

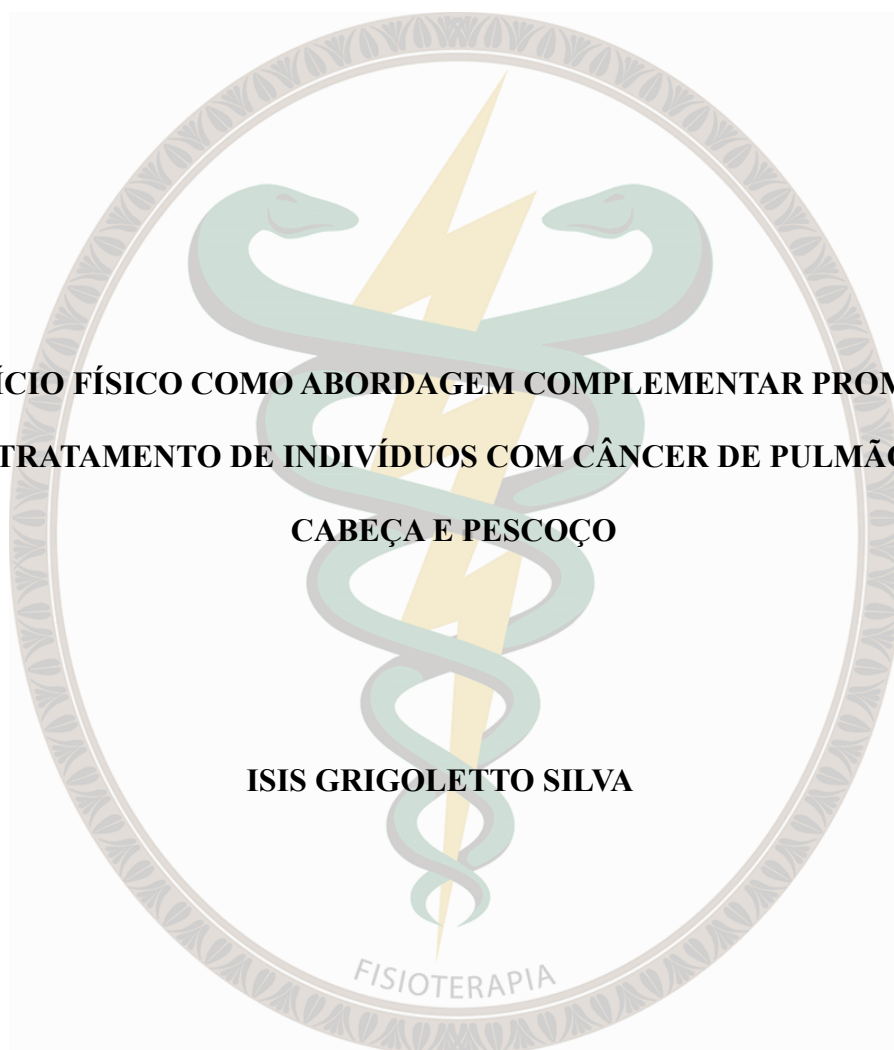
RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 27/11/2026.

TESE DE DOUTORADO

**EXERCÍCIO FÍSICO COMO ABORDAGEM COMPLEMENTAR PROMISSORA
NO TRATAMENTO DE INDIVÍDUOS COM CÂNCER DE PULMÃO OU
CABEÇA E PESCOÇO**

ISIS GRIGOLETTO SILVA



Presidente Prudente - SP

2025

ISIS GRIGOLETTO SILVA

**EXERCÍCIO FÍSICO COMO ABORDAGEM COMPLEMENTAR PROMISSORA NO
TRATAMENTO DE INDIVÍDUOS COM CÂNCER DE PULMÃO OU
CABEÇA E PESCOÇO**

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Ciências e Tecnologia – FCT/UNESP, campus de Presidente Prudente, para obtenção do título de Doutorado em Fisioterapia no Programa de Pós-graduação em Fisioterapia.

Orientadora: Professora Dr^a Ercy Mara Cipullo Ramos

Coorientador: Professor Dr. Vinicius Cavalheri

Presidente Prudente - SP

2025

S586e

Silva, Isis Grigoletto

Exercício físico como abordagem complementar promissora no tratamento de indivíduos com câncer de pulmão ou cabeça e pescoço / Isis Grigoletto Silva. -- Presidente Prudente, 2024

218 f.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente

Orientadora: Ercy Mara Cipullo Ramos

Coorientador: Vinicius Cavalheri

1. Fisioterapia. 2. Câncer. 3. Exercícios físicos. 4. Força muscular. 5. Taxa de sobrevida. I. Título.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE ISIS GRIGOLETTO SILVA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA, DA FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA - CÂMPUS DE PRESIDENTE PRUDENTE.

Aos 27 dias do mês de novembro do ano de 2024, às 08:00 horas, no(a) Anfiteatro VII (7) e por Videoconferência, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de ISIS GRIGOLETTO SILVA, intitulada **EXERCÍCIO FÍSICO COMO ABORDAGEM COMPLEMENTAR PROMISSORA NO TRATAMENTO DE INDIVÍDUOS COM CÂNCER DE PULMÃO OU CABEÇA E PESCOÇO**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. ERCY MARA CIPULLO RAMOS (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Departamento de Fisioterapia / Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente, Prof. Dr. LEANDRO CRUZ MANTOANI (Participação Presencial) do(a) Departamento de Fisioterapia / Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente - UNESP, Prof. Dra. JOANA PATRÍCIA DOS SANTOS CRUZ (Participação Virtual) do(a) Departamento de Ciências e Tecnologia da Saúde / Escola Superior de Saúde - Politécnico de Leiria, Prof. Dr. FÁBIO PITTA (Participação Virtual) do(a) Departamento Fisioterapia / Universidade Estadual de Londrina - UEL, Prof. Dr. RAFAEL BARRETO DE MESQUITA (Participação Virtual) do(a) Departamento de Fisioterapia / Universidade Federal do Ceará - UFC. Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: __APROVADA__. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. ERCY MARA CIPULLO RAMOS



À minha família, por seu apoio incondicional, por cada gesto de dedicação e esforço que tornaram possível esta realização. E aos voluntários, que mesmo enfrentando momentos desafiadores, escolheram contribuir generosamente para o avanço da ciência nesta área.

Agradecimientos

Acima de tudo agradeço a Deus pelo dom da ciência, que por meio do Espírito Santo de forma bondosa e generosa me permitiu aprendizados, compreensão de propósitos, verdades profundas e aprimoramento de habilidades por Ele concedidas me capacitando a pesquisa. Sem Ele esse momento não seria possível, a Ele tudo devo.

Agradeço a minha orientadora Professora Doutora Ercy Ramos, que a exatos 10 anos e sete meses de maneira extremamente generosa me acolheu em seu laboratório, me apresentou o mundo da pesquisa e ensino, e a partir de então possibilitou uma infinidade de realizações profissionais e sem dúvidas pessoais. Hoje sei que posso dizer que tenho não apenas uma orientadora, mas também uma amiga, na pesquisa e na vida. A ela os meus mais sinceros e singelos agradecimentos.

Estendo os agradecimentos ao meu coorientador Professor Doutor Vinicius Cavallheri que antes mesmo do meu doutorado me apresentou a atuação da fisioterapia no câncer e me fez crer e compreender que trabalhar com este diagnóstico apesar de ser desafiador seria gratificante. O apoio recebido durante o processo de desenvolvimento do projeto foi essencial para a concretização desta tese, A ele meus sinceros agradecimentos. E porque não dizer também de sua família, que me recebeu na Austrália com tamanho carinho que fez surgir uma verdadeira amizade. Fer, Elisa e Bella, elas também fizeram parte deste processo.

Agradeço a banca composta pela Professora Doutora Joana Cruz e pelos Professores Doutores Fábio Pitta, Leandro Mantoani e Rafael Mesquita, que de maneira gentil e pronta aceitaram compor a minha banca de Tese de Doutorado e que sem dúvidas contribuem de forma ímpar para com este processo.

Agradeço aos professores inseridos no Programa de Pós Graduação em Fisioterapia da FCT/UNESP pelo conhecimento transmitido, e a equipe da Seção de Pós-Graduação por todo auxílio, prontidão e competência.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (processos n° #2019/16004-1; #2022/04801-7), à coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de nível Superior (CAPES) (código de financiamento n° 001) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (processo n° 470742/2014-3), pelo apoio

financeiro destinado a esta pesquisa. O presente estudo foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (C A P E S) – Código de Financiamento 001. As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade do(s) autor(es) e não necessariamente refletem a visão da FAPESP

Agradeço a minha família por possibilitar o desenvolvimento do meu doutorado com dedicação integral durante todo o período. Não existem palavras suficientes que expressem toda a minha gratidão pelo apoio, orações, suporte e incentivo. À minha mãe Sandra, minha avó Lourdes, meu marido Luiz Eduardo e meu irmão Gabriel meu muito obrigada.

Em especial agradeço meu marido e minha mãe, que foram suporte durante este período até mesmo em momentos nos quais duvidei de que seria possível. Ao meu marido, por me acompanhar em momentos essenciais da minha carreira e me incentivar a sempre buscar o conhecimento e a excelência, meu muito obrigada.

Agradeço ao meu pai José, que apesar de não estar presente foi o primeiro grande incentivador deste processo. Nem mesmo a ausência física é capaz de anular sua participação nesta jornada de cinco anos aos quais se resumem meu doutorado. Ao meu pai, agradeço, pelos ensinamentos que me permitiram atingir este objetivo.

Aos meus colegas de laboratório a minha mais profunda gratidão, por todos os momentos de diversão, descontração, por todo apoio e suporte em momentos delicados. Não ousou citar nomes pois foram muitos os amigos neste período. Entretanto, deixo meu agradecimento especial aos amigos de vida Daniela Cortês, Fabiano de Lima, Guilherme Takao e Rebeca Nunes.

Agradeço a todos os alunos de iniciação científica, especialização, e mestrado pelo auxílio prestado durante o desenvolvimento deste estudo. Todo auxílio e suporte foram imprescindíveis para esta realização.

Por fim, aos voluntários desta pesquisa os meus mais sinceros agradecimentos, que mesmo em momento delicado e desafiador, optaram por contribuir para o avanço da ciência no câncer.

“Sabemos que Deus age em todas as coisas para o bem daqueles que o amam, dos que foram chamados de acordo com o seu propósito.”

Romanos 8:28

APRESENTAÇÃO

Esta tese contempla o material originado da pesquisa intitulada: “Efeitos de um treinamento físico domiciliar semi supervisionado no desempenho físico e em parâmetros biológicos e mentais de pacientes com câncer primário de pulmão ou cabeça e pescoço: um ensaio controlado randomizado” desenvolvido na Faculdade de Ciências e Tecnologia Júlio de Mesquita Filho, FCT/UNESP, campus de Presidente Prudente, no Hospital Regional do Câncer de Presidente Prudente (HRCPP) e na Clínica Oncocare com financiamento da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

Em consonância com as regras do Programa de Pós-graduação em Fisioterapia o presente material é apresentado de acordo com as seguintes sessões:

Contextualização do tema: Introdução e objetivos do tópico pesquisado;

Fundamentação teórica: Revisão bibliográfica do tópico pesquisado;

Objetivos da tese;

Artigo científico 1: “Effects of semisupervised exercise training on health outcomes in people with lung or head and neck cancer: protocol for a randomized controlled trial.” Publicado no periódico internacional: *JMIR Research Protocol* (fator de impacto: 1.7): **Grigoletto I**, Cavalheri V, Gobbo LA, Pozo K, Maia Filho ER, Ribeiro DG, Ielo N, De Lima FF, Ramos EMC. Effects of semisupervised exercise training on health outcomes in people with lung or head and neck cancer: protocol for a randomized controlled trial. *JMIR Res Protoc.* 2023;12:e43547. DOI: 10.2196/43547;

Artigo Científico 2: “Home-based exercise training as complementary treatment for people with lung, head or neck cancer during usual care: a randomized controlled trial. A ser submetido ao periódico internacional: *Thorax* (fator de impacto: 9): **Grigoletto I**, Cavalheri V,

Borges P, Pedroso M, Gobbo LA, Fioroto B, Cavalcante AM, Pozo K, Hashimoto FN, Ribeiro DG, Ielo N, de Lima FF, Ramos EMC;

Artigo Científico 3: “Hospitalization and survival in lung or head and neck cancer following home-based exercise training: exploratory analysis of an RCT.” A ser submetido ao periódico internacional: *Thorax* (fator de impacto: 9): **Grigoletto I**, Cavalheri V, Duarte I, Serafim T, Martins SHCS, Boas LV, Regio LM, Paschoal L, Souza K, Ramos EMC;

Conclusões finais da tese: Conclusões obtidas da pesquisa desenvolvida;

Atividades desenvolvidas durante o período de doutorado;

Normas do jornal ao qual os artigos 2 e 3 serão submetidos.

RESUMO

Introdução: Os tratamentos oncológicos usuais não cirúrgicos - TOU (quimioterapia e/ou radioterapia), empregados no câncer apesar de objetivarem a cura dos indivíduos, podem gerar efeitos colaterais/adversos. Tais efeitos englobam impactos físicos, biológicos e mentais, como alteração da capacidade funcional de exercício, força muscular, composição corporal, ansiedade, depressão e qualidade de vida (QV). Neste contexto, o exercício físico tem sido apontado como tratamento complementar a ser realizado durante o TOU, objetivando evitar ou minimizar os efeitos colaterais experienciados. Desta forma, estudos que investiguem os benefícios de programas de treinamento físico nesta população são de suma importância.

Objetivos: Esta tese tem como objetivo geral: i) desenvolver um programa de treinamento físico domiciliar (PTFD) para indivíduos com diagnóstico de câncer primário de pulmão ou cabeça e pescoço; e como objetivos específicos: i) investigar os efeitos de um PTFD em parâmetros físicos, biológicos e mentais de indivíduos com câncer primário de pulmão ou cabeça e pescoço; ii) avaliar possíveis alterações na dose de tratamento médico inicialmente prescrita; iii) avaliar as taxas de hospitalização em três, seis e nove meses de follow-up e sobrevida em 12 meses de follow-up pós PTFD. **Métodos:** De maneira geral, a fim de atender tais objetivos foi desenvolvido um ensaio controlado randomizado (ECR) com indivíduos diagnosticados com câncer de pulmão ou cabeça e pescoço os quais foram submetidos a um PTFD concomitante ao TOU. Tal ECR resultou na produção de três artigos científicos.

Resultados: Como principais achados desta tese temos: i) o ECR demonstrou que a realização do PTFD concomitante ao TOU é considerado seguro e viável em indivíduos com câncer primário de pulmão ou cabeça e pescoço; ii) o PTFD associado ao TOU não demonstrou superioridade ao TOU isolado em parâmetros físicos, biológicos e mentais; iii) indivíduos submetidos ao PTFD durante o TOU apresentaram semelhante taxa de conclusão ao TOU quando comparados aos que realizaram o TOU isolado; iv) a hospitalização e sobrevida de indivíduos que realizaram PTFD concomitante ao TOU não se diferenciou dos que realizaram

apenas o TOU; v) não hospitalização em três meses de follow-up após a finalização do TOU está associada a redução do risco de mortalidade em 12 meses de follow-up após a finalização do TOU de indivíduos com câncer primário de pulmão ou cabeça e pescoço, independente de variáveis tais como, estágio do tumor, idade, gênero, índice de massa corporal (IMC) e escore do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status.

Palavras-chave: Neoplasias pulmonares; Neoplasias de cabeça e pescoço; Tratamento farmacológico; Radioterapia; Exercício físico; Hospitalização; Sobrevida.

ABSTRACT

Background: Although cancer usual care treatment – UCT (chemotherapy and/or radiotherapy) aims to cure the disease, individuals diagnosed with cancer may experience many side/adverse effects. These effects include physical, biological, and mental impairments on functional exercise capacity, muscle strength, body composition, anxiety, depression and quality of life. In this context, exercise training could be a complementary treatment during UCT aiming to avoid or minimize these adverse effects. Therefore, studies exploring the benefits of exercise training programs for this population are essential. **Objectives:** The general aim of this thesis is: i) to develop a home-based exercise training program (HBETP) for individuals diagnosed with primary or lung and head cancer; the specific aims are: i) to investigate the effects of a HBETP on physical, biological, and mental parameters in individuals with primary lung or head and neck cancer; ii) to assess any changes in the initially prescribed medical treatment dose; iii) to evaluate hospitalization rates at three, six, and nine months of follow-up and survival rates at 12 months of follow-up after HBETP. **Methods:** To achieve these aims, a randomized controlled trial (RCT) was conducted with individuals diagnosed with lung or head and neck cancer, who underwent a HBETP while undertaking UCT. This RCT resulted in three scientific papers. **Results:** The main findings of this thesis are: i) the RCT demonstrated that the proposed HBETP is safe and viable for individuals with primary lung or head and neck cancer; ii) the HBETP during UCT did not demonstrate superiority over UCT alone regarding physical, biological, and mental parameters; iii) those submitted to the HBETP while undergoing UCT had similar cancer treatment completion rate compared to those submitted to UCT alone; iv) hospitalization and survival was similar between those submitted to the HBETP combined with UCT and those who performed UCT alone; v) non-hospitalization at 3-months of follow-up after UCT completion is associated with a reduction on 12-month mortality of people with primary lung or head and neck cancer, regardless variables such as cancer stage, age, gender,

body mass index (BMI) and the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status score.

Keywords: Lung neoplasms; Head and Neck neoplasms; Drug therapy; Radiotherapy; Exercise; Hospitalization; Survival.

