



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

Vanessa Langelli Antunes

**Eficácia do Treinamento intervalado de alta intensidade em
pacientes com câncer - Revisão Sistemática**

Botucatu
2020

Vanessa Langelli Antunes

**Eficácia do treinamento intervalado de alta intensidade em
pacientes com câncer – Revisão Sistemática**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio
de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestre em Cirurgia e
Medicina Translacional

Orientadora: Prof(a). Associada Daniele Cristina Cataneo

Co-orientadora: Prof(a). Dra. Karine Aparecida Arruda

**BOTUCATU
2020**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Antunes, Vanessa Langelli.

Eficácia do treinamento intervalado de alta intensidade em
pacientes com câncer - Revisão sistemática / Vanessa Langelli
Antunes. - 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: 40101045

1. Câncer. 2. Exercícios físicos. 3. Aptidão física.
4. Treinamento intervalado. 5. Qualidade de vida.
6. Revisão.

Palavras-chave: Câncer; Condicionamento físico; HIIT;
Revisão sistemática; Treinamento intervalado de alta
intensidade.

Vanessa Langelli Antunes

Eficácia do treinamento intervalado de alta intensidade nos pacientes com câncer -
Revisão Sistemática

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

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

Co-orientador: Prof(a). Dra. Karine Aparecida Arruda

Comissão examinadora:

Prof(a). Assoc. Daniele Cristina Cataneo

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – UNESP

Prof.(a). Assoc. Eliane Chaves Jorge

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - UNESP

Prof. Dr. Claudio José Rubira

Faculdade de Medicina de Marília - FAMEMA

Botucatu, 20 de Fevereiro de 2020.

Dedicatória

Dedico este trabalho primeiramente à Deus, pela minha vida, saúde e força dada para enfrentar as tempestades da vida,

À minha família.....meu pai Vilson, minha mãe Heloisa e meu marido Nuno toda minha gratidão por estarem ao meu lado, me dando apoio e conforto nesta jornada!

Agradecimientos

Gostaria de agradecer às seguintes pessoas que direta ou indiretamente foram fundamentais para realização e conclusão deste trabalho:

Agradeço à minha orientadora **Profa. Dra. Daniele Cristina Cataneo** pelas oportunidades dadas ao meu aprendizado, pela confiança, incentivo e paciência que serviram como pilares de sustentação para conclusão deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Antônio José Maria Cataneo** pelos ensinamentos técnicos e científicos.

À amiga e co-orientadora **Profa. Dra. Karine Aparecida Arruda**, que esteve sempre ao meu lado, me ajudando com as dificuldades encontradas no caminho, buscando o aperfeiçoamento no tema, me guiando e auxiliando em todos momentos.

As minhas amigas e companheiras **Caroline Rinaldi** e **Samantha Agustini** que desde o início do PRAT se empenharam na realização de um grande projeto, batalharam para conquistar seus espaços, demonstrando companheirismo e profissionalismo.

À secretária da pós graduação **Márcia Fonseca Piagentini Cruz** que me ajudou esclarecendo dúvidas e me socorreu em diversos momentos.

À bibliotecária **Marluci Betini** pela ajuda na elaboração da estratégia de busca, e inúmeros encontros para esclarecer dúvidas.

Ao **Prof. Dr. José Eduardo Corrente** pela ajuda estatística, demonstrando total conhecimento e auxiliando no meu aprendizado.

Ao funcionário do departamento de cirurgia **Carlos Luís Miguel** que com seu pleno conhecimento e dedicação ajudou na formatação deste trabalho.

As minhas colegas de trabalho do Centrinho/Bauru **Ineida, Talita e Juliana**, entenderam minha ausência por muitas vezes, colaboraram com as trocas do período de trabalho, que foram imprescindíveis para conclusão do mesmo.

