

Exercício em Pacientes Oncológicos: Reabilitação

*Autoria: Associação Brasileira de Medicina Física e
Reabilitação
Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia*

Elaboração Final: 30 de novembro de 2012

Participantes: Almeida EMP, Andrade RG, Cecatto RB, Brito CMM, Camargo FP, Pinto CA, Yamaguti WP, Battistella LR, Bernardo WM, Andrada NC, Imamura M

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Esse diretriz revisou artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed) e outras fontes de pesquisa, sem limite de tempo. Para tanto, adotou-se a estratégia de busca baseada em perguntas estruturadas na forma (P.I.C.O.) das iniciais: "Paciente"; "Intervenção"; "Controle" e "Outcome". Como descritores utilizaram-se: (Neoplasms OR Carcinogens OR Tumors OR Cancer) AND (Fatigue OR Asthenia OR Lassitude OR Muscle Fatigue OR Fatigue OR Muscles OR specific muscle OR Mental Fatigue OR Fatigue, Mental OR Cancer-related fatigue) AND (Exercise OR Physical Fitness OR Exertion OR Exercise Therapy OR Sports OR Exercise Movement Techniques OR Physical Fitness OR Physical Conditioning OR Physical Endurance); (Neoplasms OR Carcinogens OR Tumors OR Cancer) AND (Fatigue OR Asthenia OR Lassitude OR Muscle Fatigue OR Fatigue OR Muscles OR Specific Muscle OR Mental Fatigue OR Fatigue, Mental OR Cancer-related Fatigue) AND (Chemotherapy, Adjuvant OR Combined Modality Therapy OR Drug Therapy, combination OR Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols) AND (Exercise Tolerance OR Oxygen Consumption* OR Exercise OR Physical Fitness OR Exertion OR Exercise Therapy OR Sports OR Physical Fitness OR Physical Conditioning OR Physical Endurance); (Neoplasms OR Carcinogens OR Tumors OR Cancer) AND (Fatigue OR Asthenia OR Lassitude OR Muscle Fatigue OR Fatigue OR Muscles OR specific muscle OR Mental Fatigue OR Fatigue, Mental OR cancer-related fatigue) AND (Exercise OR Physical Fitness OR Exertion OR Exercise Therapy OR Sports OR Exercise Movement Techniques OR Physical Fitness OR Physical Conditioning OR Physical Endurance); (Neoplasms OR Carcinogens OR Tumors OR Cancer) AND (Fatigue OR Asthenia OR Lassitude OR Muscle Fatigue OR Cancer-related fatigue) AND (Exercise OR Physical Fitness OR Exertion OR Exercise Therapy OR Sports OR Sports OR Exercise Movement Techniques OR Physical Fitness OR Physical Conditioning OR Physical Endurance) AND Quality of Life; (Bone Neoplasms OR Neoplasms Metastasis) AND (Exercise OR Physical Fitness OR Exertion OR Exercise Therapy OR Sports OR Exercise Movement Techniques OR Physical Fitness OR Physical Conditioning OR Physical Endurance) AND (Fracture Bone OR Fractures, Bone) AND (Exercise OR Physical Therapy) AND Fracture AND Neoplasm; (Bone Neoplasms OR Neoplasms Metastasis) AND (Exercise OR Physical Fitness OR Exertion OR Exercise Therapy OR Sports OR Exercise Movement Techniques OR Physical Fitness OR Physical Conditioning OR Physical Endurance) AND (Fracture Bone OR Fractures, Bone) AND (Exercise OR Physical Therapy) AND Fracture AND Neoplasm; (Neoplasms OR Carcinogens OR Tumor OR Cancer) AND (Signs and Symptoms Respiratory OR Dyspnea) AND (Breathing Exercise OR Exercise Therapy); (Neoplasms OR Carcinogens OR Tumor OR Cancer) AND (Oxygen Inhalation Therapy OR Positive Pressure Respiration OR PEEP); Neoplasms OR Cancer OR Tumor OR Carcinogens AND Terminally ill OR Terminal Care OR Palliative Care AND Oxygen Inhalation Therapy; Neoplasm AND (Muscle OR Muscle Strength OR Muscle Weakness OR Cachexia) AND (Androgens OR Anabolic Agents OR Nandrolone OR Oxandrolone) AND (Exercise OR Physical Therapy OR Rehabilitation); (Anthracyclines OR Trastuzumab OR Ciclofosfamida) AND (Physical Activity OR Exercise) AND (Cardiotoxicity); Neoplasm AND Thrombocytopenia AND (Exercise OR Rehabilitation OR Physical Therapy). Após análise desse material, foram selecionados os artigos relativos às perguntas formuladas e, por meio do estudo dos mesmos, originou-se as evidências que fundamentaram as diretrizes do presente documento.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Oferecer informações sobre os benefícios do exercício físico no tratamento de pacientes oncológicos.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

Os avanços no diagnóstico e tratamento do câncer têm possibilitado aumento da sobrevivência em um número cada vez maior de pessoas com doenças oncológicas. Muitos desses pacientes podem apresentar vários tipos de deficiências e incapacidades, sendo elas temporárias ou permanentes. Essas deficiências e incapacidades podem ser decorrentes da própria evolução da neoplasia ou de consequências oriundas antes, durante e/ou após o tratamento. O papel da reabilitação se destaca cada vez mais na terapêutica dessa população, refletindo-se como uma intervenção de grande valia nesse contexto, com promoção da funcionalidade, da independência, da inclusão social e da qualidade de vida desses pacientes. O exercício físico com fim terapêutico constitui um valioso instrumento da reabilitação dos pacientes com câncer e, por isso, é importante avaliar a evidência de sua eficácia na literatura científica do modo apresentado nesta diretriz.

1. EXERCÍCIO FÍSICO É EFICAZ NA REDUÇÃO DOS SINTOMAS DE FADIGA RELACIONADA AO CÂNCER?

A fadiga é uma das manifestações mais frequentes em pacientes com câncer em tratamento com quimioterapia ou quimioterapia associada à radioterapia. A denominada fadiga oncológica está associada não só ao efeito medicamentoso do tratamento, mas também pode ser consequência do próprio tumor ou outras condições associadas, metabólicas, hematológicas e nutricionais, que podem atuar como agravantes. Trata-se de uma condição de origem multifatorial e sua fisiopatologia ainda não é de todo conhecida. Leva à redução da atividade física e à perda de massa e força muscular, além de piora da qualidade de vida¹(B). Exercícios físicos são utilizados com a intenção de reduzir a fadiga, melhorar a capacidade física e a qualidade de vida dos pacientes em tratamento oncológico, mesmo diante de evidências de doença ativa ou não¹(B).

