



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

**SAMANTHA PELLISON AGUSTINI**

**EFICÁCIA DO TREINAMENTO AERÓBICO EM PACIENTES**  
**ONCOLÓGICOS: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

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

Orientadora: Prof. Assoc. Daniele Cristina Cataneo.  
Coorientadora: Dra. Karine Aparecida Arruda

**Botucatu**  
**2020**

**SAMANTHA PELLISON AGUSTINI**

**Eficácia do Treinamento Aeróbico em Pacientes Oncológicos:  
Revisão Sistemática e Meta-análise**

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

Mestranda: Samantha Pellison Agustini

Orientadora: Prof. Assoc. Daniele Cristina Cataneo

Co-orientadora: Dra. Karine Aparecida Arruda

**BOTUCATU-SP**

**2020**

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

Agustini, Samantha Pellison.

Eficácia do treinamento aeróbico em pacientes  
oncológicos : Revisão sistemática e metanálise / Samantha  
Pellison Agustini. - Botucatu, 2020

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

Orientador: Daniele Cristina Cataneo  
Coorientador: Karine Aparecida Arruda  
Capes: 40800008

1. Exercícios aeróbicos. 2. Neoplasias. 4. Oncologia.  
5. Revisão.

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

**Samantha Pellison Agustini**

**EFICÁCIA DO TREINAMENTO AERÓBICO EM PACIENTES ONCOLÓGICOS:  
REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

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

Orientadora: Profa. Assoc. Daniele Cristina Cataneo

Coorientadora: Karine Aparecida Arruda

Comissão examinadora:

---

Prof. Assoc. Daniele Cristina Cataneo

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - UNESP

---

Prof. Dr. José Eduardo Corrente

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - UNESP

---

Prof. Dr. Cláudio José Rubira

Faculdade de Medicina de Marília – FAMEMA

Botucatu, 21 de Fevereiro de 2020.

*Dedicatória*

---

## Dedicatória

Primeiramente agradeço a **Deus** por trilhar comigo, guiando meus passos e iluminando meu caminho, me fazendo forte quando achava que não conseguiria.

Aos meus pais que sempre me apoiaram e me incentivaram profissionalmente, nunca mediram esforços para me criar com muito amor e carinho, obrigada por serem quem são para mim, eu amo vocês!

Ao meu noivo, pela paciência nos dias mais difíceis e por compreender minhas ausências sendo meu companheiro em todos os momentos, obrigada por toda a força, incentivo e amor que me deu além de ser minha motivação, te amo muito!

# *Agradecimientos*

---

## Agradecimentos

Gostaria de agradecer à minha orientadora, **Dra. Daniele Cristina Cataneo**, que me recebeu há quatro anos atrás, com muito carinho em seu grupo de estudo, obrigada por todo o conhecimento e todas as oportunidades oferecidas, por contribuir grandemente em meu aprendizado.

Tenho muito a agradecer minha coorientadora, **Dra. Karine Aparecida Arruda**, que além de estar presente me ajudando e ensinando, é a irmã que Deus me permitiu escolher. Obrigada por todos esses anos de amizade e agora esses trabalhando juntas.

Ao meu grupo de estudo, **Caroline Rinaldi** e **Vanessa Antunes**, obrigada pelo companheirismo, pela ajuda de cada dia, por essa amizade linda que construímos e que perdure ao longo da vida.

Ao Dr. **Antonio José Maria Cataneo**, por nos presentear com seus conhecimentos.

A toda equipe da Cirurgia Torácica, pela disposição em nos ajudar na nossa pesquisa.

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

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

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

A todos os professores que ministraram as disciplinas que cursei durante esses dois anos, por todo conhecimento passado.

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



## Agradecimentos

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

*Epígrafe*

---

*“Você está no meio de uma guerra. Uma batalha entre os limites de uma multidão buscando a rendição dos seus sonhos e o poder da sua verdadeira visão para criar e contribuir. É uma luta entre aqueles que irão dizer o que você não pode fazer e aquela parte de você que sabe, e sempre soube, que nós somos mais do que nosso meio ambiente e que um sonho – apoiado por uma vontade incessante de alcançá-lo, é verdadeiramente uma realidade com chegada iminente.”*

*Tony Robbins*

*Resumo*

---

### RESUMO

**Introdução:** A incidência do câncer mostra números crescentes, porém, a estimativa de sobreviventes aumentou significativamente devido aos diagnósticos precoces e tratamentos. Os tratamentos adjuvantes utilizados provocam efeitos colaterais como fadiga, atingindo as funções musculares e cardiorrespiratórias e a qualidade de vida. Para combater os efeitos colaterais, tem sido utilizado a prática de exercícios aeróbicos, caracterizada como uma terapia de suporte agindo nas inflamações crônicas, além de ser considerada, mantenedora de saúde em longo prazo para a sobrevivência. **Objetivo:** Analisar a eficácia do treinamento aeróbico em pacientes oncológicos. **Método:** Conduzida uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados sendo avaliados os desfechos: condicionamento físico, qualidade de vida, fadiga, efeitos adversos e adesão ao treinamento. Todas as buscas foram conduzidas sem restrição de idiomas e nas datas de 2007 a 2017 com atualização em 2019 nas seguintes bases de dados: PUBMED/ MEDLINE, SCOPUS, Web of Science, LILACS, Registro de Ensaios Controlados da Cochrane e EMBASE. **Resultados:** Foram avaliados 12 estudos, com um total de 997 participantes. O exercício aeróbico melhorou condicionamento físico, sendo utilizada duas medidas como forma de avaliação, sendo ml/kg/min (MD = 0,79, 95% CI 0,12 a 1,45,  $I^2 = 0\%$ ) e L/min (MD = 0,14, 95% IC 0,01 a 0,26,  $I^2 = 0\%$ ). Houve melhora no desfecho de qualidade de vida (Std. MD = 0,49, 95% IC 0,26 a 0,73,  $I^2 = 32\%$ ), mas não houve diferença no desfecho fadiga (Std. MD = -0,06, 95% IC -0,38 a 0,27,  $I^2 = 42\%$ ). Os estudos apresentaram 82,2% de adesão ao programa com 16 eventos adversos, sendo considerado baixo índice. **Conclusão:** O exercício aeróbico é eficaz nos pacientes oncológicos analisando os desfechos de condicionamento físico e qualidade de vida quando comparado aos cuidados usuais. Não há diferença entre os grupos quando comparado com exercícios resistidos. Em relação à fadiga, não há diferença entre os grupos.

**Palavras-chave:** Tumor maligno, Neoplasia, Exercício Aeróbico, Treinamento Aeróbico, Revisão Sistemática

*Abstract*

---

### ABSTRACT

**Introduction:** The incidence of câncer shows increasing numbers, but the estimate of survivors increased significantly due to early diagnoses and their treatments. The adjuvant treatments used cause some side effects such as fatigue, directly affecting muscle and cardiorespiratory functions, and quality of life. To combat these side effects, the practice of aerobic exercises has been used and is characterized as a supportive therapy acting directly on chronic inflammation, and is considered a long-term health maintainer for survival. **Objective:** To analyze the effectiveness of aerobic training in cancer patients. **Method:** A systematic review of randomized clinical trials was conducted and the outcomes were evaluated: physical conditioning, quality of life, fatigue, adverse effects and adherence to training. All searches were conducted without language restriction and from 2007 to 2017 with update in 2019 in the following databases: PUBMED/ MEDLINE, SCOPUS, Web of Science, LILACS, COCHRANE and EMBASE, for identification of randomized controlled trials. **Results:** 12 studies were evaluated, with a total of 997 participants. Aerobic exercise improved physical conditioning, using two forms of assessment, the ml/kg/min (MD = 0,79, 95% CI 0,12 a 1,45,  $I^2 = 0\%$ ) and L/min measures as a form of assessment ( MD = 0.14, 95% IC 0.01 a 0.26,  $I^2 = 0\%$ ) and quality of life (Std. MD = 0.49, 95% IC 0.26 a 0.73,  $I^2 = 32\%$ ), but there was no difference in physical conditioning using the measurement mL/Kg/min as a form of assessment ( MD = 2.05, 95% CI -0.09 a 4.19,  $I^2 = 0\%$ ) and fatigue (Std. MD = -0.06, 95% IC -0.38 a 0.27,  $I^2 = 42\%$ ). The studies showed 76% of adherence to the program with 16 adverse events, being considered low index. **Conclusion:** Aerobic exercise was effective in the clinical treatment of cancer patients, presenting both physical fitness compared to resistance exercise and quality of life compared to usual care, but there was no difference in fatigue between interventions.

**Keywords:** Malignant Tumor, Neoplasia, Aerobic Exercise, Aerobic Training, Systematic Review.

# *Lista de Ilustrações*

---



### LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|                                                                                                                                                                                                    |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1. Fluxograma de elegibilidade dos artigos incluídos na revisão sistemática .....                                                                                                           | 37 |
| Figura 2. Análise dos riscos de vieses dos estudos incluídos .....                                                                                                                                 | 44 |
| Figura 3. Análise dos riscos de vieses dos estudos incluídos .....                                                                                                                                 | 44 |
| Figura 4. Gráfico de floresta da diferença de média do VO <sub>2</sub> pico (ml/kg/min) pré e pós exercício aeróbico versus exercícios resistidos e exercício aeróbico versus cuidados usuais..... | 47 |
| Figura 5. Gráfico de floresta da diferença de média do VO <sub>2</sub> pico (L/min) pré e pós exercício aeróbico versus exercícios resistidos e exercício aeróbico versus cuidados usuais.....     | 48 |
| Figura 6. Gráfico de floresta da diferença de média da qualidade de vida pré e pós exercício aeróbico versus exercícios resistidos e exercício aeróbico versus cuidados usuais.....                | 49 |
| Figura 7. Gráfico de floresta da diferença de média da fadiga pré e pós exercício aeróbico versus exercícios resistidos e exercício aeróbico versus cuidados usuais .....                          | 50 |

# *Lista de Tabelas*

---

### LISTA DE TABELAS

|           |                                                   |    |
|-----------|---------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. | Características dos estudos incluídos .....       | 39 |
| Tabela 2. | Resultado e conclusão dos estudos incluídos ..... | 41 |
| Tabela 3. | Média das características dos estudos .....       | 43 |
| Tabela 4. | GRADE.....                                        | 51 |

# Sumário

---

## SUMÁRIO

|                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>1. INTRODUÇÃO</b>                                                   | 21 |
| 1.1. Tratamento                                                        | 22 |
| 1.2. Efeitos colaterais                                                | 23 |
| 1.3. Atividade física                                                  | 24 |
| <b>2. OBJETIVO</b>                                                     | 27 |
| <b>3. MÉTODOS</b>                                                      | 29 |
| 3.1. Parecer Ético                                                     | 29 |
| 3.2. Tamanho da amostra                                                | 29 |
| 3.3. Critérios de Inclusão                                             | 29 |
| 3.3.1 Tipos de Estudos                                                 | 29 |
| 3.3.2 Tipos de Participantes                                           | 29 |
| 3.3.3 Tipos de Intervenções                                            | 30 |
| 3.3.4 Grupo Controle                                                   | 30 |
| 3.4. Tipos de Desfechos                                                | 30 |
| 3.4.1 Desfechos Avaliados                                              | 30 |
| 3.5. Critérios de Exclusão                                             | 31 |
| 3.5.1 Tipos de Estudos                                                 | 31 |
| 3.5.2 Tipos de Participantes                                           | 31 |
| 3.5.3 Tipos de Intervenções                                            | 31 |
| 3.6. Estratégia de Busca                                               | 31 |
| 3.6.1 Fontes                                                           | 31 |
| 3.7. Seleção dos Estudos                                               | 32 |
| 3.8. Extração de Dados                                                 | 32 |
| 3.9. Avaliação dos Riscos de Vieses                                    | 32 |
| 3.10. Quantificação do Efeito da Intervenção                           | 33 |
| 3.11. Síntese dos Resultados                                           | 33 |
| 3.12. Análise de Subgrupo                                              | 33 |
| 3.13. Resumo do achado, força de recomendação e qualidade de evidência | 34 |
| 3.14. Registro da Revisão                                              | 34 |
| <b>4. RESULTADOS</b>                                                   | 36 |

|                                                                           |           |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.1. Descrição do estudo.....                                             | 36        |
| 4.2. Análise descritiva dos artigos incluídos.....                        | 45        |
| 4.3. Efeitos da Intervenção.....                                          | 47        |
| 4.3.1 Condicionamento Físico.....                                         | 47        |
| 4.3.2 Qualidade de Vida.....                                              | 48        |
| 4.3.3 Fadiga.....                                                         | 49        |
| 4.4. GRADE.....                                                           | 51        |
| <b>5. DISCUSSÃO.....</b>                                                  | <b>53</b> |
| <b>6. CONCLUSÃO.....</b>                                                  | <b>59</b> |
| <b>7. REFERÊNCIAS.....</b>                                                | <b>61</b> |
| <b>8. APÊNDICES.....</b>                                                  | <b>67</b> |
| 8.1. Apêndice 1 - Formulário para avaliação dos critérios de seleção..... | 67        |
| 8.2. Apêndice 2 - Formulário para coleta de dados dos estudos.....        | 69        |
| 8.3. Apêndice 3 - Estratégia específica.....                              | 71        |
| <b>9. ANEXOS.....</b>                                                     | <b>73</b> |
| 9.1. Anexo A – CEP.....                                                   | 73        |

# *Introdução*

---

## 1. INTRODUÇÃO

O câncer é a segunda causa mundial de morte totalizando cerca de 190 mil casos novos por ano. A última estimativa em 2018, mostrou números crescentes de 18,1 milhões de novos casos e 9,6 milhões casos de mortes. Pesquisas relatam que um em cada cinco homens e uma em cada seis mulheres irão desenvolver essa doença ao longo da vida, sendo que um em cada oito homens e uma em cada dez mulheres irão a óbito em decorrência da mesma<sup>1</sup>.

