos MSB, Feitosa RHF, Mizzaci CC, Flach MRTV, Siqueira BJM, Mastrocolla LE.

## Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

## Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação acadêmica

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

### Referências

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. 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. Estimativa | 2020 Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2019. v.1;p:1-122. ISBN:978-85-7318-389-4 [Acesso em 26 jul, 2022] Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/taxas-ajustadas/neoplasia-maligna-da-mama-feminina-e-colo-do-utero>.
3. Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol*. 2022;95(1130):20211033. doi:10.1259/bjr.20211033
4. Gonçalves, A, Jobim, P, Vanacor R, Nunes L, Albuquerque IM, Bozzetti MC, et al Câncer de mama: mortalidade crescente na Região Sul do Brasil entre 1980 e 2002. *Cad. Saúde Pública*. 2007; 23 (8) <https://doi.org/10.1590/S0102>.
5. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. In: Atlas On-line de Mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Ministério da Saúde. [Acesso em 26 jul.2022] Disponível em: <https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo01/consultar.xhtml>
6. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*. 2001;358(9291):1389-99. doi:10.1016/S0140-6736(01)06524-2
7. National Breast Cancer Foundation, Inc. [Internet] [Cited in 2022 Mar 07] Available from: <https://www.nationalbreastcancer.org>; <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet>, downloaded
8. Castelló A, Martín M, Ruiz A, Casas AM, Baena-Canada JM, Lope V, et al. Lower Breast Cancer Risk among Women following the World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research Lifestyle Recommendations: EpiGEICAM Case-Control Study. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126096. doi:10.1371/journal.pone.0126096
9. Ashcraft KA, Peace RM, Betof AS, Dewhirst MW, Jones LW. Efficacy and Mechanisms of Aerobic Exercise on Cancer Initiation, Progression, and Metastasis: A Critical Systematic Review of In Vivo Preclinical Data. *Cancer Res*. 2016;76(14):4032-50. doi:10.1158/0008-5472.CAN-16-0887
10. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective. Continuous Update Project Expert Report 2018. the Cancer Process. [Cited in 2022 Apr] Available from: <https://docslib.org/doc/3676076/continuous-update-project-expert-report.2018>
11. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica(SBOC). Sociedade Brasileira de Atividade Física e Saúde. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA). Atividade Física e Câncer: Recomendações Para Prevenção e Controle. São Paulo, 2022, v. 01, p. 1-58.
12. Pedersen L, Christensen JF, Hojman P. Effects of exercise on tumor physiology and metabolism. *Cancer J*. 2015;21(2):111-6. doi:10.1097/PPO.0000000000000096
13. McTiernan A. Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(3):205-11. doi:10.1038/nrc2325
14. Betof AS, Lascola CD, Weitzel D, London C, Scarbrough PM, Gayathri R, et al. Modulation of murine breast tumor vascularity, hypoxia and chemotherapeutic response by exercise. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(5):djv040. doi:10.1093/jnci/djv040.
15. Ruiz-Casado A, Martín-Ruiz A, Pérez LM, Provencio M, Fiuza-Luces C, Lucia A. Exercise and the Hallmarks of Cancer. *Trends Cancer*. 2017;3(6):423-41. doi:10.1016/j.trecan.2017.04.007
16. Hojman P. Exercise protects from cancer through regulation of immune function and inflammation. *Biochem Soc Trans*. 2017;45(4):905-11. doi:10.1042/BST20160466
