



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO” FACULDADE DE MEDICINA

Caroline Limeira Rinaldi

Exercícios Resistidos em Pacientes com Câncer: Revisão Sistemática e Metanálise

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Cirurgia e Medicina Translacional.

Orientadora: Prof.(a) Assoc. Daniele Cristina Cataneo

Coorientadora: Prof.(a) Dra. Karine Aparecida Arruda

**Botucatu
2020**

CAROLINE LIMEIRA RINALDI

**EXERCÍCIOS RESISTIDOS EM PACIENTES COM CÂNCER:
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Botucatu da Universidade
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
para obtenção do título de Mestre em
Cirurgia e Medicina Translacional.

MESTRANDA: CAROLINE LIMEIRA RINALDI

ORIENTADORA: Prof.(a). Assoc. DANIELE CRISTINA CATANEO

CO-ORIENTADORA: Prof.(a) Dra. KARINE APARECIDA ARRUDA

**BOTUCATU
2020**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Rinaldi, Caroline Limeira.

Exercícios resistidos em pacientes com câncer : revisão sistemática e metanálise / Caroline Limeira Rinaldi. - Botucatu, 2020

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Daniele Cristina Cataneo

Coorientador: Karine Aparecida Arruda

Capes: 40800008

1. Câncer - Pacientes. 2. Neoplasias. 3. Treinamento de resistência. 4. Exercícios físicos. 5. Revisão.

Palavras-chave: Exercício resistido; Neoplasia; Revisão sistemática; Treinamento resistido; Tumor maligno.

Caroline Limeira Rinaldi

**EXERCÍCIOS RESISTIDOS EM PACIENTES COM CÂNCER: REVISÃO
SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação Cirurgia e Medicina Translacional da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Fisioterapia e Terapia Ocupacional.

Orientadora: Prof.(a) Assoc. Daniele Cristina Cataneo

Coorientadora: Prof.(a) Dra. Karine Aparecida Arruda

Comissão examinadora:

Prof.(a) Assoc. Daniele Cristina Cataneo

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – UNESP

Prof.(a) Assoc. José Eduardo Corrente

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – UNESP

Prof.(a) Dr. Claudio José Rubira

Faculdade de Medicina de Marília – FAMEMA

Botucatu, 21 de fevereiro de 2020

Dedicatória

*Aos meus pais, **Oswaldo e Jailda**, que nunca mediram esforços para criar suas filhas com todo amor e carinho, e que sempre me apoiaram em todas as decisões. A vocês meu eterno amor e gratidão!*

*Ao meu marido e filho, **Junior e Arthur**, por serem a minha motivação diária. Obrigada por entenderem minha ausência e pelo apoio incondicional. Nada seria possível sem vocês! Eu os amo com todas as minhas forças!*

*À minha irmã, **Bianca**, que mesmo longe, me incentivava diariamente a nunca desistir! Obrigada por sempre confiar em mim!*

Agradecimento

Agradecimentos

“Agradeço a Deus em primeiro lugar, por me permitir chegar até aqui, por me dar forças quando achei que não conseguiria mais e por me abençoar colocando em meu caminho pessoas especiais, sem as quais seria impossível essa caminhada.”

Gostaria de fazer um agradecimento especial à minha orientadora **Dra. Daniele Cristina Cataneo**, que me recebeu com muito carinho em seu grupo de estudos. Agradeço por todas as oportunidades oferecidas nesses quatro anos para o meu crescimento profissional, por toda paciência, apoio e assistência. Minha eterna gratidão!

À **Dra. Karine Aparecida Arruda**, por fazer com que esse grupo existisse, por todo cuidado, preocupação e dedicação conosco.

Ao meu grupo de estudos, **Samantha e Vanessa**, pela convivência nesses anos, por me ouvirem e me ajudarem prontamente quando precisei. Obrigada por serem exatamente como são e pela linda amizade que construímos.

Ao **Dr. Antônio José Maria Cataneo**, por nos presentear com seu conhecimento nos momentos de dúvida.

Ao professor **Jose Eduardo Corrente** pela disponibilidade e paciência em nos ajudar com os cálculos desse trabalho.

A todos os funcionários do departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu.

A todos os funcionários da Biblioteca da Faculdade de Medicina de Botucatu.

A todos os funcionários da secretaria da pós-graduação do Programa de Cirurgia e Medicina Translacional.

A todos os professores que ministraram as disciplinas que cursei durante esses dois anos, pelas dicas valiosas e por todo conhecimento compartilhado.

E não poderia deixar de agradecer a todos os meus amigos que acompanharam de perto todas as etapas desse trabalho, e que sempre estiveram presentes me incentivando e apoiando.

Agradecimentos

"O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001”.

Epígrafe

*“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei
para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser,
mas Graças a Deus, não sou o que era antes.”*

Resumo

RESUMO

Introdução: Há evidências que o exercício físico é benéfico em pacientes com câncer, pois fornece independência funcional ao indivíduo. Entretanto pouco se sabe sobre os protocolos de treinamento resistido, intensidade, frequência e quais exercícios podem ser utilizados nesses indivíduos, fazendo-se necessário uma revisão sistemática para reunir estudos que utilizaram esta modalidade de exercício, possibilitando o conhecimento de seus reais efeitos no paciente com câncer. **Objetivos:** Avaliar a eficácia, viabilidade e segurança do uso de exercícios resistidos no tratamento clínico de pacientes oncológicos, conduzindo uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados. **Método:** Foram pesquisadas as bases Pubmed/Medline, Embase, Lilacs, Web of Science e Cochrane para busca de ensaios clínicos randomizados que utilizaram o treinamento de resistência ou exercício resistido como parte do tratamento clínico para pacientes oncológicos. Os desfechos avaliados foram: Força muscular, qualidade de vida, composição corporal, fadiga, adesão, efeitos adversos e sobrevida. Utilizou-se para metanálise o software RevMan 5.3 fornecido pela Colaboração Cochrane. **Resultados:** Foram avaliados 16 estudos, com um total de 1.201 participantes. O exercício resistido melhorou a força muscular de membros superiores (MD 5,76, IC 95% de 3,97 a 7,55; $I^2=0\%$) e membros inferiores (MD 9,14, IC 95% de 3,76 a 14,52; $I^2=25\%$). Não houve diferenças entre as intervenções para qualidade de vida (SMD 0,09, IC 95% -0,04 a 0,21; $I^2=0\%$), gordura corporal (MD -0,91, IC 95% de -2,35 a 0,53; $I^2=0\%$), massa gorda (MD -0,51, IC 95% de -2,87 a 1,84; $I^2=0\%$), massa magra (MD 0,55, IC 95% de -0,69 a 1,80; $I^2=0\%$), peso corporal (MD 0,15, IC 95% de -2,56 a 2,86; $I^2=0\%$) e fadiga (SMD -0,09, IC 95% de -0,27 a 0,10; $I^2=0\%$). Todos os estudos apresentaram uma boa aderência acima de 70%, e apenas dois estudos relataram efeitos adversos durante a intervenção. O estudo de sobrevida sugeriu uma melhor taxa de sobrevivência entre aqueles que fizeram exercício resistido. **Conclusão:** O exercício resistido promove melhora na força muscular de pacientes com câncer. No entanto, não houve diferença na qualidade de vida e composição corporal quando comparado às outras intervenções. Consideramos seguro e viável para estes pacientes, podendo ser recomendado como parte do tratamento oncológico.

Palavras-chave: Tumor maligno, Neoplasia, Exercício Resistido, Treinamento de resistência, Revisão Sistemática.

Abstract

ABSTRACT

Introduction: There is evidence that exercise is beneficial in cancer patients as it provides the individual with functional independence. However, little is known about resistance training protocols, intensity, frequency and which exercises can be used in these individuals, requiring a systematic review to gather studies that used this exercise modality, allowing the knowledge of its real effects on the survivor of the exercise cancer. **Objectives:** To evaluate the effectiveness, feasibility and safety of the use of resistance exercise in the clinical treatment of cancer patients, conducting a systematic review of randomized clinical trials. **Method:** Pubmed / Medline, Embase, Lilacs, Web of Science and Cochrane were searched for randomized clinical trials using resistance training or resistance exercise as part of clinical treatment for cancer patients. Outcomes applied were: Muscle strength, quality of life, body composition, fatigue, adherence, adverse effects and survival. Used for meta-analysis or RevMan 5.3 software provided by the Cochrane Collaboration. **Results:** We evaluated 16 studies, with a total of 1,201 participants. Resistance exercise improved upper limb muscle strength (MD 5.76, 95% CI from 3.97 to 7.55; $I^2 = 0\%$) and lower limbs (MD 9.14, 95% CI from 3.76 to 14.52; $I^2 = 25\%$). There were no differences between interventions for quality of life (SMD 0.09, 95% CI -0.04 to 0.21; $I^2 = 0\%$), body fat (MD -0.91, 95% CI of -2, 35 to 0.53; $I^2 = 0\%$), fat mass (MD -0.51, 95% CI from -2.87 to 1.84; $I^2 = 0\%$), lean mass (MD 0.55, IC 95 % from -0.69 to 1.80; $I^2 = 0\%$), body weight (MD 0.15, 95% CI from 2.56 to 2.86; $I^2 = 0\%$) and fatigue (SMD -0, 09, 95% CI from -0.27 to 0.10; $I^2 = 0\%$). All studies had good adherence above 70%, and only two studies reported adverse effects during the intervention. The survival study suggested a better survival rate among those who did resistance exercise. **Conclusion:** Resistance exercise promotes improvement in muscle strength in cancer patients. However, there was no difference in quality of life and body composition when compared to other interventions. We consider it safe and viable for these patients and can be recommended as part of cancer treatment.

Keywords: Malignant tumor, Neoplasia, Resistance exercise, Resistance training, Systematic Review.

Lista de Ilustrações

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Fluxograma Prisma de elegibilidade dos estudos	40
Figura 2 –	Gráfico do risco de viés.....	47
Figura 3 –	Resumo do risco de viés.....	48
Figura 4 –	Gráfico de floresta da diferença das médias do grupo que realizou exercício resistido comparado ao grupo controle no desfecho força muscular de MMSS (Kg) e dos subgrupos de acordo com as comparações. Metanálise dos subgrupos realizada aplicando efeito randômico.....	56
Figura 5 –	Gráfico de floresta da diferença das médias do grupo que realizou exercício resistido comparado ao grupo controle no desfecho força muscular de MMII (Kg) e dos subgrupos de acordo com as comparações. Metanálise dos subgrupos realizada aplicando o efeito randômico.....	57
Figura 6 –	Gráfico de floresta da diferença das médias padronizada do grupo que realizou exercício resistido comparado ao grupo controle no desfecho qualidade de vida e dos subgrupos de acordo com as comparações. Metanálise dos subgrupos realizada aplicando o efeito fixo	58
Figura 7 –	Gráfico de floresta da diferença das médias do grupo que realizou exercício resistido comparado ao grupo controle no desfecho gordura corporal (%) e dos subgrupos de acordo com as comparações. Metanálise dos subgrupos realizada aplicando o efeito fixo.....	59
Figura 8 –	Gráfico de floresta da diferença das médias do grupo que realizou exercício resistido comparado ao grupo controle no desfecho massa gorda (kg). Metanálise realizada aplicando o efeito fixo	60
Figura 9 –	Gráfico de floresta da diferença das médias do grupo que realizou exercício resistido comparado ao grupo controle no desfecho massa magra (kg) e dos subgrupos de acordo com as comparações. Metanálise realizada aplicando o efeito fixo	60

- Figura 10 – Gráfico de floresta da diferença das médias do grupo que realizou exercício resistido comparado ao grupo controle no desfecho peso corporal (kg) e dos subgrupos de acordo com as comparações. Metanálise realizada aplicando o efeito fixo 61
- Figura 11 – Gráfico de floresta da diferença das médias do grupo que realizou exercício resistido comparado ao grupo controle no desfecho gordura corporal (%). Metanálise aplicando efeito fixo 62

Lista de Tabelas

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características gerais dos estudos incluídos	42
Tabela 2 – Desfechos avaliados e instrumentos de avaliação por estudo	46
Tabela 3 – Principais resultados e conclusões por estudo	53
Tabela 4 – Resumo do desfecho primário na tabela GRADE	64

Lista de Abreviaturas

LISTA DE ABREVIATURAS

% – Porcentagem

1RM – Uma repetição máxima

ADT – Androgen deprivation therapy

CES-D – Center for Epidemiological Studies - depression scale

CMI – Capacidade muscular isométrica

DEXA – Dual-energy X-ray absorptiometry

ECR – Ensaio clínico randomizado

EORTC QLQ-C30 – 30-item European Organization for Research and Treatment of Cancer
Core Quality of Life Questionnaire

FACIT – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Group

FACIT-F – Functional Assessment of Cancer Therapy–Fatigue

FACT-AN – Functional Assessment of Cancer Therapy–Anemia scale

FACT-B+4 – Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast Cancer + Arm subscale

FACT-G – Functional Assessment of Cancer Therapy – General

FAQ – Fatigue Assessment Questionnaire

IARC – International Agency for Research on Cancer

IC – Intervalo de confiança

INCA – Instituto Nacional de Câncer

Kg – quilograma

MD – Diferença de média

MFI-20 – Multidimensional Fatigue Inventory

MMII – Membros inferiores

MMSS – Membros superiores

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

NM – Newton metro

PROSPERO – International Prospective Register of Systematic Reviews

QV – Qualidade de vida

SCFS – Schwartz Cancer Fatigue Scale

SD – Desvio padrão

SF-36 – Short-Form Health Survey

SMD – Diferença de média padronizada

Sumário

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS

1. INTRODUÇÃO	25
1.1 Tratamento.....	25
1.2 Sintomas e Efeitos colaterais.....	26
1.3 Atividade física e o Exercício Resistido.....	27
2. OBJETIVOS	31
3. MÉTODOS.....	33
3.1 Registro da revisão	33
3.2 Critérios para seleção dos estudos.....	33
3.3 Desfechos avaliados	34
3.4 Estratégia de busca para identificação dos estudos	35
3.5 Seleção dos estudos	35
3.6 Extração e gerenciamento de dados.....	36
3.7 Avaliação dos riscos de vieses	36
3.8 Quantificação do efeito da intervenção	37
3.9 Síntese dos resultados.....	37
3.10 Análise de subgrupos.....	37
3.11 Resumo dos achados, força da recomendação e qualidade da evidência	38
3.12 Parecer ético	38
4. RESULTADOS	40
4.1 Análise descritiva dos estudos incluídos	49
4.2 Efeitos da intervenção	56
4.2.1 Desfechos primários	56
4.2.2 Desfechos secundários.....	58
4.3 Qualidade da evidência e força da recomendação	63
5. DISCUSSÃO	66

6. CONCLUSÕES.....	72
6.1 Implicações para a prática clínica.....	72
6.2 Implicações para a pesquisa	72
7. REFERÊNCIAS	74
APÊNDICES	80
ANEXOS	88

Introdução

1. INTRODUÇÃO

Aproximadamente 20 milhões de pessoas no mundo tem câncer, sendo considerado um problema de saúde pública, e a segunda causa de morte em todo o mundo. Segundo dados publicados pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC), em 2012 foram registrados cerca de 14 milhões de novos casos e 8 milhões de mortes. No ano de 2018 esse número subiu para aproximadamente 18,1 milhões de novos casos, com mais de 9,6 milhões de mortes. A estimativa para o ano de 2040 é que esse número chegue a 29 milhões de novos casos^{1,2}. No Brasil, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), foram estimados, para o biênio 2018-2019, cerca 600 mil novos casos para cada ano³.

Segundo dados do Globocan, o câncer de pulmão aparece em primeiro lugar em incidência com 11,6% dos casos, seguido pelo câncer de mama, colorretal e próstata². Na população brasileira, o câncer de próstata ocupa o primeiro lugar em incidência no sexo masculino³. Já nas mulheres o câncer de mama aparece em primeiro lugar, sendo considerado o câncer invasivo mais diagnosticado nessa população³. O câncer de pulmão aparece logo em seguida em ambos os sexos³.

Avanços relacionados ao rastreamento, detecção precoce e prevenção, como também melhorias na terapêutica e medidas de suporte, contribuem diretamente para a diminuição da mortalidade relacionada ao câncer. Ainda que a descoberta muitas vezes ocorra na fase avançada da doença, segundo a literatura, 68% dos casos sobreviverão por mais de cinco anos^{4,5}. De acordo com dados do estudo de Bluethmann et al.⁶, há uma estimativa de 26 milhões de sobreviventes para o ano de 2040.

A sobrevivência pode ser definida como o período entre o diagnóstico da doença e a mortalidade, muito embora seja relacionada ao período pós-tratamento. Deve começar logo após o diagnóstico e dura toda a vida. Reconhecer os efeitos que o enfrentamento da doença causa nos pacientes e cuidadores, a nível físico e emocional, faz parte da ampla definição de sobrevivência⁷.

1.1 Tratamento

O tratamento é um caminho árduo a se percorrer, com muitos efeitos colaterais. É em sua maioria longo e agressivo, e geralmente, não inclui o manejo dos sintomas específicos, que podem facilmente ser exacerbados com o tratamento, ou pela própria doença⁸.

Atualmente para o tratamento do câncer dispõe-se de cirurgia, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia, terapia-alvo, imunoterapia, geneterapia, transplante de medula óssea, entre outros avanços da medicina. Os tratamentos podem ser combinados de diferentes formas, e são escolhidos de acordo com o tipo de câncer, sua histologia, estágio da doença e condições clínicas do paciente.