No Brasil, as maiores incidências como sítios primários compreendem o câncer de pulmão em primeiro lugar - em ambos os sexos - com 11,6% dos casos e 18,4% de morte; o câncer de mama é o mais diagnosticado em mulheres com 25,9% e de próstata em segundo lugar nos homens com 31,7%. No entanto, estudos realizados em países desenvolvidos relatam que em torno de 30% a 40% dos novos casos, podem ser evitados com a mudança de atividades de vida diária e fatores ambientais<sup>1,2</sup>.

O número de sobreviventes do câncer vem aumentando, o que pode decorrer das melhorias nos diagnósticos precoces e evolução dos tratamentos. No entanto, os sintomas da evolução da própria doença, os efeitos do tratamento, e muitas vezes a presença de comorbidades associadas, geram preocupações quanto a melhores terapias de suporte nesse grupo de pacientes<sup>3</sup>.

Desde 1990, vem sendo relacionada a questão da terapia oncológica com os exercícios, com o objetivo combater as alterações na funcionalidade, atividades de vida diária, qualidade de vida e os declínios cognitivos nos pacientes, principalmente em idosos<sup>4</sup>.

Kilaria, et.al.<sup>5</sup>, em pesquisa com pacientes adultos e idosos oncológicos, observaram diminuição significativa na frequência de atividades físicas logo após o diagnóstico e durante o tratamento, sendo que muitos não voltam à prática de exercícios físicos caracterizando aumento da dependência, da fadiga e do estresse psicológico, queda da funcionalidade e das capacidades cardiorrespiratórias, acarretando diminuição da qualidade de vida nessa população.



### 1.1. Tratamento

Atualmente, há várias modalidades para tratamento do câncer, que variam de acordo com o tipo histológico, localização, estadiamento e condição do paciente, sendo que esses tratamentos, bem como os sintomas da própria doença, causam redução global na funcionalidade. Os pacientes oncológicos experimentam, no início, queda na atividade diária, diminuição da função cardiopulmonar, da densidade óssea levando à fadiga, sendo, este último, o sintoma mais comum e o mais prolongado<sup>6</sup>.

Um dos tratamentos mais utilizados é a quimioterapia que deposita toxicidades, não só nas células neoplásicas, mas também em células e tecidos saudáveis, e tem efeitos colaterais à curto prazo, incluindo morte mitocondrial, estresse oxidativo, perda da musculatura esquelética, dor muscular, fadiga, náuseas, diarreia, dor de cabeça, trombose e problemas neuropáticos. Os efeitos, a longo prazo, incluem menopausa prematura, ganho de peso, diminuição da função cardíaca, problemas cognitivos, ansiedade e depressão<sup>6,7</sup>.

Outro tratamento disponível é a radioterapia a qual leva a risco de perda de massa muscular, diminuição do funcionamento físico, aumento da fadiga e do estresse psicológico que inclui elevadas taxas de ansiedade, depressão e queda na qualidade de vida<sup>7,8</sup>.

O tratamento com hormonioterapia é comumente utilizado no câncer de mama e de próstata. Esta terapia está associada a declínio da mortalidade, mas leva a efeitos colaterais como alterações na composição corporal, fadiga, redução da qualidade de vida e diminuição da funcionalidade. Evidências apontam que a privação de andrógeno pode aumentar massa gorda e diminuir massa magra, consequentemente, associada à obesidade, além do risco cardiovascular, diabetes e síndromes metabólicas<sup>9</sup>.

Para tratamento de câncer mais específico como o de tireóide, a opção mais utilizada é a radioiodoterapia, e seus efeitos colaterais podem causar hipertireoidismo subclínico exógeno que é caracterizado por baixa ou indetectável concentração de TSH com T4 livre e concentrações séricas de T3. Essas alterações bioquímicas trazem como consequência a fadiga, diminuição da densidade óssea e da força muscular, consequentemente, queda da qualidade de vida<sup>10</sup>.

Além dos efeitos colaterais descritos, a insuficiência cardíaca foi identificada recentemente como causa de mortalidade nos sobreviventes de câncer, devido ao uso agressivo de citotoxinas e a introdução de terapias direcionadas molecularmente. Como os tratamentos adjuvantes são administrados para serem duradouros, a exposição e os riscos de toxicidade cardíaca é aumentada. Existem poucos estudos sobre o assunto e relação com exercício, pois pacientes diagnosticados com câncer são excluídos dos programas de treinamento, quando apresentam qualquer disfunção cardiovascular<sup>11</sup>.

Independente da terapia adotada, é possível que o paciente experencie algum efeito colateral associado ao tratamento. Sendo assim, não somente a evolução da doença deve ser considerada, mas também o tratamento e efeitos colaterais de ambos.

## **1.2. Efeitos colaterais**

É visto que nos pacientes oncológicos, a própria doença e seus tratamentos adjuvantes promovem efeitos deletérios às atividades de vida diária, fazendo com que tenha alterações negativas importantes na qualidade de vida dessa população.

A fadiga e a função muscular comprometidas, são duas das complicações mais comuns entre os pacientes em tratamentos adjuvantes. A fadiga é multifatorial e pode estar relacionada à própria doença, ao tratamento e ao repouso, sendo-lhe atribuídas a dor crônica, a inatividade e os transtornos psicossociais, tornando-os mais inativos após o diagnóstico, sendo nos idosos, mais preocupantes por causa do envelhecimento e fragilidade, aumentando o risco de mortalidade<sup>12,13</sup>.

A diminuição da função cardiorrespiratória, que pode ser mensurada pelo valor do volume máximo de oxigênio ( $VO_2$ ), ocorre comumente nesses pacientes devido às alterações nos sistemas cardiovascular, respiratório e muscular. Sendo assim, a literatura mostra que quanto mais forem trabalhados todos os sistemas em conjunto, melhor será o condicionamento físico dos pacientes<sup>14</sup>.

Nota-se que a perda da função cardiorrespiratória, muscular e da aptidão psicológica, estão dentro dos efeitos colaterais sendo que o repouso pode ter efeitos deletérios nos pacientes, enquanto o exercício físico pode ser utilizado como uma maneira de reduzir o descondicionamento e a fadiga. Dessa maneira, as reabilitações

são prioridades em questão de sobrevivência e de importância fundamental, reequilibrando a sua recuperação. Exercícios aeróbicos têm se apresentado seguros e eficazes como uma estratégia dentro da reabilitação. Usualmente abordam os principais efeitos colaterais da doença e de seus tratamentos, além de serem considerados como técnicas de saúde em longo prazo para a sobrevivência<sup>15,16,17</sup>.

### 1.3 Atividade física

O exercício aeróbico é proposto para ser seguro e conduzir efeitos benéficos, tanto fisiológicos quanto psicológicos, combatendo os efeitos colaterais, reduzindo o risco de mortalidade por câncer e recorrências, podendo aumentar a sobrevida. Ficou conhecido como terapia de suporte, adaptado para cada enfermidade com intensidades e frequências adequadas, e sua prescrição, realizada por limiares como troca gasosa ou limiar de lactato sanguíneo<sup>18</sup>.

O treinamento é caracterizado como qualquer movimento da musculatura esquelética que melhore o gasto metabólico acima do nível que está em repouso. É recomendando para os pacientes oncológicos e sobreviventes, que exerçam no mínimo 30 minutos por dia de atividade aeróbica ou 150 minutos por semana de leve a alta intensidade<sup>5,17,19</sup>. Essa modalidade de treinamento gera alterações importantes nos marcadores inflamatórios, condicionamento físico, qualidade de vida e fadiga<sup>7,20,21</sup>.

Os estudos relatam diminuição nos níveis de citocinas circulantes e adipocinas produzidas pela gordura, modificações das leptinas, proteínas C-reativas junto com o fator de necrose tumoral alfa e interleucina-4, 6 e 10, em pacientes que realizam atividade física, trazendo benefícios como redução da doença e/ou sintoma induzido pelo tratamento<sup>6,17,21,22</sup>.

Os exercícios aeróbicos estimulam também adaptações nos músculos esqueléticos como aumento no índice mitocondrial e melhor capacidade de captação do oxigênio, melhorando as capacidades aeróbicas ( $VO_2$ ). É uma medida fisiológica completa por permitir análises dos sistemas cardiovasculares, respiratórios e musculares, dessa forma, quanto melhor o treinamento de todos os sistemas juntos, melhor o organismo irá responder aos esforços submetidos. Está associada à

diminuição da mortalidade dos pacientes oncológicos devido a melhora dos trabalhos em atividades ocupacionais<sup>7,13</sup>.

Outro benefício importante do exercício é sua influência na qualidade de vida. Estudos mostram que a diminuição na qualidade de vida indica papel fundamental no câncer, e que não só a atividade física, mas a dieta também está associada com a redução da incidência tanto primária como secundária, trazendo benefícios para os diagnosticados e sobreviventes<sup>20,23</sup>.

O exercício aeróbico também tem como finalidade melhora da intolerância ao tratamento e diminuir as complicações, aumentando assim a taxa de conclusão do mesmo. Um dos desfechos mais difíceis de avaliar é a adesão ao exercício em si, devido aos efeitos colaterais durante o tratamento, sendo estes determinantes em aumentar a inatividade. Pesquisas evidenciam que intervenções com doses mais baixas, têm maior taxa de adesão do que as mais elevadas. Por outro lado, achados revelam que exercícios aeróbicos de alta intensidade são seguros e bem tolerados, não só excluindo o impacto negativo das toxicidades, mas melhorando significativamente a qualidade de vida<sup>13,14</sup>.

Embora o exercício seja amplamente recomendado, as informações sobre os efeitos fisiopatológicos da terapia do câncer na musculatura esquelética são muito limitadas. Foram publicados protocolos de exercícios, porém, ainda há dúvidas em relação à segurança e à eficácia, sendo que somente 14% dos estudos relataram monitoramento dos efeitos adversos<sup>16,24</sup>.

Observa-se apenas intervenções de exercícios combinados dentre as revisões encontradas, e apesar de existirem ensaios clínicos sobre os benefícios do exercício aeróbico em pacientes com câncer, ainda há dúvidas com relação ao protocolo mais adequado, quanto ao tipo de treinamento, à intensidade, tempo de sessão e duração do programa.

# Objetivo

---

## 2. OBJETIVO

Avaliar a eficácia do treinamento aeróbico em relação à melhora clínica, funcionalidade, qualidade de vida e fadiga de pacientes que apresentam câncer, conduzindo uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados.



# *Métodos*

---

## **3. MÉTODOS**

O método seguiu as recomendações e orientações preconizadas pela colaboração Cochrane para realização de revisão sistemática em ensaios clínicos randomizados. O trabalho foi desenvolvido na Faculdade de Medicina de Botucatu

(UNESP) - Disciplina de Cirurgia Torácica e Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Medicina Translacional.

### **3.1 Parecer ético**

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

### **3.2 Tamanho da Amostra**

Foram incluídos estudos encontrados com a estratégia de busca específica para cada base de dados eletrônicos que preencherem os critérios de inclusão.

### **3.3 Critérios de inclusão:**

#### **3.3.1 Tipos de Estudos**

Ensaio clínico randomizado, quase-randomizado e na sua falta, estudos controlados que utilizaram o treinamento aeróbico em pacientes diagnosticados com câncer.

#### **3.3.2 Tipos de Participantes**

Pacientes com idade acima de 18 anos, de ambos os sexos que apresentaram neoplasias malignas, independente do estágio e tamanho do tumor e que estejam em pré, intra e pós-tratamento com quimioterapia, radioterapia e pós-cirúrgico.