Epígrafe

*“O amor é florescer algo abundante dentro de nós....
é a energia suprema de reconhecer o irmão(a) com olhos de carinho e
devoção ao Divino que está nele(a).
O amor é saudável, é estar bem consigo mesmo, é a prosperidade de uma
vida voltada para o bem.
O amor é colocar foco no crescimento tanto interno como externo, tanto
material, como de energia.
O amor é agradecer mesmo em períodos de turbulência.
Amor é gratidão na essência!
Cooperação, ajudar, receber.”*

Arnaldo de Sousa

Resumo

RESUMO

Introdução: Há evidências que o exercício físico é benéfico em pacientes com câncer pois fornece independência funcional ao indivíduo. Entretanto pouco se sabe sobre os efeitos do treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) nesses indivíduos, fazendo-se necessário uma revisão sistemática para reunir estudos que utilizaram esta modalidade de exercício, possibilitando o conhecimento de seus reais efeitos no paciente com câncer. **Objetivos:** Avaliar a efetividade, viabilidade e segurança do treinamento intervalado de alta intensidade nos pacientes com câncer. **Método:** Foi conduzida uma revisão sistemática (RS) de ensaios clínicos randomizados (ECR), quase randomizados ou controlados que avaliaram o HIIT em pacientes com câncer. Foram avaliados os desfechos: Efetividade (condicionamento físico e qualidade de vida), Viabilidade (fadiga, composição corporal e aderência ao tratamento) e Segurança (efeitos adversos e sobrevida). Todas as buscas foram conduzidas sem restrição de idiomas ou datas nas seguintes bases de dados: Lilacs, Pubmed, Cochrane, Web of Science, Embase e Scopus. **Resultados:** A pesquisa identificou 333 estudos, dos quais 20 artigos foram incluídos. A duração média da intervenção foi de $9,5 \pm 4,7$ semanas, com $2,9 \pm 0,2$ sessões por semana. A meta-análise do consumo de oxigênio (VO_2) para o condicionamento físico mostrou superioridade do HIIT em comparação aos Cuidados Usuais (UC) (MD 3,29, IC95% 1,94, 4,64; $p < 0,00001$), mas não quando comparado ao exercício moderada intensidade contínuo (MIC) (MD 1,83, IC 95% -0,40, 4,06; $p = 0,11$). Da mesma forma, foram encontrados efeitos diferentes para qualidade de vida e fadiga somente na comparação HIIT x UC. Houve redução da gordura corporal no grupo HIIT (MD -0,80, IC 95% -1,43, -0,18; $p = 0,01$) comparado ao grupo controle MIC. A taxa de adesão ao exercício foi maior que 70% e houve poucos eventos adversos. **Conclusão:** Esta revisão sistemática mostrou que o HIIT é eficaz para os pacientes com câncer proporcionando melhora do condicionamento físico e da qualidade de vida quando comparado aos cuidados usuais, além de ser viável e seguro em todas as fases do tratamento. A qualidade da evidência encontrada para os desfechos primários foi moderada.

Palavras-chave: treinamento intervalado de alta intensidade, câncer, revisão sistemática.