Um estudo randomizado e controlado, com 269 pacientes com câncer submetidos à quimioterapia, 73 homens e 196 mulheres, com idade média de 47 anos (20-65), compreendendo 21 tumores

diferentes, avaliou essa questão. O principal critério de exclusão foi a presença de metástase óssea ou encefálica. Duzentos e trinta e cinco pacientes completaram o seguimento. O programa compreendeu exercícios supervisionados de alta intensidade, precedidos de aquecimento, treino de resistência e treino cardiovascular, associado a treino de baixa intensidade, representado por relaxamento e massagem corporal, totalizando nove horas por semana, durante seis semanas, em adição ao cuidado tradicional. As atividades foram distribuídas em cinco dias da semana, com treino de alta intensidade três vezes por semana, com 30 minutos de aquecimento, quarenta e cinco minutos de treino resistido e quinze minutos de treino cardiovascular, alternados com exercícios de baixa intensidade, duas vezes por semana, sendo eles, trinta minutos de relaxamento, exercícios de consciência corporal e 30 minutos de massagem. A melhora da fadiga foi evidenciada pela redução média de -6,6 pontos (IC 95% -12,3 -0,9; $p=0,02$) com o uso do *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ - C30)*¹(B).

A associação de exercício físico de alta e baixa intensidade pode melhorar a fadiga em pacientes com diversos tipos de câncer durante o tratamento quimioterápico¹(B).

Em outro estudo randomizado e controlado, com 103 pacientes com câncer submetidos à radioterapia para tratamento de câncer avançado, 76 homens e quarenta e sete mulheres, com idade média de 59 anos, compreendendo 15 tipos de tumores diferentes, avaliou o impacto de um programa de exercícios sobre a fadiga oncológica²(B). O programa compreendeu exercícios terapêuticos de fortalecimento de

tronco e membros, visando a abordagem de grandes grupos musculares de membros superiores e inferiores, assim como o fornecimento de material educacional. O material didático foi entregue pelo fisioterapeuta, com programa de exercícios três vezes por semana, com duração de 90 minutos, dos quais os 30 minutos iniciais eram realizados com o fisioterapeuta. O treino aeróbico não foi incluído no programa, embora os pacientes tenham sido encorajados a praticá-lo.

Na autoavaliação analógica, observou-se melhora no bem-estar físico a partir da quarta semana, no grupo da intervenção ($p=0,04$). Fadiga e vigor não foram, significativamente, diferentes entre os grupos. Embora a realização de exercícios terapêuticos seja viável durante a radioterapia ambulatorial em pacientes com câncer avançado e tenha melhorado o bem-estar dos mesmos, esse benefício não foi sustentado e o exercício não interferiu na fadiga deles. Exercícios terapêuticos de fortalecimento de tronco e dos membros, visando a abordagem de grandes grupos musculares de membros superiores e inferiores, não associados ao treino aeróbico, assim como entrega de material educacional, podem ser benéficos e melhorar os sintomas de o bem-estar físico em pacientes com diversos tipos de câncer avançado submetidos à radioterapia, mas não resultaram em benefício sustentado²(B).

Estudo randomizado e controlado envolveu 57 pacientes com câncer de próstata, recebendo terapia de supressão androgênica, com idade média de 70 anos. Pacientes com metástase óssea não foram incluídos nesse estudo. Todos os pacientes completaram o seguimento. A intervenção consistiu em um programa de exercícios

com treino aeróbico e resistido progressivo, duas vezes por semana, durante 12 semanas. Os exercícios de resistência compreenderam *chest press*, *seated row*, *shoulder press*, *triceps extension*, *leg press*, *leg extension* e *leg curl*. Flexões abdominais também foram realizadas. O treino resistido compreendeu duas a quatro séries de 12 a 16 repetições. O treino aeróbico consistiu de 15 a 20 minutos de treino cardiovascular com 65% a 80% da frequência cardíaca máxima e intensidade de percepção de esforço percebida e mantida entre 11 e 13 na escala de Borg. Pacientes apresentaram aumento na massa magra em comparação ao grupo que recebeu os cuidados habituais: corpo total ($p = 0,047$), membros superiores ($p = 0,001$) e membros inferiores ($p = 0,019$). O grupo de exercício também melhorou vários aspectos da qualidade de vida, incluindo saúde geral ($p = 0,022$), diminuição da fadiga ($p = 0,021$) e diminuição dos níveis de proteína C-reativa ($p = 0,008$). Não houve relato de eventos adversos durante o teste com 1-RM ou exercício de intervenção. A exposição ao exercício melhorou, significativamente, força física, função e equilíbrio em homens com hipogonadismo em comparação ao grupo controle. O regime de exercício foi bem tolerado e deve ser recomendado como uma contramedida eficaz a efeitos adversos comuns relacionados ao tratamento de supressão androgênica³(B).

Distinto estudo randomizado e controlado envolveu 40 pacientes com câncer de mama, submetidas à radioterapia, com idade média de 43 anos. Trinta e sete pacientes completaram o estudo. As pacientes do grupo intervenção realizaram um programa de exercícios com duração de 50 minutos, três vezes por semana, durante cinco semanas. O treino consistiu em 10 minutos de aquecimento, 30 minutos de exercícios (com alongamentos focados em

cintura escapular; exercícios aeróbicos, como caminhada na esteira e andar de bicicleta; e exercícios de fortalecimento), e 10 minutos de relaxamento. A frequência cardíaca alvo foi de 50% a 70% da frequência cardíaca máxima, ajustada pela idade. O estudo analisado demonstrou melhora significativa da fadiga ($p < 0,001$) no grupo intervenção em relação ao grupo controle⁴(B). O trabalho analisado apresenta uma pequena amostra e as pacientes foram avaliadas imediatamente após a radioterapia. São necessários estudos com amostras de tamanho maior e com maior tempo de seguimento para inferirmos melhor os benefícios do exercício nessa população. Apesar das limitações do estudo, não houve relato de efeito negativo do exercício durante a radioterapia para câncer de mama. O exercício físico deve ser estimulado e deve fazer parte da reabilitação dessas pacientes durante a radioterapia⁴(B).

O estudo seguinte levantado nesta diretriz foi randomizado e controlado, que avaliou o efeito do exercício sobre a fadiga em 42 pacientes hospitalizados e submetidos a transplante de medula óssea, sendo 26 homens e 16 mulheres. Trinta e quatro pacientes completaram o seguimento. Os pacientes foram submetidos a exercícios aeróbicos supervisionados, diariamente, com uso de bicicleta ergométrica por 15 a 30 minutos (com frequência cardíaca de treino de 75% frequência cardíaca máxima para a idade), 15 a 20 minutos de exercícios resistidos de tronco, membros superiores e inferiores (duas séries de até 12 repetições) seguidos de 20 minutos de relaxamento, com frequência de três vezes por semana, durante quatro a seis semanas⁵(A).

Nesse estudo, houve melhora da fadiga no grupo intervenção, porém essa diferença não se mostrou estatisticamente significativa ($p = 0,405$ no término, $p = 0,302$ com três meses e $p = 0,097$ com seis meses)^{5(A)}. Estudos randomizados, controlados, cegos e com tamanho de amostra maior devem ser realizados para avaliarmos melhor os benefícios do exercício na melhora da fadiga nessa população. Embora esse estudo não tenha encontrado benefício direto na melhora da fadiga em pacientes após o transplante de medula óssea, devemos recomendar a realização de atividade física nessa população, pelos benefícios que o exercício pode, indiretamente, proporcionar para seu bem-estar e fadiga.