LISTA DE FIGURAS

Fundamentação teórica

Figura 1. Ilustração dos tratos respiratórios superior e inferior	46
Figura 2. Ilustração dos pulmões.....	46
Figura 3. Anatomia dos locais de desenvolvimento dos cânceres de cabeça e pescoço.....	50

Artigo científico I

Figure 1. Experimental design of the study.....	91
---	----

Artigo científico II

Figure 1. Flow chart of the study	122
Figure 2. Adherence to the HBETP of each participant.....	126
Figure 3. Usual care treatment completion rate.....	133

Artigo científico III

Figure 1. Flow chart of the study	160
Figure 2. Hospitalization of the TG and CG at 3, 6, and 9-months.....	162
Figure 3. Reasons for hospitalization at 3, 6 and 9-months of follow-up	163
Figure 4. Kaplan-Meier plots of the cumulative survival with the long-rank test (p values) of the TG and CG	164

LISTA DE TABELAS

Fundamentação teórica

Tabela 1. Classificação TNM para o câncer de pulmão de acordo com a <i>International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)</i> - Oitava edição.....	47
Tabela 2. Classificação do tumor e dos linfonodos envolvidos no câncer de cabeça e pescoço - cavidade oral, de acordo com <i>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</i> – oitava edição.....	54
Tabela 3. Classificação do tumor e dos linfonodos envolvidos no câncer de cabeça e pescoço - cavidade nasal e seios paranasais, de acordo com <i>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</i> - oitava.....	54
Tabela 4. Classificação dos linfonodos regionais no câncer de cabeça e pescoço - cavidade oral, cavidade nasal e seios paranasais, de acordo com <i>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</i> - oitava.....	55
Tabela 5. Classificação do tumor no câncer de cabeça e pescoço – orofaringe, de acordo com <i>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</i> - oitava edição.....	55
Tabela 6. Classificação do tumor no câncer de cabeça e pescoço – hipofaringe, de acordo com <i>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</i> - oitava edição.....	56
Tabela 7. Classificação do tumor no câncer de cabeça e pescoço – laringe, de acordo com <i>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</i> - oitava edição.....	56
Tabela 8. Classificação dos linfonodos regionais no câncer de cabeça e pescoço - orofaringe, hipofaringe e laringe, de acordo com <i>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</i> - oitava edição.....	57
Tabela 9. Classificação do tumor e linfonodos regionais no câncer de cabeça e pescoço – nasofaringe, de acordo com <i>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</i> - oitava edição.....	57
Tabela 10. Classificação das metástases nos cânceres de cabeça e pescoço, de acordo com <i>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</i> - oitava edição.....	58
Tabela 11. Classificação do tumor e linfonodos regionais no câncer de cabeça e pescoço - glândulas salivares e tireoide, de acordo com <i>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</i> - oitava edição.....	58

Artigo científico I

Table 1. Overview of the information collected at baseline, during the intervention, at the end of the study, and at the follow-up.....	92
---	----

Artigo científico II

Table 1. Participants characteristics.....	123
Table 2. Comparison of peripheral muscle strength and functional exercise capacity at pre- and post-intervention.....	128
Table 3. Comparison of PA and mental variables at pre- and post-intervention.....	129
Table 4. Comparison of body composition variables at pre- and post-intervention.....	131
Table S1. Comparisons between physical, physical activity, mental and body composition outcomes according to the adherence rate.	146

Artigo científico III

Table 1. Participants characteristics according to the RCT group.....	161
Table 2. Participants characteristics according to the mortality status.....	165
Table 3. Univariate Cox proportional hazard regression.....	168

LISTA DE QUADROS

Fundamentação teórica

Quadro 1. Estadiamento do câncer de pulmão de acordo com a <i>International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)</i> – oitava edição.....	48
Quadro 2. Localização dos tumores de cabeça e pescoço.....	49
Quadro 3. Estadiamento dos cânceres de pescoço - cavidade oral, cavidade nasal, seios paranasais, orofaringe, hipofaringe e laringe.....	59
Quadro 4. Estadiamento dos cânceres de pescoço - nasofaringe.....	59

LISTA DE ABREVIACÕES

TOU – Tratamentos oncológicos usuais.....	38
QV – Qualidade de vida.....	38
OMS – Organização Mundial da Saúde.....	42
GCO – Global Cancer Observatory.....	42
<i>NSCLC – Non-Small Cell Lung cancer.....</i>	<i>44</i>
<i>SCLC – Small Cell Lung cancer.....</i>	<i>44</i>
DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.....	44
<i>IASLC – International Association for the Study of Lung Cancer.....</i>	<i>46</i>
TNM – Tumor, nódulo, metástase.....	47
<i>PET - CT – Position Emission Tomography – Computed Tomography.....</i>	<i>47</i>
<i>AJCC – American Joint Committee on Cancer (AJCC).....</i>	<i>54</i>
IAM – Infarto agudo do miocárdio (IAM)	58
IMC – Índice de massa corporal (IMC)	64
INCA – Instituto Nacional do Câncer.....	65
<i>ASCO – American Society of Clinical Oncology.....</i>	<i>65</i>
<i>ACS – American Cancer Society (ACS).....</i>	<i>65</i>
<i>ACSM – American College of Sports Medicine.....</i>	<i>66</i>
<i>FITT – Frequência, intensidade, tempo e tipo.....</i>	<i>66</i>
RM – Repetição máxima.....	66
ECR – Ensaio Clínicos Randomizados.....	69
TG – Training group.....	85
CG – Control group.....	85
ReBEC – Brazilian Clinical Trials Registry.....	86
IRRID – International Registered Report Identifier.....	86
ENDT – Ear, nose throat.....	86
RCT – Randomized Clinical Trial.....	86

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group.....	86
QoL – Quality of life.....	86
HRQoL – Health related quality of life.....	87
SPIRIT– Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials.....	88
HRCPP – Regional Cancer Hospital of Presidente Prudente.....	88
ID – Identifier.....	89
6MWT– 6-minute walk test.....	90
TUG – Timed up and go test.....	90
1STS – 1-minute sit-to-stand test.....	90
IPAQ – International Physical Activity Questionnaire.....	90
HADS – Hospital for Anxiety and Depression Scale.....	90
EORTC QLQ-C30 – European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire.....	90
MSAS-BR – Memorial Symptom Assessment Scale (Portuguese version)	90
°C – Celsius degree.....	94
g/dL – grams per deciliter.....	94
km – kilometers.....	95
EORTC QLQ-C30/LC13 – European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire specific module for lung cancer.....	95
SD – Standard deviation.....	98
IQR – Interquartile range.....	98
CI – Confidence Interval.....	99
FAPESP – São Paulo Research Foundation	101
UCT – Usual care treatment.....	112
HBETP – Home-based exercise training program.....	112
COPD – Chronic Obstructive Pulmonary Disease.....	114
PAL – Physical Activity Level.....	115

N – Newtons.....	119
VAS – Visual Analogue Scale.....	120
SPSS – Statistical Package for Social Sciences.....	120
% – percentage.....	123
yr – years.....	123
BMI – Body mass index.....	123
kg/m ² – kilograms per square meter.....	123
m – metres.....	124
% pred – percentage predicted.....	124
s – seconds.....	124
rep – repetitions.....	124
METs – Metabolic equivalent task.....	125
min/wk – minutes per week.....	125
pts – points.....	129
kg – kilograms.....	131
kcal – kilocalories.....	121
cm ² – centimeters per square.....	131
L – liters.....	131
MD – mean difference.....	132
FIT – Frequency, intensity, time and type of exercise.....	134
UNESP – São Paulo State University.....	138
HR – Hazard ratio.....	151
MVPA – Moderate to vigorous physical activity.....	159

SUMÁRIO

OBJETIVOS DA TESE	35
CONTEXTUALIZAÇÃO DO TEMA	38
FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	41
Artigo científico 1	84
Artigo científico 2	111
Artigo científico 3	149
CONCLUSÕES FINAIS DA TESE.....	179
ATIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O PERÍODO DE DOUTORADO	182
NORMAS DO JORNAL AO QUAL OS ARTIGOS 2 E 3 SERÃO SUBMETIDOS	209

OBJETIVOS DA TESE

Objetivo geral

- Esta tese de doutorado tem por objetivo conduzir um ensaio controlado randomizado desenvolvendo um programa de treinamento físico domiciliar (PTFD) para indivíduos com diagnóstico de câncer de primário de pulmão ou cabeça e pescoço.

Objetivos específicos

- Investigar os efeitos de um PTFD em parâmetros físicos, biológicos e mentais de indivíduos com diagnóstico de câncer de primário de pulmão ou cabeça e pescoço;
- Avaliar possíveis alterações na dose de tratamento médico inicialmente prescrita;
- Avaliar as taxas de hospitalização em três, seis e nove meses de follow-up e sobrevida em 12 meses de follow-up pós finalização do PTFD.

Como resultado dos objetivos foram desenvolvidos três artigos científicos:

Artigo científico 1:

Apresenta o protocolo de um ECR que teve por objetivo investigar o efeito protetor de um PTFD em parâmetros físicos, biológicos e mentais de indivíduos com câncer primário de pulmão ou cabeça e pescoço. Além de reportar quaisquer alterações na dose de tratamento médico inicialmente prescrita, taxa de hospitalizações em três, seis e nove meses de follow-up e sobrevida em 12 meses de follow-up.

Artigo científico 2:

Apresenta os resultados do ECR no qual os objetivos foram apresentados no item anterior.

Artigo científico 3:

Apresenta os resultados de análise exploratória do ECR, que consistiu na realização de análises secundárias acerca da hospitalização dos indivíduos incluídos no ensaio controlado, bem como comparar indivíduos sobreviventes e que foram a óbito em relação a parâmetros físicos e biológicos, além de verificar possíveis associações entre tais variáveis e 12 meses de sobrevida.

CONTEXTUALIZAÇÃO DO TEMA

O câncer é um conjunto de doenças que promove crescimento anormal e desordenado de células de determinado órgão, podendo se estender para outros órgãos e tecidos do corpo humano^{1,2}. No ano de 2022 foram registrados cerca de 20 milhões de novos diagnósticos de câncer a nível mundial, resultando em pouco mais de nove milhões e meio de óbitos³, sendo os cânceres de pulmão, mama e próstata os mais comuns². Além disso, estimativas apontam para o aumento de aproximadamente 70% no número de novos casos no Brasil até o ano de 2045⁴.

O tabagismo é considerado fator de risco para o desenvolvimento de diversos tipos de câncer, com destaque aos cânceres de pulmão⁵ e aos de cabeça e pescoço^{6,7}. A proximidade entre estas duas malignidades estão além deste fator de risco compartilhado, englobando também a predisposição dos indivíduos com câncer de cabeça e pescoço ao desenvolvimento de complicações pulmonares⁸. Dessa forma, indivíduos acometidos por estes cânceres apresentam semelhanças quanto a medidas preventivas e intervenções de manutenção da saúde.

Os tratamentos oncológicos usuais (TOU) buscam a cura e podem variar de procedimentos cirúrgicos a quimioterapia e/ou radioterapia⁹, no entanto, efeitos colaterais/adversos são experienciados, tais como redução da capacidade funcional de exercício¹⁰, força muscular^{11, 12}, e presença de sintomas de ansiedade e depressão, com repercussões negativas na qualidade de vida (QV)^{13, 14}.

Diante disto, estratégias que englobem abordagens e intervenções durante o período do TOU devem ser consideradas a fim de minimizar tais efeitos¹². Neste contexto, o exercício físico tem sido apontado como estratégia promissora a ser utilizada como tratamento complementar ao TOU¹⁵⁻¹⁸.

O exercício físico domiciliar pode ser destinado aos indivíduos que apresentam dificuldade de comparecimento aos centros de treinamento, buscando, portanto, maior inserção desta população aos treinamentos. Estas limitações estão relacionadas com tempo restrito¹⁸, distância dos centros, problemas com transporte, além de questões relacionadas a imunossupressão decorrente do TOU que interfere no deslocamento¹⁹⁻²¹.

Evidências recentes demonstram os benefícios do exercício físico domiciliar em indivíduos com câncer como, melhorias na capacidade funcional de exercício²², força muscular²³, sintomas de ansiedade e depressão^{16, 18} e QV^{16, 18}. Outros aspectos positivos relacionados a este tipo de treinamento são o baixo custo, facilidade de acesso, segurança e viabilidade²².

Atualmente, existe um número limitado de estudos que investiguem os efeitos do treinamento físico em pessoas diagnosticadas com câncer de pulmão, ou cabeça e pescoço, sendo a diversidade de estágios dos tumores e de TOU considerados aspectos que dificultam a condução de estudos e a generalização dos achados^{16, 18}. Dessa forma, estudos que busquem investigar de forma mais profunda os benefícios do treinamento físico durante o tratamento oncológico nestas populações são de suma importância.

Diante do exposto, considerando a evidente presença de efeitos colaterais / adversos em indivíduos diagnosticados com o câncer de pulmão ou de cabeça e pescoço decorrentes do tratamento oncológico, além dos possíveis benefícios que o exercício físico pode promover na minimização de tais efeitos, reforça a necessidade desenvolvimento de estudos que busquem investigar os efeitos do treinamento físico nesta população com o intuito de aprofundar e abranger os conhecimentos nesta área para o fortalecimento de evidências sobre os benefícios do exercício físico durante o TOU. E permitindo posteriormente, maior alcance deste tipo de intervenção por parte dos atingidos por esta doença.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1. Definição e formação do câncer

O câncer é definido como um conjunto de doenças resultantes de alterações genéticas que geram crescimento celular anormal e desordenado em diversos órgãos e tecidos do corpo humano, podendo também ser denominado tumor ou neoplasia. Tais alterações celulares originam um tumor primário, e caso estas células migrem para outro órgão ou tecido dá-se origem a um novo tumor, denominado metástase^{1,2}.

As diversas alterações celulares que produzem um tumor são denominadas “*hallmarks* do câncer”, estas alterações são efeitos mecanísticos e fenotípicos observados nos tumores e no sistema dos indivíduos, são elas: i) indução e acesso a vasculatura; ii) instabilidade e mutação do genoma; iii) resistência a morte celular; vi) desregulação do metabolismo celular; v) sustentação da sinalização proliferativa; vi) impedimento da atuação dos supressores de crescimento; vii) impedimento da destruição imune; viii) imortalidade replicativa; ix) inflamação promotora de tumor; e x) ativação de invasão e metástases²⁴.

No geral, o tumor se desenvolve a partir de mutações provenientes de erros espontâneos na replicação do DNA, do envelhecimento das células ou da exposição à agentes mutagênicos ambientais, que no entanto, pode não resultar no desenvolvimento de um tumor caso a exposição a estes fatores não seja prolongada²⁴.

Atualmente, o câncer tem sido estudado como uma doença de caráter sistêmico, entretanto, apesar dos avanços em pesquisas ter permitido maior conhecimento sobre o processo de formação dos tumores, ainda existem consideráveis lacunas a serem preenchidas para melhor compreensão desta doença de forma sistêmica²⁴.

Além disso, o processo de formação do tumor depende de fatores endógenos, como, idade avançada, obesidade, má alimentação, processo inflamatório, estresse, privação de sono e supressão imunológica, e de fatores exógenos, tais como, poluição do ar ambiente, consumo de água contaminada, uso de pesticidas, tabagismo, processos infecciosos bacterianos ou virais, microplásticos, uso de glifosato, exposição médica ou ocupacional a substâncias tóxicas e exposição à radiação. Estes fatores podem estimular os “*hallmarks* do câncer”, levando a mutações genéticas, alteração de metabolismo celular, instabilidade cromossômica, e inflamação que culminam no desenvolvimento do tumor²⁴.

2. Epidemiologia e estimativas do câncer

Estimativas apontam que aproximadamente 40% da população mundial irá desenvolver ao menos um tipo de câncer durante a vida²⁴, ainda segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), os cânceres de pulmão, próstata, colorretal, estômago e de fígado são os tipos mais comuns no gênero masculino, enquanto os cânceres de mama, colorretal, pulmão, cervical e de tireoide são os mais frequentes no gênero feminino².

Dados provenientes do Global Cancer Observatory (GCO), plataforma online com estatísticas sobre câncer desenvolvida pela OMS, indicam que no ano de 2022 houve aproximadamente 20 milhões de casos de câncer em todo o mundo, seguidos de pouco mais de nove milhões e meio de óbitos, com destaque ao câncer de pulmão sendo este o mais incidente e letal³. Ainda, estimativas apontam que no ano de 2045 mais de 32 milhões de pessoas serão diagnosticadas com algum tipo de neoplasia e aproximadamente 17 milhões irão a óbito²⁵.

Especificamente no Brasil, estimativas apontam que no ano de 2022 houve mais de 620 mil casos de câncer e aproximadamente 300 mil óbitos. Além disso, estatísticas apontam para o aumento de mais de um milhão de casos e mais de 220 mil óbitos até o

ano de 2045, indicando assim aumento de 69% no número de indivíduos acometidos por esta doença⁴.

3. Custos com o tratamento do câncer

Os elevados custos despendidos no tratamento do câncer atingem não somente os sistemas de saúde pública e privado, mas também os custos pessoais no manejo da doença. Além dos efeitos negativos relacionados a questões físicas e mentais, os indivíduos vivenciam ainda impactos econômicos relacionados ao diagnóstico e tratamento²⁶ que podem gerar impactos emocionais^{27, 28} e influenciar na mortalidade²⁹.

Dados apontam que no ano de 2017 foram gastos em nível mundial cerca de 133 bilhões de dólares apenas com medicamentos cancerígenos, representando até oito vezes os custos que são destinados a saúde não relacionados ao câncer³⁰. Neste contexto, estimativas apontam que os custos com o manejo da doença incluindo todas as abordagens no tratamento, além dos medicamentos, chegue à 246 bilhões de dólares no Estados Unidos no ano de 2030³¹.

Associados aos custos de saúde públicos e privados, os impactos econômicos pessoais podem também interferir de forma negativa na condução do tratamento oncológico (quimioterapia e/ou radioterapia), com a diminuição da assiduidade ao tratamento ou até mesmo a sua descontinuidade³². Ainda, a preocupação financeira decorrente do diagnóstico e tratamento repercutem na QV, com impactos físicos, mentais e funcionais, sendo mais acentuada em indivíduos que já experienciavam preocupação financeira pré-diagnóstico³³.

4. Definição e epidemiologia do câncer de pulmão

O câncer de pulmão é uma doença que pode acometer um ou mais lobos pulmonares podendo ser i) câncer de células não pequenas, do inglês *Non-Small Cell*

Lung cancer (NSCLC) ou ii) câncer de células pequenas, em inglês *Small Cell Lung cancer (SCLC)*³⁴.

Os cânceres são diferenciados através da análise das células cancerígenas com a utilização de microscopia óptica. O câncer de células não pequenas pode ser constituído por células epiteliais (exceto as epiteliais de células pequenas) e pode ser classificado histologicamente como: i) carcinoma de células escamosas; ii) carcinoma de grandes células; iii) adenocarcinoma; ou outros tipos menos frequentes³⁴.

O câncer de células não pequenas é o tipo de câncer de pulmão com maior número de diagnósticos, ainda, o tratamento empregado nessa neoplasia tende a melhores resultados e melhor prognóstico do que o de células pequenas. Nestes casos, o diagnóstico é definido de forma mais rápida devido a apresentação menos tardia dos sintomas da doença³⁴.

Alguns dos fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de pulmão são tabagismo⁵, exposição a substâncias tóxicas como arsênico e níquel³⁵, exposição à radiação³⁶, ar poluído³⁷ e histórico familiar³⁸.

É considerada uma doença relacionado ao tabaco, na qual o tabagismo é responsável por aproximadamente 85% dos casos de câncer de pulmão³⁹, e 50% apresentando diagnóstico associado de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)⁴⁰. Este câncer é considerado o tipo mais letal e com diagnóstico tardio³⁹ devido a manifestação tardia de sinais e sintomas, tais como, dispneia, tosse, hemoptise e dores no peito. Devido a tais aspectos, a sobrevida relativa em cinco anos no câncer de pulmão na última década foi de 25%⁴¹, indicando alta taxa de mortalidade e baixa sobrevida nesta população.

No ano de 2022, o câncer de pulmão atingiu mais de 2,4 milhões de casos globalmente, com pouco mais de 1,8 milhões de óbitos decorrentes dessa neoplasia. No Brasil os números também elevados representaram mais de 44 mil novos, ocupando a terceira posição no ranking de cânceres mais frequentes no país, no entanto, o mais letal com aproximadamente 40 mil óbitos neste mesmo ano³.

Ao analisar as estimativas de novos diagnósticos de câncer de pulmão em nível mundial, dados apontam para o aumento de mais de 71% no número de casos até o ano de 2045, representando mais de 4,2 milhões de novos diagnósticos. No que diz respeito a mortalidade, estima-se um aumento de 78% no número de óbitos, ou seja, mais de 3,2 milhões de mortes⁴.