Abstract

ABSTRACT

Introduction: There is evidence that physical exercise is beneficial in cancer patients as it provides functional independence to the individual. However, little is known about the effects of high-intensity interval training (HIIT) on these individuals, making a systematic review necessary to gather studies that used this exercise modality, enabling the knowledge of its real effects on cancer patients. **Objectives:** To evaluate the effectiveness, feasibility and safety of high-intensity interval training in cancer patients. **Method:** A systematic review of randomized, quasi-randomized or controlled clinical trials that evaluated HIIT in cancer patients was conducted. The outcomes evaluated were: Effectiveness (physical conditioning and quality of life), Viability (fatigue, body composition and adherence to treatment) and Safety (adverse effects and survival). All searches were conducted without restriction of languages or dates in the following databases: Lilacs, Pubmed, Cochrane, Web of Science, Embase and Scopus. **Results:** The research identified 333 studies, of which 20 articles were included. The average duration of the intervention was 9.5 ± 4.7 weeks, with 2.9 ± 0.2 sessions per week. The meta-analysis of oxygen consumption (VO_2) for physical conditioning determined superiority of HIIT compared to Usual Care (UC) (MD 3.29, 95% CI 1.94, 4.64; $p < 0.00001$), but not when compared to moderate continuous intensity exercise (MIC) (MD 1.83, 95% CI -0.40, 4.06; $p = 0.11$). Likewise, different effects on quality of life and fatigue were found only in the HIIT x UC comparison. There was a reduction in body fat in the HIIT group (MD -0.80, 95% CI -1.43, -0.18; $p = 0.01$) compared to the MIC control group. The rate of adherence to exercise was greater than 70% and there were few adverse events. **Conclusion:** This systematic review demonstrated that HIIT is effective for cancer patients, providing improved physical conditioning and quality of life when compared to UCs, in addition to being viable and safe at all stages of treatment. The quality of the evidence found for primary outcomes was moderate.

Keywords: high-intensity interval training, cancer, systematic review.

Lista de Ilustrações

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estimativa de novos casos de câncer no mundo todo por tipos de câncer em ambos os sexos	21
Figura 2 - Ilustração do treinamento HIIT para variável intensidade versus duração comparado com treinamento aeróbico contínuo	24
Figura 3 - Fluxograma dos estudos selecionados e incluídos na RS	38
Figura 4 - Gráfico da avaliação geral do risco de viés dos estudos incluídos.....	53
Figura 5 - Gráfico da avaliação do risco de viés para cada estudo incluído	54
Figura 6 - Gráfico de floresta para o desfecho condicionamento físico ($VO_{2\text{pico}}$) demonstrando comparação geral e de subgrupos, grupo experimental (HIIT) versus controle (UC e MIC).....	56
Figura 7 - Gráfico de floresta para o desfecho condicionamento físico ($VO_{2\text{pico}}$) por tempo de treinamento (subgrupos: treinamento <12 semanas e treinamento ≥ 12 semanas) para o grupo intervenção (HIIT) e controle (UC/MIC)	56
Figura 8 - Gráfico de floresta para o desfecho Qualidade de Vida demonstrando comparação geral e de subgrupos, grupo experimental (HIIT) versus controle (UC e MIC)	57
Figura 9 - Gráfico de floresta para o sintoma fadiga avaliado pela escala EORTC QOL-C30 demonstrando comparação geral e de subgrupos, grupo experimental (HIIT) versus controle (UC e MIC)	58
Figura 10 - Gráfico de floresta para variável peso corporal demonstrando comparação geral e de subgrupos, grupo experimental (HIIT) versus controle (UC e MIC)	59
Figura 11 - Gráfico de floresta para massa muscular/ massa magra demonstrando comparação geral e de subgrupos, grupo experimental (HIIT) versus controle (MIC e UC)	59
Figura 12 - Gráfico de floresta para massa gorda demonstrando comparação geral e de subgrupos, grupo experimental (HIIT) versus controle (MIC e UC)...	60

Lista de Tabelas

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características gerais dos estudos incluídos	40
Tabela 2 - Desfechos e resultados principais dos estudos incluídos	46
Tabela 3 - Avaliação risco viés para estudos controlados não randomizados	55
Tabela 4 - Avaliação da qualidade metodológica (GRADE)	62