#### **3.3.3 Tipo de Intervenção**

Treinamento aeróbico supervisionado como caminhada, corrida e pedalada com a utilização de equipamentos como esteiras, bicicletas, ciclo ergômetros e elípticos, sendo a intensidade controlada pela frequência cardíaca individualmente, a



qual é realizada através da fórmula de KARVONEN (220-idade), baseando-se a frequência de treinamento, no resultado obtido na fórmula<sup>25</sup>.

#### **3.3.4 Grupo Controle:**

Qualquer outro tipo de intervenção sendo treinamentos ou cuidados usuais.

### **3.4 Tipos de Desfechos**

#### **3.4.1 Desfechos avaliados:**

Condicionamento físico: através da ergoespirometria e do teste de caminhada de 6 minutos, que é definido como melhora do condicionamento físico quando o  $VO_2$  é aumentado.

Qualidade de vida: consideramos medidas de avaliação os questionários com aspectos como bem-estar físico, emocional, social, familiar e mental e apresentam escalas de 0-100, das quais, a pontuação mais alta indica melhor qualidade de vida.

Fadiga: consideramos medidas de avaliação através de questionários ou escalas de autorrelato validados. Todos os desfechos foram avaliados pré e pós exercício.

### **3.5 Critérios de exclusão:**

#### **3.5.1 Tipos de Estudos**

Foram excluídos do estudo, series e relatos de casos, estudos retrospectivos, quase-experimentais, coortes, revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, resumos de congressos, exploratórios, pragmáticos, estudo piloto sem resultado, longitudinais, observacionais, transversais, qualitativos, prevalência e de viabilidade. Outras doenças que não eram oncológicas e indivíduos saudáveis assim como treinamentos diversos.

### 3.5.2 Tipos de Participantes

Foram excluídos experimentos em animais, pacientes que apresentaram linfedema, cânceres dermatológicos, hematológicos, tumores benignos e metástases, grupos de comparação sendo diferentes em relação a doença.

### 3.5.3 Tipos de Intervenções

Treinamentos que não foram aeróbicos, aeróbicos combinados com exercícios resistidos, combinados com dieta, exercícios domiciliares ou não supervisionados, exercícios para fins preventivos e grupo único.

## 3.6 Estratégia de busca

### 3.6.1 Fontes

Todas as buscas foram conduzidas com datas entre 2007 a 2019 com os filtros nos últimos 10 anos, humanos e clinical trial sendo repetidas na atualização. Foram pesquisadas as seguintes bases de dados: MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências e Saúde) via PUBMED, LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), EMBASE, *Web of Science*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) e SCOPUS para identificação de ensaios clínicos randomizados, quase-randomizados e controlados (APÊNDICE 3); fontes adicionais de ensaios publicados e não publicados. Todas as referências dos estudos incluídos foram pesquisadas.

## 3.7 Seleção dos Estudos

Para seleção dos estudos foi utilizado o programa RAYYAN, no qual é possível separar em subgrupos dos motivos de elegibilidade. Todos os estudos foram selecionados primeiramente com a leitura de títulos e resumos para excluir os insignificantes à pesquisa, sendo realizado por dois pesquisadores independentes cegados (SPA, KAA), observando a pergunta da pesquisa e o tipo do estudo. Na segunda etapa foi realizada a leitura na íntegra dos estudos relevantes, baseados nos

critérios metodológicos de inclusão e exclusão, sendo as divergências resolvidas em consenso entre os pesquisadores e consulta de um terceiro (DCC).

### **3.8 Extração de Dados**

Foi realizada por dois pesquisadores (SPA, KAA) seguindo o modelo da Cochrane, extraindo detalhes dos artigos incluídos, contendo o tipo de estudo, características gerais dos participantes assim como o número dos inclusos, intervenção, duração do seguimento e seus desfechos avaliados. Os dados foram ordenados por cada revisor separadamente e transferidos no programa Review Manager (Revman) para análise da revisão.

### **3.9 Avaliação dos riscos de vieses**

Para a avaliação, foi utilizado a ferramenta 'Risk of bias' do 'REVMAN' para o uso específico de revisões sistemáticas em conjunto com a indicação da Cochrane em como avaliar os riscos de vieses. Os dois pesquisadores - SPA, KAA - avaliaram independentemente e qualquer desacordo foi resolvido por consenso e consulta de um terceiro (DCC).

### **3.10 Quantificação do efeito da intervenção**

Foram avaliados somente desfechos contínuos pela diferença de média e média padronizada com intervalo de confiança (IC) a 95%.

### **3.11 Síntese dos resultados**

Para a análise dos desfechos, foi utilizado efeito fixo quando a heterogeneidade foi igual a 0 e efeito randômico quando a mesma foi maior que 0. A partir de 75% da heterogeneidade, a meta-análise não é apropriada, sendo os desfechos apresentados na forma descritiva, e foram analisados com intervalo de confiança (IC) de 95%. As medidas de interesse foram, na maioria das vezes,

apresentadas como dados contínuos com média de pré-teste, média de pós-teste e desvio padrão.

No desfecho de condicionamento físico ( $VO_{2\text{pico}}$ ) foram separadas as unidades de medidas, sendo ml/kg/min e L/min, extraindo os valores das médias e seus respectivos desvio padrão, erro padrão ou intervalo de confiança. Após a extração, o estatístico calculou a diferença das médias dos grupos intervenção em comparação com os grupos controles. Para a qualidade de vida e fadiga, foi utilizado a diferença de média padronizada sendo pré e pós intervenção. A análise foi realizada através do programa Review Manager (Revman) 5.3.

O efeito estimado é representado por um quadrado na cor verde e o tamanho desse quadrado corresponde ao peso do estudo. Quando combinado, o efeito da estimativa é representado por um diamante na cor preta localizado na base de cada gráfico.

### 3.12 Análise de subgrupos

Por intervenção: foram analisadas separadamente as comparações de treinamento aeróbico *versus* treinamento resistido e treinamento aeróbico *versus* cuidados usuais.

### 3.13 Resumo dos achados, força da recomendação e qualidade de evidência

Usamos os princípios do sistema GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation) para avaliar a força da evidência dos desfechos e construímos uma tabela de resumo dos achados usando o software GRADE.

### 3.14 Registro da Revisão

Esta revisão foi registrada na Internacional Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO). Número de registro: CRD42019127132.



# *Resultados*

---

## **4. RESULTADOS**

### **4.1. Descrição do estudo**

A primeira busca para esta pesquisa foi realizada no dia 24 de Janeiro de 2017 nas bases eletrônicas com o intuito de encontrar artigos com os objetivos deste trabalho. Encontrou-se 4.500 estudos sendo distribuídos em PUBMED/ MEDLINE (1.244), SCOPUS (490), Web Of Science (357), LILACS (293), Cochrane (327), e EMBASE (1.789). A segunda busca foi realizada no dia 17 de Setembro de 2019 com a finalidade de atualização sendo encontrado 81 estudos, totalizando 4.581. Foi realizada a exclusão das duplicatas e análise inicial por títulos e resumos. Após a primeira fase, realizou-se a leitura dos resumos dos quais foram excluídos os que não

entravam nos objetivos. Restaram 12 artigos que estavam dentro dos critérios de elegibilidade dos quais 10 eram controlados em pacientes oncológicos com ou sem quimioterapia, radioterapia e cirurgia sendo maiores de 18 anos, descreveram as intervenções com treinamento aeróbico e suas comparações, sejam elas como cuidados usuais ou treinamento resistido. Dos 12 artigos analisados qualitativamente, 3 não foram incluídos na análise quantitativa, sendo que o primeiro descreveu seus resultados erroneamente<sup>32</sup> e os outros dois estudos<sup>28,35</sup> foram *follow up*. Foram inclusos 8 estudos na análise quantitativa e realizada a meta-análise como segue o fluxograma abaixo.

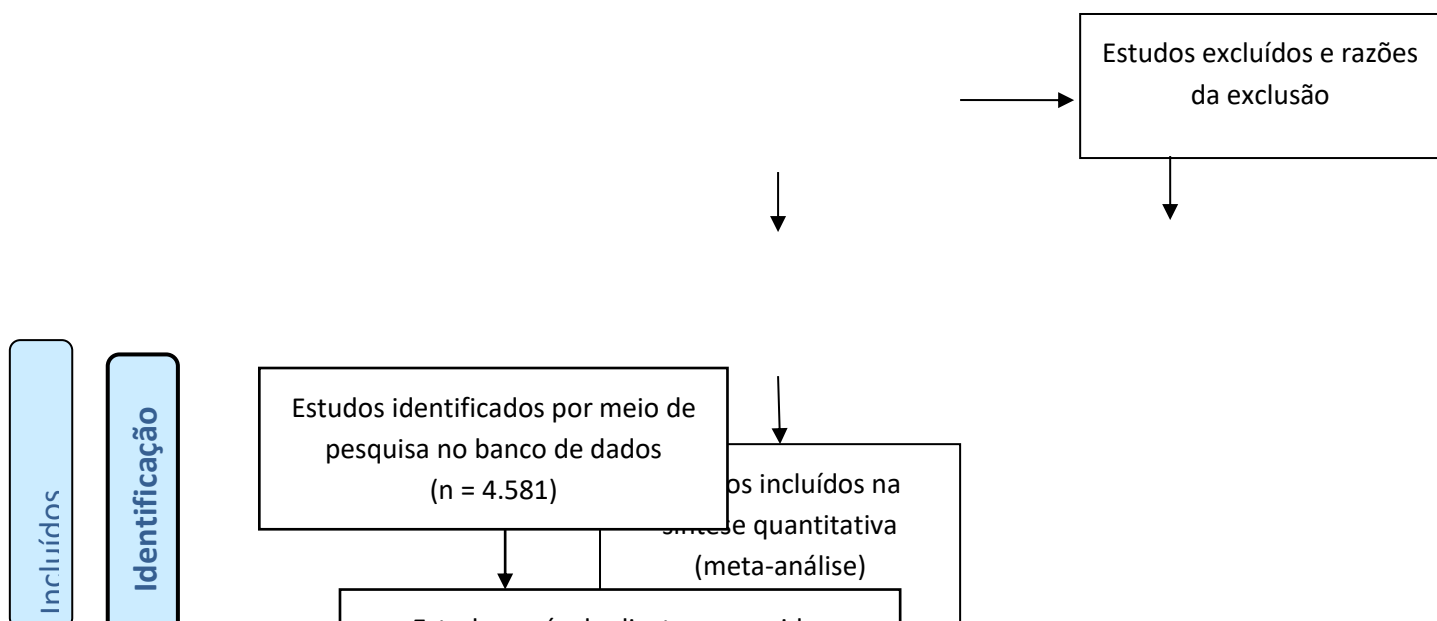


Figura 1. Fluxograma de elegibilidade dos artigos incluídos na revisão sistemática.

Excluídos: Dos cem estudos excluídos, quatro não eram compatíveis com os tipos de estudos dentro dos critérios de inclusão, sendo um de viabilidade, um quase-experimental, um coorte e um protocolo sem resultado. Foram excluídos



dezesseis estudos relacionados ao tipo de participantes, sendo dois realizados em pacientes saudáveis apenas como forma de prevenção, um com participantes ativos, outro realizou uma pesquisa com mulheres saudáveis na pré menopausa, cinco relacionados a mulheres sedentárias na pós menopausa, dois estudos compararam grupo intervenção com câncer e grupo controle com participantes saudáveis, dois em animais, um em atletas, um com pacientes jovens saudáveis e um câncer metastático. Em relação ao tipo de intervenção, quarenta e nove entraram no critério de exclusão sendo, trinta artigos com exercícios combinando aeróbico e resistência no mesmo grupo, oito realizaram o programa de treinamento domiciliar, três estudos focaram em programas alimentares, dois realizaram reabilitação nos participantes, dois estudos não tinham grupo controle, três eram apenas testes de capacidades aeróbicas e um realizou um programa de dança e exercícios de relaxamento. Em relação aos desfechos, nove artigos foram excluídos devido à falta de conteúdo para entrar nos critérios de inclusão. E vinte e dois estudos foram excluídos por serem resumos de congressos.