O tratamento cirúrgico visa estender a sobrevida do paciente, na maioria das vezes com abordagem curativa. Porém nem sempre isso é possível, devido a altos riscos de complicações clínicas ou cirúrgicas que se sobrepõem ao benefício da intervenção. Outra preocupação relacionada à intervenção cirúrgica é com o pós-operatório, onde pode se observar diminuição da funcionalidade dos pacientes, diminuindo consequentemente a qualidade de vida⁹.

A quimioterapia e a radioterapia são as terapias clínicas oncológicas mais utilizadas no tratamento ao câncer, seja adjuvante ou neoadjuvante a outro tipo de tratamento, como a cirurgia por exemplo. Embora a maioria dos tumores sejam sensíveis a estes tratamentos, os efeitos colaterais podem interferir principalmente em aspectos funcionais do paciente, deixando-o muito debilitado e refletindo em diversos aspectos de sua vida^{8,9}.

Já as terapias hormonais, ou hormonioterapia, buscam inibir o crescimento do câncer pela retirada do hormônio da circulação - chamada de 'privação' - ou pela introdução de uma substância com efeito contrário ao hormônio (antagonista). Indicadas principalmente em cânceres de mama, tireoide, próstata ou endométrio, essa terapia geralmente é combinada à cirurgia, radioterapia ou quimioterapia. Podem ter impacto profundo no sistema musculoesquelético, e estão diretamente associadas à efeitos negativos na composição corporal, como perda de massa magra e aumento de massa gorda¹⁰, com importante diminuição na funcionalidade dos indivíduos^{11,12}.

1.2 Sintomas e Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais mais comuns durante o tratamento do câncer incluem fadiga, fraqueza muscular, diminuição da capacidade aeróbica, limitação de movimentos, flexibilidade reduzida, perda do equilíbrio, diminuição da funcionalidade, alterações psicossociais entre outros. Tais sintomas podem aparecer logo no início do tratamento, e muitas vezes se estendem por muitos anos após seu término⁵. Tais efeitos combinados à idade, inatividade e declínios funcionais, predisõem os sobreviventes a doenças crônicas e maior risco de incapacidade¹³. A

inatividade gera encurtamento muscular e alterações peri e intra-articulares, e quando somados à fraqueza muscular, geram desbalanço muscular dinâmico, piorando o risco de contraturas.

A fadiga relacionada ao câncer está entre os mais comuns e angustiantes sintomas, e é conhecida por ter grave impacto na qualidade de vida. Se diferencia por apresentar sensação de cansaço persistente que interfere no cotidiano do indivíduo¹⁴. Ainda é associada a outros sintomas como caquexia, descondicionamento, altos níveis de fatores inflamatórios, ansiedade, depressão, má qualidade de sono e dor. A inatividade física, relacionada ou não ao tratamento, é comum nesses casos, contribuindo para o aumento desse sintoma, causando declínios significativos na capacidade funcional dos pacientes¹⁵.

A fraqueza muscular e a diminuição da capacidade física são efeitos colaterais comuns, tanto à quimio e radioterapia, quanto em terapias hormonais. Essas alterações combinadas a idade e inatividade, levam à uma cascata de deficiências fisiológicas (perda muscular, marcha alterada e fadiga muscular), que por sua vez levam a declínios no funcionamento físico¹⁶.

Mudanças na composição corporal são frequentemente encontradas nesses pacientes e a avaliação geralmente é feita através da medida de massa muscular e força periférica, por se tratar de bons marcadores de descondicionamento físico¹⁶. Perda de massa muscular e aumento de gordura podem agravar o risco de doenças associadas a obesidade, além da recorrência da doença se tratando de alguns tipos de cânceres¹⁶. Essa perda resulta em importante enfraquecimento e fadiga muscular, com grande impacto na função física dos pacientes¹².

As alterações psicossociais e o comprometimento cognitivo estão sendo reconhecidos como efeitos colaterais do tratamento. Estudos mostram que alterações no cognitivo relacionadas à quimioterapia foram encontradas em 23% de mulheres com câncer de mama¹⁵.

1.3 Atividade Física e Exercício Resistido

A atividade física pode ser conceituada como qualquer movimento produzido pelos músculos esqueléticos resultando em gasto energético. Já o exercício físico é caracterizado pela atividade física de caráter programado, com intensidade, duração e periodicidade previamente definidas¹⁷. O exercício físico resistido é definido como o movimento muscular (contrações musculares), contra resistências graduáveis e progressivas^{17,18}. Logo, o treinamento de

resistência ou treinamento de força consiste em exercícios resistidos utilizando-se pesos livres, equipamentos hidráulicos, faixas elásticas, molas, entre outros^{18,21}.

O aprimoramento de propriedades musculares treináveis, como por exemplo a força muscular, massa muscular, alongamento muscular e flexibilidade, resulta em melhora da capacidade para realizar exercícios, melhora no desempenho em atividades de vida diária e em melhora da qualidade de vida relacionada com a saúde dos indivíduos submetidos ao treinamento de força. Além da melhora na composição corporal, aumento da força muscular e melhora da mobilidade funcional, esse tipo de treinamento também pode abordar sintomas depressivos¹⁴.

A atividade física, especialmente o treinamento de força, tem sido considerada estratégia benéfica para combater os efeitos colaterais do câncer e seu tratamento¹⁸. Segundo as diretrizes estabelecidas pelas *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), exercícios físicos, de leve a moderada intensidade, como caminhar ou usar uma bicicleta estacionária e realizar exercícios de resistência pelo menos uma vez na semana, são recomendados aos sobreviventes de câncer^{19,20}. Alguns estudos evidenciaram melhora de alguns sintomas como a fadiga e a qualidade de vida, bem como melhorias clínicas na função cardiopulmonar, aumento da massa e força muscular, e consequentemente uma melhora do bem-estar físico e psíquico em pacientes oncológicos^{22,23}.

Mas apesar de todos os estudos e recomendações, sabe-se que a maioria dos sobreviventes não as segue. Ainda há dúvidas no que diz respeito ao protocolo de treinamento, intensidade, frequência e quais os tipos de exercícios devem ser utilizados, portanto, ensaios clínicos randomizados se fazem necessários a fim de firmar tais recomendações¹¹.

Estudos associam alguns sintomas a fatores psicossociais dos pacientes, onde apenas o fator convívio social é capaz de promover sensações de bem-estar. Tais estudos comparam a prática de exercícios aos cuidados habituais, sendo inconclusivas quanto à verdadeira eficácia do treinamento e das adaptações físicas promovidas pela prática do exercício¹⁵.

Revisões foram conduzidas avaliando a atividade física na melhora de sintomas, como a fadiga²⁴, melhora na capacidade física e qualidade de vida^{25,26}, melhora da força e composição corporal em cânceres específicos, como mama e próstata^{10,27}. Porém, as revisões avaliaram a atividade física em conjunto e não o exercício resistido comparado a outro tipo de intervenção.

A justificativa desta revisão sistemática é investigar se o treinamento resistido melhora a força muscular e qualidade de vida de pacientes com qualquer tipo de câncer em

qualquer fase de tratamento. Além disso, investigamos a segurança e viabilidade do treinamento resistido analisando os efeitos adversos e a sobrevida.

Objetivos

2. OBJETIVOS

Verificar através de uma revisão sistemática se o treinamento resistido é eficaz, viável e seguro para pacientes com câncer em qualquer fase de tratamento.

Métodos

3. MÉTODOS

3.1 Registro da revisão

Esta revisão foi registrada na Internacional *Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO). Número de registro: CRD42019126921.

3.2 Critérios de Elegibilidade

Tipo de estudos: Seleccionamos ensaios clínicos randomizados (ECR) que compararam uma intervenção baseada no treinamento resistido versus qualquer outro tipo de intervenção ou nenhuma intervenção em pacientes com câncer em qualquer fase do tratamento.

Participantes: Pacientes com diagnóstico de tumores sólidos histologicamente comprovados, maiores de 18 anos, de ambos os sexos, pré, durante ou pós-tratamento cirúrgico, quimioterápico, radioterápico ou outra linha de tratamento. Foram considerados exclusão, os participantes diagnosticados com qualquer tipo de tumor hematológico, de pele, benigno ou transplantados, que apresentassem metástases e/ou outras patologias associadas que não se encaixavam no critério de inclusão e que poderiam influenciar a avaliação dos desfechos.

Intervenção: Definimos treinamento resistido como o exercício realizado contra uma resistência progressiva por no mínimo dois dias por semana (em dias não consecutivos), supervisionados, com a intenção de melhorar a força muscular, composição corporal, ou combinação destes. Não estabelecemos uma duração mínima de intervenção específica e não impusemos restrições ao tipo de equipamento utilizado para produzir a carga. Estudos incluídos poderiam usar uma variedade de equipamentos para treinamento de resistência, incluindo pesos livres, faixas elásticas ou tubos, e aparelhos de ginástica, além de equipamentos que usam o peso de um segmento corporal ou segmentos que se movem contra a gravidade conforme a carga para o exercício.

Controle: consideramos grupo controle qualquer outro tipo de intervenção, que não utilizasse exercício resistido em seu protocolo, por exemplo exercício aeróbico ou flexibilidade, ou grupo que realizasse apenas cuidados habituais estabelecidos para a doença.

3.3 Desfechos avaliados

Desfechos primários:

Predefinimos força muscular e qualidade de vida (QV) como desfechos primários.

Força muscular: para avaliação da força muscular de membros superiores (MMSS) ou membros inferiores (MMII), consideramos como medida o teste de uma repetição máxima (1RM). Neste teste, é avaliada a capacidade do paciente realizar um movimento completo do exercício, com o máximo de peso suportado.

Qualidade de vida: consideramos como medidas de avaliação os questionários: *Short-Form Health Survey* (SF-36), *30-item European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30), *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Group* (FACIT) e suas derivações. Esses são questionários genéricos ou específicos, que se baseiam em perguntas subjetivas relacionadas a vários aspectos da vida, como por exemplo bem-estar físico, emocional, social, familiar e mental. Eles apresentam, escalas de 0-100, onde pontuações mais altas, indicam melhor qualidade de vida.

Desfechos secundários:

Analisamos os seguintes resultados como desfechos secundários:

Composição corporal: foram consideradas para este desfecho as medidas de gordura corporal em porcentagem (%), massa magra em quilogramas (kg), massa gorda em kg e peso corporal em kg, que poderiam ter sido avaliadas através da bioimpedância ou do método de densitometria por dupla emissão de raios-x (DEXA) que permite a medida tanto da massa óssea quanto da composição corporal.

Fadiga: consideramos como instrumento de avaliação de fadiga questionários ou escalas de autorrelato, devidamente validados. Esses questionários apresentam scores que classificam o nível de fadiga segundo as pontuações obtidas nas repostas.

Adesão e efeitos adversos: para avaliação destes desfechos, consideramos dados obtidos pelo relato dos pacientes e controle de presença feito pela equipe de estudo, apresentados em números absolutos para os efeitos adversos e em % para a adesão de acordo com os grupos estudados.

Sobrevida: consideramos para este desfecho, estudos que trouxessem dados de sobrevida global.

3.4 Estratégia de busca para identificação dos estudos

Todas as buscas foram realizadas sem restrição de idioma, para reduzir os riscos de viés, compreendendo um período de 10 anos. A restrição de período foi devido às grandes mudanças no estudo do câncer e seus tratamentos, com efeitos diretos na qualidade de vida e sobrevida dos pacientes.

Foram pesquisadas as seguintes bases de dados: MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências e Saúde) via PUBMED, LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), EMBASE, *Web of Science*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL); e fontes adicionais de ensaios publicados e não publicados. Foi pesquisado também o banco de dados *Experimental Clinical Trials* (<http://clinicaltrials.gov>) para obter dados de eventuais estudos em andamento.

Os estudos foram avaliados por critérios de seleção, considerados primeiramente pelo título e resumo, identificados na busca inicial, realizada por dois pesquisadores, de forma independente e cega, e num segundo momento a avaliação do texto completo. As divergências sobre os artigos selecionados para a leitura foram resolvidas por consenso entre todos os autores.

A estratégia de busca foi adaptada de acordo com cada base consultada, sendo que para o PUBMED/Medline, Cochrane, *Clinical trials* e *Web of Science* foram utilizados os descritores Mesh. Já para a base Lilacs foi utilizado os descritores presentes no DECs. As estratégias de busca completas estão detalhadas no apêndice A.

3.5 Seleção dos Estudos

Inicialmente os estudos foram agrupados e removidos os artigos duplicados. Foram examinados os títulos e resumos para remover os artigos irrelevantes, e recuperados textos na íntegra dos artigos potencialmente relevantes. Foram examinados os textos completos para avaliação dos critérios de elegibilidade. Dois revisores (CLR, KAA) agindo de forma independente, decidiram sobre a inclusão ou exclusão de estudos, com base nos formulários de inclusão e exclusão pré-definidos. Para resolver quaisquer divergências foi realizada discussão, se isso não resultou em consenso, a opinião do terceiro autor (DCC) foi decisiva. Foram documentadas as razões para a exclusão de qualquer artigo.

3.6 Extração e gerenciamento de dados

Foi utilizado um formulário padronizado de extração de dados (Apêndice B) contendo os seguintes itens:

- ✓ Informações gerais: autor, título, fonte, data de publicação, país, idioma.
- ✓ Avaliação da qualidade: geração de sequência, alocação ocultação, cegamento, dados incompletos, resultados seletivos, outras fontes potenciais de viés.
- ✓ Características do estudo: delineamento, objetivos, critérios de inclusão e exclusão, comparabilidade de grupos, análise de subgrupos, métodos estatísticos, cruzamento de tratamentos, tempo de seguimento, tempo de randomização.
- ✓ Características dos participantes: doença subjacente, estágio da doença, subtipo histológico, diagnósticos adicionais; idade, gênero; número de participantes recrutados, alocados, avaliados; participantes perdidos para acompanhamento; tipo de tratamento.
- ✓ Intervenções: tipo, duração e intensidade da atividade física exercício; atendimento padrão; duração do acompanhamento.
- ✓ Resultados: Qualidade de vida, força muscular, composição corporal, medidas antropométricas, fadiga, depressão, função cognitiva, função física, efeitos adversos, adesão, sobrevida.

Dois revisores (CLR, KAA) extraíram de forma independente todos os dados relativos às intervenções estudadas. Quaisquer divergências foram resolvidas por discussão.

3.7 Avaliação dos riscos de vieses

Dois autores (CLR, KAA) avaliaram independentemente o risco de viés de cada estudo e eventuais desacordos foram resolvidos por consenso ou com a consulta de uma terceira parte. Para a análise de risco de viés dos estudos foi utilizada a ferramenta '*Risk of bias*' do programa Revman 5.3, para revisões Cochrane²⁸, com os seguintes itens:

Geração de sequência

Ocultação de alocação

Cegamento (participantes, pessoal, avaliadores de resultados)

Dados de resultado incompletos

Relatório de resultado seletivo

Outras fontes potenciais de viés.

3.8 Quantificação do Efeito da Intervenção

Para os desfechos contínuos foram calculadas as diferenças das médias pré e pós teste e seu respectivo desvio padrão ou o correspondente intervalo de confiança (IC) a 95%, por um estatístico especialista.

3.9 Síntese dos resultados

Para os desfechos com heterogeneidade igual a zero, foi utilizado um modelo de efeito fixo de acordo com o método de Mantel-Haenszel de metanálise²⁹. Para os desfechos com heterogeneidade maior que zero foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios. A análise foi feita com o programa *Review Manager* 5.3. Os desfechos analisados foram considerados com intervalo de confiança (IC) de 95%. Os resultados foram sumarizados com auxílio do gráfico de floresta no qual cada linha horizontal representa um estudo incluído. O efeito estimado é representado por um quadrado e o tamanho do quadrado corresponde ao peso do estudo em questão. A estimativa do efeito combinado é representada por um diamante localizado na base do gráfico. Para quantificar as inconsistências dos estudos empregados na metanálise foi utilizado o teste de heterogeneidade $I^2 = [(Q - gl) / Q] \times 100\%$, sendo Q o qui-quadrado e, gl o grau de liberdade. Foi considerada presença de heterogeneidade substancial quando $I^2 > 75\%$. Neste caso, a variabilidade nas estimativas e efeito podem ser frutos da heterogeneidade ao invés de erro amostral³⁰, sendo imprópria a realização da metanálise.

3.10 Análise de subgrupos

Foi planejado analisar separadamente as comparações encontradas nos estudos, por se tratar de outros tipos de intervenções ou nenhum tipo de intervenção para o grupo controle.

3.11 Resumo dos achados, força da recomendação e qualidade da evidência

Usamos os princípios do sistema GRADE (*Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation*) para avaliar a força da evidência do desfecho primário e construímos uma tabela de resumo dos achados utilizando o software *Revman 5.3* ³¹.

3.12 Parecer ético

O projeto foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP) e obteve dispensa de parecer ético, por se tratar de revisão sistemática.

Resultados

4. RESULTADOS

As pesquisas nas bases de dados eletrônicas para localização dos estudos forneceram 1.847 artigos, colhidos nas bases Pubmed (332), Embase (430), Web of Science (406), Lilacs (9), Cochrane (643) e Clinical trials (27). Foram excluídos manualmente 812 artigos duplicados. Após análise inicial de título e resumo, 855 artigos foram excluídos por não se encaixarem no objetivo do trabalho. Assim, 180 artigos foram eleitos para leitura completa de seus textos (Figura 1).