Sumário

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	21
2. OBJETIVO	27
3. MÉTODOS	29
3.1 - Local de realização do estudo.....	29
3.2 - Parecer ético e registro	29
3.3 - Critério de elegibilidade.....	29
3.4 - Estratégia de busca	30
3.5 - Seleção dos estudos	32
3.6 - Extração e gerenciamento de dados.....	32
3.7 - Avaliação dos riscos de vieses	32
3.8 - Quantificação do Efeito da Intervenção	33
3.9 - Síntese dos resultados.....	34
3.10 - Análise de subgrupos.....	36
3.11 - Força da recomendação e qualidade da evidência	36
4. RESULTADOS.....	38
4.1 - Características dos estudos incluídos	39
4.2 - Avaliação de risco de viés.....	53
4.3 - Efeitos da intervenção e análise combinada.....	55
4.3.1 Condicionamento Físico	55
4.3.2 Qualidade de Vida.....	57
4.3.3 Fadiga	57
4.3.4 Composição Corporal.....	58
4.3.4.1 Peso Corporal	58
4.3.4.2 Massa Magra.....	59
4.3.4.3 Massa Gorda.....	60
4.3.5 - Aderência	60
4.3.6 - Eventos Adversos	60
4.3.7 - Sobrevida	61
4.4 - Avaliação da qualidade da evidência e força da recomendação.....	61
5. DISCUSSÃO	64

6. CONCLUSÃO	69
7. REFERÊNCIAS.....	71
8. APÊNDICE.....	80
8. ANEXOS	83

Introdução

1. INTRODUÇÃO

A incidência do câncer vem aumentando constantemente no mundo todo principalmente nos países em desenvolvimento devido ao envelhecimento e crescimento populacional, e ao processo de globalização com melhora das notificações em países subdesenvolvidos o qual era deficitário¹.

Em 2018 a estimativa de novos casos de câncer no mundo foi de 18,1 milhões sendo 9,6 milhões o número de mortes por câncer. Os tipos de câncer mais comuns no mundo são: câncer de pulmão, câncer de mama, câncer colorretal, câncer de próstata, câncer de estômago e câncer de fígado¹.

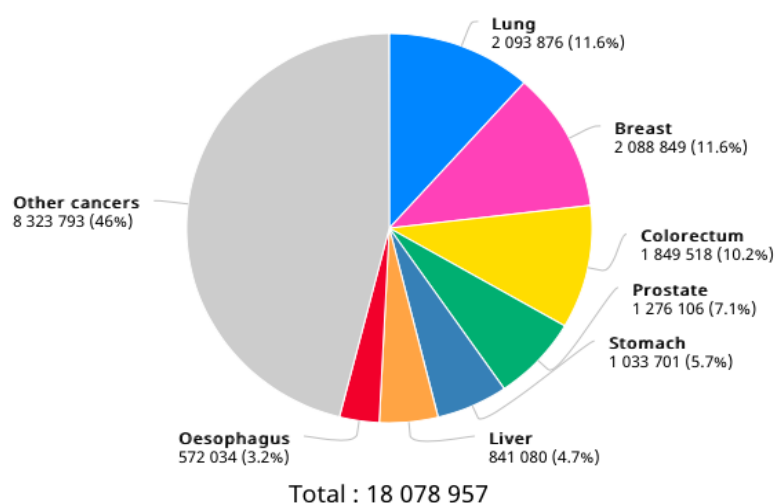


Figura 1: Estimativa de novos casos de câncer no mundo todo por tipos de câncer em ambos os sexos. GLOBOCAN, 2018. Fonte: Global cancer observatory (www.gco.iarc.fr)

Os tipos de câncer e as taxas de mortalidade variam conforme a região devido as características populacionais, diferenças socioeconômicas, bem como o IDH (Índice de desenvolvimento humano) do país. A mortalidade por câncer entretanto, tem diminuído com os avanços no rastreamento e detecção precoce, além de melhorias nas opções de tratamento¹.

O tratamento do câncer é feito por meio de uma ou de várias técnicas combinadas, que dependem do tipo e estágio da doença, e condição clínica do paciente². As opções podem ser: cirurgia, quimioterapia, radioterapia, imunoterapia e hormonioterapia^{3,4}.