5. Anatomia das regiões de desenvolvimento do câncer de pulmão

De forma geral, os cânceres de pulmão podem se desenvolver em um ou mais lobos pulmonares, especificamente desde os brônquios centrais até os alvéolos terminais^{42, 43}. No que diz respeito a anatomia, o sistema respiratório é composto pelos tratos respiratórios superior e inferior, sendo o primeiro constituído pela cavidade nasal e parte da faringe, e o segundo pela laringe, traqueia e pulmões⁴⁴ (Figura 1).

Além disso, os pulmões são divididos em lobos, o pulmão direito é composto por três lobos e o esquerdo por dois, sendo sua parte interna revestida pela pleura visceral e externa pela pleura parietal (Figura 2), ainda, entre as pleuras há um líquido, denominado líquido pleural que possibilita a movimentação dos pulmões durante o processo respiratório⁴⁴.

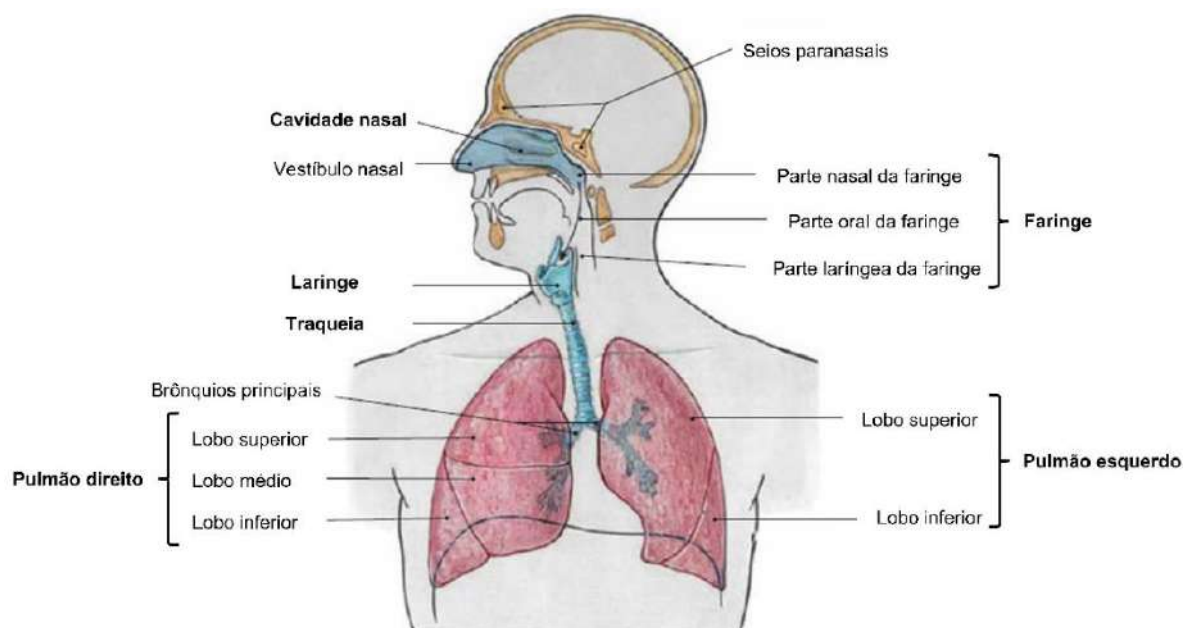


Figura 1. Ilustração dos tratos respiratórios superior e inferior⁴⁵.

(figura adaptada devida tradução para a língua portuguesa).

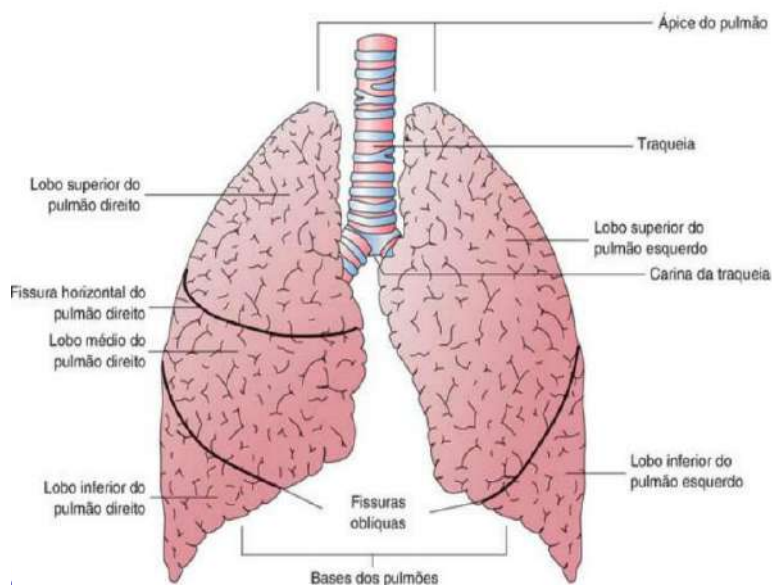


Figura 2. Ilustração dos pulmões⁴⁴.

6. Classificação e estadiamento do câncer de pulmão

A classificação clínica do câncer de pulmão determinada pela *International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)* considera i) a extensão do tumor primário, representada pela letra T; ii) o envolvimento de linfonodos, letra N; e iii) o

número e localização das metástases, letra M, que resulta na classificação final TNM, a qual determina o estadiamento do câncer em inicial ou avançado. A forma de classificação TNM é apresentada na Tabela 1.

A classificação TNM seguida da determinação do estadiamento da doença é realizada por meio do exame médico PET-CT, do inglês, *Position Emission Tomography* – *Computed Tomography*, exame este de alto-custo que permite melhor entendimento sobre o tamanho do tumor, envolvimento de linfonodos e presença de metástases distantes.

O câncer de pulmão é definido como inicial quando com estadiamento I, II, IIIA e IIIB, e avançado quando com estadiamento IIIC, IVA e IVB. A definição dos possíveis estágios da doença pode ser observado no Quadro 1.

Tabela 1. Classificação TNM para o câncer de pulmão de acordo com a *International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)*⁴⁶ – Oitava edição.

T (tumor primário)	
T0	Sem presença de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ (adenocarcinoma ou escamoso)
T1	Tumor ≤3 cm
T1a (mi)	Adenocarcinoma minimamente invasivo
T1a	Tumor de disseminação superficial nas vias aéreas centrais*
T1a	Tumor ≤1 cm
T1b	Tumor >1 no entanto ≤2 cm
T1c	Tumor >2 no entanto ≤3 cm
T2	Tumor >3 no entanto ≤5 cm ou tumor envolvendo: pleura visceral↓, brônquio principal (não carina), atelectasias ao hilo↓
T2a	Tumor >3 no entanto ≤4 cm
T2b	Tumor >4 no entanto ≤5 cm
T3	Tumor >5 no entanto ≤7 cm ou invadindo parede torácica, pericárdio, nervo frênico, ou nódulos tumorais separados no mesmo lobo
T4	Tumor >7 cm ou tumor invadindo: mediastino, diafragma, coração, grandes vasos, nervo laríngeo recorrente, carina, traqueia, esôfago, coluna vertebral, ou nódulo (s) tumoral (is) em um lobo ipsilateral diferente
N (Linfonodos regionais)	
N0	Sem metástase em nódulos regionais
N1	Metástase em nódulos pulmonares ou hilares ipsilaterais
N2	Metástase em nódulos mediastinais ou subcarinais
N3	Metástase em linfonodo mediastinal contralateral, hilar ou supraclavicular
M (metástase distante)	
M0	Sem metástase distante
M1a	Derrame pleural ou pericárdico maligno§, ou nódulo pleural ou pericárdico, ou nódulos tumorais separados no lobo contralateral
M1b	Metástase extratorácica única
M1c	Múltiplas metástases extratorácicas (1 ou >1 órgão)

*Tumor de disseminação superficial de qualquer tamanho, mas confinado à parede traqueal ou brônquica. ↓Atelectasia ou pneumonite obstrutiva estendendo-se ao hilo; tais tumores são classificados como T2a se >3 e ≤4 cm, T2b se >4 e ≤5 cm. §Excluem-se derrames

pleurais que sejam citologicamente negativos, não sanguinolento, transudativos e clinicamente considerados como não decorrentes de câncer.

Quadro 1. Estadiamento do câncer de pulmão de acordo com a *International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)* - oitava edição)⁴⁶.

Agrupamento por estágios (câncer de pulmão)					
Categoria T/M	Subcategoria	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

A fim de exemplificação, trazemos: um indivíduo com tumor medindo 3,5 centímetros, com envolvimento de linfonodos hilares ipsilaterais e sem metástases distantes apresenta a classificação T2N1M0 e o estadiamento IIB, ou seja, câncer em estágio inicial.

7. Definição e epidemiologia do câncer de cabeça e pescoço

Os cânceres de cabeça e pescoço são provenientes das células escamosas das mucosas das estruturas destas regiões. As áreas nas quais o câncer pode se desenvolver são cavidade oral, cavidades nasais, faringe (orofaringe, nasofaringe e hipofaringe), laringe, seios paranasais, seios da face, glândulas salivares e glândula tireoide⁴⁷.

O tabagismo⁴⁸, alcoolismo⁴⁸, processos infecciosos⁴⁸, exposição ocupacional por amianto e fibras sintéticas, e exposição à radiação⁴⁷ são conhecidos fatores de risco para o desenvolvimento deste tipo de câncer. Além disso, os sinais e sintomas observados nos

indivíduos acometidos por esta neoplasia podem variar de feridas, caroços dolorosos na boca ou garganta, rouquidão, dor de garganta à disfagia⁴⁷.

Os casos de câncer de cabeça e pescoço no ano de 2022 atingiram pouco menos de 950 mil indivíduos em todo o mundo, com mais da metade deste número em óbitos, isto é, aproximadamente 483 mil mortes decorrentes deste tipo de tumor³. Ainda, estimativas apontam para aumento no número de novos casos em mais de 50% até o ano de 2045, a depender da sua localização, representando mais de um milhão de novos casos até o ano de 2045⁴. Diante disto, dados apontam que a sobrevida relativa em cinco anos nos cânceres localizados na cavidade oral e faringe foi de 69%, e os de laringe 62%, entre os anos referentes a 2013 e 2019⁴¹.

8. Anatomia das regiões de desenvolvimento do câncer de cabeça e pescoço

As regiões nas quais os cânceres de cabeça e pescoço podem se desenvolver são cavidade oral, cavidade nasal, faringe, laringe, glândulas salivares e glândula tireoide. Informações detalhadas são apresentadas no quadro 2. Na figura 3 são apresentadas as estruturas anatômicas que podem ser acometidas por este tipo de câncer.

Quadro 2. Localização dos tumores de cabeça e pescoço.

Cavidade oral	Cavidade nasal	Faringe			Laringe	Glândulas salivares	Glândula tireoide
		Orofaringe	Nasofaringe	Hipofaringe			
Mucosa bucal	Seios paranasais	Base da língua	Rinofaringe	Área pós-cricóide	Supraglote	-	-
Trígono retromolar		Amígdalas	Cavidade posterior das fossas nasais	Seio piriforme	Glote	-	-
Alvéolo		Palato mole	Cavum	Parede posterior da faringe	Subglote	-	-
Palato duro		-	-	-	-	-	-
Dois terços anteriores da língua		-	-	-	-	-	-
Assoalho da boca		-	-	-	-	-	-
Mucosa labial		-	-	-	-	-	-

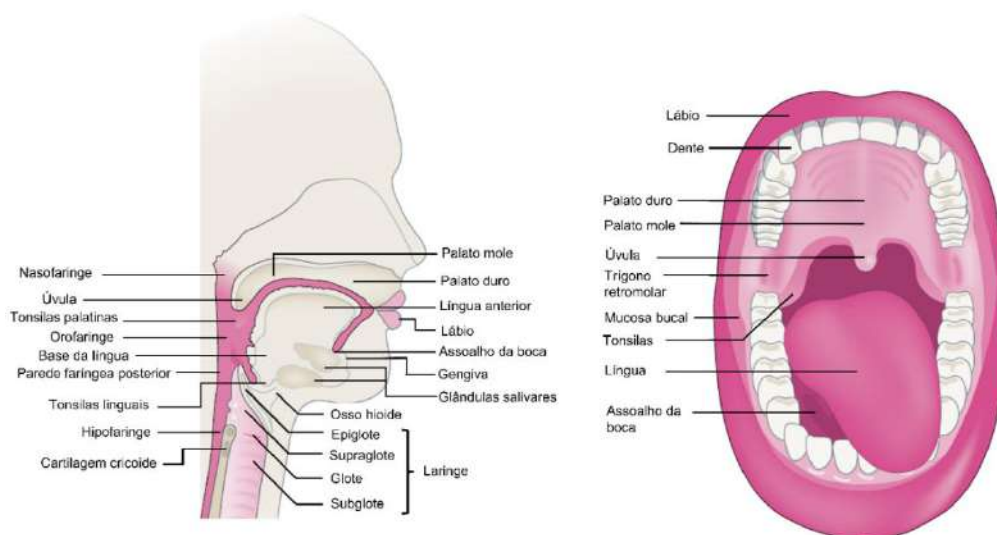


Figura 3. Anatomia dos locais de desenvolvimento dos cânceres de cabeça e pescoço⁴⁹.
(figura adaptada devida tradução para a língua portuguesa).

8.1. Cavidade oral

A cavidade oral está localizada abaixo das cavidades nasais, sendo o seu teto constituído pelo palato mole e duro, e o seu assoalho por um diafragma muscular e pela língua. As paredes laterais são constituídas por músculos denominados bochechas, que unem a região frontal aos lábios. Ainda, é dividida pelos arcos dentários superior e inferior representados pelos dentes e osso alveolar. Além disso, as glândulas salivares e os ductos estão presentes no assoalho da cavidade oral⁵⁰.

As funções desta região anatômica englobam: i) participação no processo de digestão por meio das glândulas salivares, além de ser entrada para o sistema digestivo; ii) manipulação dos sons produzidos pela laringe; e iii) participação no processo de respiração devido ao acesso a via aérea inferior⁵⁰.

O teto da cavidade oral é composto pelo palato duro (região anterior), e palato mole (região posterior). O palato mole separa a cavidade oral da nasal, sendo a sua região superior revestida por mucosa respiratória além de formar o assoalho das cavidades

nasais, e a sua região inferior revestida por uma camada aderida a mucosa oral e correspondente a maior parte da cavidade oral. O palato mole dá continuidade ao palato duro, sendo este composto por músculos e revestido por mucosa que se liga a que reveste a parte nasal da faringe e cavidades oral e nasal. Além disso, o triângulo retromolar está localizado atrás do último dente molar⁵⁰.

As glândulas salivares em sua maioria são pequenas e atuam na cavidade oral, na submucosa ou mucosa do epitélio oral que reveste a língua, palato, bochechas e lábios. As maiores glândulas são denominadas pares parótidas, submandibulares e sublinguais⁵⁰. Por fim, a língua é uma estrutura que faz parte do assoalho da cavidade oral e da parede anterior da parte oral da faringe⁵⁰.

8.2. Cavidade nasal e seios paranasais

A cavidade nasal é definida como um espaço oco dentro do nariz, localizado acima do osso que forma o céu da boca e se curva na parte posterior para se unir à garganta, enquanto os seios paranasais são espaços ociosos cheios de ar nos ossos da cabeça e ao redor do nariz. As funções gerais dos seios paranasais englobam: i) participação na produção de muco (local); e ii) auxílio na qualidade da voz. A cavidade nasal e os seios nasais apresentam funções em conjunto: i) filtrar e umedecer o ar inspirado; ii) auxiliar na produção dos sons da fala⁵¹.

8.3. Faringe

A faringe é definida como um cilindro musculofascial que conecta as cavidades nasal e oral, e a laringe ao esôfago, sendo uma via alimentar e respiratória. A subdivisão é composta pelas: i) parte nasal da faringe; ii) parte oral da faringe; e iii) parte laríngea da faringe, ou seja, nasofaringe, orofaringe e hipofaringe⁵⁰, respectivamente.

Nasofaringe, a parte mais superior da laringe que conecta a cavidade nasal à laringe e traqueia por meio da orofaringe é considerada um componente do sistema respiratório superior. O ar inspirado é filtrado e umidificado na cavidade nasal, em seguida as partículas nocivas, como poeiras, são transportadas por meio do batimento ciliar, atingem a nasofaringe e em seguida são encaminhados para a orofaringe⁵².

A orofaringe é composta pela língua, uma estrutura muscular que corresponde a parte do assoalho da boca e da parede anterior da parte oral da faringe⁵⁰. Além disso, a faringe está relacionada com o terço posterior da língua, posterior da laringe, e com o palato mole, que tem como função: i) elevar-se para fechar a o istmo da faringe separando a parte nasal da oral; e ii) deprimir-se para fechar o istmo da faringe separando a cavidade oral da parte oral da faringe⁵⁰.

8.4. Laringe

Definida como uma estrutura musculoligamentar revestida por cartilagem que termina superiormente o trato respiratório inferior, a laringe é continuada inferiormente pela traqueia e se abre superiormente na faringe. Esta estrutura se divide em três regiões distintas, supraglote, glote e subglote, e atuam com funções relacionadas a i) produção da voz; ii) proteção das vias aéreas durante a respiração; e iii) deglutição⁵².

8.5. Glândula tireoide

A glândula tireoide é uma leve estrutura anatômica composta por duas bordas laterais que se conectam por meio de um istmo central, e está localizada na face ântero-lateral da traqueia cervical. O istmo está a nível do segundo ao terceiro anel traqueal posterior, enquanto sua parte inferior estende-se até o nível do quinto ou sexto anel

traqueal⁵³. A tireoide atua na síntese e secreção de hormônios que atuam em diversos processos fisiológicos, como desenvolvimento, crescimento e metabolismo energético⁵⁴.

9. Classificação e estadiamento dos cânceres de cabeça e pescoço

Assim como no estadiamento do câncer de pulmão, os cânceres de cabeça e pescoço seguem a classificação TNM, que pode ser clínica ou patológica, e de forma geral, o estadiamento clínico fornece importantes informações relacionadas ao prognóstico e auxilia na definição do tratamento a ser empregado.

O exame utilizado para determinação do estágio é o PET-CT que por meio dos resultados obtidos pelo exame, é possível a determinação do estágio do câncer, que variam de 0 a IV e apresentam diferente classificação a depender da localização do tumor, sendo o estadiamento dos cânceres de cavidade oral, cavidade nasal, seios paranasais, orofaringe, hipofaringe, laringe, glândulas salivares e glândula tireoide diferentes do de nasofaringe.

As tabelas de 3 a 11 apresentam a classificação TNM de acordo com a localização do tumor, linfonodos envolvidos e presença ou não de metástases distantes. Os quadros 3 e 4 apresentam os estágios dos cânceres de acordo com a localização do tumor.

É importante frisar que a classificação T é individual em todos os tipos de câncer de cabeça e pescoço, a classificação N é compartilhada entre os tumores de cavidade oral, cavidade nasal e seios paranasais; os tumores de orofaringe, hipofaringe e laringe apresentam diferente classificação N, a nasofaringe apresenta sua própria classificação N e as glândulas salivares e glândula tireoide também compartilham uma mesma classificação N, enquanto a classificação M é a mesma para todos os tumores de cabeça e pescoço sem depender da sua localização.

De forma geral, os cânceres de cabeça e pescoço nos estágios 0, I, II são classificados como estágios iniciais da doença, enquanto indivíduos com estágios III e IV estão em estado avançado, com tumor maior que 4 centímetros e envolvimento de linfonodos regionais.