Incluídos: As características gerais, resultados e conclusões dos artigos incluídos, estão demonstrados nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1: Características dos estudos incluídos.

| Estudo<br>(Autor, ano) | Desenho do estudo                                                          | Tipo de Câncer                           | Tipo/ fase do<br>tratamento                               | Participantes<br>(n) | Comparação                                         | Desfechos                                                                               |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Courneya, 2007         | de 3 braços                                                                | CA mama, I – IIIA                        | Iniciando quimioterapia                                   | 242, feminino        | Resistido e Cuidados Usuais                        | Fadiga (QOL), VO2, RM, composição corporal                                              |
| Segal, 2008            | de 3 braços                                                                | CA próstata                              | Radioterapia com ou sem ADT                               | 121, masculino       | Resistido e Cuidados Usuais                        | Fadiga (FACIT-F), Qualidade de vida (FACT-G), VO2, RM, composição corporal              |
| Courneya, 2009         | de 3 braços (follow-up)                                                    | CA mama, I – III A                       | Iniciando quimioterapia                                   | 242, feminino        | Resistido e Cuidados Usuais                        | Qualidade de vida e fadiga (FACT – AN), VO2, RM                                         |
| Hornsby, 2013          | Randomizado                                                                | CA mama (adenocarcinoma), IIB – IIIC     | Iniciando quimioterapia                                   | 20, feminino         | Cuidados Usuais                                    | Fadiga (FACIT-F), Qualidade de vida (QOL, FACT-B e FACT-G), VO2                         |
| Murtezani, 2014        |                                                                            | CA mama (sobreviventes), estágio inicial | Com ou sem quimioterapia, radioterapia e terapia hormonal | 73, feminino         | Cuidados Usuais                                    | Qualidade de vida (FACT-B e FACT-G), composição corporal, Walk endurance (caminhada 6M) |
| Salhi, 2015            | Multicêntrico randomizado aberto com uma parte observacional e prospectiva | CA Pulmão, I -III                        | Ressecção radical com ou sem quimioterapia e radioterapia | 70                   | Aeróbico combinado com Resistido e Cuidados Usuais | VO2, Qualidade de vida (QOL e EORTIC QLQ-C30), Fadiga (FACIT-F)                         |
| Nuri, 2016             | Randomizado                                                                | CA colo retal,                           | 2º - 3º semana PO                                         | 30, masculino        | Cuidados Usuais                                    | VO2, composição corporal, análise sanguínea                                             |

| Estudo<br>(Autor, ano) | Desenho do estudo                                                        | Tipo de Câncer                         | Tipo/ fase do<br>tratamento                                                                                                                                 | Participantes<br>(n)        | Comparação                          | Desfechos                                                                                                                        |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ghavami, 2017          | Randomizado                                                              | CA mama<br>(sobreviventes),<br>I - III | Cirurgia,<br>quimioterapia e<br>radioterapia<br>completos 3 meses<br>antes e não mais<br>que 18 meses.<br>Tratamento<br>endócrino que não<br>seja hormônio. | 80, feminino                | Cuidados Usuais                     | Qualidade de vida<br>(EORTIC QLQ-C30 e<br>QOL)                                                                                   |
| Patel, 2017            | Randomizado                                                              | Câncer                                 | Pós quimioterapia<br>e/ou radioterapia                                                                                                                      | 25, feminino e<br>masculino | Cuidados Usuais                     | Fadiga (BFI/ Borg),<br>função física<br>(caminhada 6MIN), QV<br>(FACT-G)                                                         |
| Bourke, 2018           | Randomizado de 2<br>braços abertos<br>conduzidos por um<br>CONSORT       | CA próstata                            |                                                                                                                                                             | 50, masculino               | Cuidados Usuais                     | Adesão, eventos<br>adversos, atividade<br>física (Godin Leisure<br>Score index<br>questionnaire e<br>Qualidade de vida<br>(EQ5D) |
| Ki-Yong An,<br>2019    | Multicêntrico e<br>randomizado de 3<br>braços (follow up<br>estudo CARE) | CA mama, I –<br>IIIA                   | Iniciando<br>quimioterapia                                                                                                                                  | 301, feminino               | Aeróbico combinado<br>com resistido | Qualidade de vida (SF-<br>36 e FACT-B), Fadiga<br>(FACIT-F), VO <sub>2</sub>                                                     |

Tabela 2. Resultado e conclusão dos estudos incluídos.

| Estudos         | Desfechos                                                                      | Resultados                                                                                                                               | Adesão (média %) |           |       | Conclusão                                                                                                                                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                                                |                                                                                                                                          | Aeróbico         | Resistido | Geral |                                                                                                                                                                                  |
| Courneya, 2007  | Fadiga (QOL) e VO <sub>2</sub>                                                 | Favorecem o grupo de exercícios, mas não atingiram resultados significativos.                                                            | 72               | 68,2      |       | Não houve melhora significativa na fadiga, porém, houve melhora no VO <sub>2</sub> .                                                                                             |
| Segal, 2008     | Fadiga (FACIT-F), Qualidade de vida (FACIT-G) e VO <sub>2</sub>                | P>0.04 a curto prazo e P>0.02 em relação a fadiga. P>0.52 para VO <sub>2</sub> .                                                         | 83,3             | 87,5      |       | Houve melhora na fadiga tanto a curto quanto a longo prazo.                                                                                                                      |
| Courneya, 2009  | Qualidade de vida e fadiga (FACIT – An) e VO <sub>2</sub>                      | 85 participantes não cumpriram as diretrizes de exercícios e 74 cumpriram.                                                               | 72               | 68,2      |       | Acompanhamento de 6 meses pós treinamento, podendo facilitar a capacitação da adesão ao exercício durante o câncer de mama.                                                      |
| Hornsby, 2013   | Fadiga (FACIT-F), Qualidade de vida (QOL, FACIT-B e FACIT-G) e VO <sub>2</sub> | Aumento em 13,3% do VO <sub>2</sub> no grupo aeróbico. Melhora na qualidade de vida elevando o total para 11,1 pontos no grupo aeróbico. |                  |           | 66    | O treinamento aeróbico, quando realizado com supervisão de um profissional, é considerado seguro e eficaz melhorando o sistema cardiopulmonar durante a quimioterapia.           |
| Murtezani, 2014 | Qualidade de vida (FACIT-B e FACIT-G)                                          | Houve melhora nos questionários FACIT-B (P<0.003) e FACIT-G (P<0.008).                                                                   |                  |           | 84.9  | Foi visto que 10 semanas de treinamento aeróbico melhoram significativamente a qualidade de vida dos pacientes, porém, requer mais estudos para avaliar em períodos mais longos. |
| Salhi, 2015     | VO <sub>2</sub> , Qualidade de vida (QOL e EORTIC QLQ-C30), Fadiga (FACIT-F)   | Houve melhor no teste de caminhada de 6min após intervenção.                                                                             |                  |           | 80    | O treinamento aeróbico não substitui um treinamento combinado de exercícios aeróbicos e resistidos.                                                                              |

| Estudos          | Desfechos                                                                                                      | Resultados                                                                                        | Adesão (média %) |           |       | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  |                                                                                                                |                                                                                                   | Aeróbico         | Resistido | Geral |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Nuri, 2016       | VO <sub>2</sub>                                                                                                | Melhora do VO <sub>2</sub> no grupo intervenção (P<0.05).                                         |                  |           |       | Os níveis de VO <sub>2</sub> aumentaram depois de 8 semanas de treinamento.                                                                                                                                                                 |
| Ghavami, 2017    | Qualidade de vida (EORTIC QLQ-C30 e QOL)                                                                       | Melhora na qualidade de vida no grupo intervenção (P<0.001).                                      |                  |           |       | Os pacientes com câncer de mama podem se beneficiar com o programa de treinamento aeróbico para a qualidade de vida. Mostrou-se que a intervenção foi melhor na redução da fadiga e melhorou também a função física e na qualidade de vida. |
| Patel, 2017      | Fadiga (BFI/borg), Qualidade de vida (FACIT-G), Função física (teste de caminhada 6min)                        | O P foi estatisticamente significativo para todos os desfechos quando comparando AET e UC.        |                  |           |       |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Bourke, 2018     | Adesão, eventos adversos, atividade física (Godin Leisure Score index questionnaire e Qualidade de vida (EQ5D) | Houve melhora na qualidade de vida com média de 13 pontos no questionário.                        |                  |           | 95    | Apesar de necessitar de mais estudos, comprova-se que o exercício aeróbico melhor significativamente a qualidade de vida dos pacientes com câncer de próstata.                                                                              |
| Ki-Yong An, 2019 | Qualidade de vida (SF-36 e FACIT-B), Fadiga (FACIT-F) e VO <sub>2</sub>                                        | Melhora na qualidade de vida no grupo em que combinou exercícios aeróbicos e resistidos (P=0.027) |                  |           |       | A realização de exercícios combinados observa-se melhores resultados ao paciente realizando quimioterapia.                                                                                                                                  |

Participantes e duração dos 9 estudos: Os estudos incluíram 997 participantes, sendo 427 em grupo de exercícios aeróbicos, 122 em grupo de exercícios resistidos e 448 em grupos de cuidados usuais. Em relação ao programa de treinamento, a média de seguimento foi de 16,8 semanas, sendo 3,2 sessões por semana e duração mínima de 25,8 minutos e máxima de 46,3 minutos por sessão.

Todos os treinamentos foram realizados com base na porcentagem da frequência cardíaca dos participantes, sendo até a quinta semana com a média de 55,6% da FC e a partir da sexta semana, foi utilizada a média de 72,2% da FC até o término do seguimento.

A adesão dos pacientes nos estudos gerou a média de 82,2% nos grupos de exercícios aeróbicos, 74,5% nos grupos de exercícios resistidos e 86,5% nos grupos de cuidados usuais obtendo efeitos adversos durante o programa com o total de 27, sendo que 16 foram em participantes do grupo de exercício aeróbico, 7 nos que participaram do grupo de exercício resistido e 4 do grupo de cuidados usuais (tabela 3).

Tabela 3. Média das características dos estudos. Eventos adversos são caracterizados em números de absolutos.

| Idade (média) |               |                     | Programa             |                       |                |                    |
|---------------|---------------|---------------------|----------------------|-----------------------|----------------|--------------------|
| Aeróbico      | Resistido     | Cuidados Usuais     | Seguimento (semana)  | Frequência (x/semana) | Duração (min)  | Intensidade (% FC) |
| 53,8          | 61,8          | 54,2                | 17,7                 | 3,2                   | 24 – 40        | 58,5 – 75          |
| Adesão        |               |                     | Eventos Adversos (n) |                       |                |                    |
| Aeróbico (%)  | Resistido (%) | Cuidados Usuais (%) | Aeróbico n=308       | Resistido n=212       | Controle n=273 | Total n=793        |
| 76,6          | 72,2          | 61,6                | 16                   | 7                     | 4              | 27                 |

Para os riscos de vieses dos estudos incluídos e com meta-análise, foi realizada a análise seguindo os critérios da Colaboração Cochrane para desenvolvimento de revisões sistemáticas de intervenção e aplicadas ao programa Review Manager (Revman 5.3) gerando o gráfico como segue a figura 2 e 3 abaixo.

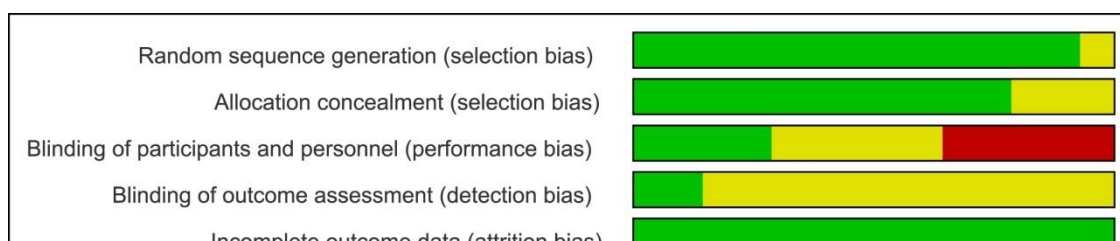


Figura 2. Análise dos riscos de vieses dos estudo incluídos na metanálise.

|                      | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|----------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------|------------|
| Bourke, 2018         | +                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | +          |
| Courneya, 2007       | +                                           | +                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | +          |
| Courneya, 2007 (R)   | +                                           | +                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | +          |
| Hornsby, 2013        | +                                           | +                                       | +                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| Hornsby, 2013 (QV)   | +                                           | +                                       | +                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | ?          |
| Murtezani, 2014      | +                                           | +                                       | +                                                         | +                                               | +                                        | +                                    | +          |
| Murtezani, 2014 (QV) | +                                           | +                                       | +                                                         | +                                               | +                                        | +                                    | +          |
| Nuri, 2016           | ?                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | ?                                    | +          |
| Patel, 2017          | +                                           | ?                                       | ?                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | +          |
| Salhi, 2015          | +                                           | +                                       | +                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | +          |
| Salhi, 2015 (R)      | +                                           | +                                       | +                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | +          |
| Segal, 2008          | +                                           | +                                       | +                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | +          |
| Segal, 2008 (QV)     | +                                           | +                                       | +                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | +          |
| Segal, 2008 (R)      | +                                           | +                                       | +                                                         | ?                                               | +                                        | +                                    | +          |

Figura 3. Análise dos riscos de vieses dos estudo incluídos na metanálise.