A cirurgia é o principal tratamento utilizado para vários tipos de câncer e pode ser curativa quando a doença é diagnosticada em estágio inicial. Também

pode ser realizada com objetivo de diagnóstico, alívio de sintomas como a dor, compressão, dentre outros^{3,4}.

O tratamento quimioterápico é um tratamento sistêmico que utiliza medicamentos específicos para destruir as células tumorais. De acordo com seu objetivo, pode ser curativo para controle completo do tumor, adjuvante que é realizada após a cirurgia com objetivo de eliminar as células cancerígenas remanescentes, neoadjuvante que é utilizada para reduzir o tamanho do tumor previamente à cirurgia e paliativo com o objetivo de melhorar a qualidade da sobrevida do paciente^{3,4}.

Também como forma de tratamento sistêmico, a hormonioterapia atinge tumores dependentes do estímulo hormonal, onde diminui ou bloqueia a ação de hormônios nas células tumorais^{3,4}.

A radioterapia utiliza radiações ionizantes para destruir ou inibir o crescimento das células tumorais podendo ser utilizada como o tratamento principal, adjuvante, neoadjuvante ou paliativo^{3,4}.

Com o objetivo de potencializar o sistema imunológico, a imunoterapia utiliza anticorpos produzidos pelo próprio paciente ou em laboratório provocando o aumento da resposta imune e estimulando a ação das células de defesa do organismo para combate das células agressoras do tumor^{3,4}.

Todos esses tratamentos para o câncer buscam a possível cura do indivíduo ou o prolongamento de sua sobrevida. No entanto, ao mesmo tempo que as terapêuticas melhoraram os pacientes, mudam drasticamente todo metabolismo corporal causando efeitos colaterais².

Cada método terapêutico tem um tipo de efeito, que pode se manifestar de diversas maneiras, e em tempos diferentes, podendo ser durante o tratamento ativo, meses ou anos após seu término⁵. Mesmo os sobreviventes livres de câncer enfrentam efeitos do tratamento a longo prazo, afetando negativamente sua recuperação^{2,6}.

Durante o tratamento ativo o paciente pode sofrer com sintomas que levam a uma queda na capacidade física geral⁷, devido a resposta sistêmica do organismo. Sintomas comuns apresentados são: anemia, dor, insônia e fadiga, queda do pelos/cabelo⁴, náuseas, alterações no peso, problemas alimentares, disfunções intestinais. Além desses efeitos colaterais encontrados há outros que

podem ocorrer tardiamente como: dor crônica, infertilidade, disfunção sexual, síndrome metabólica e perda óssea⁵.

Problemas psicossociais também devem ser considerados como efeitos colaterais do tratamento, presentes durante ou pós tratamento: depressão, ansiedade, angústia, estresse pós traumático, medo de recidiva, dificuldade de retorno ao trabalho, são algumas manifestações comumente encontradas⁵.

O manejo desses efeitos colaterais relacionados ao câncer, é uma importante parte nos cuidados com o doente, pois afetam diretamente sua qualidade de vida, função física e psicológica. Intervenções são necessárias afim de minimizar estes sintomas e dar suporte ao enfrentamento da doença⁴.

A atividade física tem se mostrado uma intervenção não farmacológica importante e efetiva aos pacientes com câncer que experimentam os benefícios do exercício, destacando melhoras clínicas como: melhora da função cardiopulmonar, aumento da massa e força muscular, promovendo assim melhora do bem estar físico e psíquico desses pacientes^{8,9,10}. Programas de reabilitação física objetivam a diminuição dos efeitos adversos do tratamento¹¹.

Apesar dos conhecidos benefícios do exercício físico há dúvidas ainda quanto sua segurança e eficácia em relação ao modo e intensidade para pessoas com câncer^{12,13}. A *American College of Sports Medicine* recomenda no mínimo 150 minutos por semana de atividade física de moderada intensidade, porém essa recomendação acaba generalizando os pacientes de câncer que apresentam suas particularidades¹².