Tabela 2. Classificação do tumor e dos linfonodos envolvidos no câncer de cabeça e pescoço - cavidade oral, de acordo com *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* – oitava edição^{55, 56}.

Definição do tumor primário nos cânceres de cavidade oral	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤2 cm e PI ≤5 mm
T2	Tumor ≤2 cm, PI >5 mm e ≤10 mm ou tumor >2 cm e ≤4 cm e PI ≤10 mm
T3	Tumor >4 cm ou qualquer tumor com PI >10 mm
T4	
T4a	Tumor invade apenas estruturas adjacentes (ex: através do osso cortical da mandíbula ou maxila, ou envolve o seio maxilar ou a pele da face)
T4b	Tumor invade o espaço mastigatório, as placas pterigoides ou a base do crânio e/ou envolve a artéria carótida interna

*PI: profundidade de invasão.

Tabela 3. Classificação do tumor e dos linfonodos envolvidos no câncer de cabeça e pescoço - cavidade nasal e seios paranasais, de acordo com *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* – oitava edição^{55, 56}.

Definição do tumor primário nos cânceres de cavidade nasal e seios paranasais			
Seio maxilar		Cavidade nasal e seio etmoidal	
T (tumor primário)			
TX		Tumor primário não pode ser avaliado	
T0		Sem evidência de tumor primário	
Tis		Carcinoma in situ	
T1	Tumor limitado a mucosa do seio maxilar, sem erosão ou destruição óssea	T1	Tumor restrito a qualquer subsítio, com ou sem invasão óssea
T2	Tumor causa erosão ou destruição óssea, incluindo extensão para o palato duro e/ou meato nasal médio, exceto extensão para a parede posterior do seio maxilar e placas pterigóides	T2	Tumor que invade dois subsítios em uma única região ou se estende para envolver uma região adjacente dentro do complexo nasoetmoidal, com ou sem invasão óssea
T3	Tumor invade qualquer um dos seguintes: ossos da parede posterior do seio maxilar, tecidos subcutâneos, assoalho ou parede medial da órbita, fossa pterigóide ou seios etmoidais	T3	O tumor se estende para invadir a parede medial ou assoalho da órbita, seio maxilar, palato ou placa cribiforme
T4	Doença local moderadamente avançada ou muito avançada	T4	Doença local moderadamente avançada ou muito avançada
T4a	Doença local moderadamente avançada. O tumor invade o conteúdo orbital anterior, pele da bochecha, placas pterigóides, fossa infratemporal, placa cribiforme, seios esfenoidais ou frontais	T4a	Doença local moderadamente avançada. O tumor invade qualquer um dos seguintes: conteúdo orbital anterior, pele do nariz ou bochecha, extensão mínima para a fossa craniana anterior, placas pterigóides, seios esfenoidais ou frontais
T4b	Doença local muito avançada. O tumor invade qualquer um dos seguintes: ápice orbital, dura-máter, cérebro, fossa craniana média, nervos cranianos que não sejam a divisão maxilar do nervo trigêmeo (V2), nasofaringe ou clivus	T4b	Doença local muito avançada. O tumor invade qualquer um dos seguintes: ápice orbital, dura-máter, cérebro, fossa craniana média, nervos cranianos diferentes de V2, nasofaringe ou clivus.

Tabela 4. Classificação dos linfonodos regionais no câncer de cabeça e pescoço - cavidade oral, cavidade nasal e seios paranasais, de acordo com *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* – oitava edição^{55, 56}.

Avaliação dos linfonodos regionais nos cânceres de cavidade oral, cavidade nasal e seios paranasais	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Sem metástase de nódulos regionais
N1	Metástase em um único linfonodo ipsilateral, ≤3 cm e ENE-
N2	Metástase em um único linfonodo ipsilateral >3 cm ≤6 cm e ENE-; ou metástase em múltiplos linfonodos ipsilaterais ≤6 cm e ENE-; ou em linfonodos bilaterais ou contralaterais, ≤6 cm e ENE-
N2a	Metástase em um único linfonodo ipsilateral >3 cm e ≤6 cm e ENE-
N2b	Metástase em múltiplos linfonodos ipsilaterais, ≤6 e ENE-
N2c	Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, ≤6 e ENE-
N3	Metástase em um linfonodo >6 cm e ENE-; ou metástase em qualquer linfonodo (s) com ENE+ clinicamente
N3a	Metástase em linfonodo >6 cm e ENE-
N3b	Metástase em qualquer linfonodo (s) com ENE+ clinicamente

ENE: Extensão extranodal

Tabela 5. Classificação do tumor no câncer de cabeça e pescoço – orofaringe, de acordo com *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* – oitava edição^{55, 56}.

Definição do tumor primário nos cânceres de orofaringe	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor <2 cm no maior diâmetro
T2	Tumor >2 cm no entanto ≤4 cm no maior diâmetro
T3	Tumor >4 cm no maior diâmetro ou extensão à face lingual da epiglote
T4a	Doença local moderadamente avançada* Tumor invade a laringe, músculo profundo/extrínseco da língua, pterigoideo medial, palato duro ou mandíbula*
T4b	Doença local muito avançada Tumor invade o músculo pterigoideo lateral, placas pterigoides, nasofaringe lateral ou a base do crânio; ou envolve a artéria carótida

*Extensão da mucosa para a superfície lingual da epiglote de tumores primários da base da língua e valécua não constitui invasão da laringe.

Tabela 6. Classificação do tumor no câncer de cabeça e pescoço – hipofaringe, de acordo com *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* – oitava edição^{55, 56}.

Definição do tumor primário nos cânceres de hipofaringe	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor limitado a um subsítio da hipofaringe e apresenta 2 cm ou menos em sua maior dimensão
T2	Tumor invade mais de um subsítio da hipofaringe ou um sítio subjacente, ou mede >2 cm no entanto ≤4 cm em sua maior dimensão sem fixação da hemifaringe ou extensão para o esôfago
T3	Tumor >4 cm em sua maior dimensão ou com fixação da hemifaringe ou extensão para o esôfago
T4a	Doença local moderadamente avançada Tumor invade tireoide/cartilagem cricóide, osso hióide, glândula tireoide, esôfago ou tecidos moles do compartimento central*
T4b	Doença local muito avançada Tumor invade a fáscia paravertebral, envolve a artéria carótida ou envolve estruturas mediastinais

*Tecidos moles do compartimento central incluem os músculos da cinta pré-laríngea e a gordura subcutânea

Tabela 7. Classificação do tumor no câncer de cabeça e pescoço – laringe, de acordo com *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* – oitava edição^{55, 56}.

Definição do tumor primário nos cânceres de laringe					
Supraglote		Glote		Subglote	
T (tumor primário)					
TX		Tumor primário não pode ser avaliado			
T0		Sem evidência de tumor primário			
Tis		Carcinoma in situ			
T1	Tumor limitado a um subsítio da supraglote com mobilidade normal das pregas vocais	T1	Tumor limitado à (s) prega (s) vocal (is) (pode envolver comissura anterior ou posterior) com mobilidade normal	T1	Tumor limitado a subglote
		T1a	Tumor limitado a uma prega vocal		
		T1b	Tumor em ambas as pregas vocais		
T2	Tumor invade a mucosa de mais de um subsítio adjacente da supraglote ou glote ou região fora da supraglote (ex: mucosa da base da língua, valécula, parede medial do seio piriforme) sem fixação da laringe	T2	Tumor se estende à supraglote e/ou subglote e/ou com mobilidade prejudicada das pregas vocais	T2	Tumor se estende às cordas vocais com mobilidade normal ou prejudicada
T3	Tumor limitado a laringe com fixação das pregas vocais e/ou invade qualquer um dos seguintes: área pós-cricóide, tecidos pré-epiglóticos, espaço paraglótico e ou córtex interno da cartilagem tireóidea	T3	Tumor limitado à laringe com fixação das pregas vocais e/ou invasão do espaço paraglótico e/ou córtex interno da cartilagem tireóidea	T3	Tumor limitado à laringe com fixação da prega vocal
T4a	Doença local moderadamente avançada Tumor invade através da cartilagem tireoide e ou invade tecidos além da laringe (ex: traqueia, tecidos moles do pescoço, incluindo músculo extrínseco profundo da língua, músculos da alça, tireoide ou esôfago)	T4a	Doença local moderadamente avançada Tumor invade o córtex externo da cartilagem tireóidea e/ou invade tecidos além da laringe (ex: traqueia, tecidos moles do pescoço, incluindo músculos extrínsecos profundos da língua, músculos da cinta, tireoide ou esôfago)	T4a	Doença local moderadamente avançada Tumor invade cartilagem cricóide ou tireoide e/ou tecidos além da laringe (ex: traqueia, tecidos moles do pescoço, incluindo músculos extrínsecos profundos da língua, músculos da cinta, tireoide ou esôfago)
T4b	Doença local muito avançada Tumor invade o espaço pré-vertebral, envolve a artéria carótida ou invade estruturas mediastinais	T4b	Doença local muito avançada Tumor invade o espaço pré-vertebral, envolve a artéria carótida ou invade estruturas mediastinais	T4b	Doença local muito avançada Tumor invade o espaço pré-vertebral, envolve a artéria carótida ou invade estruturas mediastinais

Tabela 8. Classificação dos linfonodos regionais no câncer de cabeça e pescoço - orofaringe, hipofaringe e laringe, de acordo com *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* – oitava edição^{55, 56}.

Avaliação dos linfonodos regionais nos cânceres de orofaringe, hipofaringe e laringe	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Sem metástase de nódulos regionais
N1	Metástase unilateral de linfonodo ipsilateral ≤3 cm no maior diâmetro
N2	Metástase linfonodal única, ipsilateral, >3 cm e ≤6 cm no maior diâmetro; metástase contralateral <6 cm no maior diâmetro ou metástases em múltiplos linfonodos ≤6 cm no maior diâmetro
N3	Metástase linfonodal >6 cm no maior diâmetro

Tabela 9. Classificação do tumor e linfonodos regionais no câncer de cabeça e pescoço – nasofaringe, de acordo com *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* – oitava edição^{55, 56}

Definição do tumor primário nos cânceres nasofaringe	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Tumor não identificado, porém envolvimento de nódulos cervicais EBV+
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor confinado à nasofaringe, ou extensão à orofaringe e/ou cavidade nasal sem envolvimento parafaríngeo
T2	Tumor com extensão para o espaço parafaríngeo e/ou envolvimento de tecidos moles adjacentes (pterigoideo medial, pterigoideo lateral, músculos pré-vertebrais)
T3	Tumor com infiltração de estruturas ósseas na base do crânio, vértebra cervical, estruturas pterigoides e/ou seios paranasais
T4	Tumor com extensão intracraniana, envolvimento de nervos cranianos, hipofaringe, órbita, glândula parótida e/ou extensa infiltração de tecidos moles além da superfície lateral do músculo pterigoide lateral

EBV: vírus Epstein-Barr

Avaliação dos linfonodos regionais no câncer de nasofaringe	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Sem metástase de nódulos regionais
N1	Metástase unilateral de linfonodo (s) cervical e/ou metástase unilateral ou bilateral em linfonodo (s) retrofaríngeo (s), ≤6 cm, acima da borda caudal da cartilagem cricóide
N2	Metástase bilateral de linfonodo (s) cervical, ≤6 cm, acima da borda caudal da cartilagem cricóide
N3	Metástase unilateral ou bilateral de linfonodo (s) cervical, >6 cm, e/ou extensão abaixo da borda caudal da cartilagem cricóide

Tabela 10. Classificação das metástases nos cânceres de cabeça e pescoço, de acordo com *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* – oitava edição^{55, 56}.

Avaliação da presença de metástases distantes	
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância

Tabela 11. Classificação do tumor e linfonodos regionais no câncer de cabeça e pescoço - glândulas salivares e tireoide, de acordo com *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* – oitava edição^{55, 56}.

Definição do tumor primário nos cânceres de glândulas salivares e de tireoide	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
T1	Tumor ≤2 cm limitado a tireoide
T1a	Tumor ≤1 cm limitado a tireoide
T1b	Tumor >1 cm e ≤2 cm limitado a tireoide
T2	Tumor >2 cm e ≤4 cm limitado a tireoide
T3	Tumor >4 cm limitado a tireoide ou grande extensão extratireoidiana invadindo apenas os músculos da cinta
T3a	Tumor >4 cm limitado a tireoide
T3b	Grande extensão extratireoidiana invadindo apenas músculos da cinta (esternotireóideo, tireo-hióideo ou omo-hióideo) de um tumor de qualquer tamanho
T4	Inclui grande extensão extratireoidiana nas principais estruturas do pescoço
T4a	Grande extensão extratireoidiana invadindo tecido mole subcutâneo, laringe, traqueia, esôfago, ou nervo laríngeo recorrente de um tumor de qualquer tamanho
T4b	Grande extensão extratireoidiana invadindo a fáscia pré-vertebral ou envolvendo a artéria carótida ou vasos mediastinais de um tumor de qualquer tamanho*
*Todas as categorias podem ser subdivididas em: (s) tumor solitário e (m) tumor multifocal (o maior tumor determina a classificação)	
Avaliação dos linfonodos regionais nos cânceres de glândulas salivares e de tireoide	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Sem evidência de metástase linfonodal locoregional
N0a	Um ou mais linfonodos benignos confirmados citologicamente ou histologicamente
N0b	Sem evidência radiológica ou clínica de metástase locoregional
N1	Metástase para linfonodos regionais
N1a	Metástases para linfonodos de nível VI ou VII (pré-traqueais, paratraqueais ou pré-laríngeos/Delphianos ou mediastinais superiores). Pode ser uma doença unilateral ou bilateral
N1b	Metástase para linfonodos cervicais unilaterais, bilaterais, ou contralaterais (níveis I, II, III, IV ou V) ou linfonodos retrofaríngeos

Quadro 3. Estadiamento dos cânceres de pescoço - cavidade oral, cavidade nasal, seios paranasais, orofaringe, hipofaringe e laringe^{55, 56}.

Agrupamento por estágios (cânceres de cavidade oral, cavidade nasal, orofaringe, hipofaringe e laringe)			
Estágio	Tumor (T)	Invasão linfática (N)	Metástase à distância (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1 a T3	N1	M0
IVA	T4a	N0 a N1	M0
	T1 a T4a	N2	M0
IVB	T4b	N0 a N3	M0
	T1 a T4	N3	M0
IVC	T1 a T4a	N0 a N3	M1

Quadro 4. Estadiamento dos cânceres de pescoço - nasofaringe^{55, 56}.

Agrupamento por estágios (câncer de nasofaringe)			
Estágio	Tumor (T)	Invasão linfática (N)	Metástase à distância (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T0 a T2	N0	M0
III	T0 a T3	N0 a N2	M0
IVA	T4 a T0	N0 a N3	M0
IVB	Qualquer T	Qualquer N	Qualquer M

Para exemplificação, um indivíduo com um tumor localizado em base de língua, medindo 3,5 centímetros, profundidade de invasão de 5 milímetros, com envolvimento de apenas um linfonodo ipsilateral com 2 centímetros e sem metástases distantes,

apresenta a classificação T2N1M0 e o estadiamento III, ou seja, câncer em estágio avançado.

10. Relação entre os cânceres de pulmão e de cabeça e pescoço

Os cânceres de pulmão e de cabeça e pescoço compartilham o tabagismo como importante fator de risco, e se desenvolvem em indivíduos com prolongado tempo de exposição ao tabaco^{6, 57}. Ademais, comorbidades cardíacas e respiratórias, como infarto agudo do miocárdio (IAM) e DPOC, associadas ao câncer de cabeça e pescoço podem levar a maior predisposição a complicações pulmonares⁸.

O tratamento oncológico no câncer de cabeça e pescoço frequentemente leva a disfagia, facilitando a ocorrência de pneumonia por aspiração. Ainda, após a finalização do tratamento, que varia de meses a anos, é observado risco aumentado de desenvolvimento de doenças como DPOC, infecções respiratórias bacterianas ou virais e pneumonias por aspiração⁸. Somado a isto, em alguns casos o motivo de óbito no câncer de cabeça e pescoço é resultante de comorbidades cardiovasculares, cerebrovasculares, câncer de pulmão e DPOC, e não do tumor em si⁸.

Portanto, os fatores de risco compartilhados entre estas neoplasias e as repercussões significativas no sistema respiratório, levam a semelhantes necessidades no que diz respeito a medidas preventivas e intervenções de manutenção da saúde destes indivíduos.

11. Abordagens no tratamento do câncer

O tratamento no câncer objetiva a cura do indivíduo por meio de intervenções médicas isoladas ou combinadas, que podem ser procedimentos cirúrgicos, terapia quimioterápica, terapia radioterápica, hormonioterapia, terapia alvo, imunoterapia, entre outros⁹. Além destas, novas abordagens tem sido profundamente estudadas nos últimos

anos, tais como nanomedicina, terapias com células tronco e terapia fotodinâmica⁵⁸. De forma geral, a determinação da terapia considera o tipo histológico e a localização do tumor, o estágio do câncer e o grau de fragilidade do indivíduo acometido pela doença⁵⁹.

11.1. Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico pode ser empregado em situações nas quais o tumor está bem delimitado, pequeno, e sem presença de metástases, permitindo assim a retirada completa do tumor⁹. Os cânceres de pulmão, e os de cabeça e pescoço em estágios iniciais são tratados por meio de cirurgia, que pode ser precedida ou seguida de quimioterapia ou radioterapia, respectivamente.

11.2. Tratamento quimioterápico

A quimioterapia é um tipo de terapia que consiste na administração de drogas que buscam destruir as células cancerígenas extinguindo a produção destas células ou reduzindo o seu crescimento, no entanto, também atinge as células saudáveis do corpo humano e é administrada de acordo com a área de superfície do indivíduo em um período de tempo pré-programado com intervalos pré-estabelecidos^{9, 60}.

A quimioterapia administrada previamente ao procedimento cirúrgico é denominada neoadjuvante e tem por objetivo reduzir o tamanho do tumor para permitir a realização do procedimento cirúrgico. A realização desta terapia após o procedimento recebe a denominação adjuvante e busca destruir as células cancerígenas remanescentes⁶⁰.

11.3. Tratamento radioterápico

A radioterapia pode ser aplicada em diversos tipos de neoplasia e consiste na aplicação de altas doses de radiação na região do tumor, promovendo a destruição das células cancerígenas por meio da alteração do DNA destas células que leva a alteração e

redução da sua reprodução, entretanto, assim como na quimioterapia, as células saudáveis também são atingidas. Esta terapia pode ser administrada de forma prévia ou posterior a realização de cirurgia^{9, 61}.

A radioterapia pode ser aplicada previamente a realização da cirurgia permitindo a redução do tumor para a posterior retirada por meio do procedimento cirúrgico, durante a cirurgia permitindo a aplicação da radiação diretamente no tumor ou após o procedimento cirúrgico, eliminando possíveis células cancerígenas remanescentes⁶¹.

11.4. Tratamento imunoterápico

A imunoterapia age por meio da promoção de uma resposta do sistema imunológico do indivíduo frente as células cancerígenas, e dessa forma, o sistema imune é potencializado para combater o tumor^{9, 62}.

Este tipo de terapia pode utilizar células imunológicas produzidas em laboratório, através das próprias células do corpo do indivíduo que tem seu papel imunológico potencializado ou por meio da retirada destas células que são alteradas laboratorialmente e reinjetadas no corpo a fim de destruir as células cancerígenas⁶².