4.2. Análise descritiva dos artigos incluídos

Courneya, et. al.<sup>26</sup> no estudo START de três braços no Canadá, estudaram os treinamentos aeróbicos e resistidos em mulheres acima de 18 anos com câncer de mama em estágio de I – IIIA que estavam iniciando a quimioterapia adjuvante. No total, foram 242 pacientes aleatoriamente separadas em três grupos sendo um aeróbico, um resistido e outro de cuidados usuais. Seus desfechos foram fadiga,  $VO_2$ , uma repetição máxima (RM) e composição corporal. O follow-up<sup>28</sup> desse estudo<sup>28</sup>, analisa a fadiga como subitem do questionário FACT-AN e o condicionamento físico através do  $VO_{2pico}$ .

Segal, et. al.<sup>27</sup> em estudo de três braços, realizaram um estudo no Canadá para analisar um programa de exercícios aeróbico e resistido em uma população de câncer de próstata com total de 121 participantes passando com radioterapia com ou sem ADT. Foram divididos em três grupos sendo um aeróbico, um resistido e outro grupo com cuidados usuais e seus desfechos avaliados eram fadiga, qualidade de vida,  $VO_2$ , RM e composição corporal.

Hornsby, et. al.<sup>24</sup> em um estudo nos Estados Unidos, realizaram um programa com 20 pacientes de câncer de mama (adenocarcinoma) em estágio IIB – IIIC iniciando a quimioterapia adjuvante com treinamento aeróbico comparando exercício aeróbico com cuidados usuais sendo que seus desfechos foram fadiga, qualidade de vida e  $VO_2$ .

Courneya, et. al.<sup>37</sup> no estudo CARE de 3 braços no Canadá, incluíram 50 mulheres com câncer de mama em estágio de I – III iniciando quimioterapia para um programa de treinamento físico. Foram alocadas em 3 grupos sendo que realizaram exercícios aeróbicos de alta intensidade, o segundo com exercícios de baixa intensidade e o terceiro grupo realizou exercícios aeróbicos combinados. Seu desfecho analisado foi o condicionamento físico através do  $VO_2$ , fadiga, qualidade de vida e  $VO_2$ . O follow-up<sup>35</sup> desse estudo analisou a qualidade de vida com o questionário SF-36 e FACT-B, a fadiga através do questionário FACT-F e o condicionamento físico em 6, 12 e 24 meses após o programa de treinamento.

Murtezani, et. al.<sup>29</sup> em um estudo em Kosovo, realizaram uma pesquisa com 73 mulheres sobreviventes do câncer de mama, com ou sem quimioterapia, radioterapia ou terapia hormonal em relação ao exercício físico. Foram alocadas em dois grupos sendo um de intervenção com exercícios aeróbicos e outro grupo controle



com cuidados usuais. Os desfechos analisados foram qualidade de vida e composição corporal.

Salhi, et. al.<sup>30</sup> realizaram um trabalho do aberto com uma parte observacional e prospectiva em 70 pacientes com câncer de pulmão no estágio de I – III já realizado ressecção radical com ou sem quimioterapia e radioterapia comparando os efeitos na fadiga, qualidade de vida e VO<sub>2</sub> em um grupo de treinamento aeróbico e um grupo com cuidados usuais.

Nuri, et. al.<sup>31</sup> em um estudo com 30 pacientes do sexo masculino que apresentavam a patologia câncer de colorretal da segunda a terceira semana pós-operatório, realizaram um programa de treinamento o qual foi dividido em um grupo de exercícios aeróbicos e outro grupo de cuidados usuais. Os desfechos avaliados foram VO<sub>2</sub>, composição corporal e análise sanguínea.

Ghavami, et. al.<sup>32</sup> em um estudo no Irã, desenvolveram uma pesquisa com 80 mulheres sobreviventes do câncer de mama as quais já tinham completado cirurgia, quimioterapia, radioterapia e tratamento endócrino que não fossem com hormônios 3 meses antes e não mais que 18 meses da intervenção. Realizou-se um programa com dois grupos sendo uma intervenção com exercícios aeróbicos e um grupo controle com cuidados usuais sendo que o desfecho avaliado foi a qualidade de vida.

Patel, et. al.<sup>33</sup> realizaram um trabalho com 25 participantes, entre eles, homens e mulheres diagnosticados com câncer em um programa de exercícios com alocação em dois grupos sendo um de exercícios aeróbicos e o outro de cuidados usuais. Os desfechos avaliados foram qualidade de vida, fadiga e função física pré e pós intervenção que durou 6 semanas.

Bourke, et. al.<sup>34</sup> em um estudo de 2 braços abertos conduzidos por um CONSORT na Inglaterra, realizaram um trabalho com 50 homens diagnosticados com câncer de próstata em um programa de exercícios sendo alocados em dois grupos dos quais um era intervenção com treinamento aeróbico e o outro um grupo controle com cuidados usuais. Foram avaliados a qualidade de vida, aptidão física, adesão e eventos adversos como desfechos.

#### **4.3. Efeitos da intervenção**

### 4.3.1 Condicionamento físico

VO<sub>2pico</sub> ml/kg/min: Dois estudos com 230 participantes analisaram esse desfecho comparando exercício aeróbico com exercício resistido em pré e pós intervenção. Não houve diferença entre os grupos (MD = 0,90, 95% CI -1,52 a 3,32, I<sup>2</sup> = 0%). Cinco estudos totalizando 680 participantes analisaram o mesmo desfecho comparando exercício aeróbico com cuidados usuais pré e pós intervenção, sendo que um deles<sup>37</sup> apresentou um grupo de alta intensidade (H) e outro grupo de baixa intensidade de treinamento (S). Houve benefício para o grupo experimental (MD = 0,79, 95% CI 0,12 a 1,45, I<sup>2</sup> = 0%) (Figura 4).

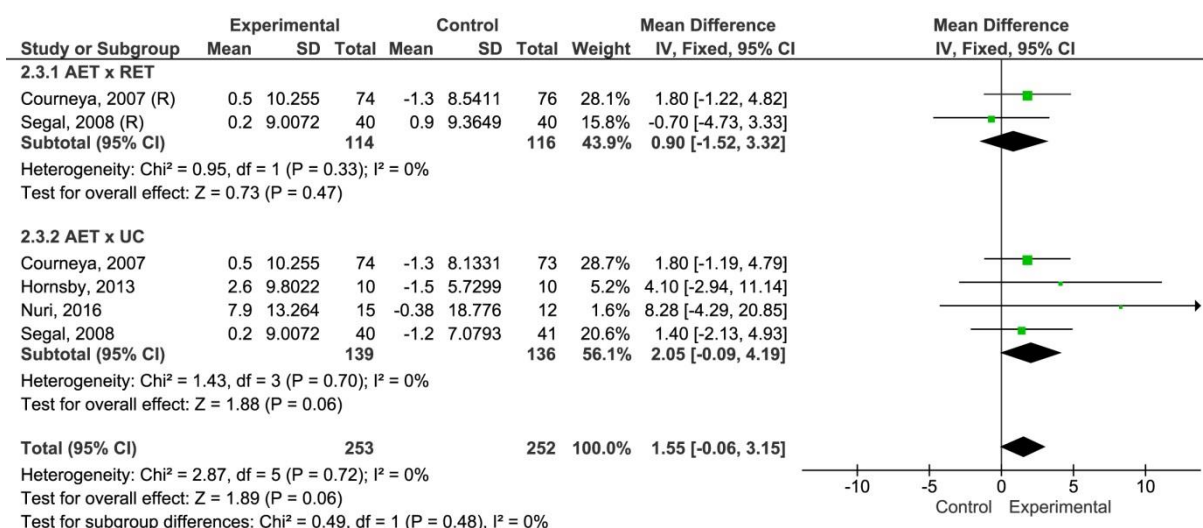


Figura 4. Gráfico de floresta da diferença de média do VO<sub>2pico</sub> (ml/kg/min) pré e pós exercício aeróbico (AET) versus exercícios resistidos (RET) e exercício aeróbico versus cuidados usuais (UC).

VO<sub>2pico</sub> L/min: Dois estudos envolvendo 187 participantes avaliaram esse desfecho comparando exercício aeróbico com exercício resistido em pré e pós intervenção, sem apresentar melhora para o grupo experimental sendo realizado meta-análise com efeito fixo (MD = 0,07, 95% IC -0,08 a 0,22, I<sup>2</sup> = 0%). Três estudos com 205 participantes avaliaram esse mesmo desfecho comparando exercício aeróbico com cuidados usuais em pré e pós intervenção, observando melhora no grupo experimental sendo realizada a meta-análise com efeito fixo (MD = 0,14, 95% IC 0,01 a 0,26, I<sup>2</sup> = 0%) (Figura 5).

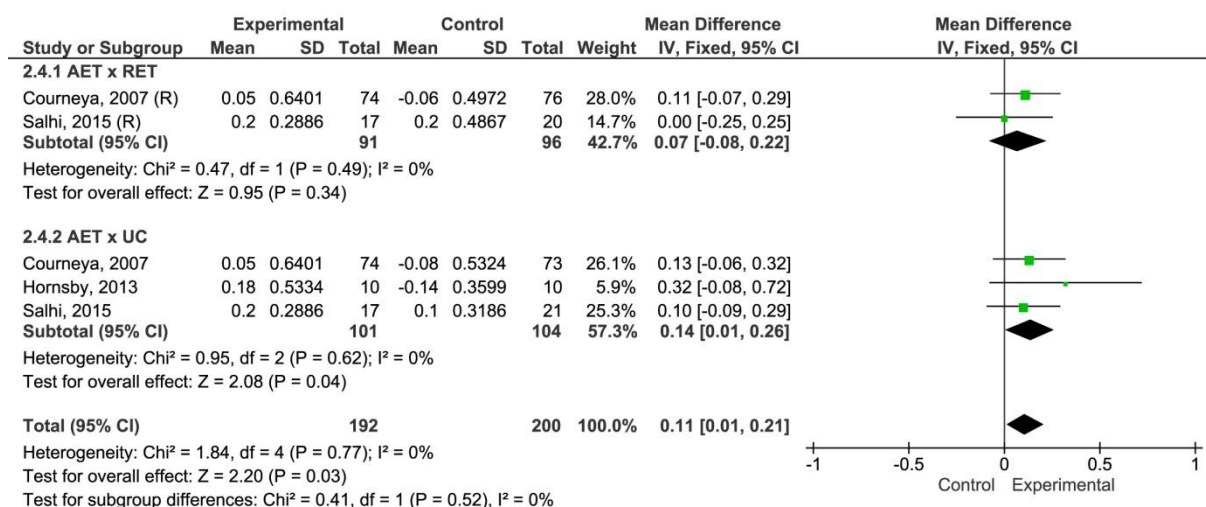


Figura 5. Gráfico de floresta da diferença de média do  $VO_{2pico}$  (L/min) pré e pós exercício aeróbico (AET) versus exercícios resistidos (RET) e exercício aeróbico versus cuidados usuais (UC).

#### 4.3.2 Qualidade de vida

A qualidade de vida é um desfecho subjetivo que foi analisada através de questionários a base de escores. Quanto menor for o valor obtido, pior é avaliada nos participantes e quanto maior, melhor é, dos quais foram envolvidos treinamento aeróbico e controle com os questionários FACIT-G, FACIT-B, FACIT-P, FACIT-AN, EORTIC QLQC30/ QOL, SF-36 e EQ5D. Dois estudos totalizando 117 participantes analisaram esse desfecho comparando exercício aeróbico com exercício resistido em pré e pós intervenção, não houve diferença entre os grupos de exercícios aeróbicos, sendo realizado efeito fixo (MD = -0,07, 95% IC -0,43 a 0,29,  $I^2 = 0\%$ ). Seis estudos englobando 276 participantes com 3 braços analisando diferentes questionários desse desfecho totalizando 439 eventos, obtiveram melhora para o grupo experimental sendo avaliado esse mesmo desfecho comparando exercício aeróbico com cuidados usuais em pré e pós intervenção, o qual foi realizado efeito randômico (Std. MD = 0,49, 95% IC 0,26 a 0,73,  $I^2 = 32\%$ ) (Figura 6).