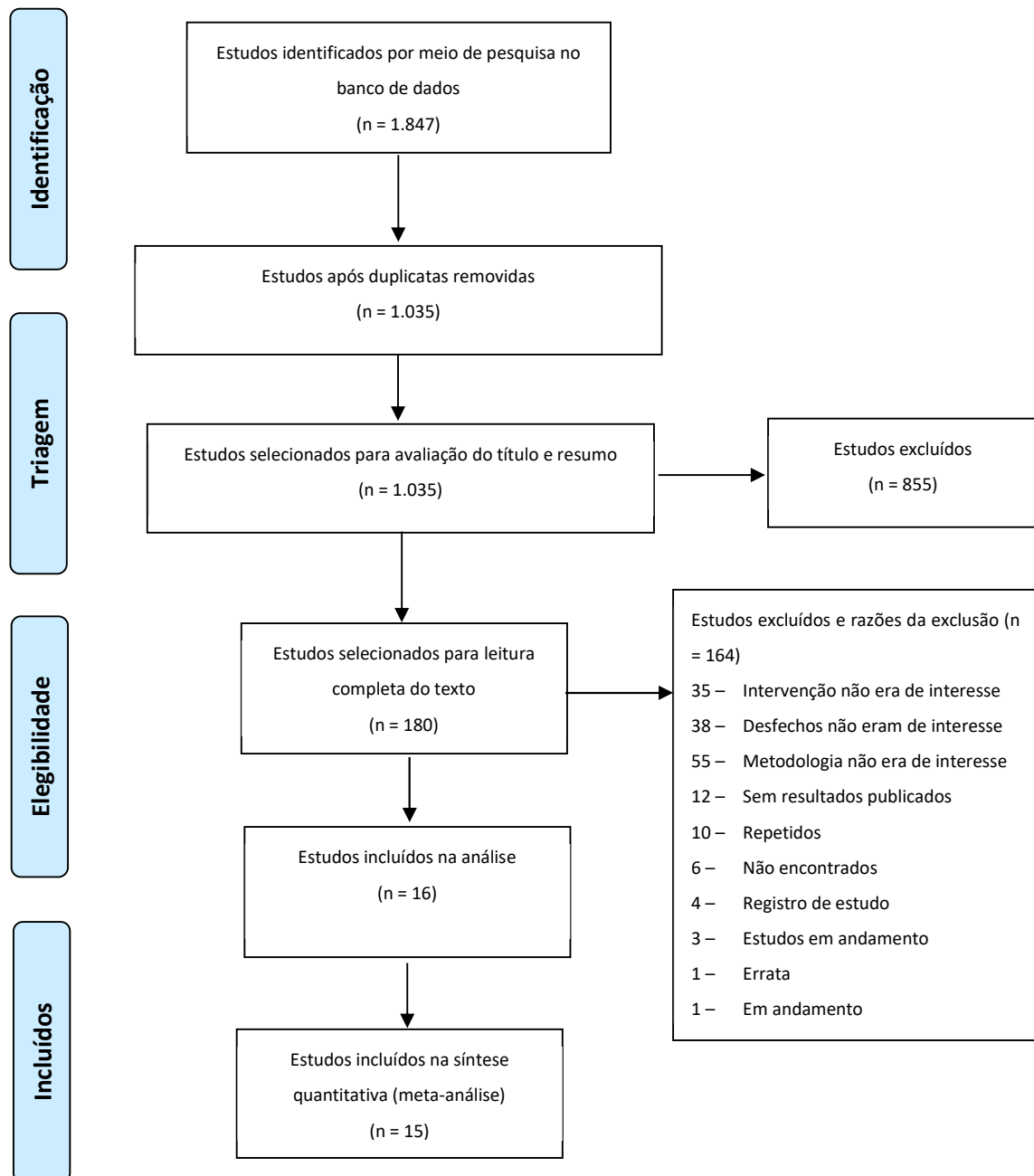


Figura 1: Fluxograma Prisma de elegibilidade dos estudos para metanálise.

Estudos excluídos: Na leitura na íntegra dos estudos, foram excluídos 164 estudos por não atenderem aos critérios de inclusão relacionados à: a) tipo de estudo e metodologia (55

estudos), b) intervenção (35 estudos), c) desfechos (38 estudos), d) resultados (12 estudos). Ainda foram excluídos 10 estudos repetidos, 6 estudos não foram encontrados mesmo após uma intensa busca detalhada, 4 se tratava do registro do estudo principal, 3 estudos ainda estão em andamento e 1 estudo se tratava de uma errata.

Estudos incluídos: Dezesesseis estudos atenderam nossos critérios de inclusão e foram selecionados para análise (Buchan, 2016; Winters-Stone, 2016; Hagstrom, 2016; Schmidt, 2015; Nilsen, 2015; Schmidt M., 2015; Winters-Stone, 2015; Steindorf, 2014; Christensen, 2014; Courneya, 2014; Salhi, 2014; Winters-Stone, 2013; Schmidt, 2012; Winters-Stone, 2012; Segal, 2009; Courneya, 2007). Todos os estudos são ensaios clínicos randomizados controlados. Eles envolveram o total de 1.201 participantes com diagnóstico confirmado de câncer de mama (849), câncer de próstata (294), câncer de células germinativas (30) e câncer de pulmão (28) (Tabela 1).

Participantes: Um total de 1.201 participantes foram incluídos na revisão, sendo 849 (70,69%) mulheres e 324 (26,98%) homens. Um estudo incluiu 28 (2,33%) participantes de ambos os sexos. A média de idade foi de $55,13 \pm 6,57$ anos.

Tipo de intervenção e tempo de seguimento: Foram considerados grupo intervenção, estudos que utilizaram exercícios resistidos de baixa a moderada intensidade, utilizando o peso corporal, halteres, equipamentos de academia ou faixas elásticas para aplicar a resistência. Quatorze estudos realizaram os exercícios resistidos utilizando peso corporal e equipamentos de academia para a intervenção. A média de frequência foi de 2,33 vezes na semana, com uma duração média de 58,75 minutos por sessão. Oito estudos basearam a intensidade do treinamento no teste de uma repetição máxima (1RM), utilizando uma média de 50% de 1RM para os treinamentos. Um estudo não especificou o método utilizado para aplicar os exercícios de resistência, nem dados referentes à frequência, duração e intensidade, apenas descreveu que foi utilizado treinamento de resistência convencional e plataforma vibratória. O tempo de seguimento dos estudos variou de 9 semanas a 12 meses, média de 14,3 semanas, com avaliações pré e pós intervenção (Tabela 1).

Tabela 1- Características gerais dos ensaios clínicos randomizados incluídos

Estudo (Autor, ano)	País	Grupos Intervenção/Controle	Tempo de Seguimento	Tipo de Câncer	Tipo/fase do tratamento	Participantes (n)/ Idade (m/dp)	Desfechos/ Medição
Buchan, 2016	Austrália	Exercício Resistido/ Exercício Aeróbico	12 semanas	Câncer de mama	Pós tratamento	Mulheres: 41 Idade: 56,0 IC 95%= 52,8-59,2	Força muscular, Composição corporal, Qualidade de vida, Adesão ao programa
Winters-Stone, 2016	Estados Unidos	Exercício Resistido/ Cuidados Usuais	6 meses	Câncer de próstata	Durante ADT	Homens: 64 Idade: 70,6±6,3 Grupo intervenção 72,9±8,0 Grupo controle	Composição corporal, Força muscular, Função física objetiva, Função física autorreferida, Intensidade do exercício, Adesão, Efeitos adversos
Hangstrom, 2016	Austrália	Exercício Resistido/ Cuidados Usuais	16 semanas	Câncer de mama, estágio I-III	Pós tratamento, durante ou após uso de terapia hormonal	Mulheres: 39 Idade: 51.9 ± 8.8	Qualidade de vida, Fadiga, Força muscular, Intensidade da atividade física, Adesão, Efeitos adversos
Nilsen, 2015	Noruega	Exercício Resistido/ Cuidados Usuais	16 semanas	Câncer de próstata	Durante ADT + radioterapia adjuvante	Homens: 58 Idade: 66±6,6 Grupo intervenção 66±5 Grupo controle	Composição corporal, Força muscular, Qualidade de vida, Fadiga, Adesão
Schmidt, 2015	Alemanha	Exercício Resistido/ Exercício Aeróbico/ Cuidados Usuais	12 semanas	Câncer de mama	Durante quimioterapia adjuvante	Mulheres: 67 Idade: 53±12,55 Ex. Resistido 56±10,15 Ex. Aeróbico 54±11,19 Cuidados Usuais	Fadiga, Qualidade de vida, Função cognitiva, Força muscular,

Schmidt M., 2015	Alemanha	Exercício Resistido/ Relaxamento Muscular	12 semanas	Câncer mama	de	Durante quimioterapia adjuvante	Mulheres: 97 Idade: 52.7±10,0	Fadiga, Qualidade de vida, Depressão, Função Cognitiva, Performance, Adesão e Efeitos Adversos
Winters-Stone, 2015	Estados Unidos	Exercício Resistido/ Flexibilidade	12 meses	Câncer próstata	de	Durante ADT	Homens: 51 Idade: 69,9±9,3 Grupo intervenção 70,5±7,8 Grupo controle	Fadiga, Força muscular, Função física objetiva, Função física autorreferida, Adesão, Efeitos adversos
Steindorf, 2014	Alemanha	Exercício Resistido/ Relaxamento Muscular	12 semanas	Câncer mama, estágio 0-III	de	Durante radioterapia adjuvante	Mulheres: 155 Idade: 55,8±9,1	Fadiga, Qualidade de vida, Depressão, Função cognitiva, Força muscular, Adesão
Christensen, 2014	Dinamarca	Exercício Resistido/ Cuidados Usuais	9 semanas	Câncer células germinativas	de	Durante quimioterapia	Homens: 30 Idade: 34,4±7,6 Grupo intervenção 35,8±8,9 Grupo controle	Força muscular, Composição corporal, Qualidade de vida, Adesão, Efeitos adversos
Salhi, 2014	Bélgica	Exercício Resistido/ Acompanhamento Padrão	12 semanas	Câncer pulmão	de	Pós cirúrgico, com ou sem químico ou radioterapia	Ambos os sexos: 28 Idade: 66±8	Força muscular MMII, Massa magra
Schmidt, 2012	Alemanha	Exercício Resistido/ Ginastica Convencional	6 meses	Câncer mama	de	Pós tratamento	Mulheres: 33 Idade: 58±8,41 Grupo intervenção 55±10,59 Grupo controle	Fadiga, Qualidade de vida
Winters-Stone, 2013	Estados Unidos	Exercício Resistido/ Flexibilidade	12 meses	Câncer mama, estágio I-IIIa	de	Pós tratamento	Mulheres: 71 Idade: 46,5±5,0 Grupo intervenção 46.4±4,9 Grupo controle	Composição corporal, Força muscular, Adesão, Efeitos adversos

Winters-Stone, 2012	Estados Unidos	Exercício Resistido/ Alongamento	12 meses	Câncer mama	de	Pós tratamento	Mulheres: 106 Idade: 62,3±6,7 Grupo intervenção 62,2±6,7 Grupo controle	Força muscular, Função física objetiva, Função física autorreferida, Fadiga
Segal, 2009	Canadá	Exercício Resistido/ Exercício Aeróbico/ Cuidados Usuais	24 semanas	Câncer próstata	de	Durante radioterapia com ou sem ADT	Homens: 121 Idade: 66.3±7,0	Qualidade de vida, Fadiga, Força muscular, Composição corporal
Courneya, 2007	Canadá	Exercício Resistido/ Exercício Aeróbico/ Cuidados Habituais	18 semanas	Câncer mama	de	Durante quimioterapia adjuvante	Mulheres: 242 Idade: 49,2 range 25-78	Qualidade de vida, Fadiga, Força muscular, Composição Corporal, Adesão, Efeitos Adversos

ECR= ensaio clínico randomizado; ADT= androgen deprivation Therapy; IC= intervalo de confiança; n= número de participantes; m= média; dp= desvio padrão.

Tipos de controle: foi considerado como controle os grupos que utilizaram outro tipo de intervenção. Seis estudos utilizaram o exercício aeróbico como controle, cinco estudos utilizaram exercícios de flexibilidade ou alongamento e nove estudos utilizaram apenas os cuidados habituais como grupo controle, sem nenhum tipo de intervenção, que incluíam apenas orientações e acompanhamento padrão para os pacientes e doenças do estudo. Dos estudos descritos acima, quatro utilizaram duas intervenções, aeróbico e resistido, versus cuidados usuais como controle.

Tipos de desfechos (Tabela 2):

Força muscular: nove estudos avaliaram força muscular de MMSS, sendo que um deles utilizou como medida de avaliação a capacidade muscular isométrica, medida através de dinamômetro, que apresenta os resultados em Newton metro (Nm). Os demais estudos utilizaram o teste de 1RM para avaliar este desfecho. Já a força muscular de MMII foi avaliada em onze estudos, onde três deles também utilizaram a capacidade muscular isométrica como instrumento de avaliação.

Qualidade de vida: dez estudos avaliaram qualidade de vida e utilizaram os seguintes questionários: FACT-G, EORTC QLQ C30, FACT-AN, FACT-B+4 e SF-36. Todos os questionários são validados, alguns específicos para pacientes com câncer, e outros ainda para diferentes tipos de cânceres. Todos se baseiam em perguntas subjetivas relacionadas à vários aspectos da vida, como por exemplo bem-estar físico, emocional, social, familiar e mental. Eles apresentam escalas de 0-100, onde pontuações mais altas, indicam melhor qualidade de vida.

Composição corporal: sete estudos avaliaram a gordura corporal (%), sete avaliaram a massa magra (kg), cinco avaliaram a massa gorda (kg) e seis avaliaram o peso corporal (kg). Para tais medidas todos os estudos utilizaram como método de avaliação a balança de bioimpedância ou o método DEXA.

Fadiga: dez estudos avaliaram a fadiga, utilizando diferentes questionários (FACIT- *Fatigue scale*, *Multidimensional Fatigue Inventory* (MFI-20), FACT-AN, EORTC QLQ C30, *Fatigue Assessment Questionnaire* (FAQ) e *Schwartz Cancer Fatigue Scale* (SCFS). Estes questionários apresentam scores que classificam o nível de fadiga segundo as pontuações obtidas.

Tabela 2 - Desfechos avaliados e instrumentos de avaliação por estudo

Estudo, Ano	Qualidade de vida	Força muscular MMSS (kg)	Força muscular MMII (kg)	Gordura corporal (%)	Massa gorda (kg)	Massa magra (kg)	Peso Corporal (kg)	Fadiga
Buchan, 2016	FACT-B+4	1RM		DEXA		DEXA		
Winters-Stone, 2016		1 RM	1 RM	DEXA	DEXA	DEXA	DEXA	
Hagstrom, 2016	FACT-G		1RM					FACIT-F
Schmidt, 2015	EORTC QLQ-C30	CMI	CMI				Balança	MFI-20
Nilsen, 2015	EORTC QLQ-C30	1 RM	1 RM		DEXA	DEXA		EORTC QLQ-C30
Schmidt M., 2015	EORTC QLQ-C30							FAQ
Winters-Stone, 2015		1 RM	1 RM					SCFS
Steindorf, 2014	EORTC QLQ-C30	CMI	CMI					FAQ
Christensen, 2014	SF-36		CMI	DEXA	DEXA	DEXA		
Salhi, 2014			CMI			Bioimpedância		
Winters-Stone, 2013		1 RM	1 RM	DEXA	DEXA	DEXA	DEXA	
Schmidt, 2012	EORTC QLQ-C30							EORTC QLQ-C30
Winters- Stone, 2012		1 RM	1 RM					SCFS
Segal, 2009	FACT-G	1 RM	1 RM	DEXA			Balança	FACT-F
Courneya, 2007	FACT-NA	1RM	1RM	DEXA	DEXA	DEXA	Balança	FACT-AN

FACT-B+4= Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast Cancer + Arm subscale; FACT-G= Functional Assessment of Cancer Therapy – General; EORTC QLQ-C30= 30-item European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; SF-36= Short-Form Health Survey; FACT-AN= Functional Assessment of Cancer Therapy–Anemia scale; 1RM= uma repetição máxima; CMI= capacidade muscular isométrica; DEXA= Dual-energy X-ray absorptiometry; FACIT-F= Functional Assessment of Cancer Therapy–Fatigue; MFI-20= Multidimensional Fatigue Inventory; FAQ= Fatigue Assessment Questionnaire; SCFS= Schwartz Cancer Fatigue Scale.

Efeitos adversos: apenas onze estudos relataram se houve ou não efeitos adversos durante a intervenção. Estes foram medidos através do relato dos pacientes para a equipe do estudo, que por sua vez registrava todos os dados de cada pacientes.

Adesão: onze estudos analisaram dados de aderência ao programa de treinamento, medidos pela equipe de acompanhamento que anotavam a participação dos participantes, apresentando esses dados em porcentagem de adesão de acordo com o grupo de estudo.

Sobrevida: apenas um estudo avaliou a sobrevida dos pacientes, através de dados retrospectivos. Eles utilizaram para avaliação o instrumento *the STEEP system*, que é baseado em definições padronizadas de eficácia para estudos em pacientes com câncer de mama. Os autores avaliaram a sobrevida global, sobrevida livre de doença, sobrevida livre de doença distante e o intervalo sem recidiva.