Analizamos, ainda, um estudo envolvendo 21 pacientes com câncer de próstata localizado, submetidos à radioterapia, com média de idade de 69 anos. O programa de exercícios consistia em 10 minutos de aquecimento, seguidos de 30 minutos de treino aeróbico, como caminhada, finalizando com cinco a 10 minutos de alongamentos, realizados pela manhã, antes da radioterapia, três vezes por semana, durante oito semanas, enquanto o grupo controle não realizou exercício. O grupo intervenção apresentou melhora estatisticamente significativa da fadiga ($p = 0,02$)^{6(A)}.

Na sequência, verificamos um estudo que avaliou o efeito de um programa de exercícios em 155 pacientes com câncer de próstata recebendo terapia hormonal supressora, com média de idade de 68 anos. O programa de exercícios resistidos de tronco, membros superiores e inferiores (duas séries de 8 a 12 repetições de 60% a 70% de uma repetição máxima), três vezes por semana, durante 12 semanas, revelou-se eficaz

na redução dos sintomas de fadiga em pacientes com câncer de próstata durante a terapia hormonal supressora^{7(A)}.

A seguir, analisamos estudo que envolveu 121 pacientes com câncer de próstata, submetidos à radioterapia, com média de idade de 66 anos. Os pacientes foram alocados em três grupos: um grupo com exercícios aeróbicos, outro grupo com exercícios resistidos e outro grupo sem exercícios, durante 24 semanas. Os exercícios resistidos ($p = 0,010$) e exercícios aeróbicos ($p = 0,004$) apresentaram redução da fadiga no curto prazo em pacientes com câncer de próstata submetidos à radioterapia^{8(A)}. O exercício resistido também resultou em melhora da fadiga a longo prazo ($p = 0,002$) em comparação com o cuidado usual nessa população^{8(A)}.

Distinto estudo avaliou o efeito de um programa de exercícios em 147 pacientes com diversos tipos de câncer (a maioria mama, hematológicos e ginecológicos), sendo 24 homens e 123 mulheres, com média de idade de 49 anos. Os pacientes foram alocados em três grupos: treinamento físico, com duas horas de treino individual (exercício resistido de tronco, membros superiores e inferiores com carga de treinamento entre 30% a 60% de uma repetição máxima, numa frequência de duas vezes por semana associado aos esportes, também duas vezes por semana); outro grupo realizou o mesmo treino físico associado com terapia cognitivo-comportamental (uma vez por semana durante duas horas); e o terceiro grupo, não foi submetido a nenhuma intervenção. O treinamento físico (aeróbico + resistido), isoladamente, ou combinado com terapia cognitivo-comportamental, obteve efeitos significativos

($p < 0,001$) na redução da fadiga em pacientes com diversos tipos de câncer quando comparado a nenhuma intervenção⁹(A).

Outro estudo randomizado e controlado envolveu 69 pacientes com diversos tipos de câncer, sendo 51 homens e 18 mulheres. A média de idade foi de 57 anos. A intervenção consistiu de exercício com bicicleta estacionária por 30 minutos por dia, cinco dias por semana. Os pacientes foram instruídos a manter uma frequência de pedalar cerca de 50 ciclos por minuto. A intensidade de treino correspondeu a uma frequência cardíaca de cerca de 80% da frequência cardíaca máxima no teste de esforço. Essa intervenção foi comparada ao grupo que realizava alongamentos. Foi observado que o exercício aeróbico (frequência cardíaca de treinamento = 80% da frequência cardíaca máxima) realizado diariamente, durante três semanas, reduz de forma estatisticamente significativa ($p = 0,009$) os sintomas de fadiga em pacientes com variados diagnósticos de câncer após o tratamento cirúrgico¹⁰(B).

Finalmente, explanamos sobre um estudo, randomizado e controlado, com 242 pacientes com câncer de mama, que avaliou o impacto de um programa de exercícios durante a quimioterapia. Esse programa incluiu o treino resistido, comparado a treino aeróbico e a cuidado usual. Nesse estudo, um programa de exercícios resistidos (tronco, membros superiores e membros inferiores), com duas séries de 8 a 12 repetições com 60% a 70% de uma repetição máxima, durante 12 semanas, não se mostrou eficaz na redução dos sintomas de fadiga em pacientes com câncer de mama durante a quimioterapia¹¹(B).

Recomendação

Exercícios supervisionados por seis semanas, com duração total de nove horas por semana, com treino de alta intensidade três vezes por semana, sendo 30 minutos de aquecimento, 45 minutos de treino resistido e 15 minutos de treino cardiovascular, alternados com exercícios de baixa intensidade, duas vezes por semana, com 30 minutos de relaxamento, exercícios de consciência corporal e 30 minutos de massagem, permitem reduzir a fadiga em pacientes com câncer submetidos à quimioterapia. A associação de exercício físico de alta e baixa intensidade pode melhorar a fadiga em pacientes com diversos tipos de câncer durante o tratamento quimioterápico¹(B).

Exercícios terapêuticos de fortalecimento de tronco e dos membros, visando à abordagem de grandes grupos musculares de membros superiores e inferiores não associados a treino aeróbico, assim como entrega de material educacional, pode ser viável e melhorar os sintomas de bem-estar físico em pacientes com diversos tipos de câncer avançado submetidos à radioterapia²(B).

A exposição ao exercício melhorou, significativamente, a força física, a função e o equilíbrio em homens com hipogonadismo quando comparado ao grupo controle. O regime de exercício foi bem tolerado e deve ser recomendado como uma contramedida eficaz a efeitos adversos comuns relacionados ao tratamento de supressão androgênica³(B).

O exercício resistido de tronco, membros superiores e inferiores, duas séries de 8 a 12 repetições de 60% a 70% de 1-RM, três vezes por semana, durante 12 semanas é eficaz na redução dos sintomas de fadiga em pacientes com

câncer de próstata durante a quimioterapia⁷(A). Exercícios resistidos ($p = 0,010$) e exercícios aeróbicos ($p = 0,004$) diminuíram a fadiga no curto prazo em pacientes com câncer de próstata, com média de idade de 66 anos, submetidos à radioterapia⁸(A). O exercício resistido também levou à melhora da fadiga a longo prazo ($p = 0,002$) em comparação com o cuidado usual nessa população⁸(A). O treinamento físico, aeróbico mais resistido, isoladamente ou combinado com terapia cognitivo-comportamental, obteve efeitos significativos ($p < 0,001$) na redução da fadiga em pacientes com diversos tipos de câncer quando comparado a nenhuma intervenção⁹(A). O exercício aeróbico com frequência cardíaca de treinamento de 80% da frequência cardíaca máxima, realizado, diariamente, durante três semanas, reduz de forma estatisticamente significativa ($p = 0,009$) os sintomas de fadiga em pacientes com variados diagnósticos de câncer após o tratamento cirúrgico¹⁰(B).