12. Tratamentos empregados nos cânceres de pulmão ou cabeça e pescoço

12.1. Tratamento no câncer de pulmão

Os tipos de tratamento mais comuns empregados no câncer de pulmão são cirurgia, radioterapia e quimioterapia e sua escolha varia de acordo com o estágio da doença e saúde geral do indivíduo. Nos cânceres de pulmão de células não pequenas em estágios iniciais (ou seja, estágios I, II e IIIA) o tratamento oncológico empregado deve ser cirúrgico com remoção completa do tumor e de metástases em linfonodos. Combinado ao procedimento cirúrgico, os estágios IIA, IIB e IIIA são submetidos a quimioterapia

adjuvante. A quimioterapia também pode ser empregada em indivíduos com estágio III da doença^{42, 63}.

A radioterapia no câncer de pulmão apresenta sucesso em um número reduzido de pessoas, apresenta maior caráter paliativo e é aplicada em situações nas quais o procedimento cirúrgico não pode ser realizado ou frente a não resposta à quimioterapia⁶³. Estágios IIIB e IIIC podem ser submetidos a quimioterapia associada a radioterapia ou apenas radioterapia isolada e nos casos mais avançados (IV) a quimioterapia é conduzida⁴². Nos casos de câncer de pulmão de células pequenas o tratamento empregado é cirúrgico associado a quimioterapia ou radioterapia adjuvante⁴³.

12.2. Tratamento no câncer de cabeça e pescoço

A determinação do tratamento no câncer de cabeça e pescoço considera a localização do tumor, estágio da doença e possibilidade de realização de procedimento cirúrgico⁶⁴. Nos cânceres em estágios iniciais de cavidade oral geralmente o tratamento empregado é o procedimento cirúrgico, enquanto os cânceres de orofaringe são tratados por meio de cirurgia e radioterapia e os de laringe por meio de radioterapia isolada⁷.

Os cânceres em estágios avançados têm seu tratamento determinado de acordo com o tamanho e localização do tumor, idade e preferência do indivíduo, capacidade física e presença de comorbidades⁶⁴. Os tumores localizados em cavidade oral são tratados com procedimento cirúrgico e radioterapia ou quimioterapia associada a radioterapia adjuvante. Nas demais localizações a cirurgia é realizada em tumores ressecáveis ou em casos nos quais a quimioterapia não gerou resultados. Em casos nos quais o procedimento cirúrgico não é possível, a quimiorradioterapia é empregada⁶⁴.

13. Efeitos adversos dos tratamentos para o câncer na saúde dos indivíduos

Os tratamentos administrados no combate ao câncer como procedimentos cirúrgicos, quimioterapia, e radioterapia, buscam a cura dos indivíduos acometidos por esta doença. No entanto, efeitos adversos provenientes destes tratamentos englobando aspectos físicos e mentais com repercussões negativas na QV são observados^{10-12, 65, 66}.

Os efeitos adversos variam de efeitos colaterais, como náuseas, cefaleia, queda de cabelos a questões relacionadas a performance física e questões psicológicas, como redução da capacidade funcional de exercício¹⁰, perda de massa¹¹ e força muscular^{11, 12}, e alterações na qualidade do sono⁶⁷ que interferem nos níveis de atividade física⁶⁵, bem como na QV^{13, 14}.

Reduções no peso corporal, índice de massa corporal (IMC), força muscular, massa musculoesquelética e capacidade funcional de exercício podem ser observadas em indivíduos diagnosticados com câncer de pulmão durante o tratamento quimioterápico⁶⁸. A redução da massa musculoesquelética está associada a redução da força muscular e da capacidade física destes indivíduos de acordo com a progressão do tratamento quimioterápico⁶⁹, além disso, a progressão do tumor e das metástases geram perda de massa muscular e de gordura, no entanto, os mecanismos que levam a estes desfechos não estão esclarecidos²⁴.

O declínio da QV é um aspecto a ser observado em indivíduos com câncer quando comparados a indivíduos saudáveis⁷⁰, e, que a depender da progressão da doença e dos tratamentos empregados pode promover acentuado impacto negativo na saúde física, emocional e social, com influência na QV⁷¹. Estudos demonstram ainda que ao término do tratamento, os sobreviventes apresentam menor força muscular, maior fadiga,

maior quantidade de massa gorda⁷², pior saúde geral⁷³ e menor QV⁷²⁻⁷⁴ quando comparados a pessoas saudáveis.

Ademais, sintomas experimentados durante os tratamentos também geram impactos na QV, como fadiga, perda de apetite, problemas respiratórios, tosse, dor e hemoptise, em casos de câncer de pulmão⁷⁵, podendo ser agravada por períodos longos de quimioterapia⁷⁶ e pela presença de ansiedade e depressão que se acentuam durante o tratamento⁷⁷. Somado a tais aspectos, fatores como gênero feminino, idade avançada, tabagismo, baixa renda, presença de sintomas severos, ansiedade, depressão e quimioterapia acentuam este impacto⁷¹.

14. Exercício físico como aliado no tratamento do câncer

Diante dos diversos efeitos colaterais/adversos observados em indivíduos com câncer durante e após o tratamento, abordagens e intervenções que busquem amenizar tais efeitos são de extrema importância e devem ser considerados^{12, 78}.

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) recomenda a abordagem multidisciplinar no tratamento desta população, englobando diferentes profissionais da área da saúde, como médicos, fisioterapeutas, enfermeiros, farmacêuticos, assistentes sociais, nutricionistas, odontologistas e psicólogos. Nesse sentido, a atuação da fisioterapia está voltada ao tratamento com intervenções, como o exercício físico, durante e após o término do tratamento, objetivando a redução dos efeitos colaterais / adversos e melhora da QV¹⁵.

Neste contexto, *Guidelines* recomendando o exercício físico como forma de promoção dos níveis de atividade física durante e após a finalização do tratamento oncológico foram desenvolvidos. Associações internacionais tais como, *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*¹⁶, *American Cancer Society (ACS)*¹⁷ e *American*

*College of Sports Medicine (ACSM)*¹⁸ explicitam a necessidade e a importância do exercício como aliado no tratamento do câncer e seus benefícios.

O exercício físico em indivíduos diagnosticados com câncer apresenta forte evidência para melhorias em variáveis autorrelatadas como ansiedade, depressão, fadiga, QV e função física^{16, 18}, além de reduzir efeitos colaterais como alteração de humor e efeitos resultantes da toxicidade dos tratamentos como a fadiga¹⁶. Além disso, seguir as recomendações para níveis adequados de atividade física determinados pelos *Guidelines* promove redução da mortalidade de indivíduos com câncer⁷⁹.

Estes guias apontam para as dificuldades existentes na determinação da prescrição de exercício físico considerando a frequência, intensidade, tempo e tipo (FITT) de exercício de forma generalizada para esta população. Os fatores que levam a esta dificuldade estão relacionados a aspectos como a diversidade dos cânceres, presença ou não de metástases e diferentes tipos de tratamento empregados^{16, 18}.

Entretanto, *Guideline* desenvolvido por experts na área de exercício físico no câncer, recomenda a realização de ao menos 30 minutos de treinamento aeróbico, três vezes por semana (8-12 semanas) associado a treinamento resistido por ao menos duas vezes por semana, com no mínimo duas séries de 8-15 repetições de 60% de uma repetição máxima (RM). Tal guia aponta para benefícios obtidos por meio destes tipos de treinamento, como redução de ansiedade, sintomas depressivos, fadiga, melhora da QV e função física autorrelatada¹⁸.

Segundo a ACS indivíduos com câncer devem realizar ao menos 150-300 minutos de atividade física de moderada intensidade por semana ou 75-150 minutos de atividade física de intensidade vigorosa¹⁷. A ASCO recomenda a realização de exercícios aeróbicos e resistidos durante o tratamento oncológico, e destaca que o nível de evidência

atualmente disponível não possibilita a determinação da duração e intensidade dos exercícios¹⁶.

Os exercícios podem ser realizados de maneira supervisionada ou não supervisionada^{18, 69}, a depender do estágio do câncer e das características individuais, como presença de comorbidades e, capacidade de realização do exercício sem supervisão de um profissional¹⁸. Além disso, exercícios domiciliares no câncer são considerados viáveis e seguros^{17, 18, 75}.

São escassas as evidências que demonstrem a eficácia do exercício físico em aumentar a tolerância ao tratamento oncológico. Esta tolerância está relacionada a taxa de conclusão do tratamento oncológico inicialmente prescrito, ou seja, o indivíduo ser capaz de finalizar o número de sessões de tratamento inicialmente prescritos, sem a necessidade de interrupção do tratamento antes do esperado devido a efeitos colaterais e adversos ao tratamento. Esta escassez de estudos se dá devido a heterogeneidade dos cânceres e tratamentos empregados^{16, 18}.

No entanto, evidências apontam que uma única sessão de exercício aeróbico com duração de 30 minutos é capaz de promover melhor eficácia de imunoterapia na leucemia⁸⁰. Além disso, o exercício físico demonstrou ser capaz de aumentar as taxas de conclusão da quimioterapia inicialmente prescrita nos cânceres de mama⁸¹ e próstata⁸².

Apesar dos benefícios físicos e mentais do exercício físico observados nesta população serem evidentes, é importante salientar que durante o tratamento os indivíduos apresentam variação da tolerância ao exercício, necessitando em alguns momentos de redução da carga de exercício prescrita em determinados dias a depender dos efeitos colaterais¹⁸.

Outro aspecto que demanda atenção está relacionado a aderência destes indivíduos aos programas de treinamento físico, considerada deficiente devido a motivos relacionados aos sintomas da doença em si, aos efeitos colaterais do tratamento¹⁸, disponibilidade de tempo¹⁸, questões sociodemográficas, acesso aos locais de treinamento, custos financeiros bem como imunossupressão¹⁹⁻²¹.

Diante deste contexto, a implementação do exercício físico em indivíduos diagnosticados com câncer antes, durante e após o tratamento é de suma importância a fim de proporcionar benefícios físicos, mentais e sociais ao afetados por esta doença. Entretanto, pontos cruciais como as características do indivíduo, do tumor, presença de comorbidades, sintomas e efeitos colaterais observados durante e após o tratamento, e preferências pessoais devem ser considerados para melhores desfechos clínicos^{17, 18, 79}. Portanto, o exercício físico deve ser considerado como parte essencial no tratamento do câncer¹⁶.

15. Exercício físico como aliado no tratamento do câncer de pulmão ou de cabeça e pescoço

Evidências apontam para os benefícios do exercício físico em indivíduos diagnosticados com câncer de pulmão ou cabeça e pescoço. Recentes revisões sistemáticas demonstram que o treinamento físico domiciliar proporciona benefícios à saúde física e mental de indivíduos com câncer de pulmão^{22, 83, 84}. O treinamento físico domiciliar é considerado uma alternativa de baixo custo, acessível, simples, e segura²² no tratamento complementar de indivíduos com câncer que apresentam limitações de locomoção aos centros de treinamento.

Em uma revisão sistemática com meta-análise, Wang e colaboradores⁸³ demonstraram haver efeitos positivos provenientes de treinamentos físicos domiciliares na capacidade funcional de exercício e sintomas de ansiedade de indivíduos com câncer

de pulmão. Em suma, os exercícios conduzidos pelos estudos incluídos nesta revisão, consistiram em treinamento aeróbico, resistido ou exercícios respiratórios, com frequência de realização que variou de diária à duas vezes por semana. Apesar dos benefícios observados, os autores destacam como limitadores a generalização dos resultados, o baixo número de ensaios clínicos randomizados (ECR) disponíveis nesta temática, o pequeno tamanho amostral, diferença nos estágios dos cânceres e diversidade de tratamentos empregados⁸³.

No ano de 2020 seguindo a mesma vertente, Yang e colaboradores²² desenvolverem uma revisão sistemática com meta-análise, que apontou os efeitos positivos dos treinamentos domiciliares na capacidade funcional de exercício, fadiga, insônia, sintomas de ansiedade e depressão e QV autorrelatados. Os treinamentos físicos consistiram, em sua maioria, em treinamento aeróbico, seguidos de resistido e de equilíbrio. No entanto, limitações semelhantes às de Wang e colaboradores foram pontuadas²².

Há consenso na comunidade científica sobre a necessidade da inserção de indivíduos com diagnóstico de câncer à programas de treinamento físico, supervisionados ou domiciliares, independente do estágio da doença. No entanto, os profissionais da saúde devem se atentar a prescrição dos exercícios que deve ser realizada de forma individualizada e de acordo com a aptidão física, além disso, a disponibilização de materiais complementares, como diários de exercícios, vídeos, e áudios podem ser estratégias utilizadas a fim de auxiliar no treinamento domiciliar^{22, 83}.

A literatura apresenta escassez de estudos que objetivaram verificar os efeitos do exercício físico em aspectos físicos e mentais em indivíduos com câncer de cabeça e pescoço durante o tratamento oncológico. E, portanto, são escassas as evidências que confirmem benefícios do treinamento físico nessa população durante o tratamento.

No entanto, recentes revisões sistemáticas buscaram verificar os efeitos de intervenções físicas no câncer de cabeça e pescoço. Dessa forma, Avancini e colaboradores²³, no ano de 2023 desenvolveram uma revisão sistemática que demonstrou que exercício aeróbico e resistido associados promovem benefícios na massa magra, capacidade funcional de exercício, força muscular, fadiga e QV autorrelatada. As intervenções empregadas pelos estudos incluídos nesta revisão consistiram em exercícios aeróbico associados a resistido ou resistido isolado, com duração que variou de sete a 12 semanas, além da intervenção ter variado entre supervisionada e domiciliar.

Limitações semelhantes aos estudos em indivíduos com câncer de pulmão foram reportados, tais como, baixo número de estudos disponíveis, pequeno tamanho amostral, além de grande variação nos tipos de tratamento, e características dos tumores, tornando complexa a generalização dos achados²³.

Resultados semelhantes foram observados em outra revisão sistemática com meta-análise publicada no ano de 2023 por Pérez e colaboradores⁸⁵, que verificaram melhorias na capacidade funcional de exercício, redução da fadiga, sintomas de ansiedade, função social e QV autorrelatadas. As intervenções variaram entre exercícios aeróbico e resistido combinado ou isolados. Apesar dos benefícios observados, os indivíduos incluídos nesta revisão não estavam sob tratamento oncológico, ou seja, havia ainda planejamento do tratamento a ser iniciado ou já o haviam finalizado (sobreviventes)⁸⁵.

Portanto, diante do exposto e considerando os efeitos negativos decorrentes do câncer de pulmão ou cabeça e pescoço, bem como, os efeitos colaterais/adversos dos tratamentos oncológicos além da alta incidência destes tipos de câncer, a implementação de programas de treinamento físico como tratamento complementar ao oncológico usual torna-se indispensável.

No que diz respeito aos efeitos benéficos promovidos, sobretudo na QV destes indivíduos, o treinamento físico pode auxiliar essa população durante o tratamento, além disso, aspectos positivos relacionados ao treinamento domiciliar, tais como, segurança, baixo custo e não necessidade de locomoção aos centros de reabilitação são importantes fatores que podem levar a maior abrangência deste tipo de intervenção a uma maior quantidade de indivíduos.

REFERÊNCIAS CONTEXTUALIZAÇÃO DO TEMA E FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1. (NHI) NCI. What is cancer? 2021. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer#definition> Acessado em 26/06/2024 às 14:43 horas.
2. (WHO) WHO. Cance. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1. 2024. Acessado em 26/06/2024 às 14:39 horas.
3. Ferlay J EM, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024. Disponível em: <https://gco.iarc.who.int/today>. Acessado em 26/06/2024 às 15:01 horas.
4. Bray F LM, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024; 74(3):229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
5. Wistuba II LS, Behrens C, Virmani AK, Fong KM, LeRiche J, et al. Molecular damage in the bronchial epithelium of current and former smokers. J Natl Cancer Inst. 1997; 89(18):1366-73. DOI: 10.1093/jnci/89.18.1366.
6. Berthiller J SK, Agudo A, Ahrens W, Santos AB, Boccia S, et al. Low frequency of cigarette smoking and the risk of head and neck cancer in the INHANCE consortium pooled analysis. Int J Epidemiol. 2016;45(3):835–845. DOI: 10.1093/ije/dyv146.
7. Adelstein D GM, Pfister DG, Spencer S, Adkins D, Brizel DM, et al. NCCN guidelines insights: head and neck cancers, version 2.2017. J Natl Compr Canc Netw. 2017; 15: 761-70. DOI: 10.6004/jnccn.2017.0101.
8. Silverman DA LC, Tamaki A, Puram SC, Carrau RL, Seim NB, et al. Respiratory and pulmonary complications in head and neck cancer patients: Evidence-based review for the COVID-19 era. Head Neck. 2020; 42(6):1218–1226. DOI: 10.1002/hed.26217.

9. Wang JJ LKaHF. Tumor microenvironment: recent advances in various cancer treatments. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018; 22(12):3855-3864. DOI: 10.26355/eurrev_201806_15270.
10. Heywood R MAaST. Efficacy of exercise interventions in patients with advanced cancer: A systematic review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018; 99(12):2595-2620. DOI: 10.1016/j.apmr.2018.04.008.
11. Velthuis MJ A-IS, Aufdemkampe G, Wittink HM. The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010; 22(3):208-21.
12. Brown JC CB, Meyerhardt JA, Weltzien E, Xiao J, Cespedes Feliciano EM, et al. The deterioration of muscle mass and radiodensity is prognostic of poor survival in stage I-III colorectal cancer: a population-based cohort study (C-SCANS). *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018; 9(4):664-672. DOI: 10.1002/jcsm.12305.
13. Squires RW SAaHJ. Exercise training and cardiovascular health in cancer patients. *Curr Oncol Rep*. 2018; 20(3):27. DOI: 10.1007/s11912-018-0681-2.
14. Speed-Andrews AE CK. Effects of exercise on quality of life and prognosis in cancer survivors. *Current sports medicine reports*. 2009;8(4):176-81.
15. Educação INdCJAGdSCGdAECd. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Educação ; organização Luiz Claudio Santos. Thuler. – 2. ed. rev. e atual.– Rio de Janeiro: Inca, 2012. 129 p.
16. Ligibel JA BK, May AM, Clinton SK, Demark-Wahnefried W, Gilchrist SC, et al. Exercise, diet, and weight management during cancer treatment: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2022; 40(22):2491-2507. DOI: 10.1200/JCO.22.00687.