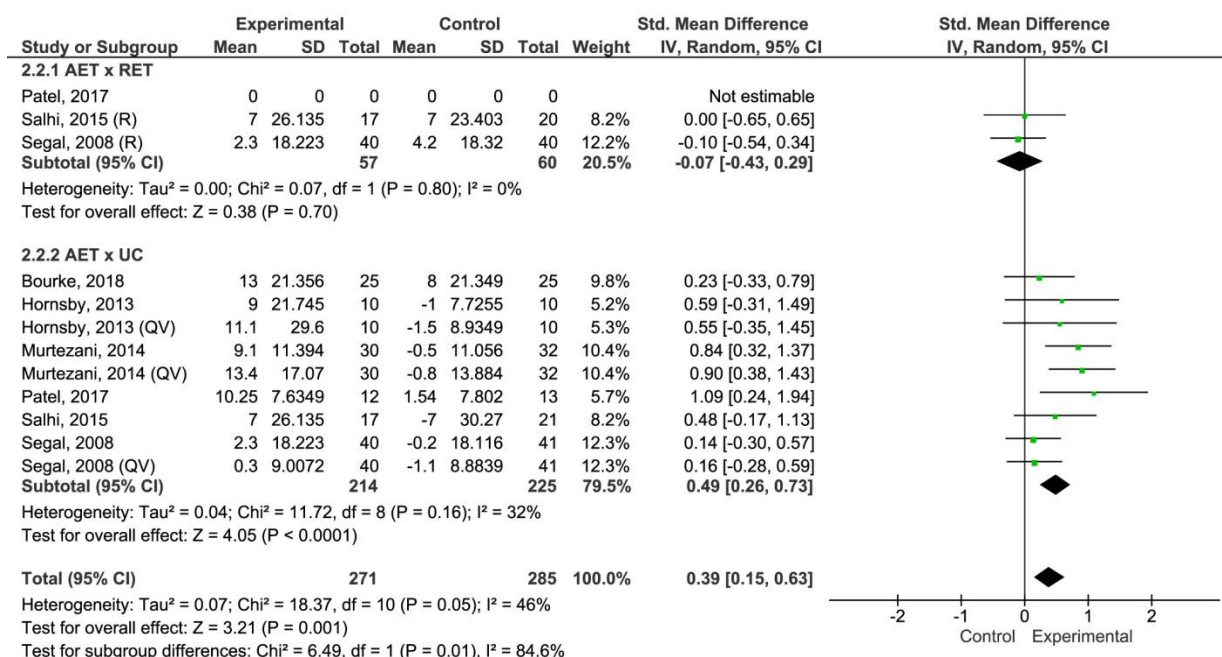


Figura 6. Gráfico de floresta da diferença de média da qualidade de vida pré e pós exercício aeróbico (AET) versus exercícios resistidos (RET) e exercício aeróbico versus cuidados usuais (UC).

### 4.3.3 Fadiga

A fadiga é um dos desfecho subjetivos sendo avaliada através de questionários e subescalas, dos quais, quanto menor o score obtido, melhor para os participantes e quanto maior o valor, pior é. Três estudos com 267 participantes analisaram esse desfecho comparando exercício aeróbico com exercício resistido em pré e pós intervenção, não obteve resposta positiva para o grupo experimental, realizando efeito fixo (Std. MD = -0,05, 95% IC -0,29 a 0,19,  $I^2 = 0\%$ ). Cinco estudos envolvendo 311 participantes analisaram esse mesmo desfecho comparando exercício aeróbico com cuidados usuais em pré e pós intervenção com o resultado sendo que não houve resposta positiva para o grupo de exercícios aeróbicos, realizando efeito fixo (Std. MD = -0,06, 95% IC -0,38 a 0,27,  $I^2 = 42\%$ ) (Figura 7).

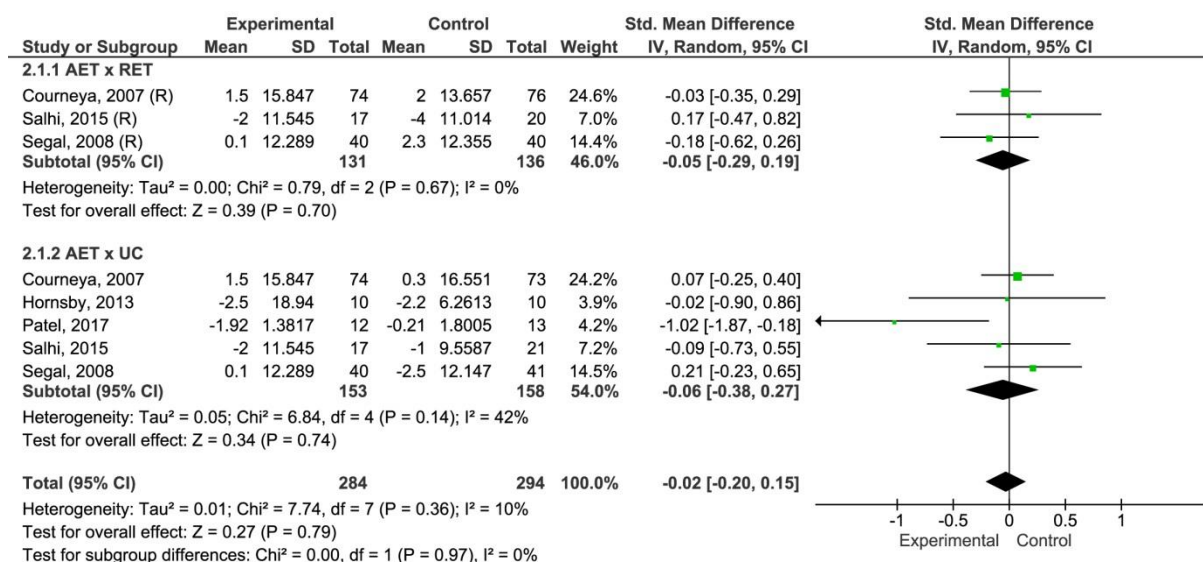


Figura 7. Gráfico de floresta da diferença de média da fadiga pré e pós exercício aeróbico (AET) versus exercícios resistidos (RET) e exercício aeróbico versus cuidados usuais (UC).

#### 4.4 Grade

Tabela 4 - Resumo do desfecho primário na tabela GRADE

| Exercícios Aeróbicos em Pacientes com Câncer: Revisão Sistemática e Metanálise                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                            |                                             |                             |                                      |                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| Paciente ou população: Pacientes com qualquer tipo de câncer                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                            |                                             |                             |                                      |                                   |
| Cenário: Ambulatorial                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                            |                                             |                             |                                      |                                   |
| Intervenção: Exercício Aeróbico                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                            |                                             |                             |                                      |                                   |
| Comparação: Qualquer outro tipo de intervenção ou nenhuma intervenção                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                            |                                             |                             |                                      |                                   |
| Desfechos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Risco comparativo ilustrativo*<br>(95% IC) |                                             | Efeito relativo<br>(95% IC) | Número de participantes<br>(estudos) | Qualidade da evidência<br>(GRADE) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Risco assumido (MD =P, DPP) [Controle]     | Risco correspondente [Ex. Aeróbico] (MD =P) |                             |                                      |                                   |
| Qualidade de Vida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0,01 (0,54)<br>range (-1,5 a 58)           | 0,005 (0,53)<br>Range (0,3 a 33,75)         | 0,39<br>(0,15, 0,63)        | 556 (11)                             | ⊕⊕⊕⊖<br>baixo <sup>1</sup>        |
| Condicionamento físico (VO <sub>2</sub> ml/kg/min)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | -0,002 (0,4)<br>Range (-1,5 a 0,9)         | 0,001 (0,5)<br>Range (0,2 a 7,9)            | 1,55<br>(-0,06, 3,15)       | 555 (6)                              | ⊕⊕⊕⊖<br>moderado <sup>2</sup>     |
| Condicionamento físico (VO <sub>2</sub> L/min)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | -0,00009 (0,02)<br>Range (-0,14 a 0,2)     | 0,0002 (0,03)<br>Range (0,05 a 0,2)         | 0,11<br>(0,01,0,21)         | 392 (5)                              | ⊕⊕⊕⊖<br>moderado <sup>2</sup>     |
| Fadiga                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0,001 (0,59)<br>Range (-4 a 2,3)           | 0,001 (0,6)<br>Range (-2,5 a 1,5)           | -0,02 (-0,20,0,15)          | 578 (8)                              | ⊕⊕⊕⊖<br>moderado <sup>2</sup>     |
| <p>* O risco correspondente (e seu intervalo de confiança de 95%) baseia-se no risco assumido do grupo controle e no efeito relativo da intervenção (e seu IC de 95%).</p> <p>IC: intervalo de confiança; EX: exercício; MD =P; média ponderada; DPP: desvio padrão ponderado; Range: valor mínimo e máximo.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                            |                                             |                             |                                      |                                   |
| <p>Notas de qualidade da evidência do GRADE Working Group <b>Qualidade alta:</b> É improvável que pesquisas posteriores mudem nossa confiança na estimativa do efeito. <b>Qualidade moderada:</b> Pesquisas adicionais provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa do efeito e podem alterar a estimativa. <b>Qualidade baixa:</b> É provável que pesquisas adicionais tenham um impacto importante em nossa confiança na estimativa do efeito e possam alterar a estimativa. <b>Qualidade muito baixa:</b> Estamos muito incertos sobre a estimativa.</p> |                                            |                                             |                             |                                      |                                   |

Notas de rodapé:

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

2- Rebaixados dois níveis dos ensaios clínicos randomizados devido à imprecisão



## **5. DISCUSSÃO**

Essa revisão sistemática teve como objetivo avaliar a segurança e eficácia do treinamento aeróbico supervisionado em pacientes oncológicos independentemente do tipo do tumor, estágio da doença e dos tratamentos utilizados. Foram obtidos dados de estudos em pacientes com câncer de pulmão, tireoide, mama, próstata e colo retal. Os estágios de tratamento também diferiram entre quimioterapia e radioterapia. Esses dados podem influenciar nas respostas ao exercício, uma vez que as manifestações clínicas e os tratamentos, com seus consequentes efeitos colaterais variam. Não foi possível realizar a análise por subgrupos isolando os tipos de câncer e estágio de tratamento devido ao número de estudos específicos.

Apesar dessas variações de intensidade dos sintomas, a literatura relata que, durante o tratamento, independentemente do estágio da doença, ocorre diminuição da qualidade de vida, do condicionamento físico e aumento da fadiga nos pacientes e nos sobreviventes, sendo que as limitações continuam e tendem a piorar com outras doenças crônicas. A percepção desses efeitos colaterais se tornou um importante objetivo de terapia de suporte, tanto em estágios iniciais quanto os mais avançados, e os estudos sugerem a implantação de estilo de vida com exercícios e alimentação saudável para auxiliar na sobrevida<sup>18</sup>.

Baseadas na literatura foram publicadas diretrizes gerais de exercícios aeróbicos, sendo recomendados e amplamente aceitos como terapia adjuvante para a população com diagnósticos de câncer, porém, apesar do progresso, há dúvidas quanto à segurança e eficácia do treinamento durante e após os tratamentos.

A segurança do exercício é um aspecto importante a ser considerado para os pacientes com câncer, principalmente os que estão em fase tratamento. Estudos incluídos nesta revisão, que avaliaram a segurança, relataram baixo índice de eventos



adversos como dores leves, desconforto<sup>24,26,27,28,29,30,34</sup> e apenas um estudo<sup>27</sup> obteve um infarto agudo do miocárdio como impactante. Analisando os estudos, quatro foram em participantes com câncer de mama iniciando quimioterapia e dois com câncer de próstata realizando radioterapia, porém, todos com efeitos comuns relatados. Esperávamos maior ocorrência de eventos adversos devido à população e seu tratamento, o qual foi considerado mínimo. Não se obteve tais resultados dos outros quatro estudos<sup>31,32,33,35</sup> pois não relataram os eventos obtidos dentro da pesquisa ou não realizarem o monitoramento desses eventos durante o programa. Sendo assim, seria necessário que todos os estudos monitorassem e relatassem os eventos ocorridos, por ser uma variável importante.

Em relação à eficácia do treinamento aeróbico, nossa hipótese foi que haveria melhora nos principais sintomas. Hornsby, et.al.<sup>24</sup> relatam, que o risco de mortalidade diminui com a melhora da capacidade aeróbica e de vários marcadores inflamatórios, sugerindo que alterações no  $\text{VO}_2$  podem ser clinicamente significativas. Nossas expectativas não foram supridas totalmente, sendo que os estudos se dividiram quanto a forma de medida para a análise do  $\text{VO}_2$ , tanto em ml/kg/min quanto L/min, sendo assim, se houvesse a mesma medida, seria possível utilizar todos os estudos em uma mesma metanálise melhorando a força da comparação.

Ainda com relação ao condicionamento, outro fator encontrado foi a forma de avaliação, sendo que alguns não relatam como foi realizada e em outros não há um padrão, utilizando então alguns, o teste de caminhada caracterizado como submáximo<sup>29,30,31,33</sup> e outros a ergoespirometria<sup>24,26,27,35</sup> os quais tem uma diferença significativa, dificultando a análise.

Outro ponto a ser discutido, é que esperávamos que o exercício aeróbico fosse melhor em relação a qualquer outro tipo de exercício por trabalhar o sistema cardiorrespiratório além do muscular, mas não houve diferença entre os grupos.