Risco de viés: A ferramenta de avaliação de risco da Colaboração Cochrane foi utilizada para avaliar a validade dos ensaios clínicos randomizados incluídos²⁸. Independentemente, dois autores (CLR, KAA) examinaram os estudos de interesse pelas seguintes fontes de viés: seleção (geração da sequência e ocultação da alocação), desempenho (cegamento participantes / pessoal), detecção (cegamento dos avaliadores de resultados), atrito (dados incompletos dos resultados), relatórios (relatório seletivo) e outro viés potencial. Embora o cegamento não seja viável em intervenções com exercícios, esse critério de qualidade ainda foi avaliado quanto à integridade e de acordo com outras revisões sistemáticas em campo. A avaliação do risco de viés encontra-se nas figuras 2 e 3.

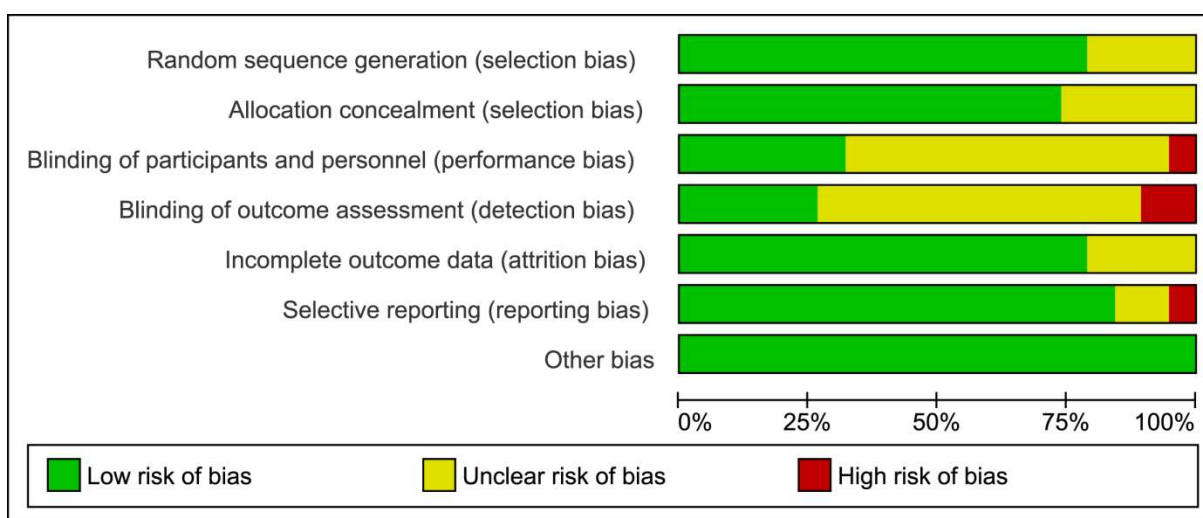


Figura 2 - Gráfico de risco de viés: análise os julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés apresentado como porcentagem em todos os estudos incluídos.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Buchan, 2016	+	?	-	-	+	+	+
Christensen, 2014	+	+	+	+	+	+	+
Courneya, 2007	+	+	?	?	+	+	+
Courneya, 2007 (A)	+	+	?	?	+	+	+
Courneya, 2014	+	+	?	?	+	+	+
Hagstrom, 2016	+	+	+	-	+	+	+
Nilsen, 2015	+	+	?	+	+	+	+
Salhi, 2014	?	?	?	?	?	?	+
Schmidt, 2012	?	?	?	?	?	?	+
Schmidt, 2015	+	+	?	?	?	+	+
Schmidt, 2015 (A)	+	+	?	?	?	+	+
Schmidt M., 2015	+	+	?	?	+	+	+
Segal, 2009	+	+	?	?	+	+	+
Segal, 2009 (A)	+	+	?	?	+	+	+
Steindorf, 2014	+	+	+	?	+	-	+
Winters-Stone, 2012	+	+	+	+	+	+	+
Winters-Stone, 2013	?	?	+	+	+	+	+
Winters-Stone, 2015	?	?	?	?	+	+	+
Winters-Stone, 2016	+	+	+	+	+	+	+

Figura 3 - Resumo do risco de viés: analise os julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído.

4.1 Análise descritiva dos estudos incluídos

Buchan et al.³² em seu ensaio clínico randomizado de dois braços na Austrália, compararam os efeitos do exercício resistido e aeróbico no condicionamento muscular, composição corporal, funcionalidade e qualidade de vida de pacientes com câncer de mama não metastático, após a conclusão do tratamento. Eles avaliaram 41 mulheres, divididas em grupo resistido e grupo aeróbico, onde ambos os grupos realizaram cinquenta minutos de exercícios por sessão, duas vezes na semana, por 12 semanas, com cinco minutos de aquecimento inicial e cinco minutos de alongamento no final da sessão.

Winters-Stone et al.¹³ avaliaram a viabilidade de um treinamento de força em conjunto com o cônjuge nos aspectos físicos e emocionais de pacientes com câncer de próstata, comparada aos cuidados usuais, num ensaio clínico randomizado controlado cego. Um total de 32 participantes participaram de um programa de treinamento resistido durante seis meses, com duração de uma hora por sessão, duas vezes na semana. Foram realizados de 8 a 10 exercícios diferentes, com cinco minutos de aquecimento aeróbico e 5 minutos de alongamento final. Os autores avaliaram a composição corporal, força muscular, função física objetiva e autorreferida, a aderência ao programa e os efeitos adversos.

Hagstrom et al.¹⁴ compararam os efeitos do treinamento resistido versus cuidados habituais na qualidade de vida e percepções de fadiga, em seu ensaio clínico randomizado controlado de braço paralelo. Durante 16 semanas, 39 pacientes com câncer de mama estágios I-III pós tratamento, foram acompanhados divididos em dois grupos, controle e intervenção. O grupo intervenção realizou exercícios resistidos três vezes por semana, durante sessenta minutos, realizando seis exercícios diferentes a cada sessão. Além da qualidade de vida e fadiga, os autores ainda avaliaram desfechos de força muscular que poderiam estar correlacionadas com a melhora na qualidade de vida dos participantes.

Schmidt et al.¹⁵ através de um ensaio clínico prospectivo randomizado controlado, avaliaram os efeitos do treinamento resistido comparado a um treinamento de *endurance* versus cuidados padrão, nos desfechos de qualidade de vida e fadiga em mulheres com câncer de mama primário. Um total de 67 participantes foram divididos em três grupos, exercício resistido, exercício de *endurance* ou cuidados habituais. Os participantes randomizados para os grupos intervenção realizaram sessenta minutos de exercícios por sessão, duas vezes na semana durante 12 semanas. A força muscular e função cognitiva também foram desfechos avaliados.

Nilsen et al.¹¹ relataram resultados secundários de um ensaio clínico randomizado de dois braços que comparou o treinamento resistido de alta carga com cuidados habituais em homens com câncer de próstata de perfil médio à alto risco durante tratamento radioterápico ou em terapia de privação de androgênio. Os desfechos avaliados estão relacionados à composição corporal e à funcionalidade dos participantes. Um total de 58 participantes foram randomizados para dois grupos distintos, onde o grupo intervenção realizou exercícios resistidos três vezes na semana por 16 semanas.

Schmidt et al.³³ investigaram os efeitos do treinamento resistido progressivo em mulheres com câncer de mama mastectomizadas durante a quimioterapia adjuvante. Qualidade de vida, fadiga e aspectos psicossociais foram avaliados após um treinamento supervisionado de 12 semanas. Um total de 95 mulheres foram randomizadas em grupo intervenção, que realizou sessenta minutos de exercícios resistidos, duas vezes na semana, ou grupo controle, que foram instruídas a realizar um relaxamento muscular progressivo duas vezes na semana durante sessenta minutos.

Winters-Stone et al.¹² relataram resultados de força muscular, fadiga e função física dos pacientes avaliados no estudo POWIR x FLEX, um estudo randomizado controlado duplo cego. Cinquenta e um pacientes com câncer de próstata durante terapia de privação de androgênio ou não, foram divididos em dois grupos: intervenção baseada em exercícios resistidos ou grupo controle baseado em exercícios de flexibilidade. Durante 12 meses esses pacientes realizaram exercícios supervisionados duas vezes na semana.

Steindorf et al.³⁴ analisaram dados de um estudo randomizado controlado que comparou o exercício resistido com o relaxamento muscular em mulheres com câncer de mama estágios 0-III, pós cirurgia, em programação de radioterapia adjuvante. Cento e cinquenta e cinco mulheres foram randomizadas para grupo intervenção para realizar um treinamento resistido com sessenta minutos de duração, duas vezes na semana, durante 12 semanas, ou para o grupo controle que realizou apenas um relaxamento muscular sem qualquer exercício resistido ou aeróbico.

Christensen et al.³⁵ avaliaram a segurança e eficácia de um treinamento resistido durante uma linha de quimioterapia adjuvante, em pacientes do sexo masculino diagnosticados com câncer de células germinativas. Vinte e cinco participantes foram divididos em grupo intervenção ou grupo controle. A intervenção consistiu em exercícios resistidos realizados três vezes na semana, durante nove semanas. O controle abrangeu apenas os cuidados habituais direcionados a este tipo de paciente. Os desfechos avaliados foram força muscular, composição corporal, qualidade de vida e efeitos adversos.

Courneya et al.³⁶ em um estudo retrospectivo de um ensaio clínico randomizado controlado, analisaram dados de sobrevida em pacientes com câncer de mama estágios I-IIIa, em tratamento de quimioterapia adjuvante submetidos à uma intervenção baseada em exercícios resistidos. Um total de 242 participantes foram divididos em grupo resistido, grupo aeróbico e grupo controle. Foram avaliados a sobrevida global, sobrevida livre de doença, sobrevida livre de doença distante e o intervalo sem recidiva.

Salhi et al.¹⁶ analisaram os efeitos de um programa de reabilitação de 12 semanas sobre a massa muscular e força em pacientes com câncer de pulmão estágios I-III, pós cirurgia radical, durante ou após quimioterapia ou radioterapia. Vinte e seis participantes de ambos os sexos foram randomizados para grupo reabilitação que realizou exercícios resistidos padrão ou plataforma vibratória, ou para grupo controle que realizou apenas o acompanhamento padrão destinados aos pacientes acompanhados pelo centro oncológico.

Winters-Stone et al.³⁷ utilizaram uma intervenção baseada no treinamento de resistência para avaliar a composição corporal e força muscular de mulheres com câncer de mama estágios I-IIIa, pós quimioterapia. Quarenta e oito participantes foram divididos em grupo resistido mais impacto, realizando intervenções com exercícios resistidos durante 12 meses, ou grupo controle que realizou exercícios de flexibilidade apenas.

Schmidt et al.³⁸ em um estudo prospectivo randomizado, avaliaram os efeitos de um treinamento de força suave na qualidade de vida e fadiga em pacientes com câncer de mama estágios I-III, após a conclusão do tratamento. Foram randomizados 33 participantes para grupos intervenção ou controle, onde a intervenção realizou sessenta minutos de exercícios de resistência uma vez na semana por seis meses. Já o grupo controle realizou ginástica convencional uma vez por semana durante sessenta minutos.

Winters-Stone et al.³⁹ relataram outros desfechos do estudo POWIR x FLEX, relacionados a força e funcionalidade dos pacientes com câncer de mama após conclusão do tratamento. Trata-se de um ensaio clínico randomizado controlado por ocultação, com duração de 12 meses, que comparou a resistência progressiva versus o treinamento de flexibilidade. Foram avaliados desfechos de força muscular, função física objetiva e autorreferida e fadiga. O grupo intervenção realizou os exercícios supervisionados durante sessenta minutos na sessão, duas vezes na semana.

Segal et al.⁴⁰ avaliaram os efeitos de um treinamento de resistência e treinamento aeróbico versus cuidados habituais na fadiga, qualidade de vida, composição corporal e força muscular em pacientes com câncer de próstata, em programação de radioterapia com ou sem terapia de privação de androgênio. Realizaram uma intervenção de 24 semanas, com uma

frequência de três vezes por semana, enquanto o grupo controle recebeu apenas orientações e cuidados específicos.

Courneya et al.⁴¹ através de um estudo multicêntrico randomizado controlado examinaram os efeitos do treinamento de resistência e treinamento aeróbico versus cuidados usuais na qualidade de vida, fadiga, força muscular e composição corporal. Mulheres com câncer de mama estágios I-IIIa recebendo primeira linha de quimioterapia adjuvante foram acompanhadas durante 18 semanas e receberam um programa de treinamento com frequência de três vezes na semana, enquanto o grupo de cuidados usuais recebeu apenas orientações.

Tabela 3 – Principais resultados e conclusão por estudo

Estudo	Resultados principais	Adesão (%)	Efeitos adversos	Conclusão
Buchan, 2016	Força muscular: houve um aumento significativo na força tanto de MMSS quanto MMII, nos dois grupos, embora as melhorias tenham sido maiores no grupo exercício resistido. QV: foi observada uma melhora clinicamente significativa em ambos os grupos. Fadiga: houve também uma melhora em ambos os grupos, sendo relatado um aumento do bem-estar físico dos pacientes.	92%	Não foram relatados efeitos adversos	Os resultados sugerem que se tratando de um cenário clínico, os exercícios têm de ser prescritos de maneira individualizada para melhorar as preocupações fisiológicas específicas. Os achados podem ser utilizados para orientar um futuro estudo de eficácia.
Winters-Stone, 2016	Força muscular: o grupo exercício resistido apresentou uma melhora na força muscular de MMII.	78%	Não foram relatados efeitos adversos	Constatou-se que uma abordagem de seis meses de intervenção, duas vezes na semana é viável e pode incentivar futuros estudos de maior duração.
Hagstrom, 2016	Força muscular MMII: houve diferença entre os grupos, visto que o grupo controle diminuiu ou melhorou minimamente. Fadiga e QV: foram encontradas significantes melhorias no grupo intervenção	85 ± 15%	Não foram relatados efeitos adversos	Os resultados contribuem para um crescente conjunto de evidências que apoiam o treinamento resistido como um tratamento seguro e eficaz em sobreviventes de câncer de mama.
Schmidt, 2015	Força muscular: melhorou significativamente no grupo de exercícios resistido, enquanto no grupo controle ela se manteve. Função cognitiva: todos os grupos apresentaram uma melhora significativa, embora as alterações mais significantes foram encontradas no grupo resistido. QV: no grupo exercício resistido os scores de qualidade de vida melhoram significativamente.		Não foram relatados efeitos adversos	Os exercícios resistido e aeróbicos não devem ser encarados como concorrentes, mas sim como um complemento, visto que ambos podem melhorar a qualidade de vida e atenuar a perda do desempenho físico.
Nilsen, 2015	Composição corporal: Foram encontradas alterações significativas na massa magra do grupo intervenção. Força muscular: houve melhora significativa, tanto em MMSS quanto MMII no grupo intervenção.	84% para MMSS 88% para MMII	3 pacientes interromperam a intervenção devido a dores no corpo (joelho e costas)	Os resultados sugerem que os pacientes com câncer de próstata podem se beneficiar do exercício resistido, em termos de aumento de força e massa magra. Mais estudos tem de ser realizados para analisar a manutenção da força, visto ser importante nas atividades de vida diária.

Estudo	Resultados principais	Adesão	Efeitos adversos		Conclusão
Schmidt M., 2015	Força muscular: melhorias significativas comparadas ao grupo controle. Fadiga: o grupo intervenção apresentou uma tendência a melhora, comparado ao grupo controle, porém não houve diferença significativa entre eles. Função cognitiva: melhorou significativamente no grupo intervenção	71%	Não relatados adversos	foram efeitos	O estudo indica resultados benéficos do exercício resistido. Dada a segurança e viabilidade observadas, o treinamento resistido pode ser oferecido como parte integrante dos cuidados com os pacientes com câncer de mama submetidos a quimioterapia.
Winters-Stone, 2015	Força muscular: melhorou tanto em MMSS, quanto em MMII no grupo intervenção. Função física: Melhorou no grupo intervenção, enquanto no grupo controle diminuiu.	84%	Não relatados adversos	foram efeitos	O treinamento resistido pode aumentar força muscular, melhorar a função física e reduzir a incapacidade. A prescrição de exercícios precisa fazer parte da rotina de cuidados do paciente com câncer de próstata. Os exercícios específicos são viáveis e eficazes e podem se tornar rotina de tais pacientes.
Steindorf, 2014	Fadiga: foram observadas diferenças que favoreceram o exercício resistido. Qualidade de vida: os resultados foram significativos no grupo intervenção, porém a diferença entre os grupos não foi significativa.	97%	Não relatados adversos	foram efeitos	O programa de treinamento resistido de 12 semanas, foi uma estratégia segura, viável e eficaz para melhorar os sintomas de pacientes com câncer.
Christensen, 2014	Massa magra: o resultado desse desfecho aproximou-se da significância a favor do grupo intervenção. Força muscular: o grupo referencial saudável teve melhorias em todos os desfechos ligados à força em comparação ao grupo intervenção.	83%	Não relatados adversos	foram efeitos	O programa de treinamento resistido atenuou as perdas de massa magra e força muscular, porém associado ao tratamento quimioterápico em questão ele não pode ser prescrito a população geral. Novos estudos se fazem necessários.
Courneya, 2014	As análises de sobrevida sugerem um resultado a favor do grupo intervenção, exercício resistido e aeróbico. Porém sem valores de significância.				Este acompanhamento exploratório sugere que a adição de exercícios à quimioterapia padrão pode melhorar os resultados do tratamento em pacientes com câncer de mama.
Salhi, 2014	Para os desfechos de massa magra e força muscular de quadríceps, não houve diferença entre os grupos avaliados. Foi encontrado um aumento da área muscular do quadríceps no grupo intervenção medida por tomografia.		Não relatados adversos	foram efeitos	O tratamento radical no câncer de pulmão afeta negativamente a força e massa muscular, que podem ser recuperados completamente com o treinamento resistido.