2. QUAL É A MELHOR INTENSIDADE E DURAÇÃO DO EXERCÍCIO FÍSICO PARA A REDUÇÃO DOS SINTOMAS DE FADIGA RELACIONADA AO CÂNCER?

Conforme mencionado anteriormente, a fadiga oncológica apresenta alta prevalência em pacientes com câncer. Ela está presente em, aproximadamente, 65% dos casos, dos quais 29% apresentam fadiga grave¹²(B). Sendo assim, torna-se importante saber as modalidades e intensidades de exercício a serem utilizadas em seu tratamento.

Para tanto, selecionamos um estudo com 269 pacientes com câncer, sendo 73 homens e 196 mulheres, com idade média de 47

anos variando de 20 a 65, portadores de 21 tipos de tumores diferentes e excluindo-se aqueles portadores de metástase óssea ou encefálica. Esse estudo avaliou o efeito do exercício supervisionado com alta intensidade cardiovascular e treino de resistência, relaxamento e massagem corporal, nove horas por semana, durante seis semanas, em adição ao cuidado tradicional. Apenas 235 pacientes completaram o seguimento. Comprovou-se que exercícios físicos de alta e baixa intensidade podem melhorar os sintomas de fadiga em pacientes sobreviventes de câncer de mama¹³(B). A associação de exercício físico de alta e baixa intensidade pode melhorar a fadiga em pacientes com diversos tipos de cancer¹(B). Exercícios supervisionados por seis semanas, completando nove horas por semana, com alta intensidade três vezes por semana, com 30 minutos de aquecimento, 45 minutos de trabalho de resistência e 15 minutos de treinamento cardiovascular e alternados com exercícios de baixa intensidade duas vezes por semana com 30 minutos de relaxamento, exercícios de consciência corporal e, ainda, 30 minutos de massagem, permitem reduzir a fadiga em -6,6 pontos (IC 95% -12,3 -0,9 com $p = 0,02$) avaliada pelo *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ - C30), com tamanho de efeito pequeno¹⁴(B) para moderado¹(B), mas sempre significativo tamanho do efeito = 0,13 (IC 95% CI -0,06)³(B) e 0,33 (IC 95% 0,04-0,61)¹(B), respectivamente.

Ao estudar somente mulheres portadoras de câncer de mama, a realização de exercícios não conseguiu reduzir a fadiga^{11,15}(B), com

(SMD - 0,12, IC 95% IC -0,37 - 0,13)¹(B), lembrando-se que existe dificuldade de separar sintomas depressivos da fadiga nessa população¹⁶(B).

Recomendação

Há benefício na utilização de exercício físico na redução dos sintomas de fadiga relacionada ao câncer^{11,14}(B), com controvérsias sobre esse benefício na população de mulheres em tratamento de câncer de mama^{11,15}(B), embora na prática clínica existam vários relatos desses benefícios. O exercício deve ser supervisionado, alternando alta intensidade, treinamento cardiovascular e trabalho de resistência, com baixa intensidade, relaxamento e massagem, completando nove horas por semana, por pelo menos seis semanas¹(B).

3. OS EXERCÍCIOS FÍSICOS NÃO SUPERVISIONADOS DOMICILIARES SÃO EFICAZES NA REDUÇÃO DOS SINTOMAS DE FADIGA RELACIONADOS AO CÂNCER?

Estudo simples cego com 119 mulheres com câncer, após a quimioterapia, com ou sem radioterapia, e idade média de 59 anos, analisou essa questão. Compreendeu três tipos de tumor: mama, colorretal e ovário. As pacientes sabiam ler, escrever e entendiam o inglês e eram capazes de assinar um termo de consentimento informado. Foram excluídas pacientes com transplante de medula óssea, lesão óssea lítica, hipertensão não controlada, diabetes mellitus, uma pontuação de dor maior que três numa escala de zero a dez, limitações ortopédicas, história de depressão maior, distúrbios do sono, quimioterapia no ano anterior, malignidade relacionada à síndrome da imunodeficiência adquirida, leucemia ou contraindicações ao exercício. Cento e seis pacientes

completaram o estudo. Elas foram submetidas a um programa de exercícios que consistia em treino cardiovascular/aeróbico, com uma modalidade de atividade, por exemplo, caminhar, correr ou bicicleta, com frequência de três a cinco vezes por semana, intensidade entre 60% a 80% da frequência cardíaca máxima e duração de 20 a 30 minutos de exercício contínuo. Além da monitorização da frequência cardíaca, a intensidade do exercício também foi medida pela escala de Borg a ser mantida entre 12 e 14, até um pouco difícil. Os pacientes foram acompanhados por meio de chamadas telefônicas. Nesse estudo específico, o programa de exercícios domiciliares, não supervisionado, não demonstrou melhora significativa ($p = 0,084$) na redução da fadiga ou de sintomas relacionados ao diagnóstico de câncer ou ao seu tratamento, em pacientes do sexo feminino com diagnóstico de câncer durante ou após a quimioterapia e com ou sem radioterapia¹⁷(B), mas, é possível que a aderência dos pacientes nesse estudo tenha interferido no desfecho analisado.

Distinto estudo randomizado e controlado avaliou 119 pacientes com câncer de mama durante quimioterapia ou radioterapia, com idade média de 51 anos. Cento e oito pacientes completaram o estudo. Os participantes receberam uma prescrição escrita para andar cinco a seis vezes por semana, isso é caminhada de moderada intensidade, com frequência cardíaca alvo de 50% a 70% da frequência cardíaca máxima. O regime era uma caminhada de 15 minutos rápida, que depois progrediu para 30 minutos. Esse programa foi realizado durante o tratamento, ou seja, seis semanas de radioterapia ou três a seis meses de quimioterapia. Nesse estudo, o exercício físico aeróbico domiciliar, caminhada de moderada

intensidade, reduziu de forma estatisticamente significativa ($p < 0,03$) os sintomas de fadiga em pacientes com câncer de mama durante o tratamento¹⁸(A).

Um novo estudo com 61 pacientes com linfoma ou leucemia no período pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas, com média de idade de 46 anos avaliou um programa de exercício aeróbico e resistido supervisionado, comparado ao mesmo programa não supervisionado. O treinamento consistiu de exercícios aeróbicos, tais como esteira, bicicleta ergométrica e caminhada, somados a exercícios de resistência, por exemplo, pesos livres, peso em máquinas contra as atividades da banda resistiva. Os participantes responderam ao Inventário Breve de Fadiga (BFI), antes e após quatro semanas de treinamento. Nesse estudo, o exercício aeróbico supervisionado, assim como o treino não supervisionado, realizado em pacientes com linfoma ou leucemia no período pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas, não se mostrou eficaz na redução dos sintomas de fadiga¹⁹(B).

Recomendação

Exercício físico aeróbico domiciliar, como caminhada de moderada intensidade, reduz de forma estatisticamente significativa ($p < 0,03$) os sintomas de fadiga em pacientes com câncer de mama durante o tratamento¹⁸(A). Um programa de exercícios domiciliares, não supervisionado, não se mostrou benéfico na redução da fadiga ($p = 0,084$) ou de sintomas relacionados ao diagnóstico de câncer ou, ainda, ao seu tratamento, em pacientes do sexo feminino com diagnóstico de câncer durante ou após a quimioterapia e, com ou sem, radioterapia, mas é possível que a aderência dos pacientes nesse estudo tenha interferido no desfecho analisado.