17. Onuchic AC, Chammas R. Câncer e o microambiente tumoral. *Rev Med*.2010;89(1):21-31. DOI: 10.11606/issn.1679-9836.v89i1p21-31.
18. Suarez-Carmona M, Lesage J, Cataldo D, Gilles C. EMT and inflammation: inseparable actors of cancer progression. *Mol Oncol*. 2017;11(7):805-23. doi:10.1002/1878-0261.12095.
19. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
20. Dethlefsen C, Pedersen KS, Hojman P. Every exercise bout matters: linking systemic exercise responses to breast cancer control. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;162(3):399-408. doi:10.1007/s10549-017-41294
21. Hojman P, Gehl J, Christensen JF, Pedersen BK. Molecular Mechanisms Linking Exercise to Cancer Prevention and Treatment. *Cell Metab*. 2018;27(1):10-21. doi:10.1016/j.cmet.2017.09.015
22. Pedersen L, Idorn M, Olofsson GH, Lauenborg B, Nookaew I, Hansen RH, et al. Voluntary Running Suppresses Tumor Growth through Epinephrine- and IL-6-Dependent NK Cell Mobilization and Redistribution. *Cell Metab*. 2016;23(3):554-62. doi:10.1016/j.cmet.2016.01.011.
23. Rundqvist H, Veliça P, Barbieri L, Gameiro PA, Bargiela D, Gojkovic M, et al. Cytotoxic T-cells mediate exercise-induced reductions in tumor growth. *Elife*. 2020;9:e59996. doi:10.7554/eLife.59996
24. Toffoli EC, Sweegers MG, Bontkes HJ, Verheul HMW, vander Vliet HJ, Altenburg TM, et al. Effects of physical exercise on natural killer cell activity during (neo)adjuvant chemotherapy: A randomized pilot study. *Physiol Rep*. 2021;9(11):e14919. doi:10.14814/phy2.14919
25. Alizadeh AM, Isanejad A, Sadighi S, Mardani M, Kalaghchi B, Hassan ZM. High-intensity interval training can modulate the systemic inflammation and HSP70 in the breast cancer: a randomized control trial. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(10):2583-93. doi:10.1007/s00432-019-02996-y
26. Rockhill B, Willett WC, Hunter DJ, Manson JE, Hankinson SE, Colditz GA. A prospective study of recreational physical activity and breast cancer risk. *Arch Intern Med*. 1999;159(19):2290-6. doi:10.1001/archinte.159.19.2290
27. McTiernan A, Kooperberg C, White E, Coates R, Adams-Campbell LL, Woods N, et al. Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study. *JAMA*. 2003;290(10):1331-6. doi:10.1001/jama.290.10.1331
28. Friedenreich CM, Cust AE. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *Br J Sports Med*. 2008;42(8):636-47. doi:10.1136/bjsm.2006.029132
29. Lynch BM, Neilson HK, Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer prevention. *Recent Results Cancer Res*. 2011;186:13-42. doi:10.1007/978-3-642-04231-7\_2
30. Friebe TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis [published correction appears in *J Natl Cancer Inst*. 2014 Aug;106(8):dju235. doi:10.1093/jnci/dju235. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(6):dju091.
31. Wu Y, Zhang D, Kang S. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137(3):869-82. doi:10.1007/s10549-012-2396-7
32. Brown JC, Winters-Stone K, Lee A, Schmitz KH. Cancer, physical activity, and exercise. *Compr Physiol*. 2012;2(4):2775-809. doi:10.1002/cphy.c120005
33. Rezende LFM, Sá TH, Markozannes G, Rey-López JP, Lee I-M, Konstantinos K, Tsilidis KK, et al. Physical activity and cancer: an umbrella review of the literature including 22 major anatomical sites and 770 000 cancer cases. *Br J Sports Med*. 2018;52(13):826-33. doi:10.1136/bjsports-2017-098391
34. Effects of exercise training on fasting insulin, insulin resistance, insulin-like growth factors, and insulin-like growth factor binding proteins in postmenopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12(8):721-7. PMID: 12917202