Podemos considerar que a variação em relação às medidas e avaliações, prejudicaram nosso resultado, ou pode-se julgar que pelo simples fato do paciente praticar atividade física, do acréscimo do exercício para os sedentários, independente de qual for, irá haver melhora do condicionamento físico.

A qualidade de vida apresentou melhora nos escores em ambos os grupos que realizaram os exercícios aeróbicos ou resistidos. Entretanto, a melhora no grupo aeróbico foi superior quando comparada com o grupo cuidados usuais, sendo que, a

maioria dos estudos, apresentaram redução desse aspecto na avaliação final do grupo que não realizou exercício. Observamos assim que, independentemente do exercício realizado, ocorre efeito benéfico na qualidade de vida com a melhora das capacidades funcionais e mentais. Uma grande dificuldade que nós encontramos durante a extração de dados foi que os questionários utilizados nos estudos eram muito diversificados, sendo em alguns casos específicos para cada tipo de câncer e outros com abordagem mais geral, além de observarmos também variação nos escores totais.

Courneya, et. al.<sup>26</sup> relatam que quando se compara um grupo aeróbico e um grupo que realiza qualquer outro exercício, pode haver melhora independentemente do treinamento, sendo que esses pacientes já saem de casa para realizar outras tarefas e ter contato com outras pessoas, mostrando resultados importantes na melhora da qualidade de vida, ao contrário dos grupos de cuidados usuais que continuam com as atividades de vida diária normais, permanecendo da mesma forma ou piorando como mostram os estudos inclusos.

Como relatam Segal et. al.<sup>27</sup>, o treinamento físico pode melhorar a fadiga, consequentemente, melhorando outros mecanismos, mostrando que em seu estudo, a melhora da fadiga é clinicamente importante e de maior magnitude. Com a mesma hipótese de obter resultados significativos em relação ao desfecho de fadiga, autores mostram melhora nos grupos que praticaram atividade física, porém, nesta revisão foi concluído que há benefício sim, mas não resposta estatisticamente positiva. Esse resultado pode ser devido a questionários subjetivos e com escores variáveis, além de poder ter relação com o fato de que os pacientes confundam a fadiga com cansaço muscular dos exercícios e assim, responderem aos questionários de forma errônea. Por não haver protocolo específico para pacientes oncológicos, podemos pontuar, que essa população poderia fazer qualquer atividade física, resultando na melhora da fadiga quando comparado aos que não fazem nenhum tipo exercício.

O exercício aeróbico nos pacientes oncológicos não é consenso na literatura em relação a intensidade a ser utilizada, a frequência a ser realizada e o tempo de programa a ser desenvolvido. Apesar dos estudos aplicarem a intensidade do exercício baseada na frequência cardíaca, cada um utiliza uma porcentagem diferente, variando de leve a alta, obtendo então, uma oscilação muito grande da faixa de treinamento.

Diretrizes<sup>36</sup> são relatadas no estudo de Hornsby, et. al.<sup>24</sup>, recomendando que a intensidade seja trabalhada de 50% a 75% da frequência cardíaca e nos estudos incluídos nessa metanálise estão variando de 40% a 85%, sendo assim, fica difícil comparar e analisar qual a intensidade é a mais adequada para os pacientes oncológicos com tão ampla variação. Quando se analisa a frequência das sessões e duração durante um programa de treinamento, a recomendação é de 3 a 5 vezes na semana, o que é confirmada nos estudos dessa revisão, porém, a duração recomendada é de 150 minutos por semana e nos estudos a variabilidade foi de 45 a 180 minutos, sendo assim, não podemos afirmar o tempo mais adequado de cada sessão e conseqüentemente, nem a frequência a ser realizada especificamente. Em relação a duração do programa, a literatura recomenda de 12 a 15 semanas, e os estudos inclusos nessa revisão estão com variação de 6 a 48 semanas, sendo uma margem muito ampla para ter uma análise significativa.

Há poucos ensaios clínicos randomizados que comparam diferentes doses e tipos de exercícios durante os tratamentos e alguns estudos randomizados recentes mostram que o treinamento de alta intensidade sendo de 85% a 95% da frequência cardíaca, pode provocar níveis maiores na melhoria em relação aos desfechos cardiovasculares quando comparados com intensidade moderada, conseqüentemente, mas não está claro o ideal a ser empregado<sup>24</sup>.

Bourke, et. al.<sup>34</sup> afirmam que os participantes dos grupos de exercícios aeróbico têm boa adesão ao programa, mas outros autores relatam que seus estudos não tem peso tão grande quanto ao tamanho da amostra sendo ela pequena e heterogênea na maioria das vezes<sup>24,26,31,33</sup> e a dificuldade nas formas de cegamento e avaliações, também produzem um risco de viés<sup>27,30</sup>.

Ki-Yong An, et. al.<sup>35</sup> mostram que praticar o treinamento aeróbico durante os tratamentos adjuvantes, principalmente durante a quimioterapia, melhora os sintomas, a taxa de conclusão do tratamento, os efeitos colaterais e possivelmente a sobrevida, porém, não há como garantir essa afirmação, pois as análises, na maioria das vezes são subjetivas, principalmente em relação aos sintomas e efeitos colaterais, sendo também, necessário maior número de estudos que possam relatar a taxa de adesão ao tratamento e a sobrevida quando realizado o treinamento aeróbico.

Courneya, et. al.<sup>28</sup> relatam que é maior a probabilidade dos pacientes que já praticam alguma atividade física antes da quimioterapia, darem continuidade ao

tratamento. Essa terapia adjuvante é associada a níveis mais baixos de exercícios, mas poucos estudos realizaram a análise e alguns relatam que a maioria dos pacientes são sedentários, sendo assim, não há como confirmar essa hipótese.

Os artigos mostram boa viabilidade e aceitabilidade em relação ao recrutamento dos participantes, sendo que todos os incluídos nesta revisão relataram a forma como foi realizado, a mudança de comportamento sustentada apesar de poucos analisarem a sobrevida<sup>28</sup> e o programa de treinamento a longo prazo.

Implicações para as práticas clínicas: Em pacientes com câncer, independente da fase de tratamento, o exercício aeróbico mostrou ser benéfico para capacidade funcional e principalmente para qualidade de vida, sendo assim indicada sua realização nesse grupo. Essa melhora ficou evidente na comparação com aqueles que não realizaram qualquer exercício. No entanto, como há ampla faixa de treinamento e nem todos os estudos relataram os eventos adversos, recomenda-se que os pacientes se submetam a avaliações e acompanhamento com profissionais especializados para prescrição do exercício, e quando indicado, sua realização com supervisão e monitoramento constantes.

As limitações foram em relação a divisão dos desfechos avaliados, sendo realizados de formas distintas entre os estudos incluídos e ao programa de treinamento como a variação do tempo de sessão e intensidade do exercício. Deve-se considerar a dificuldade em realizar a metanálise entre os desfechos de condicionamento físico, sendo necessária a divisão entre os estudos que utilizaram a medida  $\text{VO}_2$  ml/kg/min e  $\text{VO}_2$  l/min. Da mesma forma, ao ser analisada a qualidade de vida e fadiga, encontrou-se questionários com escores diversos além de subjetivos sugerindo a padronização do mesmo.

Apesar das diretrizes relatarem um padrão de treinamento em relação à duração, frequência, tempo de sessão e intensidade do exercício, há grande diversificação principalmente quanto ao tempo e a intensidade tanto para valores mais baixos quanto mais altos, sendo sugerido que os programas de treinamento estejam dentro das recomendações já publicadas.



# Conclusões

---

## 6. CONCLUSÃO

A metanálise demonstrou que o exercício aeróbico foi eficaz no tratamento clínico de pacientes oncológicos, apresentando melhora significativa tanto no condicionamento físico medido pelo consumo máximo de oxigênio quanto na qualidade de vida quando comparado aos cuidados usuais, não sendo encontrada diferença quando realizada a análise comparativa com exercício resistido. A fadiga desses pacientes, não mostrou diferença entre os grupos.

A qualidade geral da evidência foi moderada devido ao fator imprecisão relacionado ao alto intervalo de confiança dos estudos e pesquisas adicionais provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa do efeito e podem alterar essa estimativa.



# *Referências*

---

## **7. REFERÊNCIAS**

1. Global Cancer Observatory [Internet]. França: International Agency for Research on Cancer; 2019 [citado em 27 de Junho de 2019]. Cancer today; [aprox..4p]. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/>.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2017.



3. F. G. Stancey, E.L. James, K. Chapman and D. R. Lubans. Social cognitive theory Mediators of physical activity in a lifestyle program for cancer survivors and carers: findings from the ENRICH randomized controlled trial. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 2016;(13):49.
4. Emi Miki, Tsuyoshi Kataoka and Hitoshi Okamura. Feasibility and efficacy of speed-feedback therapy with a bicycle ergometer on cognitive function in elderly cancer patients in Japan. *Psycho-Oncology*, 2014; (23): 906–913.
5. Deepak Kilaria, Enrique Soto-Perez-de-Celisb, Supriya Gupta Mohilec, Shabbir M.H. Alibhaid, Carolyn J. Presleye, Tanya M. Wildesf, et. al. Designing exercise clinical trials for older adults with cancer: Recommendations from 2015 Cancer and Aging Research Group NCI U13 Meeting. *J. Geriatr Oncol*, 2016; 7(4):293-304.
6. Junghwa Do, Youngki Cho, Jaeyoung Jeon. Effects of a 4-week multimodal rehabilitation program on quality of life, cardiopulmonary function and fatigue in breast cancer patients. *Journal of Breast Cancer*, 2015;18(1): 87-96.
7. Lisa Loughney, Malcolm A. West, Graham J. Kemp, Harry B. Rossiter, Shaunna M. Burke, Trevor Cox, et.al. The effects of neoadjuvant chemoradiotherapy and an in-hospital exercise training programme on physical fitness and quality of life in locally advanced rectal cancer patients (The EMPOWER Trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Biomed Central*, 2016;17: 24, 2016.
8. Lauren C. Capozzi, Margaret L. McNeely, Harold Y. Lau, Raylene A. Reimer, Janine Giese-Davis, Tak S. Fung, et. al. Patient-Reported Outcomes, Body Composition, and Nutrition Status in Patients With Head and Neck Cancer: Results From an Exploratory Randomized Controlled Exercise Trial. *Cancer*, 2016; 122:1185, 2016.
9. Roisin F. O'Neill, Farhana Haseen, Liam J. Murray, Joe M. O'Sullivan, Marie M. Cantwell. A randomised controlled trial to evaluate the efficacy of a 6-month dietary and physical activity intervention for patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Cancer Surviv*, 2015;9:431–440.

10. Patrícia dos Santos Vigário, Dhiãnah Santini de Oliveira Chachamovitz, Patrícia de Fátima dos Santos Teixeira, Máira de La Rocque, Maryna Lobo dos Santos, Mário Vaisman. Exercise is associated with better quality of life in patients on TSHsuppressive therapy with levothyroxine for differentiated thyroid carcinoma. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2014;58/3.
11. Lee W. Jones, Pamela S. Douglas, Michel G. Khouri, John R. Mackey, Daniel Wojdyla, William E. Kraus, et. al. Safety and Efficacy of Aerobic Training in Patients With Cancer Who Have Heart Failure: An Analysis of the HF-ACTION Randomized Trial. *J Clin Oncol*, 2014;32(23):2496-2502.
12. Grant R. Williams, Kirsten A. Nyrop, Allison M. Deal , Hyman B. Muss, Hanna K. Sanoff. Self-directed physical activity intervention in older adults undergoing adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: Design of a randomized controlled trial. *Contemporary Clinical Trials*, 2015;42:90–97.
13. Malin Backman, Yvonne Wengstrom, Birgitta Johnsson, Ida Skoldengen, Susanne Borjesson, Sara Tarnbro, et. al. A randomized pilot study with daily walking during adjuvant chemotherapy for patients with breast and colorectal cancer. *Acta Oncologica*, 2014;53: 510–520.
14. Kerry S Courneya, Roanne J Segal, Karen Gelmon, John R Mackey, Christine M Friedenreich, Yutaka Yasui, et. al. Predictors of adherence to different types and doses of supervised exercise during breast cancer chemotherapy. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 2014;11-85.
15. Bonnie J. Furzer, Timothy R. Ackland, Karen Wallman, Anna S. Petterson, Sandy M. Gordon, Kemi E. Wright, et. al. A randomised controlled trial comparing the effects of a 12-week supervised exercise versus usual care on outcomes in haematological cancer patients. *Support Care Cancer*, 2016;24:1697-1707.
16. Antonio Ignacio Cuesta-Vargas, Francisco Carabantes, Zaira Caracuel, Inmaculada Conejo and Emilio Alba. Effectiveness of an individualized program of muscular strength and endurance with aerobic training for improving germ cell cancer-related fatigue in men undergoing chemotherapy: EFICATEST study protocol for a randomized controlled trial. *Biomed Central*, 2016;17:8.