Estudo	Resultados principais	Adesão	Efeitos adversos	Conclusão
Winters-Stone, 2013	O exercício resistido traz melhorias significativas na composição corporal quando comparado ao grupo flexibilidade. O % de gordura corporal foi o desfecho com melhores resultados na comparação entre os grupos.	64%	Foram relatados três efeitos adversos (dor nas costas e joelho)	Um programa de treinamento resistido pode ser realizado com segurança e é benéfico para mulheres com câncer de mama mesmo durante a terapia hormonal.
Schmidt, 2012	QV e fadiga: importantes melhoras significativas foram observadas em ambos os grupos, porém sem diferenças significantes entre eles.		Não foram relatados efeitos adversos	Os resultados mostram que o treinamento resistido representa um método eficaz no tratamento do câncer de mama, com melhorias na qualidade de vida, fadiga e redução dos sintomas
Winters-Stone, 2012	O grupo intervenção melhorou significativamente a força em comparação ao grupo controle.	98%	Não foram relatados efeitos adversos	O exercício de resistência é superior ao alongamento para melhorar a força muscular. E a adesão contribui para esta melhora.
Segal, 2009	A análise dos resultados indicou que tanto o exercício de Resistência, quanto o exercício aeróbico atenuou a fadiga a curto prazo. O exercício de resistência também produziu melhorias significativas a longo prazo, comparado com o grupo controle, na qualidade de vida, força de MMSS e MMII, e no aumento de gordura corporal.	85,5%	Foi relatado um evento adverso grave no grupo aeróbico.	A curto prazo tanto o exercício resistido quanto o exercício aeróbico traz benefícios na fadiga. A longo prazo o exercício resistido se mostra mais eficaz em outros desfechos.
Courneya, 2007	O exercício resistido foi superior aos cuidados usuais na melhora da autoestima, força muscular e massa magra. Enquanto o exercício aeróbico melhorou a aptidão aeróbica e % de gordura corporal. Ambas as intervenções melhoraram a fadiga, depressão, ansiedade e qualidade de vida, mas não apresentaram dados significativos.	70,2%	Dois participantes relataram mal-estar e hipotensão após o teste de esteira na avaliação inicial.	Tanto o exercício físico quanto o aeróbico trouxeram melhoras para os pacientes com câncer de mama, sem causar alterações na conclusão do tratamento quimioterápico nem causar linfedema ou efeitos adversos.

MMSS= membros superiores; MMII= membros inferiores; QV= qualidade de vida; %= porcentagem.

4.2 Efeitos da intervenção

4.2.1 Desfechos primários

1- Força muscular MMSS (kg): oito estudos avaliaram o desfecho força muscular de membros superiores, utilizando como medida 1RM. Foram analisados 661 participantes. Dois estudos, Courneya et al.⁴¹ e Segal et al.⁴⁰, compararam a intervenção com exercícios aeróbicos e cuidados usuais, com um total de 783 eventos para este desfecho. Houve um benefício do exercício resistido nesse desfecho (MD 5,76, IC 95% de 3,97 a 7,55; $I^2 = 0\%$). Na primeira comparação, exercício resistido versus cuidados usuais, quatro estudos analisaram a força muscular de 346 participantes. Houve benefício do exercício resistido nesse subgrupo (MD 7,23, IC 95% de 3,71 a 10,75; $I^2 = 14\%$). Na comparação com o grupo aeróbico, 279 participantes foram avaliados em 3 estudos, resultando também em benefício do exercício resistido nesse subgrupo (MD 5,28, IC 95% de 2,17 a 8,39; $I^2 = 34\%$). Na última comparação, entre exercício resistido e flexibilidade, 185 participantes foram analisados. Nesse subgrupo não houve diferença entre as intervenções (MD 4,81, IC 95% de -1,54 a 11,15; $I^2 = 0\%$) (fig.4).

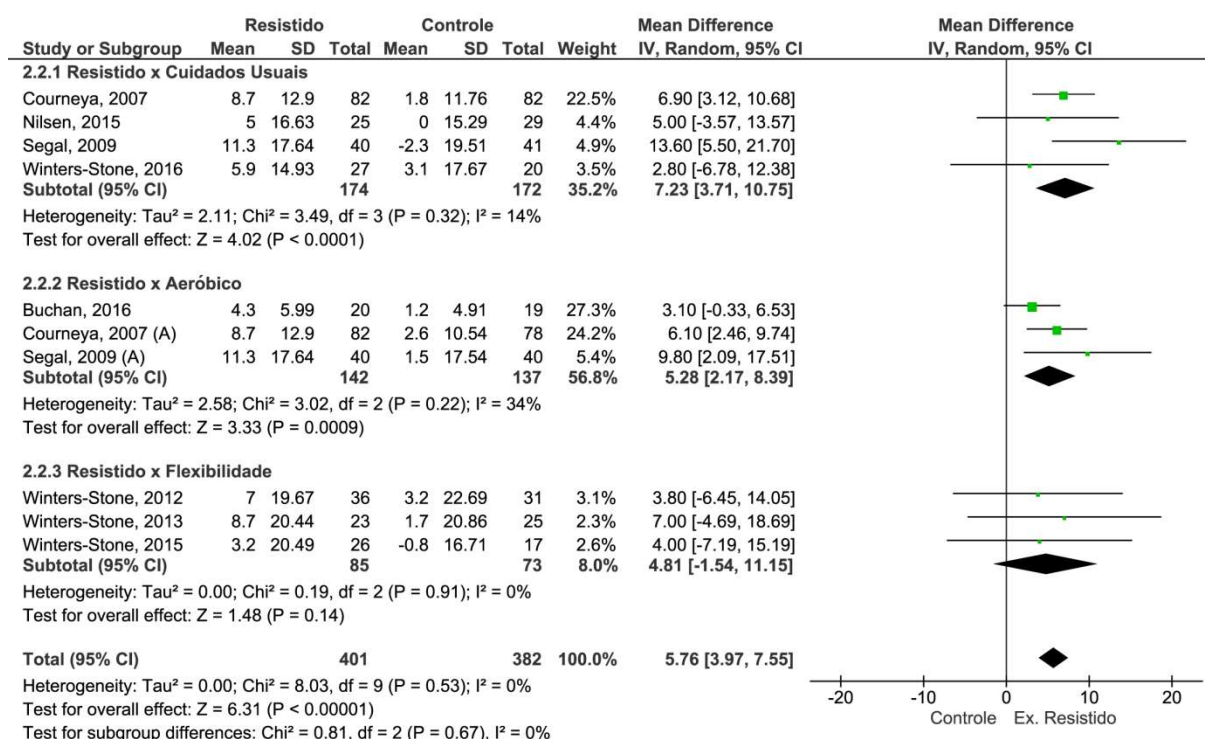


Figura 4 – Gráfico de floresta da diferença das médias do grupo que realizou exercício resistido comparado ao grupo controle no desfecho força muscular de MMSS (Kg) e dos subgrupos de acordo com as comparações. Metanálise dos subgrupos realizada aplicando efeito randômico (MD 5,76, IC 95% de 3,97 a 7,55; $I^2 = 0\%$). Primeira comparação, exercício resistido x cuidados usuais (MD 7,23, IC 95% de 3,71 a 10,75; $I^2 = 14\%$). Segunda comparação, exercício resistido x aeróbico (MD 5,28, IC 95% de 2,17 a 8,39; $I^2 = 34\%$). Terceira comparação, exercício resistido x flexibilidade (MD 4,81, IC 95% de -1,54 a 11,15; $I^2 = 0\%$).

2- Força muscular MMII (kg): oito estudos avaliaram a força muscular de membros inferiores utilizando como medida 1RM, com um total de 666 pacientes analisados. Dois estudos tiveram mais de um grupo comparação, totalizando 788 eventos. A metanálise evidenciou benefício do exercício resistido para esse desfecho (MD 9,14, IC 95% de 3,76 a 14,52; $I^2=25\%$). Para esse desfecho a comparação exercício resistido versus grupo cuidados usuais analisou 390 participantes em 5 estudos e resultou num benefício do exercício resistido nesse subgrupo (MD 13,39, IC 95% de 2,27 a 24,50; $I^2=53\%$). Na comparação com exercício aeróbico, dois estudos avaliaram 240 participantes e a análise não resultou em diferença entre as intervenções (MD 10,73; IC de -8,25 a 29,71; $I^2=49\%$). A última comparação, resistido versus flexibilidade, avaliou 158 participantes em 3 estudos. Não houve diferença entre as intervenções nesse subgrupo (MD 17,23; IC 95% de -2,76 a 37,22; $I^2=0\%$) (fig.5).

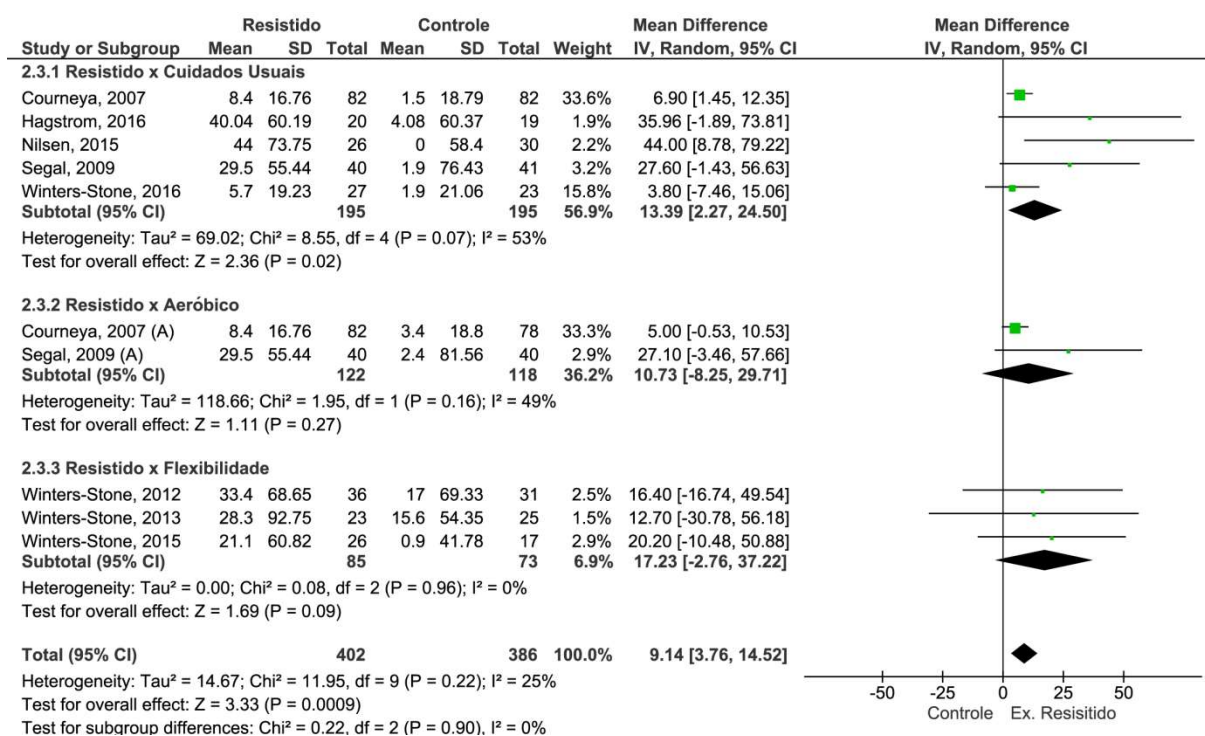


Figura 5 – Gráfico de floresta da diferença das médias do grupo que realizou exercício resistido comparado ao grupo controle no desfecho força muscular de MMII (Kg) e dos subgrupos de acordo com as comparações. Metanálise dos subgrupos realizada aplicando o efeito randômico (MD 9,14, IC 95% de 3,76 a 14,52; $I^2=25\%$). Primeira comparação, resistido x cuidados usuais (MD 13,39, IC 95% de 2,27 a 24,50; $I^2=53\%$). Segunda comparação, resistido x aeróbico (MD 10,73, IC 95% de -8,25 a 29,71; $I^2=49\%$). Terceira comparação, resistido x flexibilidade (MD 17,23, IC 95% de -2,76 a 37,22; $I^2=0\%$).

3- Qualidade de vida: dez estudos envolvendo 847 participantes, avaliaram este desfecho. Três estudos, Courneya et al.⁴¹, Schmidt et al.¹⁵ e Segal et al.⁴⁰, compararam a intervenção com exercícios aeróbicos e cuidados usuais, totalizando 990 eventos. Não houve diferença entre os grupos na qualidade de vida dos pacientes (SMD 0,09, IC 95% -0,04 a 0,21;

$I^2 = 0\%$). No subgrupo Exercício Resistido versus Cuidados usuais, seis estudos compararam o exercício resistido versus cuidados habituais e avaliaram a qualidade de vida num total de 413 participantes. Não foi encontrada diferença entre as intervenções nesse subgrupo (SMD 0,10, IC 95% de -0,09 a 0,30; $I^2=0\%$). No subgrupo Exercício Resistido versus aeróbico, 353 participantes foram analisados em cinco estudos, e não houve diferença entre os grupos (SDM 0,04, IC 95% de -0,17 a 0,24; $I^2=0\%$). Na última comparação, o subgrupo Exercício Resistido versus Flexibilidade analisou 215 pacientes, também não foi encontrada diferença entre grupos (SMD 0,15, IC 95% de -0,12 a 0,41; $I^2=0\%$) (fig.6).

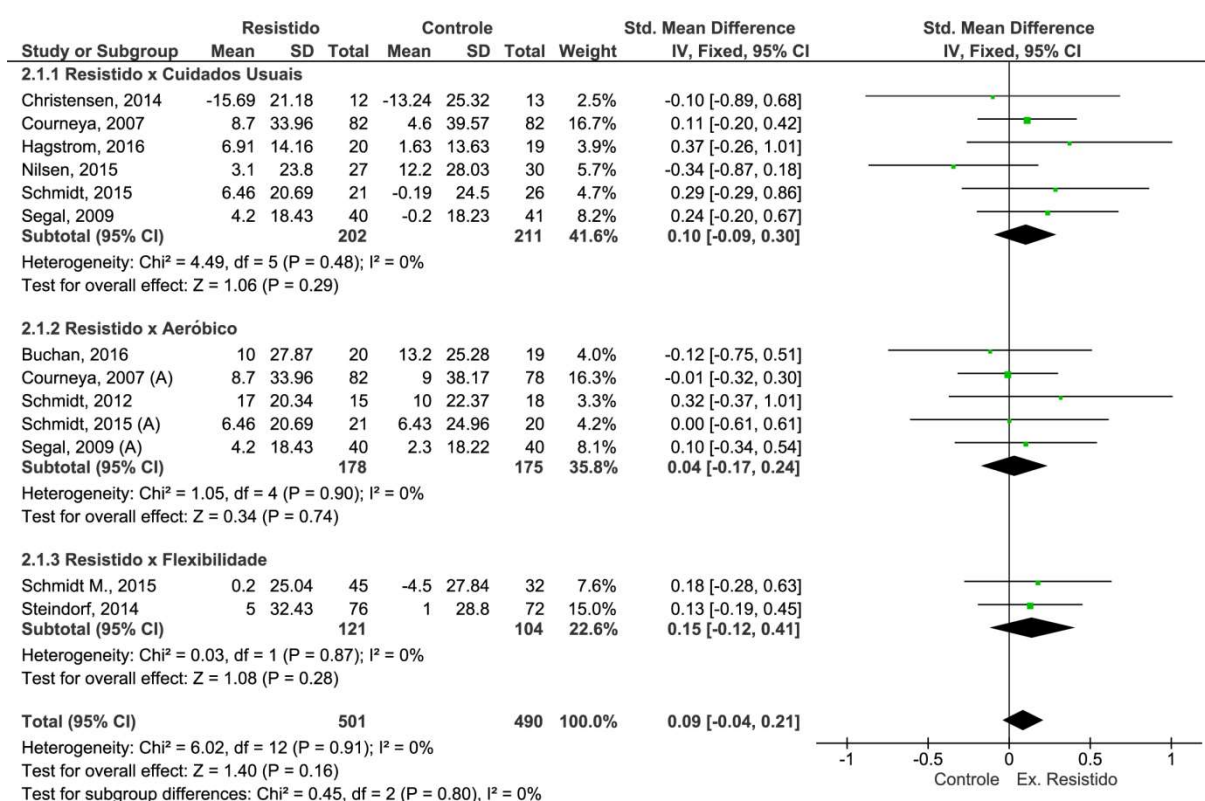


Figura 6 – Gráfico de floresta da diferença das médias padronizada do grupo que realizou exercício resistido comparado ao grupo controle no desfecho qualidade de vida e dos subgrupos de acordo com as comparações. Metanálise dos subgrupos realizada aplicando o efeito fixo (SMD 0,09, IC 95% de -0,04 a 0,21; $I^2=0\%$) Primeira comparação, resistido x cuidados usuais (SMD 0,10, IC 95% de -0,09 a 0,30; $I^2=0\%$). Segundo comparação, resistido x aeróbico (SDM 0,04, IC 95% de -0,17 a 0,24; $I^2=0\%$). Terceira comparação, resistido x flexibilidade (SMD 0,15, IC 95% de -0,12 a 0,41; $I^2=0\%$).