Recente revisão sistemática¹⁴ verificou baixos efeitos adversos do exercício físico em pacientes com câncer de próstata, concluindo que o exercício é geralmente seguro para esses pacientes, porém os estudos selecionados eram muito heterogêneos o que dificultou estabelecer uma intensidade de exercício ideal.

A intensidade e duração do exercício são variáveis que determinam a dificuldade do treinamento e refletem diretamente no volume de oxigênio (VO_2), que é a capacidade de transportar e metabolizar o oxigênio durante um exercício físico, refletindo o condicionamento físico do indivíduo. Quanto maior a intensidade do treinamento, maior será o aprimoramento induzido no VO_2 ¹⁵.

O VO_2 mostrou ser um forte e independente preditor de sobrevivência em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, que foram seguidos por cinco anos após ressecção pulmonar. Para pacientes com volume de oxigênio

maiores comparados aqueles com taxas de VO_2 menores foi constatado uma redução de 21 a 24% no risco de mortalidade¹⁶.

O treinamento intervalado de alta intensidade, também conhecido como *high intensity interval training* (HIIT), tem se mostrado uma modalidade de exercício benéfica no que diz respeito à melhora do VO_2 com consequente melhora do condicionamento físico, que foi evidenciado em homens e mulheres ativos¹⁷.

Esse tipo de treinamento físico envolve repetidos ataques de esforço físico de alta intensidade seguido por variado tempo de recuperação em menor intensidade de esforço¹⁸, conforme ilustrado na figura 2.

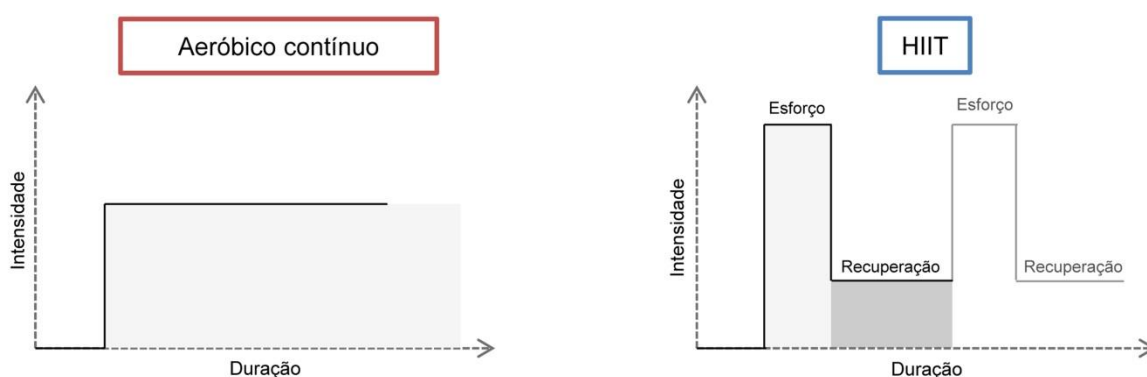


Figura 2 - Ilustração do treinamento HIIT para variável intensidade versus duração comparado com treinamento aeróbio contínuo. Fonte: elaborada pelo autor.

Os primeiros relatos do HIIT foram no Continente Europeu, era utilizado nas modalidades esportivas, inicialmente nos treinos de corrida que se baseavam na realização de tiros rápidos e curtos intercalados por caminhadas, repetidos várias vezes, observando assim um melhor desempenho físico nas corridas longas distância. Outros relatos foram no contexto militar, mas somente nos anos 90 um pesquisador japonês configurou o HIIT como uma modalidade de treinamento^{19,20}.

O HIIT vem ganhando atenção nas últimas décadas por apresentar respostas satisfatórias nos sistemas cardiovascular, músculo esquelético e respiratório pois pequenos volumes de treinamento geram benefícios notórios, o que até então eram somente relacionados a exercícios contínuos de longa duração e moderada intensidade¹⁹.