Não podemos concluir que o exercício domiciliar não supervisionado não seja benéfico nessa população ou para outros pacientes oncológicos. Mais estudos randomizados, controlados e bem desenhados são necessários para demonstrar os benefícios do exercício físico nesses moldes.

Pelo benefício que sabemos ser obtido com a atividade física regular, devemos estimular e encorajar esses pacientes a realizarem atividade física, mesmo que não supervisionada. Exercício aeróbico supervisionado, assim como o treino não supervisionado, realizado em pacientes com linfoma ou leucemia no período pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas, não se mostrou eficaz na redução dos sintomas de fadiga¹⁹(B). Porém, esse resultado não significa que o exercício não seja eficaz na redução de fadiga nessa população. Vários fatores podem interferir no resultado e o período de quatro semanas pode ter sido insuficiente para demonstrar os benefícios que poderiam aparecer num programa de maior duração. Devemos encorajar e estimular os pacientes a realizar exercícios físicos regulares, desde que suas condições clínicas permitam.

4. O EXERCÍCIO FÍSICO É EFICAZ NA MELHORA DA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM CÂNCER?

Estudo duplo-cego, randomizado e controlado, avaliou 103 pacientes portadores de câncer submetidos à radioterapia, divididos em grupo controle e grupo recebendo um programa interdisciplinar de terapia física, alongamentos de musculatura de tronco e membros, e material educacional relacionado à atividade física. Foram avaliados os parâmetros de sensação subjetiva de bem-estar, e as escalas *Linear Analog Scale of Assessment*, *The*

Profile of Mood States-Short Form, Fatigue-Inertia e Vigor-Activity subescalas. O programa de exercícios resistidos se associou à melhora do bem-estar em pacientes com vários tipos de câncer avançado durante a radioterapia, embora o benefício não tenha se mantido a longo prazo²⁰(A).

Um novo estudo cego, controlado e randomizado, com um grupo de 53 pacientes com câncer de mama, divididas em dois grupos, controle e exercício aeróbico, três vezes por semana, durante 15 semanas, sendo que 52 pacientes completaram o estudo, avaliou o consumo de oxigênio e encontrou melhora no pico de consumo de oxigênio em teste ergoespirométrico e também melhora na qualidade de vida em avaliação com a escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast* (FACT-B). Ambos os aspectos apresentaram correlação pelo teste de *Pearson*, demonstrando relação entre a qualidade de vida, função cardiopulmonar e exercício físico²¹(A).

Distinto estudo, controlado e randomizado, avaliou 111 pacientes de 18 a 50 anos, submetidos a quimioterapia para tratamento de linfoma, câncer de mama, câncer ginecológico ou de testículo. Esses pacientes foram divididos em grupo controle ou submetidos a 30 minutos de treino aeróbico supervisionado, duas vezes por semana, durante 14 semanas. O estudo avaliou aspectos da qualidade de vida com o *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire C30* (EORTC QLQ-C30) e mudanças no pico de consumo de VO_2 (VO_2 máx) em teste ergoespirométrico. Encontrou modificações no pico de consumo de oxigênio e no condicionamento cardiopulmonar. No entanto, não encontrou

modificações nos parâmetros de qualidade de vida, talvez em decorrência da variabilidade da amostra utilizada²²(A).

Estudo realizado, randomizado, controlado e cego avaliou 89 pacientes com câncer de mama em uso de terapia adjuvante após cirurgia, divididas em grupo controle e em uso de um programa multimodal interdisciplinar de terapia física para treino de equilíbrio, coordenação, flexibilidade e relaxamento. Encontrou melhora nos aspectos de qualidade de vida avaliados nas escalas EQ-5 e EORTC, embora o custo econômico tenha sido alto²³(A).

Recomendação

Um programa de exercícios de fortalecimento associado ao alongamento durante tratamento oncológico (quimioterapia, radioterapia ou hormonioterapia) em pacientes com câncer de mama é eficaz na melhora da qualidade de vida²⁰(A). O treino aeróbico tem efeitos benéficos na qualidade de vida em pacientes sobreviventes de câncer de mama²⁰(A). Faltam estudos que avaliem a melhora da qualidade de vida com o exercício físico em outros tipos de câncer, mas relatos de estudos de menor poder demonstram haver benefícios dependentes do tempo de lesão, do tipo de câncer e das comorbidades clínicas associadas.

5. EXISTE RISCO ADICIONAL DE FRATURA AO REALIZAR EXERCÍCIO FÍSICO RESISTIDO EM PACIENTES COM CÂNCER E METÁSTASE ÓSSEA?

Não encontramos em nossa busca estudos que avaliassem o risco ou ocorrência de fratura associada ao exercício físico com treino resistido em pacientes com câncer e metástases ósseas.

6. ○ EXERCÍCIO FÍSICO RESISTIDO DIMINUI O RISCO DE FRATURA EM PACIENTES COM CÂNCER E METÁSTASES ÓSSEAS?

Não encontramos estudos que tenham avaliado, especificamente, a prevalência de fraturas em pacientes portadores de câncer e metástase óssea, submetidos a programas de exercício resistido. Entretanto, há estudos que avaliaram a influência do exercício em outros fatores de risco para fratura, associados ou não à presença de metástase e/ou osteoporose em pacientes com câncer.

Um estudo controlado randomizado com 223 mulheres pós-menopausa sobreviventes de câncer de mama avaliou a densidade mineral óssea após 24 meses de uso cálcio, vitamina D e risedronato isolados, ou em associação a um programa de exercícios resistidos supervisionados progressivos de média a alta intensidade. Cerca de 110 pacientes completaram o estudo. Nesse estudo, o exercício físico resistido não demonstrou benefício adicional na densidade mineral óssea, mas uma tendência menor de perda de massa óssea ao longo do tempo, em relação ao tratamento medicamentoso isolado²⁴(B).

Diferente estudo randomizado controlado com 106 pacientes menopausadas, sendo que 67 delas completaram o estudo, portadoras de câncer de mama após radioterapia ou quimioterapia, com apenas um ano de lesão, todas sem uso de medicações para melhora da densidade mineral óssea e livres da presença de osteoporose de qualquer etiologia, avaliou o uso de um programa de exercícios resistidos de moderada intensidade durante um ano, duas vezes por semana, quanto aos parâmetros de densidade mineral óssea em quadril e coluna, peso e mar-

cadadores de *turnover* ósseo. O grupo que recebeu o programa de exercícios físicos apresentou menor taxa de perda óssea com maior preservação da massa óssea, diminuindo assim o risco de fraturas nessa população²⁵(B).