17. Cindy Neuzillet, Mathieu Vergnault, Franck Bonnetain and Pascal Hammel. Rationale and design of the Adapted Physical Activity in advanced Pancreatic Cancer patients (APACaP) GERCOR (Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Biomed Central*, 2015;16:454.
18. Friederike Scharhag-Rosenberger, Rea Kuehl, Oliver Klassen, Kai Schommer, Martina E. Schmidt, Cornelia M. Ulrich, et. al. Exercise training intensity prescription in breast cancer survivors: validity of current practice and specific recommendations. *J Cancer Surviv*, 2015;9:612–619.
19. Melinda Craike, Cadeyrn J. Gaskin, Kerry S. Courneya, Steve F. Fraser, Jo Salmon, Patrick J. Owen, et. al. Predictors of adherence to a 12- week exercise program among men treated for prostate cancer: ENGAGE study. *Cancer Medicine*, 2016;5(5):787-794.
20. Yu-Juan Xu, Jason Chia-Hsien Cheng, Jand-Ming Lee, Pei-Ming Huang, Guan-Hua Huang, Cheryl Chia-Hui Chen. A Walk-and-Eat Intervention Improves Outcomes for Patients With Esophageal Cancer Undergoing Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *The Oncologist*, 2015;20:1216–1222.
21. Guoqing Zhu, Xiao Zhang, Yulan Wang, Huizi Xiong, Yinghui Zhao, Fenyong sun. Effects of exercise intervention in breast cancer survivors: a meta-analysis of 33 randomized controlled trials. *Onco Targets and Therapy*, 2016;9:2153-2168.
22. Anne K. Swisher, Jame Abraham, Daniel Bonner, Diana Gilleland, Gerald Hobbs, Sobha Kurian, et. al. Exercise and dietary advice intervention for survivors of triple-negative breast cancer: effects on body fat, physical function, quality of life, and adipokine profile. *Support Care Cancer*, 2015;23(10):2995–3003.
23. Francesco Giallauria, Marco Gentile, Paolo Chiodini, Franco Berrino, Amalia Mattiello, Luigi Maresca, et. al. Exercise training reduces high mobility group box-1 protein levels in women with breast cancer: findings from the DIANA-5 study. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2014;82:61-67.

24. Whitney e. Hornsby, Pamela s. Douglas, Miranda j. West, Aarti a. Kenjale, Amy r. Lane, Emily r. Schwitzer, et. al. Safety and efficacy of aerobic training in operable breast câncer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: A phase II randomized trial. *Acta Oncologica*, 2014;53:65–74, 2013.
25. Karvonen JJ, Kentala E, Mustala O. The effects of training on heart rate: a “longitudinal” study. *Ann Med Exp Biol Fenn*. 1957; 35: 307-15.
26. Kerry S. Courneya, Roanne J. Segal, John R. Mackey, Karen Gelmon, Robert D. Reid, Christine M. Friedenreich, et. al. Effects of Aerobic and Resistance Exercise in Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*, 2007;25:4396-4404.
27. Roanne J. Segal, Robert D. Reid, Kerry S. Courneya, Ronald J. Sigal, Glen P. Kenny, Denis G. Prud’Homme, et. al. Randomized Controlled Trial of Resistance or Aerobic Exercise in Men Receiving Radiation Therapy for Prostate Cancer, 2008 *J Clin Oncol* 27:344-351.
28. Kerry S. Courneya, Christine M. Friedenreich, Robert D. Reid, Karen Gelmon, John R. Mackey, et. al. Predictors of follow-up exercise behavior 6 months after a randomized trial of exercise training during breast cancer chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*, 2009;114:179–187.
29. Ardiana Murtezani, Zana Ibraimi, Aurora Bakalli, Shaip Krasniqi, Emine Devolli Disha, Ilir Kurtishi, et.al. The effect of aerobic exercise on quality of life among breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 2014;10:3.
30. Bihiyga Salhi, Christel Haenebalcke, Silvia Perez-Bogerd, Mai D. Nguyen, Vincent Ninane, Thomas L.A. Malfait, et.al. Rehabilitation in patients with radically treated respiratory cancer: A randomised controlled trial comparing two training modalities. *Lung Cancer*, 2015; 89:167–174.

31. Reza Nuri, Mehrzad Moghaddasi, Hoda Darvishi, Ahmad Izadpanah, et. al. Effect of aerobic exercise on leptin and ghrelin in patients with colorectal câncer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 2016;12(1).
32. Haleh Ghavami, Neriman Akyolcu. Effects of a Lifestyle Interventions Program on Quality of Life in Breast Cancer Survivors. *International Journal of Hematology and Oncology*, 2017; 27 (2).
33. Jaivika Govindbhai Patel, Anjali R Bhise. Effect of Aerobic Exercise on Cancer-related Fatigue. *Indian Journal of Palliative Care*, 2017;23(4).
34. L. Bourke, R. Stevenson, R. Turner, R. Hooper, P. Sasieni, R. Greasley, et.al. Exercise training as a novel primary treatment for localised prostate cancer: a multi-site randomised controlled phase II study. *Scientiflc Reports*, 2018;8:8374.
35. Ki-Yong An, Andria R. Morielli, Dong-Woo Kang, Christine M. Friedenreich, Donald C. McKenzie, Karen Gelmon, et.al. Effects of exercise dose and type during breast câncer chemotherapy on longer-term patient-reported outcomes and health-related fitness: A randomized controlled trial. *Int. J. Cancer*, 2019; 146, 150–160.
36. Sandra C. Hayes, Rosalind R. Spence, Daniel A. Galvão, Robert U. Newton. Australian Association for Exercise and Sport Science position stand: Optimising cancer outcomes through exercise. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 2009; 12, 428-434.
37. Kerry S. Courneya, Donald C. McKenzie, John R. Mackey, Karen Gelmon, Christine M. Friedenreich, Yutaka Yasui, et. al. Effects of Exercise Dose and Type During Breast Cancer Chemotherapy: Multicenter Randomized Trial. *J. Natl Cancer Inst*, 2013; 105, 1821-1832.

# *Apêndices*

---

## 8. APÊNDICES

### 8.1. Apêndice 1 - Formulário para avaliação dos critérios de Seleção

#### AVALIAÇÃO INICIAL DOS ESTUDOS

Estudo: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Título resumido: \_\_\_\_\_

Referência(s): \_\_\_\_\_

#### Tipos de estudos

O tratamento foi alocado aleatoriamente?

( ) Sim

( ) Não

( ) Indeterminado

#### Tipos de participantes

Os participantes eram apropriados para a resposta da pergunta da pesquisa?

( ) Sim

( ) Não

( ) Indeterminado

| Participantes | Diagnóstico |
|---------------|-------------|
|               |             |

#### Tipos de intervenções

A intervenção é claramente definida?

( ) Sim

( ) Não

( ) Indeterminado

Quais são os grupos de comparações?

|                    |                |
|--------------------|----------------|
| Grupo Experimental | Grupo Controle |
|                    |                |

### Geração do sigilo da alocação

| Categoria | Geração do sigilo da alocação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | Categoria A: significa que o processo de alocação foi adequadamente relatado (aleatorização centralizada por um escritório central ou farmácia; administração seqüencial de pacotes pré-codificados ou numerados aos pacientes selecionados para o estudo; sistema computadorizado on-line; dados gerados por um programa de computador contendo a distribuição codificada; envelopes seriados opacos e numerados; outras maneiras que pareçam oferecer uma alocação adequada, combinadas com o fato de que a pessoa que fez a alocação não esteja envolvida na sua utilização. |
|           | Categoria B: significa que o processo de alocação não é descrito, mas é mencionado no texto de que o estudo é aleatório (lista ou tabelas utilizadas; envelopes, mas não qualificando o seu tipo; uma alocação aparentemente adequada, mas com nenhuma outra informação no estudo).                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|           | Categoria C: significa que o processo de alocação foi inadequadamente relatado (alternância; números de prontuários; datas de nascimento; dias da semana; qualquer processo de alocação que seja totalmente transparente da alocação propriamente dita).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|           | Categoria D: significa que o estudo não é aleatório.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |



## 8.2. Apêndice 2 - Formulário para coleta de dados dos estudos

### INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Estudo: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Título resumido: \_\_\_\_\_

Referência(s): \_\_\_\_\_

Geração do sigilo da alocação: A: Adequado B: Indeterminado C: Inadequado D: Não utilizado

| Títulos do RevMan | Informação a ser coletada                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Método            | <p>Pergunta da pesquisa:</p> <p>Processo da geração da sequência de tratamento:</p> <p>Processo de sigilo da alocação:</p> <p>Duração do período de seguimento pós-intervenção:</p> <p>Avaliação cega dos desfechos clínicos primários e secundários:</p> <p>Avaliação basal dos desfechos clínicos:</p> <p>Medida dos desfechos clínicos primários e secundários:</p> <p>Proteção contra contaminação:</p> <p>Local do estudo:</p> <p>Unidade de aleatorização:</p> <p>Cálculo do poder estatístico:</p> <p>Representatividade da amostra:</p> <p>Avaliação pela escala de Jadad:</p> |

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Participantes | <p>Critérios de inclusão:</p> <p>Critérios de exclusão:</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Intervenções  | <p>Grupo Intervenção</p> <p>n de intervenções/ vezes na semana:</p> <p>Duração da INTERVENÇÃO (meses/semanas)</p> <p>Outras co-intervenções:</p> <p>Tempo de seguimento (avaliação)</p> <p>Grupo Controle</p> <p>n de intervenções/ vezes na semana:</p> <p>Duração da INTERVENÇÃO (meses/semanas)</p> <p>Outras co-intervenções:</p> <p>Tempo de seguimento (avaliação)</p> |
| Desfechos     | <p>Quais são :</p> <p>Lista de todos os desfechos estudados:</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Notas         | <p>Fontes de investimento:</p> <p>Aprovação ética:</p> <p>Conflito de interesses dos autores:</p>                                                                                                                                                                                                                                                                            |

### 8.3. Apêndice 3 – Estratégia específica

#### **Estratégia Específica:**

**Filtros:** palavras no título e resumo do document **OU** só no título, período 2007-2019, clinical trial

#### **Pubmed/ Medline**

(Exercise OR Aerobic Exercise OR Aerobic Exercises) AND (Neoplasias OR Neoplasia OR Neoplasm OR Tumors OR Tumor OR Malignancy OR Malignancies OR Cancer OR Cancers)

#### **Web Of Science**

(Exercise OR Aerobic Exercise OR Aerobic Exercises) AND (Neoplasias OR Neoplasia OR Neoplasm OR Tumors OR Tumor OR Malignancy OR Malignancies OR Cancer OR Cancers) AND (Randomized controlled trial)

#### **Cochrane**

(Aerobic Exercise OR Aerobic Exercises) AND (Neoplasias OR Neoplasia OR Neoplasm OR Tumor OR Malignancy OR Malignancies OR Cancer OR Cancers) AND (Randomized controlled trial)

#### **Embase**

(Exercise OR (Aerobic Exercise) OR (Aerobic Exercises)) AND (Neoplasias OR Neoplasia OR Neoplasm OR Tumors OR Tumor OR Malignancy OR Malignancies OR Cancer OR Cancers)

#### **Scopus**

(Exercise OR (Aerobic Exercise) OR (Aerobic Exercises)) AND (Neoplasias OR Neoplasia OR Neoplasm OR Tumors OR Tumor OR Malignancy OR Malignancies OR Cancer OR Cancers) AND (Randomized controlled trial)

#### **Lilacas**

(Exercício OR Exercício Aeróbico OR Ejercicio OR Exercise) AND (Câncer or Neoplasmas OR Tumor OR Tumores OR Neoplasias OR Neoplasia OR Neoplasia Maligna) AND (randomizado OR randomized)



# Anexos

## 9. ANEXOS

### 9.1. Anexo A: Parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa



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

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

Fls. 32  
Proc. 3258/2017  
Rub. 2



Registrado no Ministério da Saúde  
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 17 de março de 2017

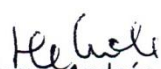
OF. 19/2017-CEP

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

Prezada Dra. Daniele,

Com referência a Pesquisa "Eficácia do treinamento aeróbico em pacientes oncológicos: Revisão Sistemática e Metanálise", a ser conduzido por Samantha Pellison Agustini, orientada por Vossa Senhoria, com objetivo de Dissertação de Mestrado, não necessitará de análise ética, haja vista tratar-se de estudo envolvendo Revisão Sistemática e Metanálise.

Atenciosamente,

  
Profª Drª Silvana Andréa Molina Lima  
Coordenadora do CEP.