O objetivo principal desse tipo de treinamento está baseado na intensidade dos estímulos, que podem promover respostas adequadas a partir de esforços curtos seguidos de períodos de recuperação subsequentes. Com isso

ocorre aumento de desempenho físico em menor frequência de exposição aos estímulos ou treinos^{19, 20}.

As respostas fisiológicas ao HIIT vão depender de vários fatores que podem ser manipulados durante a sessão de treinamento, como: intensidade e duração do esforço e da recuperação, relação esforço/recuperação, número de repetições/séries. Devido as inúmeras possibilidades de manipulação dessas variáveis, diferentes respostas no organismo poderão ocorrer^{19,20}.

Evidências mostram uma melhora física e funcional com o treinamento HIIT em diferentes populações^{21,22}, no entanto, ainda há dúvidas no que diz respeito a essa modalidade de treinamento nos pacientes com câncer, sobre seus reais efeitos, e risco versus benefícios nestes indivíduos.

Objetivo

2. OBJETIVO

Avaliar a efetividade, viabilidade e segurança do treinamento intervalado de alta intensidade em pacientes com câncer.

Métodos

3. MÉTODOS

O desenho do estudo foi uma revisão sistemática sobre o tema, seguindo as recomendações e orientações preconizadas pela colaboração Cochrane²³ e Prisma²⁴.

3.1 – Local de realização do estudo

O trabalho foi desenvolvido na Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP) - Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Medicina Translacional.

3.2 – Parecer ético e registro

O projeto foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP) e obteve dispensa de parecer ético, por se tratar de revisão sistemática (ANEXO 1). Esta revisão foi registrada na *Internacional Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), com número de registro: CRD42019126922 (ANEXO 2).

3.3 – Critério de elegibilidade

Tipos de estudos: ensaios clínicos randomizados, quase-randomizados e estudos controlados.

Participantes: pacientes maiores de 18 anos de ambos sexos, com qualquer tipo de tumor sólido diagnosticado como câncer, em qualquer tipo e fase de tratamento.

Intervenção: treinamento intervalado de alta intensidade

Foi considerado treinamento intervalado de alta intensidade todo protocolo que possui um estímulo de treinamento próximo do máximo em intensidade, ou seja equivalente a 80-100% de variáveis que expressam a intensidade do exercício: % do $VO_{2máx}$, FC do exercício ou % da $FC_{máx}$, taxa metabólica de repouso, taxa do esforço percebido (BORG), energia gasta por unidade de tempo (kcal), limiar lactato seguido por variado tempo de recuperação

em menor intensidade de esforço^{18,25}. O período intenso de trabalho e recuperação podem durar de 5 segundos a 8 minutos, e devem ser repetidos por 20 à 60 minutos¹⁸.

Controle: outras intervenções que não fossem exercício físico de alta intensidade ou nenhuma intervenção.

Desfechos avaliados:

- **Primários:** condicionamento físico e qualidade de vida.
- **Secundários:** fadiga, composição corporal, aderência ao tratamento, efeitos adversos e sobrevida.

Critérios de exclusão

Foram excluídos estudos que apresentaram um dos seguintes itens:

- Séries ou relatos de caso e estudos retrospectivos;
- Participantes que apresentassem tumor benigno, tumor hematológico ou tumor de pele;
- Participantes que apresentassem metástase ou que realizaram transplante.