17. Rock CL TC, Sullivan KR, Howe CL, Kushi LH, Caan BJ, et al. American Cancer Society nutrition and physical activity guideline for cancer survivors. *CA Cancer J Clin.* 2022; 72(3):230-262. DOI: 10.3322/caac.21719.
18. Campbell KL W-SK, Wiskemann J, May AM, Schwartz AL, Courneya KS, et al. Exercise guidelines for cancer survivors: Consensus statement from international multidisciplinary roundtable. *Med Sci Sports Exerc.* 2019; 51(11):2375-2390. DOI: 10.1249/MSS.0000000000002116.
19. Hardcastle SJ M-SC, Kamarova S, Lamb S, Millar L, Cohen PA. Factors influencing non-participation in an exercise program and attitudes towards physical activity amongst cancer survivors. *Support Care Cancer.* 2018; 26(4):1289-95. DOI: 10.1007/s00520-017-3952-9.
20. Bélanger LJ PR, Clark A and Courneya KS. A survey of physical activity programming and counseling preferences in young-adult cancer survivors. *Cancer Nurs.* 2012; 35(1):48-54. DOI: 10.1097/NCC.0b013e318210220a.
21. Trinh L PR, Rhodes RE, North S and Courneya KS. Physical activity preferences in a population-based sample of kidney cancer survivors. *Support Care Cancer.* 2012; 20(8):1709-17. DOI: 10.1007/s00520-011-1264-z.
22. Yang M LL, Gan CE, Qiu LH, Jiang XJ, He XT, et al. Effects of home-based exercise on exercise capacity, symptoms, and quality of life in patients with lung cancer: A meta-analysis. *Eur J Oncol Nurs.* 2020; 49:101836. DOI: 10.1016/j.ejon.2020.101836.
23. Avancini A BA, Belluomini L, Giannarelli D, Nocini R, Insolda J, et al. Effect of exercise across the head and neck cancer continuum: a systematic review of randomized controlled trials. *Support Care Cancer.* 2023; 31(12):670. DOI: 10.1007/s00520-023-08126-2.

24. Swanton C BE, Abbosh C, André F, Auwerx J, Balmain A, et al. Embracing cancer complexity: Hallmarks of systemic disease. *Cell*. 2024; 187(7):1589-1616. DOI: 10.1016/j.cell.2024.02.009.
25. Ferlay J LM, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow (version 1.1). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponível em: <https://gco.iarc.who.int/tomorrow>. Acessado em 23/08/2024 às 11:13 horas.
26. I CLaB. The crippling financial toxicity of cancer in the United States. *Cancer Biol & Ther*. 2019; 20(10):1301-1303., DOI: 10.1080/15384047.2019.1632132.
27. Sharp L OLE, O’Ceilleachair A, Skally M and Hanly P. Financial impact of colorectal cancer and its consequences: associations between cancer-related financial stress and strain and health-related quality of life. *Dis Colon Rectum*. 2018; 61(1):27-35. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000923.
28. Chen JE LV, Jian H, Zhou Z, Yan M, Zhu J, et al. Objective and subjective financial burden and its associations with health-related quality of life among lung cancer patients. *Support Care Cancer*. 2018; 26(4):1265-1272. DOI: 10.1007/s00520-017-3949-4.
29. Ramsey SD BA, Fedorenko CR, Blough DK, Overstreet K, Shankaran V, et al. Financial insolvency as a risk factor for early mortality among patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2016; 34(9):980-6. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.6620.
30. (WHO) WHO. Technical Report on Pricing of cancer medicines and its impacts. 2019. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/technical-report-on-pricing-of-cancer-medicines-and-its-impacts>. Acessado em 27/06/2024 às 12:03 horas.
31. Mariotto AB EL, Zhao J, Zeruto CA and Yabroff KR. Medical Care Costs Associated with Cancer Survivorship in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020; 29(7):1304-1312. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-19-1534.

32. Kent EE FL, Yabroff KR, Weaver KE, Moor JS, Rodriguez JL, et al. Are survivors who report cancer-related financial problems more likely to forgo or delay medical care? *Cancer*. 2013; 119(20):3710-3717. DOI: 10.1002/cncr.28262.
33. Lu L OSEaSL. Cancer-related financial hardship among head and neck cancer survivors: Risk factors and associations with health-related quality of life. *Psychooncology*. 2019; 28(4):863-871. DOI: 10.1002/pon.5034.
34. Board PATE. PDQ Non-small cell lung cancer treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated on 21/04/2024. Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq>. Acessado em 28/06/2024 às 12:51 horas.
35. Straif K B-TL, Baan R, Grosse Y, Secretan B, Ghissassi FE, et al. A review of human carcinogens--part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol*. 2009; 10(5):453-4. DOI: 10.1016/s1470-2045(09)70134-2.
36. Committee on Health Risks of Exposure to Radon (BEIR VI): Health Effects of Exposure to Radon: BEIR VI. National Academies Press D.
37. Laden F SJ, Speizer FE and Dockery DW. Reduction in fine particulate air pollution and mortality: Extended follow-up of the Harvard Six Cities study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173(6): 667-72. DOI: 10.1164/rccm.200503-443OC.
38. Lissowska J FL, Dabek J, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, et al. Family history and lung cancer risk: international multicentre case-control study in Eastern and Central Europe and meta-analyses. *Cancer Causes Control*. 2010; 21(7):1091-104. DOI: 10.1007/s10552-010-9537-2.
39. (WHO) WHO. Lung cancer. 2023. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer?gad_source=1&gclid=CjwKCAjwvvmzBhA2EiwAtHVrb-

eXipmqipSU60jIuGtTe6AndCeEP81_iFu4n31BO5Q-

sgPoP1uMLhoCMqwQAvD_BwE. Acessado em 28/06/2024 às 11:31 horas.

40. Young RP HR, Christmas T, Black PN, Metcalf P and Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J*. 2009; 34(2): 380-386. DOI: 10.1183/09031936.00144208.

41. Society AC. Cancer Facts & Figures 2024. Atlanta: American Cancer Society; 2024. Disponível em: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/2024-cancer-facts-figures.html> Acessado em 15/10/2024 às 15:22horas.

42. PDQ PATEB. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated on: 25/04/2024. Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq>. Acessado em: 12/07/2024 às 24:31 horas.

43. PDQ PATEB. Small Cell Lung Cancer Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated on: 20/03/2024. Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/lung/patient/small-cell-lung-treatment-pdq>. Acessado em: 12/07/2024 às 14:35 horas.

44. Egan. Capítulo 8 - Sistema respiratório. Fundamentos da terapia respiratória. 9 edição. Rio de Janeiro: Elsevier. 2009. Hicks GH. .

45. (ed.) SJ. Chapter 5 - Viscera of the thorax. Sobotta Atlas of Human Anatomy. 23rd ed. Elsevier, 2020.

46. FC D. The eighth edition TNM stage classification for lung cancer: What does it mean on main street? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018; 155(1):356-359. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.08.138.

47. Board PSaPE. Hypopharyngeal, and laryngeal cancers prevention. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated on: 26/04/2024. Disponível:

<https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/hp/oral-prevention-pdq>. Acessado em 28/06/2024 às 14:30 horas.

48. Castellsagué X AL, Quer M, Halc G, Quirós B, Tous S, et al. HPV involvement in head and neck cancers: Comprehensive assessment of biomarkers in 3680 patients. *J Natl Cancer Inst.* 2016; 108(6):djv403. DOI: 10.1093/jnci/djv403.
49. Johnson DE BB, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE and Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; 26(6):92 DOI: 10.1038/s41572-020-00224-3.
50. Drake RL VAaMA. Capítulo 9 - Cabeça e pescoço. *Gray's anatomia clínica para estudantes.* Elsevier, 2015. Rio de Janeiro. 3ed.
51. Board PATE. PDQ Paranasal sinus and nasal cavity cancer treatment (adult). Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated on: 17/03/2023. Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/patient/adult/paranasal-sinus-treatment-pdq>. Acessado em: 24/07/2024 as 13:30 horas.
52. Lipsett BJ RVaSK. *Anatomy, Head and Neck: Fontanelles.* 2023. PMID: 31194354.
53. Fancy T GDraHJ. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010; 43(2):221-7, vii. DOI: 10.1016/j.otc.2010.01.001.
54. A MAaH. New insights into thyroid hormone action. *Pharmacol Ther.* 2017; 173:135–145. DOI:10.1016/j.pharmthera.2017.02.012.
55. Amin MB ES, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. New York: Springer; 2017.
56. Zanoni DK PSaSJ. Changes in the 8th Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging of Head and Neck Cancer: Rationale and Implications. *Curr Oncol Rep.* 2019; 21(6):52. DOI: 10.1007/s11912-019-0799-x.

57. Credico G EV, Polesel J, Pauli F, Torelli N, Serraino D, et al. Joint effects of intensity and duration of cigarette smoking on the risk of head and neck cancer: A bivariate spline model approach. *Oral oncology*. 2019; 94:47-57 . DOI: 10.1016/J.ORALONCOLOGY.2019.05.006.
58. Kaur R BAa, Gupta S. Cancer treatment therapies: traditional to modern approaches to combat cancers. *Mol Biol Rep*. 2023; 50(11):9663-9676. DOI: 10.1007/s11033-023-08809-3.
59. J DMac. A personalized approach to cancer treatment: how biomarkers can help. *Clin Chem*. 2008; 54(11):1770-9. DOI:10.1373/clinchem.2008.110056.
60. (NCI) NCI. Chemotherapy to treat cancer. 2022. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/chemotherapy>. Acessado em 11/07/2024 às 16:16 horas.
61. (NCI) NCI. Radiation therapy to treat cancer. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy>. Acessado em 11/07/2024 às 16:26 horas.
62. (NCI) NCI. Immunotherapy to treat cancer. 2019. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy>. Acessado em 11/07/2024 às 16:39 horas.
63. Alduais Y ZH, Fan F, Chen J and Chen B. Non-small cell lung cancer (NSCLC): A review of risk factors, diagnosis, and treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102(8):e32899. DOI: 10.1097/MD.00000000000032899.
64. LQM C. Head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382(1):60-72. DOI: 10.1056/NEJMr1715715.
65. Ostroff JS KP, Coups EJ, Burkhalter JE, Feinstein MB, Steingart RM, et al. Health-related quality of life among early-stage, non-small cell, lung cancer survivors. *Lung cancer*. 2011; 71(1):103-8. DOI: 10.1016/j.lungcan.2010.04.011.

66. KS S-AAaC. Effects of exercise on quality of life and prognosis in cancer survivors. *Curr Sports Med Rep.* 2009; 8(4):176-81. DOI: 10.1249/JSR.0b013e3181ae98f3.
67. Chen ML YCaYC. Sleep disturbances and quality of life in lung cancer patients undergoing chemotherapy. *Lung cancer.* 2008; 62(3):391-400. DOI: 10.1016/j.lungcan.2008.03.016.
68. Kasymjanova G CJ, Kreisman H, Dajczman E, Pepe C, Dobson S, et al. Prognostic value of the six-minute walk in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009; 4(5):602-7. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31819e77e8.
69. Naito T OT, Aoyama T, Ohashi T, Masuda Y, Kimura M, et al. Skeletal muscle depletion during chemotherapy has a large impact on physical function in elderly Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2017; 17(1):571. DOI: 10.1186/s12885-017-3562-4.
70. Lemonnier I BC, Jolly D, Arveux P, Woronoff-Lemsi MC, Velten M and Guillemin F. Solitary pulmonary nodules: consequences for patient quality of life. *Qual Life Res.* 2011; 20(1):101–109. DOI: 10.1007/s11136-010-9719-0.
71. Polanski J J-PB, Rosinczuk J, Chabowski M and Szymanska-Chabowska A. Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther.* 2016; 9:1023-1028. DOI: 10.2147/OTT.S100685.
72. Morishita S TA, Fu JB, Mitobe Y, Onishi H, Tsuji T, et al. Cancer survivors exhibit a different relationship between muscle strength and health-related quality of life/fatigue compared to healthy subjects. *Eur J Cancer Care.* 2018; 27(4):e12856. DOI: 10.1111/ecc.12856.
73. Obeso-Benítez P M-VN, Castillo-Pérez I, Rodríguez-Torres J, Granados-Santiago M, et al. Global functional impairment in head and neck cancer survivors after completing

radiotherapy treatment. *Disabil Rehabil.* 44(21):6394–6400. DOI: 10.1080/09638288.2021.1966677.

74. Hofman M RJ, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P and Morrow GR. Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist.* 2007; 12(1):4-10. DOI: 10.1634/theoncologist.12-S1-4.

75. Iyer S T-SGaRA. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. *Lung Cancer.* 2013; 81(2):288–293. DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.03.008.

76. Karczmarek-Borowska B PM, Rabiej E and Grądalska-Lampart M. The quality of life of non-small cell lung cancer patients treated with chemotherapy. *Pneumonol Alergol Pol.* 2014; 82(4):349-57. DOI: 10.5603/PiAP.2014.0044.

77. Li TC LC, Tseng CH, Lin KS, Yanf SY, Chen CY, et al. Quality of life predicts survival in patients with non-small cell lung cancer. *BMC Public Health.* 2012; 12:790. DOI: 10.1186/1471-2458-12-790.

78. JM KSaC. Meeting exercise recommendations is beneficial for cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2023; 41(32): 4965-4967. DOI: 10.1200/JCO.23.01528.

79. JM KSaC. Meeting exercise recommendations is beneficial for cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2023; 41(32):4965-4967. DOI: 10.1200/JCO.23.01528.

80. Collier-Bain HD EA, Causer AJ, Brown FF, Oliver R, Dutton D, et al. A single bout of vigorous intensity exercise enhances the efficacy of rituximab against human chronic lymphocytic leukaemia B-cells ex vivo. *Brain Behav Immun.* 2024; 118:468-479. DOI: 10.1016/j.bbi.2024.03.023.

81. van Waart H SM, van Harten WH, Geleijn E, Kieffer JM, Buffart LM, et al. Effect of low-intensity physical activity and moderate- to high-intensity physical exercise during adjuvant chemotherapy on physical fitness, fatigue, and chemotherapy completion rates:

results of the PACES randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 2015; 33(17):1918-1927. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.1081.

82. Hart NH GDaNR. Exercise medicine for advanced prostate cancer. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2017; 11(3):247-257. DOI: 10.1097/SPC.0000000000000276.

83. Wang YQ LX, Yin YY, Ma RC, Yang Z, Cao HP, et al. Effects of home-based exercise training for patients with lung cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2019; 46(4):E119-E134. DOI: 10.1188/19.ONF.E119-E134.

84. Peddle-McIntyre CJ SF, Thomas R, Newton RU, Galvão DA and Cavalheri V. Exercise training for advanced lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 2(2):CD012685. DOI 10.1002/14651858.CD012685.pub2.

85. Pérez IMM PS, García RP, Lupgens DZ, Martínez GB, González CR, et al. Exercise-based rehabilitation on functionality and quality of life in head and neck cancer survivors. A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2023; 13(1):8523. DOI: 10.1038/s41598-023-35503-y. Erratum in: *Sci Rep*. 2023; 13(1):10168. DOI: 10.1038/s41598-023-37292-w.

Effects of Semisupervised Exercise Training on Health Outcomes in People With Lung or Head and Neck Cancer: Protocol for a Randomized Controlled Trial

Isis Grigoletto^{1,2}, MSc; Vinicius Cavalheri^{3,4,5}, Prof Dr; Luis Alberto Gobbo⁶, Prof Dr; Karina Pozo^{1,2}, PT; Enio Rodrigues Maia Filho², MD; Diogo Gonçalves Ribeiro², MD; Nara Ielo^{2,7}, DDS; Fabiano Francisco De Lima⁸, PhD; Ercy Mara Cipulo Ramos^{1,2}, Prof Dr

Effects of semisupervised exercise training on health outcomes in people with lung or head and neck cancer: Protocol for a randomized controlled trial

Isis Grigoletto^{1,2}, Vinicius Cavalheri^{3,4,5}, Luis Alberto Gobbo⁶, Karina Pozo^{1,2}, Enio Rodrigues Maia Filho², Diogo Gonçalves Ribeiro², Nara Ielo^{2,7}, Fabiano Francisco de Lima⁸, Ercy Mara Cipulo Ramos^{1,2}

1- Department of Physiotherapy, Faculty of Science and Technology, São Paulo State University, Presidente Prudente, São Paulo, Brazil.

2- Cancer Hospital of Presidente Prudente, Presidente Prudente, São Paulo, Brazil.

3- Curtin School of Allied Health, Faculty of Health Sciences, Curtin University, Perth, Western Australia, Australia.

4- Curtin enAble Institute, Faculty of Health Sciences, Curtin University, Perth, Western Australia, Australia.

5- Allied Health, South Metropolitan Health Service, Perth, Western Australia, Australia.

6- Department of Physical Education, Faculty of Science and Technology, São Paulo State University, Presidente Prudente, São Paulo, Brazil.

7- São Leopoldo Mandic Institute and Research Center, Campinas, São Paulo, Brazil.

8- Department of Physiotherapy, Speech and Occupational Therapy, School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

ABSTRACT

Background: Lung or head and neck cancers are known for their high prevalence and mortality rates. Chemotherapy and radiotherapy are usually recommended as cancer treatment for these malignancies; however, they can negatively impact both the physical and mental status of patients. Hence, it is reasonable to consider resistance and aerobic exercise training to prevent these negative health outcomes. Further, several factors prevent patients from attending outpatient exercise training programs, and, therefore, a semisupervised home-based exercise training program may be seen as a well-accepted alternative. **Objective:** The aim of this study will be to investigate the effects of a semisupervised home-based exercise training program on physical performance, body composition, and self-reported outcomes; changes in the initial cancer treatment dose prescribed; number of hospitalizations at 3, 6, and 9 months; and 12-month survival in people with primary lung or head and neck cancer. **Methods:** Participants will be randomly allocated to the training group (TG) or control group (CG). The TG will undergo semisupervised home-based resistance and aerobic exercise training throughout their cancer treatment. The resistance training will be performed using elastic bands (TheraBand) twice a week. The aerobic training (ie, brisk walk) will be performed for at least 20 minutes per day outdoors. The equipment and tools used during the training sessions will be provided. This intervention will start the week before treatment commencement, will be performed throughout the duration of the treatment, and will

continue for 2 weeks after treatment completion. The CG will undergo usual care (ie, cancer treatment with no formal exercise prescription). Assessments will take place 2 weeks before the beginning of the usual cancer treatment and 2 weeks after treatment completion. The measures of physical function (peripheral muscle strength, functional exercise capacity, and physical activity), body composition, and self-reported outcomes (symptoms of anxiety and depression, health-related quality of life, and symptoms related to the disease and treatment) will be collected. We will report on any change in the initial cancer treatment dose prescribed; number of hospitalizations at 3, 6, and 9 months; and 12-month survival. **Results:** In February 2021, the clinical trial registration was approved. Recruitment and data collection for the trial are ongoing (as of April 2023, 20 participants had already been randomized), and findings of this study are likely to be published late in 2024. **Conclusions:** This exercise training as a complementary treatment for patients with cancer is likely to promote positive effects on the health outcomes assessed, over and above any change in the CG, and prevent the reduction of initial cancer treatment dose prescribed. If these positive effects are shown, they will likely impact long-term outcomes such as hospitalizations and 12-month survival.

Trial Registration: Brazilian Clinical Trials Registry (ReBEC) RBR-5cyvzh9; <https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-5cyvzh9>.

International Registered Report Identifier (IRRID): PRR1-10.2196/43547

Keywords: lung neoplasms; head and neck neoplasms; drug therapy; radiotherapy; exercise; muscle strength; lung cancer; neck cancer; head cancer; aerobic exercise; pulmonary; neoplasm; ENDT; ear nose throat; ear, nose, and throat; RCT; oncology; outpatient; cancer treatment; Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG; HRQoL; quality of life; QoL; physical activity.

BACKGROUND

Worldwide, lung or head and neck cancers are the most common cancers and the main causes of death each year [1,2]. Because of the direct effect of these cancers on the respiratory system, management and rehabilitation may be substantially similar [3]. The usual cancer treatment options are surgery, chemotherapy, radiotherapy, or a combination of these treatments [4]. Although having positive effects, these treatments also have side effects, such as fatigue [5,6] and a decrease in functional exercise capacity [7], muscle mass [8], and muscle strength [8,9], which will ultimately affect physical activity and health-related quality of life (HRQoL) [10,11]. Therefore, complementary interventions that could minimize these side effects are needed [7].