4.2.2 Desfechos secundários:

1- Gordura corporal (%): sete estudos avaliaram este desfecho, somando um total de 588 participantes analisados. Dois estudos tiveram mais de uma comparação e foram divididos, totalizando 710 eventos analisados. A análise não resultou em diferença entre os grupos para esse desfecho (MD -0,91, IC 95% de -2,35 a 0,53; $I^2=0\%$). A comparação entre o

exercício resistido e grupo cuidados usuais, incluiu 5 estudos com um total de 383 participantes para o desfecho de gordura corporal. Nesta primeira análise de subgrupo não houve diferença entre os grupos (MD -0,94, IC 95% de -2,76 a 0,89; $I^2=0\%$). Entre os grupos, resistido e aeróbico, que analisou 3 estudos com um total de 237 participantes, também não foram encontradas diferenças (MD -0,91, IC 95% de -3,74 a 1,93; $I^2=0\%$) (fig.7).

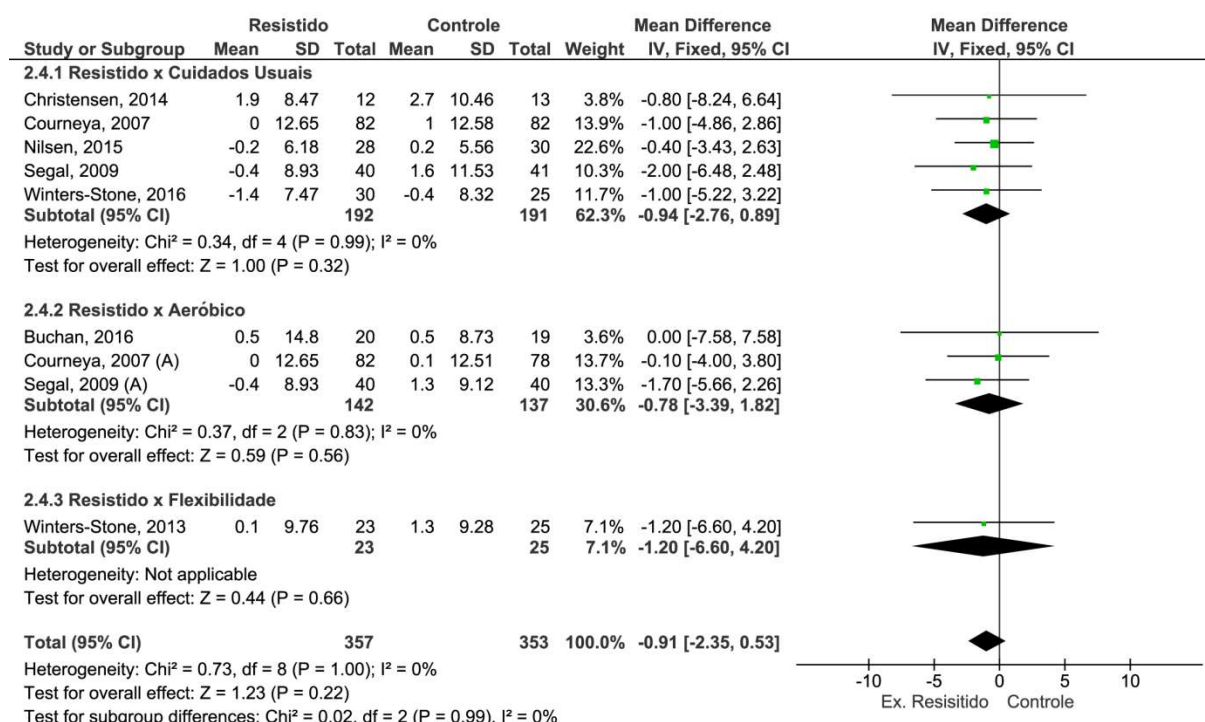


Figura 7 – Gráfico de floresta da diferença das médias do grupo que realizou exercício resistido comparado ao grupo controle no desfecho gordura corporal (%) e dos subgrupos de acordo com as comparações. Metanálise dos subgrupos realizada aplicando o efeito fixo (MD -0,91, IC 95% de -2,35 a 0,53; $I^2=0\%$). Primeira comparação, resistido x cuidados usuais (MD -0,94, IC 95% de -2,76 a 0,89; $I^2=0\%$). Segunda comparação, resistido x aeróbico (MD -0,91, IC 95% de -3,74 a 1,93; $I^2=0\%$).

2- Massa gorda (kg): cinco estudos avaliaram a massa gorda, totalizando 428 participantes analisados. Um estudo apresentou mais de um grupo comparação, sendo analisados um total de 510 eventos. Para este desfecho não foi encontrada diferença entre os grupos (MD -0,51, IC 95% de -2,87 a 1,84; $I^2=0\%$) (fig.8). Não foi feita análise de subgrupo para esse desfecho pois somente um estudo, Courneya et al.⁴¹, comparou o exercício resistido com exercício aeróbico, os demais estudos utilizaram cuidados usuais como controle.

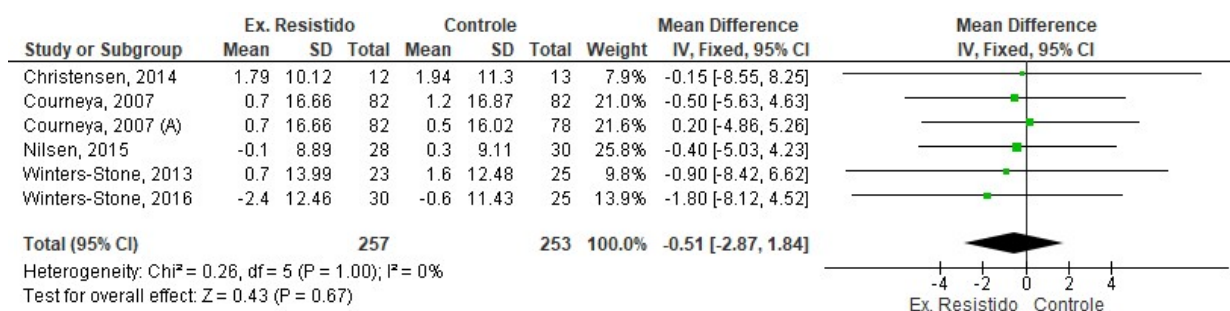


Figura 8 – Gráfico de floresta da diferença das médias do grupo que realizou exercício resistido comparado ao grupo controle no desfecho massa gorda (kg). Metanálise realizada aplicando o efeito fixo (MD -0,51, IC 95% de -2,87 a 1,84; $I^2=0\%$)

3- Massa magra (kg): sete estudos avaliaram a massa magra com um total de 489 participantes analisados. Um estudo comparou a intervenção com exercício aeróbico e cuidados usuais, contabilizando um total de 571 eventos. Para esse desfecho a análise não apresentou diferença entre os grupos (MD 0,55, IC 95% de -0,69 a 1,80; $I^2=0\%$). Na primeira comparação, resistido versus cuidados usuais, foram analisados 5 estudos, totalizando 324 participantes. Para esse subgrupo não houve diferença (MD 0,85, IC 95% de -0,95 a 2,65; $I^2=0\%$). A comparação entre resistido e aeróbico, 2 estudos analisados totalizaram 199 participantes e não resultou em diferença entre os grupos (MD 0,27, IC 95% de -1,64 a 2,19; $I^2=0\%$) (fig.9).

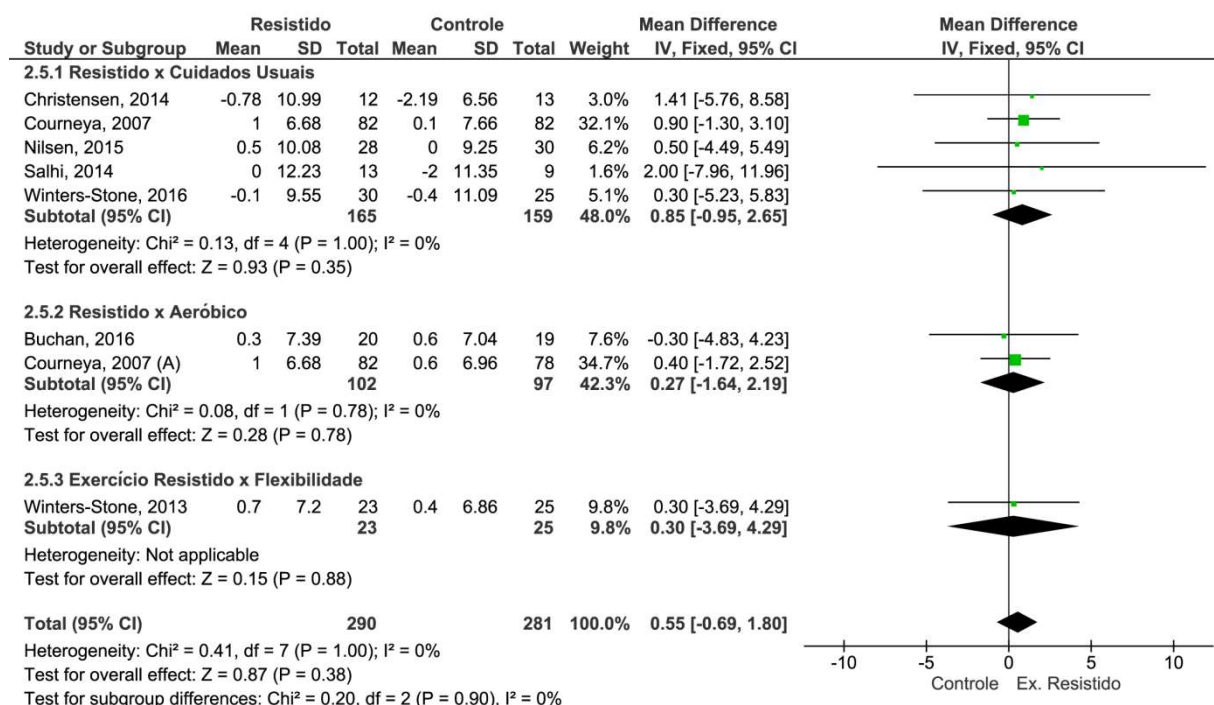


Figura 9 – Gráfico de floresta da diferença das médias do grupo que realizou exercício resistido comparado ao grupo controle no desfecho massa magra (kg) e dos subgrupos de acordo com as comparações. Metanálise realizada aplicando o efeito fixo (MD 0,55, IC 95% de -0,69 a 1,80; $I^2=0\%$). Primeira comparação, resistido x cuidados usuais (MD 0,85, IC 95% de -0,95 a 2,65; $I^2=0\%$). Segunda comparação, resistido x aeróbico (MD 0,27, IC 95% de -1,64 a 2,19; $I^2=0\%$) (fig.9).

4- Peso corporal (kg): seis estudos avaliaram, em 591 participantes, o peso corporal. Três estudos tiveram mais de um grupo comparação, levando a um total de 734 eventos analisados. Não houve diferença entre os grupos para esse desfecho (MD 0,15, IC 95% de -2,56 a 2,86; $I^2=0\%$). A comparação entre resistido e cuidados usuais, analisou 5 estudos com um total de 405 participantes. A análise deste subgrupo não encontrou diferença entre os grupos (MD 0,07, IC 95% de -3,75 a 3,89; $I^2=0\%$). Os 3 estudos da comparação resistido e aeróbico, envolveram 281 participantes, e não resultaram em diferenças entre os grupos (MD 0,35, IC 95% de -3,78 a 4,47; $I^2=0\%$) (fig.10).

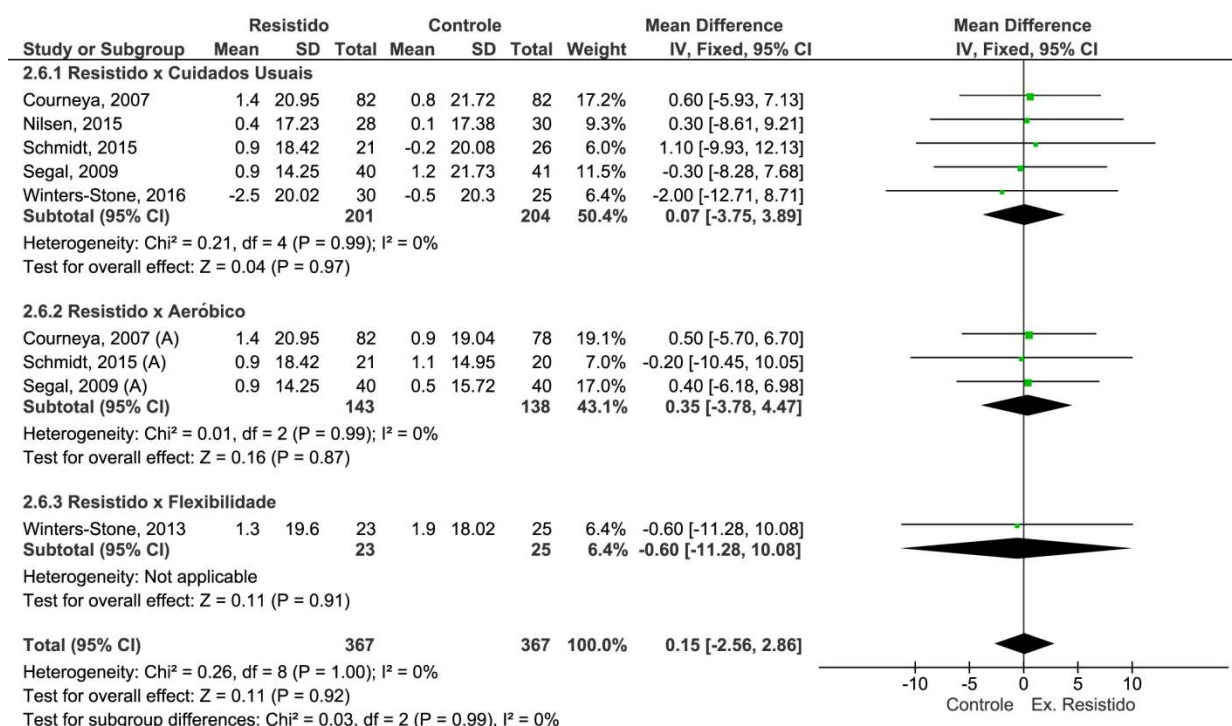


Figura 10 – Gráfico de floresta da diferença das médias do grupo que realizou exercício resistido comparado ao grupo controle no desfecho peso corporal (kg) e dos subgrupos de acordo com as comparações. Metanálise realizada aplicando o efeito fixo (MD 0,15, IC 95% de -2,56 a 2,86; $I^2=0\%$). Primeira comparação, resistido x cuidados usuais (MD 0,07, IC 95% de -3,75 a 3,89; $I^2=0\%$). Segunda comparação, resistido x aeróbico (MD 0,35, IC 95% de -3,78 a 4,47; $I^2=0\%$).

5- Fadiga: dez estudos avaliaram fadiga como desfecho. Dentre eles, quatro estudos não foram incluídos na análise de efeito da intervenção por utilizarem questionários com formas de avaliação das respostas diferentes e scores inversos. Os seis estudos restantes, avaliaram a fadiga em 451 participantes. Segundo a análise, não houve diferença entre os grupos para esse desfecho (SMD -0,09, IC 95% de -0,27 a 0,10; $I^2=0\%$). Para o subgrupo que comparou exercício resistido com grupo cuidados usuais, foram analisados dois estudos envolvendo 91 participantes. A análise deste subgrupo não resultou em diferença entre eles (SMD -0,04, IC

95% de -0,45 a 0,37; $I^2=0\%$). A comparação entre resistido e flexibilidade, com 4 estudos e 451 participantes analisados, não resultou em diferenças entre os grupos (SMD -0,10, IC 95% de -0,31 a 0,11; $I^2=0\%$) (fig.11).

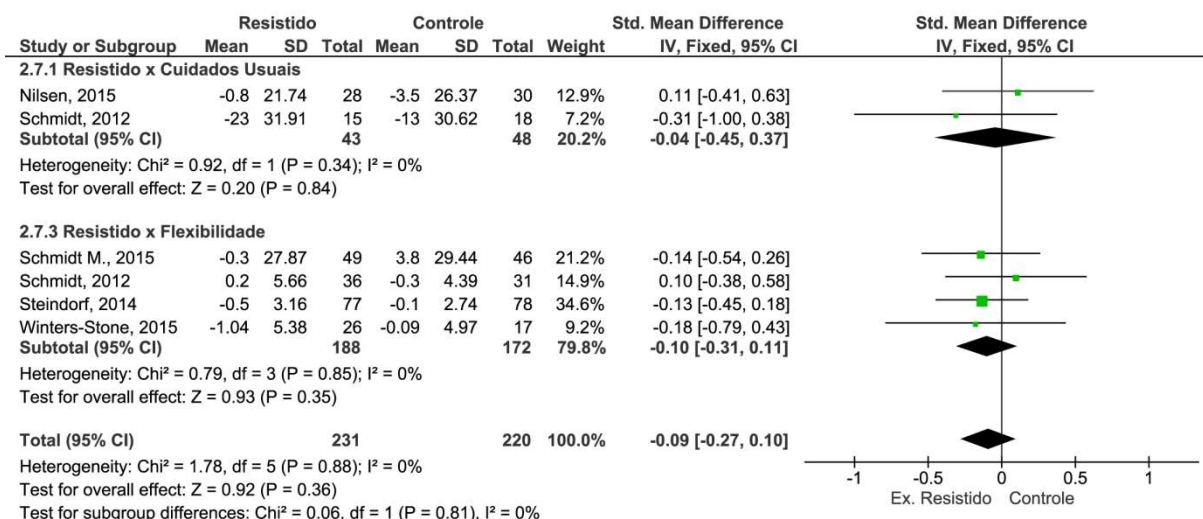


Figura 11 – Gráfico de floresta da diferença das médias padronizada do grupo que realizou exercício resistido comparado ao grupo controle no desfecho fadiga e dos subgrupos de acordo com as comparações. Metanálise realizada aplicando efeito fixo (SMD -0,09, IC 95% de -0,27 a 0,10; $I^2=0\%$). Primeira comparação, resistido x cuidados usuais (SMD -0,04, IC 95% de -0,45 a 0,37; $I^2=0\%$). Segunda comparação, (SMD -0,10, IC 95% de -0,31 a 0,11; $I^2=0\%$).