Mais um estudo randomizado e controlado, com 60 pacientes portadores de câncer de mama em uso de quimioterapia, comparou o uso de ácido zoledrônico e cálcio oral a um programa de exercícios domiciliares não supervisionados em relação à densidade mineral óssea e encontrou diminuição da densidade mineral óssea e perda de massa óssea em maior intensidade no grupo submetido aos exercícios²⁶(B). Apesar disso, não havia um grupo sem nenhuma intervenção e, portanto, não foi possível concluir se o exercício físico é melhor ou não do que não fazer nenhum exercício²⁶(B).

Recomendação

Estudos que avaliam a incidência de fraturas e o uso de treino resistido em pacientes não oncológicos, portadores de osteoporose leve e moderada, encontraram melhora na densidade mineral óssea desses pacientes. É possível que o exercício físico promova uma diminuição da perda óssea e talvez aumento na densidade óssea de pacientes portadores de metástase e/ou osteoporose após câncer, levando a uma possível diminuição do risco e da prevalência de fraturas nessa população. Além disso, é possível que haja aumento no tônus muscular e que isso reflita numa melhora da marcha e do equilíbrio, e na conseqüente redução na incidência de quedas e outros acidentes, diminuindo assim a incidência de fraturas. São necessários estudos randomizados e controlados que avaliem a incidência de fraturas em pacientes com câncer e metástases ósseas e/ou osteoporose realizando exercício

físico resistido, comparando-os também ao tratamento medicamentoso convencional, bem como em relação aos seus efeitos colaterais e aos melhores parâmetros de utilização.

7. EXERCÍCIO MELHORA OS SINTOMAS RESPIRATÓRIOS EM PACIENTES COM CÂNCER?

Estudo multicêntrico realizado com pacientes submetidos a transplante hematopoiético halogênico de células-tronco (HSCT), com um programa de exercícios, parcialmente supervisionados, realizados em geral de uma a quatro semanas antes da admissão hospitalar, durante o período de internação, e que permaneceram em acompanhamento até seis a oito semanas após a alta hospitalar, demonstrou benefício na redução da fadiga física, dispneia e melhora do desempenho físico do grupo de estudo quando comparado ao grupo controle. A intervenção para o grupo de estudo consistiu na tolerância de três séries e duas sessões de resistência por semana – atividade aeróbica leve por poucos minutos e alongamento, resistência (com e sem bandas elásticas de diferentes graus de resistência de 8 a 20 repetições; duas a três séries) e treino aeróbico (caminhada por 20 a 40 minutos ou bicicleta), durante a hospitalização. A intensidade do treino foi adaptada usando a escala de Borg e os pacientes foram avaliados em relação a dor, fadiga, estado emocional e, dependendo da resposta, categorizados em três diferentes grupos no que se refere à tolerância ao exercício: grupo verde, com maior exigência na série de exercícios realizados de 30 a 40 minutos; grupo amarelo e vermelho, com grau médio de exigência na série de exercícios realizados de 20 a 30 minutos ou de 15 a 20 minutos, de acordo com as condições clínicas do paciente. Entretanto, independente da

recomendação, os pacientes deviam caminhar sem interrupção quando fosse, fisicamente, possível. Os exercícios físicos foram contraindicados caso o paciente apresentasse sinais e sintomas de infecção (temperatura > 38°C), dor intensa, náusea e tonturas, plaquetopenia (abaixo de 20 mil) e hemoglobina < 8g/dL. As sessões de exercícios deveriam ser interrompidas no caso de dor, tontura ou outras contraindicações²⁷(A).

Estudo realizado com pacientes com câncer de pulmão com capacidade mínima de caminhada de 50 metros, ausência de déficits cognitivos ou doença grave do coração apresentou melhora da capacidade física mensurada com o *Incremental- and Endurece Shuttle Walk Test (ISWT and ESWT)* após completar-se um programa de intervenção. No entanto, não foram observadas mudanças na função pulmonar e na qualidade de vida. A intervenção nesse estudo consistia em sete semanas de treino, duas vezes por semana, focado no treino de caminhada, treino de circuito, dosados de acordo com a intensidade da dispneia, para serem realizados, diariamente, em casa. O teste de ISWT demonstrou melhora da capacidade máxima aeróbica em 12 a 17 pacientes que concluíram o período de intervenção de sete semanas, apesar da baixa aderência ao programa. Os autores demonstraram que não houve mudança na função pulmonar em 15 dos 17 pacientes, antes e depois da intervenção²⁸(B).

Recomendação

Exercícios supervisionados são benéficos para os pacientes que passam por um transplante hematopoiético halogênico de células-tronco, quando realizados antes, durante e após o período de hospitalização com um programa de três

séries e duas sessões de resistência por semana – atividade aeróbica leve por poucos minutos e alongamento, resistência (com e sem bandas elásticas de diferentes graus de resistência, 8 a 20 repetições, duas ou três séries) e treino aeróbico (caminhada por 20 a 40 minutos ou bicicleta) durante a hospitalização. A intensidade do treino deve ser adaptada usando a escala de Borg, avaliando-se a presença de dor, fadiga e estado emocional. Os pacientes devem ser orientados a manter exercício de caminhar sem interrupção quando, fisicamente, hábeis²⁷(A).

Um programa de exercícios supervisionados por fisioterapeutas, com enfoque em exercícios respiratórios (*pursed lip breathing, resting positions and dyspnoea coping*) e de caminhada em sessões com duração de noventa minutos (15 minutos para cada série de exercícios) pode beneficiar a melhora de pacientes com câncer de pulmão com capacidade mínima de caminhada de 50 metros, ausência de déficits cognitivos ou doença grave do coração²⁸(B).

8. O USO DE ANABOLIZANTES (NANDROLONA É O MAIS ESTUDADO) ASSOCIADO AO EXERCÍCIO É EFICAZ PARA AUXILIAR O GANHO DE MASSA MUSCULAR E FORÇA MUSCULAR EM PACIENTES COM CÂNCER?

Em estudo comparando várias doses do acetato de megestrol para atingir aumento de peso em pacientes com câncer, encontrou-se que o melhor ganho de peso ocorre com dose de 240 mg, levando a aumento médio de 0,448 kg (IC 95% 0,21-0,874). No mesmo período de seguimento, pacientes sem uso da medicação tiveram perda de peso média de 1,090 kg (IC 95% 0,561 – 1,620)²⁹(B).

Estudo randomizado, controlado e duplo cego, com 40 pacientes portadores de câncer de esôfago, divididos em grupo controle (21 pacientes) e grupo tratamento (19 pacientes), recebendo decanoato de nandrolona por três meses, avaliou o aumento de peso, apetite e a circunferência de antebraço. Não foi encontrada melhora em nenhum dos parâmetros³⁰(B), mas os autores sugerem que, em doses maiores, outros benefícios poderiam ser alcançados.

Distinto estudo randomizado, com 475 pacientes portadores de caquexia ou anorexia pós-câncer (onde 311 completaram o estudo), recebendo dexametasona e megestrol ou fluoxymesterona, avaliou a melhora do apetite, sem observar melhora significativa em nenhum dos grupos³¹(B).