Studies have demonstrated that exercise promotes benefits to this population [7]. Improvements have been reported in physical function, body composition, psychosocial function, sleep quality, fatigue, HRQoL [12], and muscle strength [7] after completion of an exercise program. When used as a complementary treatment to usual cancer treatment, exercise has been shown to maximize chemotherapy completion in women with breast cancer and men with prostate cancer [13,14].

Exercise training has been shown to be safe and have positive effects on health outcomes in people with lung or head and neck cancer [15]. Taking into account these positive effects [16,17], as well as the fact that exercise is a low-cost treatment modality that attenuates symptoms related to cancer treatment, it is imperative that exercise training is delivered as a complement or adjunct to medical treatment [15-17].

Distance- and travel-related costs are factors that influence the patient's enrollment and attendance to exercise, and home-based exercises seem to be an option that can overcome these barriers. Although being a feasible alternative [18-20], home-based exercises should be semisupervised to ensure safety and adherence, as well as

maximize training efficacy. As there is limited data on the effects of a semisupervised home-based exercise program in people with lung or head and neck cancer, this randomized controlled trial aims to investigate the protective effect of semisupervised home-based exercise training on physical function, body composition, and self-reported outcomes in people with primary lung or head and neck cancer. In addition, we will also report on changes in the initial cancer treatment dose prescribed; number of hospitalizations at 3, 6, and 9 months; and 12-month survival.

HYPOTHESES

We hypothesize that the semisupervised home-based exercise training as a complementary treatment will promote positive effects on physical function, body composition, and self-reported outcomes in these patients during the cancer treatment. It is also expected that the initial usual cancer treatment dose prescribed will be maintained because of the benefits of the exercise training, leading to fewer hospitalizations and greater survival in patients who underwent the exercise training program.

METHODS

Study design

This will be a single-blind (outcome assessor), 2-arm randomized controlled trial. The study will be conducted at a cancer hospital. The study protocol has been developed following the SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) 2013 checklist guidelines.

Ethics Approval

The trial has received approval from the health research ethics committee of the Regional Cancer Hospital of Presidente Prudente (HRCPP; 26123119.5.0000.8247),

which complies with the Declaration of Helsinki. Written, informed consent to participate will be obtained from all participants.

Data Collection and Management

The information collected about participants is individually identifiable by members of the research team only. Each participant will be allocated a unique numeric code (ID number) such that all stored electronic data (eg, databases and data files) will not contain identifiable data until the completion of the study. All confidential information is stored in locked filing cabinets, and only deidentified data will be presented or published.

Study Population

Participants will be recruited from the outpatient clinic before cancer treatment commencement. The inclusion criteria will be as follows: diagnosis of primary lung or head and neck cancer; older than 18 years; referred for cancer treatment including radiotherapy, chemotherapy, or both; Eastern Cooperative Oncology Group performance status score between 0 and 2; life expectancy (physician-rated) of >6 months; and sufficient functional literacy or having a support person who can help with reading the instructions for the home-based exercise program. The exclusion criteria will be as follows: people referred for cancer surgery or palliative care; symptomatic brain or bone metastasis prohibiting participation in exercise training; and unstable metabolic, musculoskeletal, or cardiovascular disease.

Experimental Design

The flow of participants through the study is presented in Figure 1, and the overview of the data collection is given in Table 1. First, people referred to usual lung or head and neck cancer treatment (chemotherapy or radiotherapy) will be assessed on 2

nonconsecutive days. On assessment day 1, participants' characteristics and past medical history will be collected, and data on physical activity, symptoms of anxiety and depression, HRQoL, and symptoms related to treatment and disease will be assessed via validated questionnaires. Subsequently, peripheral muscle strength will be assessed via digital dynamometry. On assessment day 2, measures of body composition (octapolar Inbody 720; Biospace) and functional exercise capacity will be undertaken, including the 6-minute walk test (6MWT), timed up and go test (TUG), and 1-minute sit-to-stand test (1STS). After assessment day 2, participants will be randomly allocated to either the training group (TG) or the control group (CG). A third visit will be scheduled for those allocated to the TG, where the exercise training protocol will be explained and demonstrated, and the participants will be familiarized with the training equipment and tools. Participants in the CG group will undergo usual cancer treatment (chemotherapy and radiotherapy) and will be instructed to keep their routine activities during the study period. They will also receive phone calls every 15 days (throughout the course of their cancer treatment) to discuss any issues related to cancer treatment and their participation in the study.

Two weeks after completion of the cancer treatment, participants will be reassessed (ie, repetition of the 2 days of assessments described above). Data on changes in the initial cancer treatment dose prescribed will be collected during the intervention period. Participants (or their support person) will receive phone calls at 3, 6, 9, and 12 months after the reassessment date. The number of hospitalizations at 3, 6, and 9 months as well as 12-month survival will also be recorded.

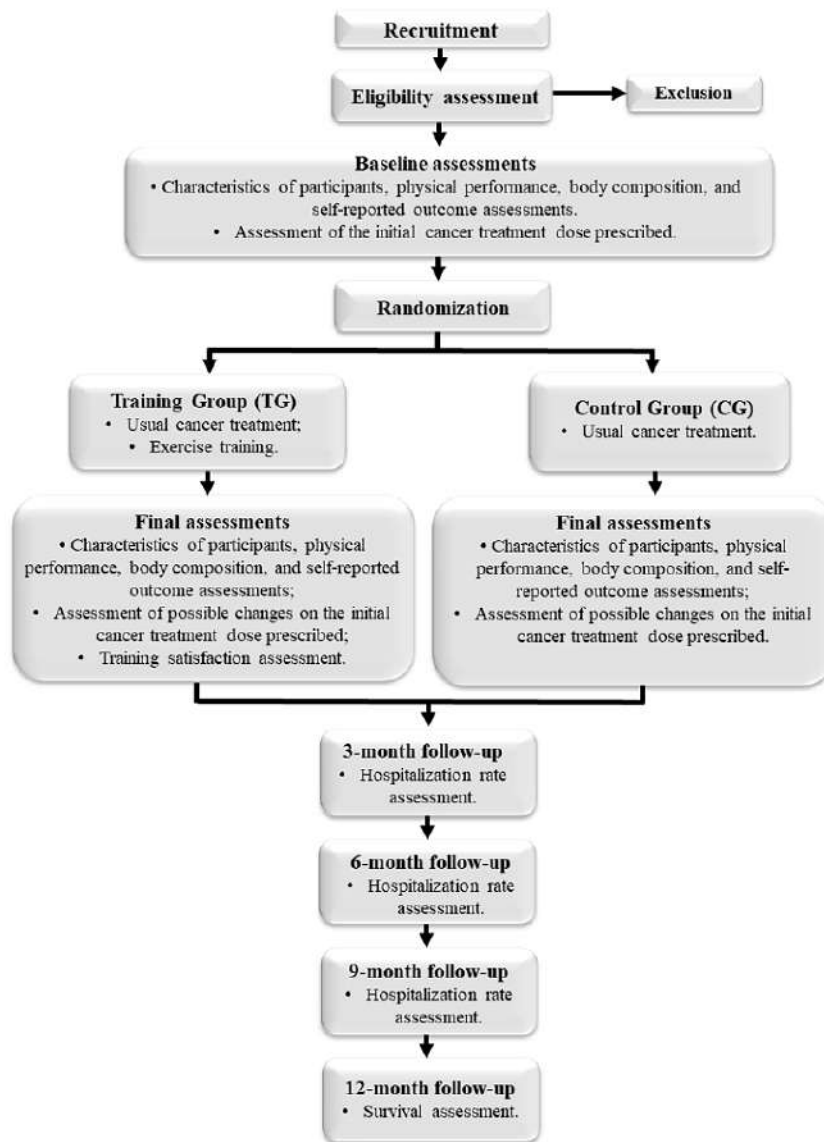


Figure 1. Experimental design of the study.

Table 1. Overview of the information collected at baseline, during the intervention, at the end of the study, and at the follow-ups.

Outcome	Assessment	Baseline	During intervention	Final	Follow-up (3, 6, and 9 months)	Follow-up (12 months)
Characteristics of the participants	By interview	✓		✓		
Functional capacity	6MWT ^a	✓		✓		
Functional capacity	TUG ^b	✓		✓		
Functional capacity	1STS ^c	✓		✓		
Physical activity	IPAQ ^d	✓		✓		
Body composition	Bioimpedance spectroscopy (octopolar InBody 720; Biospace)	✓		✓		
Anxiety and depression	HADS ^e	✓		✓		
HRQoL	EORTC QLQ-C30 ^g /QLQ-LC13 ^f	✓		✓		
Symptoms related to treatment and disease	MSAS-BR ^h	✓		✓		
Cancer treatment dose prescribed	Via the participant's medical records	✓				
Cancer treatment dose completed	Via the participant's medical records			✓		
Hospitalization rate assessment	Via telephone calls				✓	
Survival rate assessment	Via telephone calls					✓

^a6MWT: 6-minute walk test.^bTUG: timed up and go test.^c1STS: 1-minute sit-to-stand test.^dIPAQ: International Physical Activity Questionnaire.^eHADS: Hospital for Anxiety and Depression Scale.^fHRQoL: health-related quality of life.^gEORTC QLQ-C30/QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire.^hMSAS-BR: Memorial Symptom Assessment Scale (Portuguese version).

Randomization, Concealment, and Blinding

The randomization sequence will be generated on a web-based platform [21] and concealed using opaque envelopes. This process will be conducted by a researcher who is not involved with participant recruitment, assessment, or data management and analysis. The assessor will be blinded to group allocation. Assessments and patient recruitment will be blinded to the therapeutics.

Procedures (TG and CG Intervention)

Participants in both groups (TG and CG) will undergo usual cancer treatment that does not include any formal exercise prescription. Those allocated to the TG will perform resistance and aerobic exercises that will be individually prescribed.

TG Intervention

The semisupervised home-based exercise training program will start 1 week before commencement of cancer treatment and will finish 2 weeks after completion of the cancer treatment. Semisupervision will include an exercise diary, daily SMS text messaging, and frequent phone calls. A previous study [22] reported that people who underwent semisupervised home-based exercise training did not have any adverse event during the training program. The resistance and aerobic training will be guided by an exercise diary developed by the research team; see Multimedia Appendix 1 for more details. Participants in the TG will be instructed to complete the diary on a daily basis with information on the exercises they performed. They will also be provided with a pulse oximeter (G-Tech Portable Oled) and the modified Borg scale to assess and record their peripheral capillary oxygen saturation and the Borg dyspnea score, respectively, before and after the exercise training session. Participants will be asked to avoid exercise training if resting oxygen saturation is <90%. Resistance training will be performed twice a week

and aerobic training will be performed 7 days a week. Participants will also receive a daily SMS text message reminding them to perform the exercises and will be contacted (via a phone call) every 7 to 14 days.

To ensure participants' safety during the exercise program, blood tests will be performed every second week to monitor platelet count and hemoglobin levels. Exercise training will be paused when there is fever ($>38^{\circ}\text{C}$) [23], infection, hemoglobin level <8 g/dL [24,25], and psychological instability or clinical complications [26].

Resistance Training

Participants in the TG will perform semisupervised home-based resistance training using elastic bands (TheraBand, green color, moderate resistance) [26]. Exercises for the following muscle groups will be included: elbow flexors, knee flexors, and knee extensors (2 sets of 10 repetitions with a 1-minute interval) [27]. The exercise intensity will be adjusted using the modified Borg scale (the participant must maintain dyspnea between 4 and 6, ie, moderate intensity) [22]. Regarding progression of the exercise prescription, if the participant is able to perform more than 2 sets of 10 repetitions and report a Borg dyspnea score <4 , an increment of 5 repetitions will be prescribed for the following session using the same elastic band resistance [28]. Subsequently, the intensity progression will be to 3 sets of 10 repetitions and then 3 sets of 15 repetitions. Participants will be contacted via a phone call (or in person, if needed) every 7 to 14 days to assess the need for increased training intensity. This protocol was developed based on previous studies of exercise training in people with cancer [22,26-28] as well as of resistance training with elastic bands in people with chronic obstructive pulmonary disease [29,30].

Aerobic Training

For the aerobic training, participants will perform a brisk walk outside, starting with 20 minutes daily (equivalent to 1.5 km) [28], and will be asked to maintain a Borg dyspnea score between 4 and 6 (moderate intensity) [31]. Therefore, this training will be equivalent to approximately 3.5 metabolic equivalents [28]. Participants will be provided with a pedometer (Power Walk PW-610; Yamax) as a feedback tool for the aerobic training. Participants will be instructed to try to achieve at least 150 minutes of aerobic training weekly. The modified Borg scale will also be used to titrate the intensity of the aerobic training (if symptoms of dyspnea are <4 on the Borg scale, an extra 5 minutes will be prescribed for the following week). If more than 150 minutes of weekly aerobic training is achieved, the participants will be instructed to increase their walking speed but maintain a Borg dyspnea score between 4 and 6. This protocol has been developed based on previous studies of physical training for people with cancer [26,28].

CG Intervention

Participants in the CG will undergo usual cancer treatment with no formal exercise prescription and will be instructed to keep routine activities during the study period. They will also receive phone calls every 15 days to discuss any issues related to cancer treatment and their participation in the study.

Outcome Measures (Assessments)

Characteristics of Participants

Participant characteristics will be collected of age, gender, height, body weight, cancer type and stage, number of cycles per session as well as dose of chemotherapy or radiotherapy prescribed, and self-reported comorbidities.

Primary Outcome

Peripheral Muscle Strength

Peripheral muscle strength will be assessed via the force gauge digital dynamometer (Instrutherm DD-300), and the results will be expressed in newtons. The participants will be instructed to perform elbow flexion (at 180°), knee flexion (at 90°), and extension (at 90°) movements resisted by a steel cable coupled to the dynamometer. The measurement will be repeated 5 times with an interval of 1 minute between attempts, and the highest value among the 3 closest measurements will be recorded [32].

Secondary Outcomes

Functional Exercise Capacity

Functional exercise capacity will be assessed via the 6MWT and the 1STS. The 6MWT will be performed in accordance with the guidelines established by the American Thoracic Society and European Respiratory Society [33]. Two tests will be performed, with at least 30 minutes of rest between them, and the best performance (ie, 6-minute walk distance) will be reported. The reference values developed for the Brazilian population will be used [34].

The 1STS test will also be used to evaluate the functional exercise capacity. Two tests will be performed, with 1 minute of rest between them, and best performance (ie, number of sit-to-stand repetitions) will be reported [35].

Mobility

Mobility and the capacity to perform routine activities will be assessed by the TUG. The TUG has also been used to assess risk of falls, and the performance in the TUG is determined by the time spent to complete the test [36,37].

Physical Activity

The International Physical Activity Questionnaire will be used to assess self-reported physical activity. The variable from the International Physical Activity Questionnaire that will be used is time spent in physical activity [38].

Body Composition

Body composition will be assessed via bioimpedance spectroscopy (octopolar InBody 720; Biospace) following the manufacturer's instructions. Data will be electronically imported to Excel (Microsoft Corp) using the software Lookin'Body (version 3.0; Biospace) [39]. The following variables will be assessed: intracellular water, extracellular water, total body water, basal metabolic rate, protein mass, skeletal muscle mass, bone mineral content, fat mass, and body weight.

Symptoms of Anxiety and Depression

Symptoms of anxiety and depression will be assessed via the Hospital for Anxiety and Depression Scale. This scale comprises 14 questions, divided into 2 subscales: anxiety and depression. The final score indicates probably not anxiety or depression, questionable or doubtful anxiety or depression, and probable anxiety or depression [40].

Health-Related Quality of Life

HRQoL will be assessed using the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-30) [41]. The specific module for lung cancer (QLQ-LC13) [42] will also be used. Higher scores in physical scales and global health scales indicate greater HRQoL, whereas higher scores in symptoms scales indicate

worse symptoms and poorer HRQoL [41].

Symptoms Related to the Treatment and Disease

The Memorial Symptom Assessment Scale (Portuguese version) will be used to assess symptoms related to the treatment and disease. This scale comprises items related to psychological and physical symptoms [43].

Other Measures

Any change in the initial cancer treatment dose prescribed will be investigated via the participant's medical records. Participants (or their support person) will receive phone calls at 3, 6, 9, and 12 months after the reassessment date. The number of hospitalizations at 3, 6, and 9 months as well as 12-month survival will also be recorded. Satisfaction with the semisupervised home-based exercise training program will be assessed using a questionnaire that comprises 2 questions [44]. Participants will rate, on a scale ranging between 0 and 10, their satisfaction with performing the exercise training program and how valuable the exercise training program was for them. Higher scores indicate greater satisfaction.

Sample Size Calculation

The sample size was determined using published data on the effectiveness of exercise training in improving peripheral muscle strength in patients with cancer [45]. Forty participants will be needed to detect a between-group difference of 72 (SD 71) newtons on the specific primary outcome: knee extensors' muscle strength [46] (power of 80%, adopting an α of 5%). This calculation accounts for 30% loss to follow-up.

Data Management and Analysis

The statistical software SPSS (version 23.0; IBM Corp) will be used. The distribution of the data will be assessed by the Shapiro-Wilk test. Continuous data will be expressed as either mean (SD) or median (IQR) according to their distribution. The

criteria that define the exclusion of the participant from the final data analysis will be (1) initiation of palliative care or (2) substantial physical impairment due to hospitalization during the intervention period. For data that are normally distributed, both within- and between-group differences will be assessed using the 2-way repeated measures ANOVA. Between-group differences will be reported as the mean difference and 95% CI [47,48]. For data that are not normally distributed, within-group differences will be assessed using the Wilcoxon test, whereas between-group differences will be assessed using the Mann-Whitney U test. To evaluate the effect size between groups, the Cohen d test will be used. For all analyses, a p value of $<.05$ will be considered significant. The within-group change from baseline to postintervention will be assessed via either a 2-tailed paired t test or the Mann-Whitney U test. The chi-square test will be used to analyze hospitalization frequency at 3, 6, and 9 months, and the hazard ratio will be used to report on 12-month survival. Analyses will be undertaken according to the intention-to-treat principle.

RESULTS

In February 2021, the clinical trial registration was approved. Recruitment and data collection for the trial are ongoing, and the results of this study are likely to be published late in 2024.

DISCUSSION

Potential Impact and Significance of the Study

This study protocol has been developed after a thorough literature search on exercise training for people with cancer, specifically lung or head and neck cancers. The implementation of this novel exercise training protocol, which will be based on a semisupervised home-based program delivered as a complementary treatment in people with lung or head and neck cancer, will investigate whether the program will promote a

protective effect on physical function, body composition, and self-reported outcomes. Further, the study will also explore the effects of the program on any change in initial cancer treatment dose prescribed; hospitalizations at 3, 6, and 9 months; and 12-month survival.

Strengths and Limitations of the Study

This study will be a single-blinded (outcome assessor) randomized controlled trial in which participants allocated to the TG will undergo an individualized home-based exercise program. The study will be the first to include both people with lung cancer and those with head and neck cancer. In addition to reporting the effectiveness of the proposed intervention on important health outcomes, this novel study will also explore the effects of the proposed intervention on any change in the initial cancer treatment dose prescribed; hospitalizations at 3, 6, and 9 months; and the 12-month survival rate. As in any study in the field of exercise training, blinding of participants and personnel is very challenging, and in this case, it is not possible. The study will only be conducted in a single center, which may limit its external validity. However, the robust reporting of our methods will allow replication in future multicenter studies.