6- Adesão: Doze dos dezesseis estudos analisados nesta revisão avaliaram este desfecho. A adesão ao treinamento foi alta, com uma taxa de conclusão acima de 70% do total de sessões oferecidas pelos estudos, conforme descrito na tabela 3. Apenas um estudo, Winters-Stone et al.³⁷, teve uma taxa de 64% de adesão ao treinamento, ainda assim sendo maior que a adesão ao grupo controle estudado.

7- Efeitos adversos: Dos 16 estudos, apenas um, Courneya et al.³⁶, não avaliaram os eventos de efeitos adversos por se tratar de um estudo retrospectivo de sobrevida conforme descrito na tabela 3. Dois estudos, relataram eventos de efeitos adversos da intervenção. Nilsen et al.¹¹ relataram 3 eventos, dores nas costas e joelhos, em que os participantes interromperam o treinamento. Winters-Stone et al.³⁷ também relataram 3 eventos de efeitos adversos, com os mesmos sintomas, dores nas costas e joelhos, em que os participantes deixaram o estudo.

8- Sobrevida: Apenas o estudo de Courneya et al.³⁶, analisaram dados de sobrevida. Os autores utilizaram a curva de Kaplan-Meier para descrever os dados de sobrevida global 8 anos após a randomização. Foi realizado um acompanhamento médio de 89 meses. A sobrevida global em oito anos foi de 91,2% no grupo intervenção em comparação 82,7% no grupo controle. Porém, o número amostral foi insuficiente para uma conclusão definitiva e para uma análise de grupos separada, visto que o estudo comparou o exercício resistido com o aeróbico

e com os cuidados usuais. O autor sugere que o exercício resistido pode melhorar os resultados em pacientes com câncer de mama e que um estudo de fase III precisa ser feito.

4.3 Qualidade da evidência e força da recomendação

A graduação da qualidade da evidência e força da recomendação do desfecho primário encontra-se na tabela 4.

Tabela 4 - Resumo do desfecho primário na tabela GRADE

Exercícios Resistidos em Pacientes com Câncer: Revisão Sistemática e Metanálise					
Paciente ou população: Pacientes com qualquer tipo de câncer					
Cenário: Ambulatorial					
Intervenção: Exercício resistido					
Comparação: Qualquer outro tipo de intervenção ou nenhuma intervenção					
Desfechos	Risco comparativo ilustrativo* (95% IC)		Efeito relativo (95% IC)	Número de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)
	Risco assumido (MDP, DPP) [Controle]	Risco correspondente (MDP, DPP) [Ex. Resistido]			
Força MMSS (Kg)	0,24 (4,5) Range (-2,3 a 3,2)	1,06 (4,8) Range (3,2 a 11,3)	5,76 (3,97 a 7,55)	783 (10)	⊕⊕⊕⊖ moderado ¹
Força MMII (KG)	0,42 (10,8) Range (0 a 17)	1,62 (9,8) Range (5,7 a 44)	9,14 (3,76 a 14,52)	788 (10)	⊕⊕⊕⊖ moderado ¹
Qualidade de vida	0,45 (10,7) Range (-13,24 a 13,2)	0,7 (10) Range (-15,69 a 17)	0,09 (-0,04 a 0,21)	991 (13)	⊕⊕⊕⊖ moderado ¹
* O risco correspondente (e seu intervalo de confiança de 95%) baseia-se no risco assumido do grupo controle e no efeito relativo da intervenção (e seu IC de 95%). IC: intervalo de confiança; EX: exercício; MDP: média ponderada; DPP: desvio padrão ponderado; RANGE: valor mínimo e máximo. Notas de qualidade da evidência do GRADE Working Group Qualidade alta: É improvável que pesquisas posteriores mudem nossa confiança na estimativa do efeito. Qualidade moderada: Pesquisas adicionais provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa do efeito e podem alterar a estimativa. Qualidade baixa: É provável que pesquisas adicionais tenham um impacto importante em nossa confiança na estimativa do efeito e possam alterar a estimativa. Qualidade muito baixa: Estamos muito incertos sobre a estimativa.					

Notas de rodapé:

1- Rebaixado um nível dos ensaios clínicos randomizados devido à imprecisão

Discussão

5. DISCUSSÃO

Esta metanálise teve como objetivo avaliar a eficácia, viabilidade e segurança do exercício resistido supervisionado em pacientes com qualquer tipo de câncer, em qualquer fase do tratamento. Os principais resultados indicaram que o exercício resistido aumenta a força muscular em pacientes com qualquer tipo de câncer, quando comparados aos cuidados usuais ou ao treinamento aeróbico.

Evidências quanto à importância do exercício físico como terapia de suporte para o tratamento do câncer vem aumentando a cada dia. Estudos mostram que o exercício é conhecido por ser seguro e viável para pacientes com certos tipos de câncer e amplamente aceito como uma terapia adjuvante, melhorando muitos dos efeitos colaterais induzidos pelo tratamento oncológico¹⁰. A grande maioria desses estudos abordaram o exercício aeróbico ou a combinação de duas modalidades: aeróbico e resistido, tornando a intervenção com exercício resistido sub-representada.

Nosso estudo incluiu todos os tipos de cânceres, em qualquer fase do tratamento. Encontramos estudos com câncer de mama, câncer de próstata, câncer de pulmão e câncer de células germinativas. Levamos em consideração para a análise dos resultados que cada paciente e seu tipo de câncer apresentam suas particularidades, em relação aos efeitos da doença e do tratamento, que podem influenciar a resposta ao treinamento e consequentemente às avaliações.

A variabilidade dos momentos de avaliação, do tempo de treinamento e o período entre esses momentos, pode influenciar também a resposta fisiológica ao exercício. As avaliações compreenderam o momento inicial, logo após a randomização ou início do tratamento de quimio ou radioterapia, e o momento final, logo após a intervenção. Nossa revisão apresentou média de 14 semanas de intervenção, frequência média de duas vezes por semana e duração média de 58 minutos por sessão. Ainda não se chegou a um consenso quanto ao tempo de treinamento adequado para uma melhor resposta ao exercício. Nilsen et al.¹¹, avaliaram pacientes com câncer de próstata durante 16 semanas, onde realizaram uma intervenção baseada em treinamento de força versus cuidados usuais. Os autores compararam a duração da intervenção com outros estudos que acompanharam por 12 semanas, e não encontraram diferenças no efeito da intervenção em relação ao período de acompanhamento. Curiosamente, em relação à frequência semanal, Galvão et al.⁴⁴, encontraram resultados maiores de composição corporal em sua intervenção realizada duas vezes por semana, comparado ao estudo de Nilsen et al.¹¹, que realizaram a intervenção três vezes por semana. Ambos estudos tratavam de treinamento resistido em pacientes com câncer de próstata, mas

nem sempre a população estudada em ambos apresentou a mesma característica e o mesmo peso de amostra, tornando impossível tal comparação simplista. Caso os estudos fossem totalmente comparáveis poderíamos ainda postular que tais resultados seriam devido ao menor tempo de repouso entre as sessões de treinamento resistido, levando a benefício para o menor número de sessões. Todavia ainda não há evidências suficientes para responder esta questão.

O principal resultado do nosso trabalho está relacionado à força muscular. O treinamento de força está relacionado ao aprimoramento de propriedades musculares treináveis como força, potência, massa, qualidade, e a resistência muscular à fadiga (*endurance*). Também são propriedades responsivas ao treinamento de força a densidade mineral óssea, a taxa metabólica basal, o equilíbrio, o alongamento muscular e a flexibilidade¹⁷.

Os dez estudos incluídos na nossa revisão, que avaliaram força muscular, relataram melhorias significativas dos participantes. Alguns deles correlacionaram a melhora da qualidade de vida a esse aumento da força muscular, observados principalmente em membros superiores em pacientes com câncer de mama, visto aumentar a funcionalidade dos indivíduos e reduzir o número e a gravidade dos sintomas, como linfedema^{14, 32}. A mesma melhora não foi tão superior, quando comparada ao grupo de exercício aeróbico nos membros inferiores, podendo ser justificada pela sobrecarga, apesar de com estímulos diferentes, dessa musculatura em ambas modalidades de exercício, já que os aeróbicos em sua maioria são baseados em caminhada e cicloergômetro. Nossos resultados contribuem com as evidências existentes de que esta modalidade de treinamento é efetiva na abordagem de domínios fisiológicos não visados em outros tipos de exercícios¹⁵.

Quanto à composição corporal, nossa revisão não encontrou diferenças significativas entre as comparações dos tipos de exercícios em desfechos como percentual de gordura corporal e massa magra, evidenciando apenas tendência para o grupo intervenção. Mas estudos realizados em pacientes com câncer de próstata em tratamento de privação de androgênio, mostraram que a combinação de exercício resistido concomitante ao tratamento hormonal preservou a massa magra dos pacientes⁴².

Alterações no peso corporal são resultados de vários fatores, como inatividade física, diminuição da taxa metabólica de repouso, ingestão excessiva de alimentos e alterações hormonais⁴³. A obesidade pode dobrar o risco de recorrência e morte em sobreviventes de câncer. O treinamento resistido exclusivo não alterou o peso corporal na nossa análise. Um estudo com intervenção combinada (exercícios aeróbicos e resistidos) mostrou efeitos benéficos na massa gorda em pacientes com câncer de próstata⁴². Embora saibamos do

importante papel do exercício resistido no controle do peso corporal, as evidências sugerem que a intervenção mista pode ter mais chances de alterar a massa gorda.

A melhora de desfechos de força e composição corporal afeta diretamente a qualidade de vida dos participantes, que é uma medida subjetiva e individual, e o objetivo comum é avaliar o impacto da doença na vida do paciente e verificar os efeitos das intervenções terapêuticas. Todos os estudos incluídos que avaliaram qualidade de vida evidenciaram melhora significativa desse desfecho, porém quando realizada a metanálise não obtivemos dados significantes estatisticamente. Isso pode estar relacionado ao fato sugerido pelo estudo de Hagstrom et al.¹⁴, de que não conseguimos determinar se os ganhos na qualidade de vida foram atribuídos ao treinamento em si, ou à interação social dos participantes com o restante do grupo, fornecendo esta benefícios adicionais aos indivíduos.

Hagstrom et al.¹⁴, mostraram também que o uso de um instrumento de avaliação específico para pacientes oncológicos pode ter influenciado o resultado altamente significativo na qualidade de vida. Os resultados do seu estudo evidenciaram melhora tão grande que alcançou níveis muito superiores aos da população geral, atribuindo esse resultado ao uso do questionário correto, e a uma intensidade de treinamento adequada aos indivíduos estudados, sendo suficiente para compará-los a população geral que não fora submetida a intervenção.

Existem fatores relacionados à análise da qualidade de vida que podem justificar a ausência de resultados positivos a favor da intervenção. Apesar dos estudos utilizarem questionários específicos para pacientes com câncer, a grande variedade de questionários utilizados pode ter influenciado a análise do efeito da intervenção, principalmente por serem dados subjetivos. Outro fator importante de se considerar é que nossos dados foram calculados por um estatístico, de acordo com os números obtidos nos artigos publicados e o desvio padrão, então calculado a partir do intervalo de confiança, e por ser muito grande, pode ter influenciado nos resultados, já que não obtivemos nos artigos os dados originais de diferença de desvio padrão antes e após a intervenção.

Em relação à fadiga, não encontramos resultados significantes na redução da percepção do sintoma. Hagstrom et al.¹⁴, ressaltaram um aspecto importante relacionado aos instrumentos de avaliação da fadiga, que dificultam a comparação de resultados devido ao uso de múltiplas escalas e escores. Schmidt et al.¹⁵, também relacionaram essa ausência de resultados positivos ao tempo de treinamento e ao cansaço relatado pelos pacientes, podendo ser um fator confundidor. Os efeitos da quimioterapia e a baixa frequência de medições e o período entre elas também pode influenciar na redução da fadiga.

Dois estudos incluídos mostraram resultados positivos na avaliação da fadiga, porém apenas um estudo, entrou na nossa metanálise. Hagstrom et al.¹⁴, foi excluído devido ao uso de questionário e scores inversos, impedindo a comparação com os outros estudos. Steindorf et al.³⁴, incluído na metanálise, relataram redução na percepção da fadiga, porém quando analisado junto com os outros estudos, o peso deste estudo reduziu, não resultando em diferença entre as comparações para este desfecho.

Obtivemos alta taxa de adesão ao treinamento no nosso estudo, apesar de que não esperávamos encontrar esse resultado na população estudada, devido aos efeitos adversos, e ao estado clínico dos pacientes. Os efeitos positivos do treinamento foram mais importantes que os efeitos colaterais do tratamento, justificando também a alta taxa de adesão dos pacientes, influenciando diretamente na qualidade de vida dos indivíduos estudados.

Apenas dois estudos relataram efeitos adversos durante a intervenção (dor nas costas e joelho), onde houve interrupção do treinamento. Analisando a população estudada, os dois estudos foram realizados em pacientes com câncer de próstata em terapia de privação de androgênio, e em efeitos comuns relatados, como por exemplo exacerbação da dor relacionada ao tratamento, consideramos mínimos os efeitos adversos. Esperávamos encontrar um maior número de eventos de efeitos adversos por se tratar de uma população fragilizada clinicamente devido a doença e ao tratamento. Podem existir eventos relacionados aos marcadores inflamatórios por exemplo, e estes não foram observados pois a avaliação não foi incluída no protocolo de intervenção. É importante análise desses marcadores por se tratar de um tipo de exercício com resultados fisiológicos importantes.

Não há na literatura evidências suficientes de que a prática de exercícios físicos altere o curso da doença, nem que prolongue a sobrevida dos pacientes. Em nossa busca encontramos apenas um estudo, Courneya et al.⁴¹, que avaliou a sobrevida em pacientes com câncer de mama durante a quimioterapia adjuvante, após uma intervenção baseada em exercício resistido. Os autores sugerem em seu estudo que há uma melhora em pontos de eficácia, porém sem dados estatisticamente significantes. Citam ainda que os resultados obtidos podem estar ligados à alta taxa de conclusão da quimioterapia, que foi observada no estudo START⁴¹. Esse estudo observou que o exercício físico melhorou a taxa de conclusão da quimioterapia no grupo intervenção, comparado ao grupo controle que não realizou nenhum tipo de atividade. Sabemos que a força muscular está associada a menor mortalidade, o estudo START obteve um aumento de 25% a 35% da força no grupo exercícios resistidos e ainda um incremento na massa muscular, contribuindo para nossa hipótese de que o exercício pode melhorar aspectos

relacionados à segurança e efetividade do treinamento resistido, sendo possível para esses pacientes sustentar as mudanças fisiológicas ocasionadas pelo exercício por mais tempo.

Limitações do estudo

Esta revisão apresenta algumas limitações importantes. Apesar da busca abrangente examinando os exercícios resistidos em todos os tipos de cânceres, encontramos apenas estudos em câncer de mama, próstata, pulmão e células germinativas. Deve-se levar em consideração que apesar de ser importante pensar em cada pacientes individualmente, indivíduos avaliados nos estudos apresentavam características e sintomas bem heterogêneos, impossibilitando reais comparações.

Conclusões

6. CONCLUSÕES

A metanálise mostrou que o exercício resistido é eficaz na melhora da força muscular tanto de membros superiores, quanto de membros inferiores dos pacientes com câncer, mas não mostrou diferenças na qualidade de vida e composição corporal quando comparado às outras intervenções e aos cuidados usuais.

Concluimos também que o exercício se mostrou viável, pela alta aderência ao treinamento, e seguro pela baixa ocorrência de efeitos adversos e por não aumentar a fadiga, comparado aos cuidados usuais.

Segundo a abordagem GRADE, encontramos uma qualidade moderada da evidência, pesquisas adicionais provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa do efeito e podem alterar a estimativa.

6.1 Implicações para a prática clínica

Apesar de trazer benefício real do exercício resistido para pacientes com câncer, ainda faltam estudos que investiguem a fundo protocolos de treinamento resistido reprodutíveis.

6.2 Implicações para a pesquisa

Há demanda de novos ensaios clínicos que comparem diferentes períodos de treinamento com intensidade distintas para nortear melhor os protocolos de intervenções a serem seguidos.