35. de Boer MC, Wörner EA, Verlaan D, van Leeuwen PAM. The Mechanisms and Effects of Physical Activity on Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2017;17(4):272-8. doi:10.1016/j.clbc.2017.01.006
36. World Health Organization.(WHO). Guidelines on physical activity and sedentary behaviour: web annex: evidence profiles. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336657>. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
37. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Departamento de Promoção da Saúde. Brasília ;2021. 54p. [Internet] [Citado em 2022 maio 14] Disponível em: [http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_atividade\\_fisica\\_populacao\\_brasileira.pdf](http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/guia_atividade_fisica_populacao_brasileira.pdf) ISBN978-85-334-2885-0
38. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. Exercise physiology: energy, nutrition and human performance. 2nd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011. 1099p.
39. Reis AD, Pereira PTVT, Diniz RR, 58Castro Filha JG, Santos A, Ramallo BT, et al. Effect of exercise on pain and functional capacity in breast cancer patients. *Health Qual Life Outcomes*.2018;16(1):58. DOI: 10.1186/s12955-018-0882-2
40. Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Feb;107(3):309-30. doi: 10.1007/s10549-007-9556-1.
41. Ramírez K, Acevedo F, Herrera ME, Ibáñez C, Sánchez C. Actividad física y cáncer de mama: un tratamiento dirigido [Physical activity and breast cancer]. *Rev Med Chil*. 2017;145(1):75-84. doi:10.4067/S0034-98872017000100011
42. Barry E, Alvarez JA, Scully RE, Miller TL, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention and management. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(8):1039-58. doi:10.1517/14656566.8.8.1039
43. Conte P, Frassoldati A. Aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: Putting safety issues into perspective. *Breast J*. 2007;13(1):28-35. doi:10.1111/j.1524-4741.2006.00359.x
44. Senkus-Konefka E, Jassem J. Complications of breast-cancer radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006;18(3):229-35. doi:10.1016/j.clon.2005.11.004
45. Groenvold M, Petersen MA, Idler E, Björner JB, Fayers PM, Mouridsen HT. Psychological distress and fatigue predicted recurrence and survival in primary breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;105(2):209-19. doi:10.1007/s10549-006-9447-x
46. Schmitz KH, Speck RM, Rye SA, DiSipio T, Hayes SC. Prevalence of breast cancer treatment sequelae over 6 years of follow-up: the Pulling Through Study. *Cancer*. 2012;118(8 Suppl):2217-25. doi:10.1002/cncr.27474
47. Diretrizes do ACSM para os Testes de Esforço e sua Prescrição. 10. ed., São Paulo:Guanabara Koogan; 2019.v.1.p:314-25. ISBN 9788527732871.
48. Bouillet T, Bigard X, Bami C, Chouahnia C, Copel L, Dauchy, S, et al. Role of physical activity and sport in oncology: scientific commission of the National Federation Sport and Cancer CAMI. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;94(1):74-86. doi:10.1016/j.critrevonc.2014.12.012
49. Garcia L B, Guirio E C, Efeitos da estimulação de alta voltagem no linfedema pós-mastectomia. *Rev Bras Fisioter*.2005;9(2):243-8.
50. Yates P, Bashford J, Pyke C, et al. Hayes SC, Rye S, Disipio T, et al. Exercise for health: a randomized, controlled trial evaluating the impact of a pragmatic, translational exercise intervention on the quality of life, function and treatment-related side effects following breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137:175-86. Doi: 10.1007/s10549-012-2331-y
51. Buffart LM, Sweegers MG, May A, Chinapaw MJ, van Vulpen JK, Rob U Newton RU, et al. Targeting Exercise Intervention]sto 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
52. van Waart H, Stuiver MM, van Harten WH, Geleijn L, Kieffer JM, Buffart LM, et al. Effect of Low-Intensity Physical Activity an11d 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.
53. 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):1821-1832. doi:10.1093/jnci/djt297
54. Courneya K, Lee J, Fairey A, Campbell K, Ladha A, Friedenreich C, et al. Physical activity in cancer survivors: implications for recurrence and mortality. *Cancer Ther* 2004; 2: 1-12.
55. Sauer DP, Perez JA, Carletti L. Effect of training on ventilatory efficiency in healthy subjects. *Rev Bras Med Esp*.2014;20(6):470-3. <<https://doi.org/10.1590/1517-86922014200601814>>.
56. Schneider CM, Dennehy CA, Roozeboom M, Carter SD. A model program: exercise intervention for cancer rehabilitation. *Integr Cancer Ther*. 2002;1(1):76-82. doi:10.1177/153473540200100117
57. Schmitz KH, Cournea KS, Mathews C, Demark-Wahnefried W, Galvão D, Pinto B, 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
58. Rock, C L, Flatt SW, Newman V, Caan BJ, Haan MN, Stefanick ML, et al. Factors associated with weight gain in women after diagnosis of breast cancer. Women's Healthy Eating and Living Study Group. *J Am Diet Assoc*.1999;99(10):1212-21.doi:10.1016/s0002-8223(99)00298-9
59. Travier N, Velthuis M, Bisschop C, van den Beys B, Monnikhof EM, Los M, et al. Effects of an 18-week exercise programme started early during breast cancer treatment: a randomised controlled trial. *BMC Med*. Doi:10.1186/s12916-015-0362-z
60. Fagundes CP, Murray DM, Hwang BS, Gouin JP, Thayer JF, Sollers 3rd JJ, et al. Sympathetic and parasympathetic activity in cancer-related fatigue: more evidence for a physiological substrate in cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(8):1137-47. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.02.005
61. Giallauria F, Vitelli A, Maresca L, et al. Exercise training improves cardiopulmonary and endothelial function in women with breast cancer: findings from the Diana-5 dietary intervention study. *Intern Emerg Med*. 2016;11(2):183-189. doi:10.1007/s11739-015-1259-8 .
62. Giallauria F, Maresca L, Vitelli A, Santucci de Magistris M, Chiodini P, Mattiello A, Gentile M, et al. Exercise training improves heart rate recovery in women with breast cancer. *Springerplus*. 2015;4:388. doi:10.1186/s40064-015-1179-0
63. Spence RR, Heesch KC, Brown WJ. Exercise and cancer rehabilitation: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(2):185-94. doi:10.1016/j.ctrv.2009.11.003
64. Beaudry RI, Liang Y, Boyton ST, Tucker W, Brothers MR, Daniel KM, et al. Meta-analysis of Exercise Training on Vascular Endothelial Function in Cancer Survivors. *Integr Cancer Ther*. 2018;17(2):192-9. doi:10.1177/1534735418756193
65. 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
66. Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O, Gotay CC, Snyder C, et al. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(8):CD007566. doi:10.1002/14651858.CD007566.pub2
67. Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR. Physical activity for women with breast cancer after adjuvant therapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1(1):CD011292. doi:10.1002/14651858.CD011292.pub2