Contribution and Clinical Applicability

The proposed complementary semisupervised home-based exercise training program is of low cost. If shown to have a positive impact on the outcomes of interest, the program will likely impact long-term outcomes such as hospitalizations and 12-month survival and is likely to be implemented in routine-practice cancer exercise or pulmonary rehabilitation programs delivered in settings such as outpatient clinics, rehabilitation centers, and community programs.

CONCLUSIONS

The proposed exercise training program as a complementary treatment for patients with lung or head and neck cancer is likely to promote positive effects on the physical and mental health outcomes assessed, over and above any change in the CG, and prevent the reduction of initial cancer treatment dose prescribed, which will likely impact long-term outcomes such as hospitalizations and 12-month survival. If shown to be effective at improving outcomes, the semisupervised exercise training protocol is likely to be implemented in clinical practice across many cancer and pulmonary rehabilitation programs worldwide.

Acknowledgments

This study is supported by the São Paulo State University and Regional Cancer Hospital of Presidente Prudente, which allowed the development of this research and provided structural support. IG is funded by São Paulo Research Foundation (FAPESP; grant 2019/16004-1), National Council for Scientific and Technological Development (470742/2014-3), and CAPES (grant 001). EMCR is funded by FAPESP (grant 2021/06065-3). We highlight that this support did not have any influence on this study's development; also, this study has not undergone peer review by any funding body.

Data Availability

Data sharing is not applicable to this article as no data sets were generated or analyzed during this study.

Authors' Contributions

IG, VC, FFDL, and EMCR contributed to the development of the exercise protocols presented in this study and to the writing and commented on all versions of this study protocol. IG, EMCR, KP, ERMF, DGR, and NI are involved in recruiting and collecting

data. IG, VC, FFDL, KP, and EMCR will conduct the analysis. All authors approved the final version of the manuscript.

Conflicts of Interest

None declared.

Multimedia Appendix 1

Exercise diary.

[PDF File (Adobe PDF File), 150 KB-Multimedia Appendix 1]

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018 Nov;68(6):394-424 [FREE Full text] [doi: 10.3322/caac.21492] [Medline: 30207593]
2. Chow LQM. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 2020 Jan 02;382(1):60-72. [doi: 10.1056/NEJMr1715715] [Medline: 31893516]
3. Silverman DA, Lin C, Tamaki A, Puram SV, Carrau RL, Seim NB, et al. Respiratory and pulmonary complications in head and neck cancer patients: Evidence-based review for the COVID-19 era. *Head Neck* 2020 Jun;42(6):1218-1226 [FREE Full text] [doi: 10.1002/hed.26217] [Medline: 32343013]
4. Duffy MJ, Crown J. A personalized approach to cancer treatment: how biomarkers can help. *Clin Chem* 2008 Nov;54(11):1770-1779. [doi: 10.1373/clinchem.2008.110056] [Medline: 18801934]
5. Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, Breitbart WS, Carpenter KM, Cella D,

- National comprehensive cancer network. Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015 Aug;13(8):1012-1039 [FREE Full text] [doi: 10.6004/jnccn.2015.0122] [Medline: 26285247]
6. Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Morrow GR. Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist* 2007;12 Suppl 1:4-10 [FREE Full text] [doi: 10.1634/theoncologist.12-S1-4] [Medline: 17573451]
 7. Heywood R, McCarthy AL, Skinner TL. Efficacy of exercise interventions in patients with advanced cancer: A systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 2018 Dec;99(12):2595-2620. [doi: 10.1016/j.apmr.2018.04.008] [Medline: 29738745]
 8. Velthuis MJ, Agasi-Idenburg SC, Aufdemkampe G, Wittink HM. The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010 Apr;22(3):208-221. [doi: 10.1016/j.clon.2009.12.005] [Medline: 20110159]
 9. Brown JC, Caan BJ, Meyerhardt JA, Weltzien E, Xiao J, Cespedes Feliciano EM, et al. The deterioration of muscle mass and radiodensity is prognostic of poor survival in stage I-III colorectal cancer: a population-based cohort study (C-SCANS). *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018 Aug;9(4):664-672 [FREE Full text] [doi: 10.1002/jcsm.12305] [Medline: 29766660]
 10. Squires RW, Shultz AM, Herrmann J. Exercise training and cardiovascular health in cancer patients. *Curr Oncol Rep* 2018 Mar 10;20(3):27. [doi: 10.1007/s11912-018-0681-2] [Medline: 29525828]
 11. Speed-Andrews AE, Courneya KS. Effects of exercise on quality of life and prognosis in cancer survivors. *Curr Sports Med Rep* 2009;8(4):176-181. [doi: 10.1249/JSR.0b013e3181ae98f3] [Medline: 19584603]
 12. Adamsen L, Stage MS, Laursen J, Rørth M, Quist M. Exercise and relaxation intervention for patients with advanced lung cancer: a qualitative feasibility study. *Scand*

- J Med Sci Sports 2012 Dec;22(6):804-815. [doi: 10.1111/j.1600-0838.2011.01323.x]
[Medline: 21599754]
13. van Waart H, Stuiver MM, van Harten WH, Geleijn E, Kieffer JM, Buffart LM, et al. Effect of low-intensity physical activity and moderate- to high-intensity physical exercise during adjuvant chemotherapy on physical fitness, fatigue, and chemotherapy completion rates: results of the PACES randomized clinical trial. J Clin Oncol 2015 Jun 10;33(17):1918-1927. [doi: 10.1200/JCO.2014.59.1081] [Medline: 25918291]
14. Hart NH, Galvão DA, Newton RU. Exercise medicine for advanced prostate cancer. Curr Opin Support Palliat Care 2017 Sep;11(3):247-257. [doi: 10.1097/SPC.0000000000000276] [Medline: 28562375]
15. Bade BC, Thomas DD, Scott JB, Silvestri GA. Increasing physical activity and exercise in lung cancer: reviewing safety, benefits, and application. J Thorac Oncol 2015 Jun;10(6):861-871 [FREE Full text] [doi: 10.1097/JTO.0000000000000536] [Medline: 25831230]
16. Cavalheri V, Jenkins S, Cecins N, Gain K, Phillips MJ, Sanders LH, et al. Exercise training for people following curative intent treatment for non-small cell lung cancer: a randomized controlled trial. Braz J Phys Ther 2017;21(1):58-68 [FREE Full text] [doi: 10.1016/j.bjpt.2016.12.005] [Medline: 28442076]
17. Papadopoulos D, Papadoudis A, Kiagia M, Syrigos K. Nonpharmacologic interventions for improving sleep disturbances in patients with lung cancer: A systematic review and meta-analysis. J Pain Symptom Manage 2018 May;55(5):1364-1381.e5 [FREE Full text] [doi: 10.1016/j.jpainsymman.2017.12.491] [Medline: 29309818]
18. Hardcastle SJ, Maxwell-Smith C, Kamarova S, Lamb S, Millar L, Cohen PA. Factors influencing non-participation in an exercise program and attitudes towards physical activity amongst cancer survivors. Support Care Cancer 2018 Apr;26(4):1289-1295. [doi: 10.1007/s00520-017-3952-9] [Medline: 29090387]

19. Bélanger LJ, Plotnikoff RC, Clark A, Courneya KS. A survey of physical activity programming and counseling preferences in young-adult cancer survivors. *Cancer Nurs* 2012;35(1):48-54. [doi: 10.1097/NCC.0b013e318210220a] [Medline: 21558852]
20. Trinh L, Plotnikoff RC, Rhodes RE, North S, Courneya KS. Physical activity preferences in a population-based sample of kidney cancer survivors. *Support Care Cancer* 2012 Aug;20(8):1709-1717. [doi: 10.1007/s00520-011-1264-z] [Medline: 21947412]
21. Randomisation and Code Break. Sealed Envelope. URL: <https://www.sealedenvelope.com/> [accessed 2023-05-07]
22. Edbrooke L, Aranda S, Granger CL, McDonald CF, Krishnasamy M, Mileskin L, et al. Multidisciplinary home-based rehabilitation in inoperable lung cancer: a randomised controlled trial. *Thorax* 2019 Aug;74(8):787-796. [doi:10.1136/thoraxjnl-2018-212996] [Medline: 31048509]
23. Granger CL. Physiotherapy management of lung cancer. *J Physiother* 2016 Apr;62(2):60-67 [FREE Full text] [doi:10.1016/j.jphys.2016.02.010] [Medline: 26992323]
24. ACSM's Guidelines for exercise testing and prescription 9th Ed. *J Can Chiropr Assoc* 2014(58):328 [FREE Full text]
25. Andersen AH, Vinther A, Poulsen L, Mellempgaard A. Do patients with lung cancer benefit from physical exercise? *Acta Oncol* 2011 Feb;50(2):307-313. [doi: 10.3109/0284186X.2010.529461] [Medline: 21231792]
26. 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 Jan;22(1):95-101. [doi: 10.1007/s00520-013-1925-1] [Medline: 23995813]
27. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical

- activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 2007 Aug;39(8):1423-1434. [doi: 10.1249/mss.0b013e3180616b27] [Medline: 17762377]
28. Cheville AL, Kollasch J, Vandenberg J, Shen T, Grothey A, Gamble G, et al. A home-based exercise program to improve function, fatigue, and sleep quality in patients with Stage IV lung and colorectal cancer: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2013 May;45(5):811-821 [FREE Full text] [doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.05.006] [Medline: 23017624]
29. Silva IG, Silva BSDA, Freire APCF, Santos APSD, Lima FFD, Ramos D, et al. Functionality of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease at 3 months follow-up after elastic resistance training: a randomized clinical trial. *Pulmonology* 2018;24(6):354-357 [FREE Full text] [doi: 10.1016/j.pulmoe.2018.09.005] [Medline: 30554670]
30. Freire APCF, Marçal Camillo CA, de Alencar Silva BS, Uzeloto JS, Francisco de Lima F, Alberto Gobbo L, et al. Resistance training using different elastic components offers similar gains on muscle strength to weight machine equipment in Individuals with COPD: A randomized controlled trial. *Physiother Theory Pract* 2020 Jan;38(1):14-27. [doi:10.1080/09593985.2020.1716422] [Medline: 31975638]
31. Wen H, Gao Y, An J, Chen Q, Zheng J. [Evaluation of exercise intensity for pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2007;30(1):27-30. [Medline: 17326969]
32. Ramos EMC, de Toledo-Arruda AC, Fosco LC, Bonfim R, Bertolini GN, Guarnier FA, et al. The effects of elastic tubing-based resistance training compared with conventional resistance training in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *Clin Rehabil* 2014 Nov;28(11):1096-1106. [doi: 10.1177/0269215514527842] [Medline: 24647863]

33. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2014 Dec;44(6):1428-1446 [FREE Full text] [doi: 10.1183/09031936.00150314] [Medline: 25359355]
34. Britto RR, Probst VS, de Andrade AFD, Samora GAR, Hernandez NA, Marinho PEM, et al. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Braz J Phys Ther* 2013;17(6):556-563 [FREE Full text] [doi: 10.1590/S1413-35552012005000122] [Medline: 24271092]
35. Crook S, Büsching G, Schultz K, Leibert N, Jelusic D, Keusch S, et al. A multicentre validation of the 1-min sit-to-stand test in patients with COPD. *Eur Respir J* 2017 Mar;49(3):1601871 [FREE Full text] [doi: 10.1183/13993003.01871-2016] [Medline: 28254766]
36. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991 Feb;39(2):142-148. [doi: 10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x] [Medline: 1991946]
37. Clinical Practice Guideline for the Assessment and Prevention of Falls in Older People. London: Royal College of Nursing; 2004.
38. Hagströmer M, Oja P, Sjöström M. The international physical activity questionnaire (IPAQ): a study of concurrent and construct validity. *Public Health Nutr* 2006;9(6):755-762. [doi: 10.1079/phn2005898] [Medline: 16925881]
39. Nordstrand N, Gjevestad E, Dinh KN, Hofsø D, Røislien J, Saltvedt E, et al. The relationship between various measures of obesity and arterial stiffness in morbidly obese patients. *BMC Cardiovasc Disord* 2011;11:7 [FREE Full text] [doi:10.1186/1471-2261-11-7] [Medline: 21284837]
40. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67(6):361-370. [doi:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x] [Medline:

6880820]

41. Fayers PA, Bjordal K. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. Belgium: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001:2-9300.

42. Nicklasson M, Bergman B. Validity, reliability and clinical relevance of EORTC QLQ-C30 and LC13 in patients with chest malignancies in a palliative setting. *Qual Life Res* 2007;16(6):1019-1028. [doi: 10.1007/s11136-007-9210-8] [Medline: 17479356]

43. Portenoy RK, Thaler HT, Kornblith AB, Lepore JM, Friedlander-Klar H, Kiyasu E, et al. The memorial symptom assessment scale: an instrument for the evaluation of symptom prevalence, characteristics and distress. *Eur J Cancer* 1994;30A(9):1326-1336. [Medline: 7999421]

44. Vanderbyl BL, Mayer MJ, Nash C, Tran AT, Windholz T, Swanson T, et al. A comparison of the effects of medical Qigong and standard exercise therapy on symptoms and quality of life in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 2017;25(6):1749-1758. [doi: 10.1007/s00520-017-3579-x] [Medline: 28102437]

45. Kuehr L, Wiskemann J, Abel U, Ulrich CM, Hummler S, Thomas M. Exercise in patients with non-small cell lung cancer. *Med Sci Sports Exerc* 2014;46(4):656-663. [doi: 10.1249/MSS.0000000000000158] [Medline: 24042307]

46. Dhillon HM, van der Ploeg HP, Bell ML, Boyer M, Clarke S, Vardy J. The impact of physical activity on fatigue and quality of life in lung cancer patients: a randomised controlled trial protocol. *BMC Cancer* 2012;12:572 [FREE Full text] [doi:10.1186/1471-2407-12-572] [Medline: 23216897]

47. Amrhein V, Greenland S, McShane B. Scientists rise up against statistical significance. *Nature* 2019;567(7748):305-307. [doi: 10.1038/d41586-019-00857-9] [Medline: 30894741]

48. Wasserstein RL, Schirm AL, Lazar NA. Moving to a world beyond “ $p < 0.05$ ”. *Am Stat* 2019 Mar 20;73(sup1):1-19 [FREE Full text] [doi: 10.1080/00031305.2019.1583913]

MULTIMEDIA APPENDIX 1

EXERCISES DIARY - WALK

Patients' name: _____ Week day: _____ Date: _____

Walk:

- Did you walk today? ☐ Yes ☐ No
- Which were your oxygen saturation before the walk? _____ %
- Which were your oxygen saturation after the walk? _____ %

- In case you did not walk, why did you not?
☐ I had a fever. Which was the temperature? _____
☐ I had an infection.
☐ I was mentally confused.
☐ Another reason: _____

Answer the questions below if you have performed your walk today:

You need to walk for _____ minutes every day and feel ☐ light ☐ moderate shortness of breath.

- If you have done the walk, how many minutes did you perform it? I walked during _____ minutes.
- How many steps your step counter recorded after your walk? I walked _____ steps.
- How was your shortness of breath on Borg Scale after the walk? _____
- How was your fatigue on Borg Scale after the walk? _____

ANSWER IN THE DAY FINAL BEFORE SLEEP:

How many steps your step counter is recording now? _____

Congrats!

Keep going, you are doing well!!

EXERCISES DIARY - STRENGTH EXERCISES

Patients' name: _____ Week day: _____ Date: _____

- Did you perform your exercises today? ☐ Yes ☐ No
- In case you did not walk, why did you not?
☐ I had a fever. Which was the temperature? _____
☐ I had an infection.
☐ I was mentally confused.
☐ Another reason: _____

- Which were your oxygen saturation before the walk? _____ %
- Which were your oxygen saturation after the walk? _____ %

Answer the questions below if you have performed the exercises today:

Exercise 1:



You need to do this exercise _____ sets of _____ repetitions twice a week.

- Did you perform this exercise today? ☐ Yes ☐ No
- How many times did you perform this exercise? _____ sets of _____ repetitions.

Exercise 2:



You need to do this exercise _____ sets of _____ repetitions twice times per week.

- Did you perform this exercise today? ☐ Yes ☐ No
- How many times did you perform this exercise? _____ sets of _____ repetitions.

Exercise 3:



You need to do this exercise _____ sets of _____ repetitions twice a week.

- Did you perform this exercise today? ☐ Yes ☐ No
- How many times did you perform this exercise? _____ sets of _____ repetitions.

Congrats!

Keep going, you are doing well!!

CONCLUSÕES FINAIS DA TESE

Indivíduos com câncer quando submetidos ao TOU geralmente experienciam efeitos colaterais / adversos decorrentes destes tratamentos. Tais efeitos englobam desde sinais e sintomas, como cefaleia e fadiga, a manifestações físicas, biológicas e mentais, como redução na capacidade funcional de exercício, força e massa muscular, alterações na composição corporal, ansiedade, depressão, alterações dos níveis de atividade física de vida diária e QV.

Neste contexto, o exercício físico tem demonstrado ser uma estratégia de tratamento complementar ao TOU considerando os benefícios físicos e mentais que podem proporcionar a esta população. Dentre as possibilidades de realização, o exercício físico domiciliar parece ser uma abordagem interessante, considerando suas vantagens no que diz respeito ao baixo custo e acessibilidade, além de ser uma alternativa para os que apresentam dificuldades em comparecer aos centros de treinamento por diversos fatores, tais como, distância, falta de tempo, questões climáticas, problemas com transporte e imunossupressão decorrente da doença e do tratamento.

No entanto, são escassas as evidências acerca deste tema, isto devido a diversidade dos cânceres, presença ou não de metástases e diferentes tipos de tratamentos empregados. Além disso, as dificuldades de determinação da prescrição do exercício físico, e de forma específica, a frequência, intensidade, tempo e tipo de exercício (FITT) também tornam de difícil generalização os achados.

Dessa forma, considerando os efeitos colaterais / adversos do TOU nesta população, bem como os benefícios físicos, biológicos e mentais que o treinamento físico pode proporcionar, torna-se claro que esta é uma área de pesquisa de interesse da comunidade científica e que merece atenção.

De acordo com as análises realizadas na presente tese de doutorado, demonstrou-se:

i) a realização de um programa de treinamento físico domiciliar (PTFD) concomitante ao TOU é seguro e viável em indivíduos com câncer primário de pulmão ou cabeça e pescoço;

ii) o PTFD associado ao TOU não demonstrou superioridade ao TOU isolado em parâmetros físicos, mentais e biológicos;

iii) indivíduos submetidos aos PTFD associado ao TOU apresentaram semelhante taxa de conclusão do TOU quando comparados aos submetidos ao TOU isolado;

iv) hospitalização e sobrevida entre indivíduos que realizaram o PTFD concomitante ao TOU não se diferenciou dos que realizaram apenas o TOU; e

v) não hospitalização em 3 meses de follow-up após a finalização do TOU está associada a redução no risco de mortalidade em 12 meses em indivíduos com câncer primário de pulmão ou cabeça e pescoço, independente de variáveis como estágio do tumor, idade, gênero, índice de massa corporal (IMC) e o escore do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).