Referências

7. REFERÊNCIAS

1. Antoni S, Soerjomataram I, Møller B, Bray F, Ferlay J. An assessment of GLOBOCAN methods for deriving national estimates of cancer incidence. *Bull World Health Organ.* 2016;94(3):174–84.
2. Global Cancer Observatory. Cancer today [Internet]. França: International Agency for Research on Cancer; 2019 [citado 27 Jun 2019]. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/>.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2017.
4. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013;63(1):11-30.
5. Hardee JP, Porter RR, Sui X, Archer E, Lee IM, Lavie CJ, et al. The role of resistance exercise on all-cause mortality in cancer survivors. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(8):1108-15.
6. Bluethmann SM, Mariotto AB, Rowland JH. Anticipating the “silver tsunami”: prevalence trajectories and comorbidity burden among older cancer survivors in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(7):1029-36.
7. Shapiro CL. Cancer Survivorship. *N Engl J Med.* 2018;379:2438-50.
8. Schwartz AL, Biddle-Newberry M, de Heer HD. Randomized trial of exercise and an online recovery tool to improve rehabilitation outcomes of cancer survivors. *Phys Sportsmed.* 2015;43(2):143-9.
9. Arbanea G, Douiri A, Hart N, Hopkinson NS, Singh S, Speed C, et al. Effect of postoperative physical training on activity after curative surgery for non-small cell lung cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Physiotherapy.* 2014;100(2):100-7.

10. Chen Z, Zhang Y, Lu C, Zeng H, Schumann M, Cheng S. Supervised physical training enhances muscle strength but not muscle mass in prostate cancer patients undergoing androgen deprivation therapy: a systematic review and meta-analysis. *Front Physiol.* 2019;10:843. doi: 10.3389/fphys.2019.00843.
11. Nilsen TS, Raastad T, Skovlund E, Courneya KS, Langberg CW, Lilleby W, et al. Effects of strength training on body composition, physical functioning, and quality of life in prostate cancer patients during androgen deprivation therapy. *Acta Oncol.* 2015;54(10):1805-13.
12. Winters-Stone KM, Dobek JC, Bennett JA, Dieckmann NF, Maddalozzo GF, Ryan CW, et al. Resistance training reduces disability in prostate cancer survivors on androgen deprivation therapy: evidence from a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015;96(1):7-14.
13. Winters-Stone KM, Lyons KS, Dobek J, Dieckmann NF, Bennett JA, Nail L, Beer TM. Benefits of partnered strength training for prostate cancer survivors and spouses: results from a randomized controlled trial of the exercising together project. *J Cancer Surviv.* 2016;10(4):633-44.
14. Hagstrom AD, Marshall PW, Lonsdale C, Cheema BS, Fiatarone Singh MA, Green S. Resistance training improves fatigue and quality of life in previously sedentary breast cancer survivors: a randomised controlled trial. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2016;25(5):784-94.
15. Schmidt T, Weisser B, Dürkop J, Jonat W, Van Mackelenbergh M, Röcken C, et al. Comparing endurance and resistance training with standard care during chemotherapy for patients with primary breast cancer. *Anticancer Res.* 2015;35(10):5623-9.
16. Salhi B, Huysse W, Van Maele G, Surmont VF, Derom E, van Meerbeeck JP. The effect of radical treatment and rehabilitation on muscle mass and strength: A randomized trial in stages I–III lung cancer patients. *Lung Cancer.* 2014;84(1):56-61.
17. Dourado VZ. Exercício físico aplicado à reabilitação Pulmonar: princípios fisiológicos, prescrição e avaliação dos resultados. Rio de Janeiro: Revinter; 2011. p. 101-37.
18. Fleck SJ, Kraemer WJ. Fundamentos do treinamento de força muscular. Porto Alegre: Artmed; 2017. p. 1-14.

19. Desmond R, Jackson BE, Hunter G. Utilization of 2013 BRFSS Physical Activity Data for State Cancer Control Plan Objectives: Alabama data. *South Med J*. 2015;108(5):290-7.
20. Denlinger CS, Ligibel JA, Are M, Baker KS, Demark-Wahnefried W, Dizon D, et al. Survivorship: healthy lifestyles, Version 2.2014. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(9):1222-37.
21. Aaberg E. Conceitos e técnicas para treinamento resistido. São Paulo: Manole; 2002. p. 1-5.
22. Henke CC, Cabri J, Fricke L, Pankow W, Kandilakis G, Feyer PC, et al. Strength and endurance training in the treatment of lung cancer patients in stages IIIA/IIIB/IV. *Support Care Cancer*. 2014;22(1):95-101.
23. Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS, Pescatello SM, Ferrer RA, Johnson BT. Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(1):123-33.
24. Meneses-Echávez JF, González-Jiménez E, Correa-Bautista JE, Valle JSR, Ramírez-Vélez R. Efectividad del ejercicio físico en la fatiga de pacientes con cáncer durante el tratamiento activo: revisión sistemática y metaanálisis. *Cad Saúde Pública*. 2015;31(4):667-81.
25. Granger CL, McDonald CF, Berney S, Chao C, Denehy L. Exercise intervention to improve exercise capacity and health related quality of life for patients with Non-small cell lung cancer: a systematic review. *Lung Cancer*. 2011;72(2):139-53.
26. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(8):CD008465. doi: 10.1002/14651858.CD008465.pub2.
27. Dos Santos WDN, Gentil P, de Moraes RF, Ferreira JB Jr, Campos MH, de Lira CAB, et al. Chronic effects of resistance training in breast cancer survivors. *Biomed Res Int*. 2017;8367803. doi: 10.1155/2017/8367803.
28. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*

- version 5.1.0 [Internet]. Bethesda: The Cochrane Collaboration; 2011 [citado 27 Jun 2017]. Disponível em: <http://www.cochrane-handbook.org>.
29. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Nat Cancer Inst.* 1959;22(4):719-48.
30. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.1.0 [Internet]. Bethesda: The Cochrane Collaboration; 2011 [citado 27 Jun 2017]. Available from: <http://www.cochrane-handbook.org>.
31. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. GRADE working group. What is 'quality of evidence' and why is it important to clinicians? *BMJ.* 2008;336:995-8.
32. Buchan J, Janda M, Box R, Schmitz K, Hayes S. A Randomized Trial on the Effect of Exercise Mode on Breast Cancer-Related Lymphedema. *Med Sci Sports Exerc.* 2016;48(10):1866-74.
33. Schmidt ME, Wiskemann J, Armbrust P, Schneeweiss A, Ulrich CM, Steindorf K. Effects of resistance exercise on fatigue and quality of life in breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: a randomized controlled trial. *Int J Cancer.* 2015;137(2):471-80.
34. Steindorf K, Schmidt ME, Klassen O, Ulrich CM, Oelmann J, Habermann N, et al. Randomized, controlled trial of resistance training in breast cancer patients receiving adjuvant radiotherapy: results on cancer-related fatigue and quality of life. *Ann Oncol.* 2014;25(11):2237-43.
35. Christensen JF, Jones LW, Tolver A, Jørgensen LW, Andersen JL, Adamsen L, et al. Safety and efficacy of resistance training in germ cell cancer patients undergoing chemotherapy: a randomized controlled trial. *Br J Cancer.* 2014;111(1):8-16.
36. Courneya KS, Segal RJ, McKenzie DC, Dong H, Gelmon K, Friedenreich CM, et al. Effects of exercise during adjuvant chemotherapy on breast cancer outcomes. *Med Sci Sports Exerc.* 2014;46(9):1744-51.
37. Winters-Stone KM, Dobek J, Nail LM, Bennett JA, Leo MC, Torgrimson-Ojerio B, et al. Impact + resistance training improves bone health and body composition in prematurely

- menopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int.* 2013;24(5):1637-46.
38. Schmidt T, Weisser B, Jonat W, Baumann FT, Mundhenke C. Gentle strength training in rehabilitation of breast cancer patients compared to conventional therapy. *Anticancer Res.* 2012;32(8):3229-33.
39. Winters-Stone KM, Dobek J, Bennett JA, Nail LM, Leo MC, Schwartz A. The effect of resistance training on muscle strength and physical function in older, postmenopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *J Cancer Surviv.* 2012;6(2):189-99.
40. Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, Sigal RJ, Kenny GP, Prud'Homme DG. Randomized controlled trial of resistance or aerobic exercise in men receiving radiation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(3):344-51.
41. Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR, Gelmon K, Reid RD, Friedenreich CM. effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(28):4396-404.
42. Cormie P, Galvão DA, Spry N, Joseph D, Chee R, Taaffe DR, et al. Can supervised exercise prevent treatment toxicity in patients with prostate cancer initiating androgen-deprivation therapy: a randomised controlled trial. *BJU Int.* 2015;115(2):256-66.
43. Ghose A, Kundu R, Toumeh A, Hornbeck C, Mohamed I. A review of obesity, insulin resistance, and the role of exercise in breast cancer patients. *Nutrition and Cancer.* 2015;67(2):197-202.
44. 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(2):340-7.

Apêndices

APÊNDICES

APÊNDICE A – Estratégias para busca nas bases de dados eletrônicas

Pubmed/Medline

(Neoplasms or Neoplasia or Neoplasias or Neoplasm or Tumors or Tumor or Malignancy or Malignancies or Cancer or Cancers) and (Resistance Training or Training, Resistance or Strength Training or Training, Strength or Weight-Lifting Strengthening Program or Strengthening Program, Weight-Lifting or Strengthening Programs, Weight-Lifting or Weight Lifting Strengthening Program or Weight-Lifting Strengthening Programs or Weight-Lifting Exercise Program or Exercise Program, Weight-Lifting or Exercise Programs, Weight-Lifting or Weight Lifting Exercise Program or Weight-Lifting Exercise Programs or Weight-Bearing Strengthening Program or Strengthening Program, Weight-Bearing or Strengthening Programs, Weight-Bearing or Weight Bearing Strengthening Program or Weight-Bearing Strengthening Programs or Weight-Bearing Exercise Program or Exercise Program, Weight-Bearing or Exercise Programs, Weight-Bearing or Weight Bearing Exercise Program or Weight-Bearing Exercise Programs).

Web of Science

(Neoplasms or Neoplasia or Neoplasias or Neoplasm or Tumors or Tumor or Malignancy or Malignancies or Cancer or Cancers) and (Resistance Training or Training, Resistance or Strength Training or Training, Strength or Weight-Lifting Strengthening Program or Strengthening Program, Weight-Lifting or Strengthening Programs, Weight-Lifting or Weight Lifting Strengthening Program or Weight-Lifting Strengthening Programs or Weight-Lifting Exercise Program or Exercise Program, Weight-Lifting or Exercise Programs, Weight-Lifting or Weight Lifting Exercise Program or Weight-Lifting Exercise Programs or Weight-Bearing Strengthening Program or Strengthening Program, Weight-Bearing or Strengthening Programs, Weight-Bearing or Weight Bearing Strengthening Program or Weight-Bearing Strengthening Programs or Weight-Bearing Exercise Program or Exercise Program, Weight-Bearing or Exercise Programs, Weight-Bearing or Weight Bearing Exercise Program or Weight-Bearing Exercise Programs) and (Randomized Controlled Trial or Controlled Clinical Trial). Para a Central de registros da Cochrane foi utilizada a estratégia a seguir: (Neoplasms or Neoplasia or Neoplasias or Neoplasm or Tumors or Tumor or Malignancy or Malignancies or Cancer or Cancers) and (Resistance Training or Training, Resistance or Strength Training or Training, Strength or Weight-Lifting Strengthening Program or Strengthening Program,

Weight-Lifting or Strengthening Programs, Weight-Lifting or Weight Lifting Strengthening Program or Weight-Lifting Strengthening Programs or Weight-Lifting Exercise Program or Exercise Program, Weight-Lifting or Exercise Programs, Weight-Lifting or Weight Lifting Exercise Program or Weight-Lifting Exercise Programs or Weight-Bearing Strengthening Program or Strengthening Program, Weight-Bearing or Strengthening Programs, Weight-Bearing or Weight Bearing Strengthening Program or Weight-Bearing Strengthening Programs or Weight-Bearing Exercise Program or Exercise Program, Weight-Bearing or Exercise Programs, Weight-Bearing or Weight Bearing Exercise Program or Weight-Bearing Exercise Programs).

EMBASE

(Neoplasms or Neoplasia or Neoplasias or Neoplasm or Tumors or Tumor or Malignancy or Malignancies or Cancer or Cancers) and ((Resistance Training) or (Training, Resistance) or (Strength Training) or (Training, Strength) or (Weight-Lifting Strengthening Program) or (Strengthening Program, Weight-Lifting) or (Strengthening Programs, Weight-Lifting) or (Weight Lifting Strengthening Program) or (Weight-Lifting Strengthening Programs) or (Weight-Lifting Exercise Program) or (Exercise Program, Weight-Lifting) or (Exercise Programs, Weight-Lifting) or (Weight Lifting Exercise Program) or (Weight-Lifting Exercise Programs) or (Weight-Bearing Strengthening Program) or (Strengthening Program, Weight-Bearing) or (Strengthening Programs, Weight-Bearing) or (Weight Bearing Strengthening Program) or (Weight-Bearing Strengthening Programs) or (Weight-Bearing Exercise Program) or (Exercise Program, Weight-Bearing) or (Exercise Programs, Weight-Bearing) or (Weight Bearing Exercise Program) or (Weight-Bearing Exercise Programs)).

LILACS

(Neoplasms or Neoplasias or Câncer or Cancro or Tumor Maligno or Neoplasmas or Tumor or Tumores or Tumores Malignos or Neoplasia or neoplasia Maligna or Malignidade) and (Resistance Training or Entrenamiento de Resistencia or Treinamento de Resistência or Musculação or Programa de Fortalecimento por Levantamento de Peso or Programa de Musculação por Levantamento de Peso).

COCHRANE

(Neoplasms or Neoplasia or Neoplasias or Neoplasm or Tumors or Tumor or Malignancy or Malignancies or Cancer or Cancers) and (Resistance Training or Training,

Resistance or Strength Training or Training, Strength or Weight-Lifting Strengthening Program or Strengthening Program, Weight-Lifting or Strengthening Programs, Weight-Lifting or Weight Lifting Strengthening Program or Weight-Lifting Strengthening Programs or Weight-Lifting Exercise Program or Exercise Program, Weight-Lifting or Exercise Programs, Weight-Lifting or Weight Lifting Exercise Program or Weight-Lifting Exercise Programs or Weight-Bearing Strengthening Program or Strengthening Program, Weight-Bearing or Strengthening Programs, Weight-Bearing or Weight Bearing Strengthening Program or Weight-Bearing Strengthening Programs or Weight-Bearing Exercise Program or Exercise Program, Weight-Bearing or Exercise Programs, Weight-Bearing or Weight Bearing Exercise Program or Weight-Bearing Exercise Programs)

Para consultar a literatura cinzenta através da base de registro de estudos clínicos Clinical Trials, foi utilizada a seguinte estratégia:

(Neoplasms or Neoplasia or Neoplasias or Neoplasm or Tumors or Tumor or Malignancy or Malignancies or Cancer or Cancers) and (Resistance Training).

FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS

1. IDENTIFICAÇÃO DO ESTUDO

Id do estudo:

Título:

Avaliador:

Data de avaliação:

2. SELEÇÃO DOS ESTUDOS COM LEITURA DE TEXTO COMPLETO

Crerios	Sim	Nao
Quanto ao tipo de estudo		
Quanto aos participantes		
Quanto a intervenao e comparaes		
Quanto aos desfechos		

Não prosseguir se alguma resposta for não. Citar abaixo o motivo de exclusão

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

Viés	Julgamento	Justificativa
Geração da sequência de randomização	() Baixo risco () Alto risco () Risco incerto	
Sigilo de alocação	() Baixo risco () Alto risco () Risco incerto	
Mascaramento dos participantes e da equipe	() Baixo risco () Alto risco () Risco incerto	
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos	() Baixo risco () Alto risco () Risco incerto	
Dados faltantes	() Baixo risco () Alto risco () Risco incerto	
Relato seletivo	() Baixo risco () Alto risco () Risco incerto	
Outras fontes de viés	() Baixo risco () Alto risco () Risco incerto	

4. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Desenho do estudo

Unidade de análise

País(es) onde foi executado

Tempo de seguimento

Critérios de inclusão

Critérios de exclusão

Técnica de amostragem

Estudo foi aprovado por um comitê de ética?

Descrição da intervenção

Descrição do grupo controle

Mais grupos? Descrever

Desfechos considerados

Houve cálculo do tamanho da amostra?

Quais testes estatísticos foram utilizados?

Número de perdas e número de participantes

analisados

Notas e observações

5. EXTRAÇÃO DOS DADOS DOS DESFECHOS

(Obs: repetir a lista para cada comparação)

Comparação:

Desfechos contínuos

Desfecho	Intervenção			Controle			Observação
	Média	Desvio Padrão	N	Média	Desvio Padrão	N	
Desfecho 1							
Desfecho 2							
Desfecho 3							

Desfechos dicotômicos

Desfecho	Intervenção		Controle		Observação
	Número de eventos	Número de pacientes	Número de eventos	Número de pacientes	
Desfecho 4					
Desfecho 5					
Desfecho 6					

Anexos

ANEXOS

Anexo I – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu
Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Telefone: (14) 38801608/3880-1609
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br / kleber@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: smolina@fmb.unesp.br

Botucatu, 16 de março de 2017

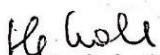
OF. 017/2017-CEP

Ilustríssima Senhora
Profa. Dra. Daniele Cristina Catâneo
Departamento de Cirurgia e Ortopedia da
Faculdade de Medicina de Botucatu.

Prezada Dra. Daniele,

Com referência a Pesquisa **"Exercícios resistidos em pacientes com câncer: revisão sistemática"**, a ser conduzido por **Caroline Limeira Rinaldi**, orientada por Vossa Senhoria, não necessitará de análise ética, haja vista tratar-se de estudo envolvendo Revisão Sistemática da Literatura.

Atenciosamente,


Profª Drª Silvana Andréa Molina Lima
Coordenadora do CEP.