Recomendações

Há indicação de uso terapêutico dos anabolizantes na síndrome de anorexia-caquexia em pacientes com câncer. O uso de megestrol (em doses variáveis, geralmente, entre 160-480 mg, mas podendo chegar a 1600 mg) leva ao aumento do apetite, com RA = 3,86 (IC 95% 3,13-4,59), fornecendo NNT=3 (IC 95% 2-3) e aumento do peso com RA = 1,41 (IC 95% 0,88-1,94), fornecendo NNT = 7 (IC 95% 5-11)²⁹(B). Esse benefício na melhora do apetite e do peso é confirmado tanto em pacientes com câncer quanto em portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida³²(B). Não se pode esquecer que o acetato de megestrol apresenta taxa de trombose venosa profunda de até 5%³¹(B). Há benefício no uso de anabolizantes na síndrome de anorexia-caquexia em pacientes com câncer^{29,32}(B). O acetato de megestrol (160-480 mg) leva ao aumento do apetite em uma pessoa a cada três tratadas, assim

como proporciona aumento do peso de uma a cada sete pessoas tratadas²⁹(B). A melhor dose para aumento de peso é de 240 mg, podendo aumentar o peso entre 200-870 gramas³³(B). É necessário cuidado no seguimento desses pacientes, pelo risco aumentado de trombose venosa profunda³¹(B) e de outros efeitos colaterais em médio prazo ainda não identificados. Faltam estudos na análise de decanoato de nandrolona, mas em doses altas, alguns relatos de caso sugerem haver benefícios, embora não se conheçam os efeitos colaterais em médio prazo. Há controvérsias no uso de nadrolona para redução da perda de peso em pacientes com câncer de pulmão, alguns trabalhos demonstram o possíveis benefícios³⁴(D), enquanto outros não³⁵(B)³⁶(D). Há contraindicação ao uso de anabolizantes em pacientes portadores de câncer de próstata e câncer de mama^{37,38}(D).

9. O USO DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIOS FÍSICOS AERÓBICOS É EFICAZ PARA REDUZIR A INSUFICIÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES COM CÂNCER EM USO DE QUIMIOTERÁPICOS CARDIOTÓXICOS (ANTRACICLINAS, TRASTUZUMAB, CICLOFOSFAMIDA)?

Estudo de coorte com 17 pacientes com câncer, em quimioterapia e uso de trastuzumab e com treino aeróbico, 30 a 60 minutos diários, três vezes por semana, durante quatro meses, não observou diminuição da dilatação do ventrículo esquerdo, bem como redução da fração de ejeção cardíaca, associada ao uso do trastuzumab³⁹(B).

Diferente estudo simples cego, controlado e randomizado, com grupo de 53 pacientes portadoras de câncer de mama, divididas em dois grupos (controle e em uso de exercício aeróbico,

três vezes por semana, durante 15 semanas), sendo que 52 pacientes completaram o estudo, avaliou o consumo de oxigênio. Esse estudo encontrou modificações no pico de consumo de oxigênio em teste ergoespirométrico e também melhora na qualidade de vida em avaliação com a escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast* (FACT-B). Ambos os aspectos apresentaram correlação pelo teste de Pearson, demonstrando relação entre a qualidade de vida, função cardiopulmonar e exercício físico²¹(A).

Distinto estudo controlado e randomizado incluiu 111 pacientes de 18 a 50 anos, em uso de quimioterapia e portadores de linfoma, câncer de mama, câncer ginecológico ou de testículo, divididos em grupo controle ou submetidos a 30 minutos de treino aeróbico supervisionado, duas vezes por semana, durante 14 semanas. Esse estudo avaliou aspectos da qualidade de vida com a *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire C30* (EORTC QLQ-C30) e mudanças no pico de consumo de VO_2 (VO_2 máx) em teste ergoespirométrico. Encontrou modificações no pico de consumo de oxigênio e no condicionamento cardiopulmonar. No entanto, não encontrou modificações nos parâmetros de qualidade de vida, talvez devido à variabilidade da amostra utilizada²²(A).

Recomendações

O início da administração do trastuzumab é associado à dilatação de ventrículo esquerdo e diminuição da fração de ejeção a despeito do treino aeróbico em pacientes com câncer³⁹(B). Um treino aeróbico supervisionado melhora de forma significativa o condicionamento cardiorrespiratório de pacientes com câncer em uso de quimioterápicos^{21,22}(A). Embora haja controvér-

sia e poucos estudos na literatura, o uso de treino físico aeróbico pode melhorar o condicionamento cardiopulmonar de pacientes portadores de câncer e uso de quimioterapia, mesmo em relação a outros quimioterápicos cardiotoxicos, desde que controlado, supervisionado e respeitando os limites clínicos de cada paciente.

10. A CINESIOTERAPIA É SEGURA PARA PACIENTES COM PLAQUETOPENIA GRAVE (ABAIXO DE 30.000) INDUZIDA POR QUIMIOTERÁPICOS?

Um estudo com um grupo de 12 pacientes (sendo que oito completaram o estudo), com 25 a 66 anos, com problemas hematológicos devido à quimioterapia e com contagem de plaquetas >

20.000 sem utilização de concentrado de plaquetas ou com plaquetopenia abaixo de 10.000 com reposição, foram todos submetidos ao mesmo período de três meses de treino aeróbico, três vezes por semana, por 15 a 30 minutos, teve como resultado que a contagem de plaquetas foi de 27.000, com mínimo de 8.000. Nenhum paciente apresentou sangramento com plaquetas acima de 10.000⁴⁰(B).

Recomendação

Treino ergométrico supervisionado pode ser seguro em pacientes com câncer e plaquetopenia grave induzida por quimioterapia, em pacientes com acima de 10 mil plaquetas.