68. Marshall SJ, Jones DA, Ainsworth BE, Reis JP, Levy SS, Macera CA. Race/ethnicity, social class, and leisure-time physical inactivity. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(1):44-51. doi:10.1249/01.mss.0000239401.16381.37 .
69. Demark-Wahnefried W, Aziz NM, Rowland JH, Pinto BM. Riding the crest of the teachable moment: promoting long-term health after the diagnosis of cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5814-30. doi:10.1200/JCO.2005.01.230
70. Fong DY, Ho JW, Hui BP, Lee AM, McFarlane D, Leung SSK, et al. Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2012;344:e70. doi:10.1136/bmj.e70
71. Camoriano JK, Loprinzi CL, Ingle JN, Therneau TM, Krook JE, Veeder MH. Weight change in women treated with adjuvant therapy or observed following mastectomy for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 1990;8(8):1327-34. doi:10.1200/JCO.1990.8.8.1327
72. Kroenke CH, Chen WY, Rosner B, Holmes MD. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 2005;23(7):1370-8. doi:10.1200/JCO.2005.01.079.
73. Lahmann PH, Schulz M, Hoffmann K, Boeing H, Tonneland A, Olsen A, et al. Long-term weight change and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Br J Cancer.* 2005;93(5):582-9. doi:10.1038/sj.bjc.6602763
74. Berclaz G, Li S, Price KN, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Rudenstam C-M, et al. Body mass index as a prognostic feature in operable breast cancer: the International Breast Cancer Study Group experience. *Ann Oncol.* 2004;15(6):875-84. doi:10.1093/annonc/mdh222
75. Dignam JJ, Wieand K, Johnson KA, Fisher B, Xu L, Mamounas EP. Obesity, tamoxifen use, and outcomes in women with estrogen receptor-positive early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(19):1467-76. doi:10.1093/jnci/djg060
76. Dignam JJ, Wieand K, Johnson KA, Raich P, Anderson SJ, Somkin C, et al. Effects of obesity and race on prognosis in lymph node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;97(3):245-54. doi:10.1007/s10549-005-9118-3
77. Holmes MD, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Hunter DJ, Willett WC. Dietary factors and the survival of women with breast carcinoma. *Cancer.* 1999;86(5):826-35. doi:10.1002/(sici)1097-0142(19990901)86:5<826::aid-cnrcr19>3.0.co;2-0
78. Byers T, Sedjo RL. A weight loss trial for breast cancer recurrence: premenopausal, post-menopausal, both, or neither? *Cancer Causes Control.* 2006;17(1):1-3. doi:10.1007/s10552-005-0547-4
79. Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS, Ryan SM, Pescatello SM, Moker E, et al. The efficacy of exercise in reducing depressive symptoms among cancer survivors: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(1):e309255 doi:10.1371/journal.pone.0030955