REFERÊNCIAS

1. Adamsen L, Quist M, Andersen C, Møller T, Herrstedt J, Kronborg D, et al. Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomised controlled trial. *BMJ* 2009 ;339:b3410.
2. Cheville AL, Girardi J, Clark MM, Rumans TA, Pittelkow T, Brown P, et al. Therapeutic exercise during outpatient radiation therapy for advanced cancer: Feasibility and impact on physical well-being. *Am J Phys Med Rehabil* 2010;89:611-9.
3. Galvão DA, Taaffe DR, Spry N, Joseph D, Newton RU. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28:340-7.
4. Hwang JH, Chang HJ, Shim YH, Park WH, Park W, Huh SJ, et al. Effects of supervised exercise therapy in patients receiving radiotherapy for breast cancer. *Yonsei Med J* 2008;49:443-50.
5. Jarden M, Baadsgaard MT, Hovgaard DJ, Boesen E, Adamsen L. A randomized trial on the effect of a multimodal intervention on physical capacity, functional performance and quality of life in adult patients undergoing allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:725-37.
6. Monga U, Garber SL, Thornby J, Vallbona C, Kerrigan AJ, Monga TN, et al. Exercise prevents fatigue and improves quality of life in prostate cancer patients undergoing radiotherapy. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:1416-22.
7. Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, Malone SC, Parliament MB, Scott CG, et al. Resistance exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1653-9.
8. Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, Sigal RJ, Kenny GP, Prud'Homme DG, et al. Randomized controlled trial of resistance or aerobic exercise in men receiving radiation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:344-51.
9. Van Weert E, May AM, Korstjens I, Post WJ, van der Schans CP, van den Borne B, et al. Cancer-related fatigue and rehabilitation: a randomized controlled multicenter trial comparing physical training combined with cognitive-behavioral therapy with physical training only and with no intervention. *Phys Ther* 2010;90:1413-25.
10. Dimeo FC, Thomas F, Raabe-Menssen C, Pröpper F, Mathias M. Effect of aerobic exercise and relaxation training on fatigue and physical performance of cancer patients after surgery. A randomised controlled trial. *Support Care Cancer* 2004;12:774-9.
11. 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;25:4396-404.
12. Klee M, Groenvold M, Machin D. Quality of life of Danish women: population-based norms of the EORTC QLQ-C30. *Qual Life Res* 1997;6:27-34.
 13. Rogers LQ, Markwell SJ, Courneya KS, McAuley E, Verhulst S. Physical activity type and intensity among rural breast cancer survivors: patterns and associations with fatigue and depressive symptoms. *J Cancer Surviv*. 2011;5:54-61.
 14. Schmitz KH, Holtzman J, Courneya KS, Masse LC, Duval S, Kane R. Controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1588-95.
 15. Markes M, Brockow T, Resch KL. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD005001.
 16. Rogers LQ, Markwell SJ, Courneya KS, McAuley E, Verhulst S. Physical activity type and intensity among rural breast cancer survivors: patterns and associations with fatigue and depressive symptoms. *J Cancer Surviv* 2011;5:54-61.
 17. Dodd MJ, Cho MH, Miaskowski C, Painter PL, Paul SM, Cooper BA, et al. A randomized controlled trial of home-based exercise for cancer-related fatigue in women during and after chemotherapy with or without radiation therapy. *Cancer Nurs* 2010;33:245-57.
 18. Mock V, Frangakis C, Davidson NE, Ropka ME, Pickett M, Poniatowski B, et al. Exercise manages fatigue during breast cancer treatment: a randomized controlled trial. *Psychooncology* 2005;14:464-77.
 19. Shelton ML, Lee JQ, Morris GS, Massey PR, Kendall DG, Munsell MF, et al. A randomized control trial of a supervised versus a self-directed exercise program for allogeneic stem cell transplant patients. *Psychooncology* 2009;18:353-9.
 20. Cheville AL, Girardi J, Clark MM, Rummans TA, Pittelkow T, Brown P, et al. Therapeutic exercise during outpatient radiation therapy for advanced cancer: Feasibility and impact on physical well-being. *Am J Phys Med Rehabil* 2010;89:611-9.
 21. Courneya KS, Mackey JR, Bell GJ, Jones LW, Field CJ, Fairey AS. Randomized Controlled Trial of Exercise Training in Postmenopausal Breast Cancer Survivors: Cardiopulmonary and Quality of Life Outcomes. *J Clin Oncol* 2003;21:1660-8.
 22. Thorsen L, Skovlund E, Strømme SB, Hornslien K, Dahl AA, Fosså SD. Effectiveness of Physical Activity on Cardiorespiratory Fitness and Health-Related Quality of Life in Young and Middle-Aged Cancer Patients Shortly After Chemotherapy *J Clin Oncol* 2005;23:2378-88.
 23. Haines TP, Sinnamon P, Wetzig NG, Lehman M, Walpole E, Pratt T, et al.

- Multimodal exercise improves quality of life of women being treated for breast cancer, but at what cost? Randomized trial with economic evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124:163-75.
24. Waltman NL, Twiss JJ, Ott CD, Gross GJ, Lindsey AM, Moore TE, et al. The effect of weight training on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal breast cancer survivors with bone loss: a 24-month randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2010;21:1361-9.
25. Winters-Stone KM, Dobek J, Nail L, Bennett JA, Leo MC, Naik A, et al. Strength training stops bone loss and builds muscle in postmenopausal breast cancer survivors: a randomized, controlled trial *Breast Cancer Res Treat* 2011;127:447-56.
26. Swenson KK, Nissen MJ, Anderson E, Shapiro A, Schousboe J, Leach J. Effects of Exercise vs Bisphosphonates on Bone Mineral Density in Breast Cancer Patients Receiving Chemotherapy. *J Supportive Oncology* 2009;7:101-7.
27. Wiskemann J, Dreger P, Schwerdtfeger R, Bondong A, Huber G, Kleindienst N, et al. Effects of a partly self-administered exercise program before, during, and after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2011;117:2604-13.
28. Andersen A, Vinther A, Poulsen LL, Mellemegaard A. Do patients with lung cancer benefit from physical exercise? *Acta Oncologica* 2011;50:307-13.
29. Lesniak W, Bala M, Jaeschke R, Krzakowski M. Effects of megestrol acetate in patients with cancer anorexia-cachexia syndrome - a systematic review and meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn* 2008;118:636-44.
30. Darnton SJ, Zgainski B, Grenier I, Allister K, Hiller L, McManus KG, et al. The use of an anabolic steroid (nandrolone decanoate) to improve nutritional status after esophageal resection for carcinoma. *Dis Esophagus* 1999;12:283-8.
31. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, Krook JE, Wilwerding MB, et al. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *J Clin Oncol* 1999;17:3299-306.
32. Berenstein EG, Ortiz Z. Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD004310.
33. Ruiz-García V, Juan O, Pérez Hoyos S, Peiró R, Ramón N, Rosero MA, et al. [Megestrol acetate: a systematic review usefulness about the weight gain in neoplastic patients with cachexia]. *Med Clin (Barc)* 2002;119:166-70.
34. Chlebowski RT. Critical evaluation of the role of nutritional support with chemotherapy. *Cancer* 1985;55(1 Suppl):268-72.
35. Chlebowski RT, Herrold J, Ali I, Oktay E, Chlebowski JS, Ponce AT, Heber D, Block JB. Influence of nandrolone decanoate on

- weight loss in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 1986;58:183-6.
36. Vansteenkiste JF, Simons JP, Wouters EF, Demedts MG. Hormonal treatment in advanced non-small cell lung cancer: fact or fiction? *Eur Respir J* 1996;9:1707-12.
37. Kopera H. Side effects of anabolic steroids and contraindications. *Wien MedWochenschr* 1993;143:399-400.
38. Shahidi NT. A review of the chemistry, biological action, and clinical applications of anabolic-androgenic steroids. *Clin Ther* 2001;23:1355-90.
39. Haykowsky MJ, Mackey JR, Thompson RB, Jones LW, Paterson DI. Adjuvant Trastuzumab Induces Ventricular Remodeling Despite Aerobic Exercise Training. *Clin Cancer Res* 2009;15:4963-7.
40. Elter M, Stipanov M, Heuser E, M von Bergwelt-Baildon, Bloch W, Hallek M, Baumann F. Is physical exercise possible in patients with critical cytopenia undergoing intensive chemotherapy for acute leukaemia or aggressive lymphoma? *Int J Hematol* 2009;90:199-204.