3.4 – Estratégia de busca

Todas as buscas foram conduzidas sem restrição de idiomas ou datas. Foram pesquisadas as seguintes bases de dados: LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), PUBMED, *Web of Science*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), EMBASE e SCOPUS. Foi pesquisado também o banco de dados *Clinical Trials* (<http://clinicaltrials.gov>) para obter dados de eventuais estudos em andamento, além de fontes adicionais de ensaios publicados e não publicados. A estratégia de busca foi adaptada a cada base consultada, utilizando os descritores específicos (DECS, MESH e EMTREE) para cada base e seus respectivos sinônimos. Utilizou-se as seguintes estratégias nas respectivas bases de dados:

- LILACS:

(High-Intensity Interval Training or Entrenamiento de Intervalos de Alta Intensidad or Treinamento Intervalado de Alta Intensidade or Treinamento Intervalado de Arranque) and (Patients or Pacientes or Cliente or Clientes or Enferma or Doente or Doentes or Enfermo or Paciente or Pessoa com Doença or Pessoa com Enfermidade or Pessoa Doente or Pessoa Enferma or Pessoas com Doenças or Pessoas com Enfermidades or Pessoas Doentes or Pessoas Enfermas) and (Neoplasms or Neoplasias or Câncer or Cancro (Tumor Maligno) or Neoplasmas or Tumor or Tumores or Neoplasia or Neoplasia Benigna or Neoplasia Maligna)

- PUBMED/MEDLINE, COCHRANE e WEB OF SCIENCE:

(High-Intensity Interval Training or High Intensity Interval Training or High-Intensity Interval Trainings or Interval Training, High-Intensity or Interval Trainings, High-Intensity or Training, High-Intensity Interval or Trainings, High-Intensity Interval or High-Intensity Intermittent Exercise or Exercise, High-Intensity Intermittent or Exercises, High-Intensity Intermittent or High-Intensity Intermittent Exercises or Sprint Interval Training or Sprint Interval Trainings) and (Patients or Patient or Clients or Client) and (Neoplasms or Neoplasia or Neoplasias or Neoplasm or Tumors or Tumor or Benign Neoplasms or Neoplasms, Benign or Benign Neoplasm or Neoplasm, Benign or Malignancy or Malignancies or Cancer or Cancers)

- EMBASE e SCOPUS*:

(High-Intensity Interval Training) or (High Intensity Interval Training) or (High-Intensity Interval Trainings) or (Interval Training, High-Intensity) or (Interval Trainings, High-Intensity) or (Training, High-Intensity Interval) or (Trainings, High-Intensity Interval) or (High-Intensity Intermittent Exercise) or (Exercise, High-Intensity Intermittent) or (Exercises, High-Intensity Intermittent) or (High-Intensity Intermittent Exercises) or (Sprint Interval Training) or (Sprint Interval Trainings)) and (Patients or Patient or Clients or Client) and (Neoplasms or Neoplasia or Neoplasias or Neoplasm or Tumors or Tumor or (Benign Neoplasms) or (Neoplasms, Benign) or (Benign Neoplasm) or (Neoplasm, Benign) or Malignancy or Malignancies or Cancer or Cancers)

* Para a base Scopus foi utilizado filtro (palavras aparecem no título) devido grande recuperação de artigos fora do tema.

3.5 - Seleção dos estudos

Após o levantamento dos documentos nas bases de dados, estes foram transferidos a um programa gratuito da Web denominado Rayyan²⁶ que auxilia os autores na triagem inicial de títulos e resumos. Com este programa foi possível agrupar os estudos encontrados e remover os duplicados.

Dois revisores (VLA e KAA), independentemente, analisaram os títulos e resumos dos artigos conforme os critérios de elegibilidade para definir quais textos seriam recuperados na íntegra. Os textos completos foram então avaliados para decisão de inclusão ou exclusão do estudo na revisão, utilizando formulário específico (APÊNDICE A).

As diferenças foram resolvidas por consenso ou, quando necessário, um terceiro revisor foi consultado (DCC).

3.6 - Extração e gerenciamento de dados

Os dados dos estudos elegíveis foram extraídos, de maneira independente, pelos revisores (VLA e KAA) utilizando um formulário específico de extração de dados (APÊNDICE B), elaborado para esta revisão. A coleta de dados foi realizada em três fases: identificação e marcação no texto, preenchimento dos formulários de cada estudo e transferência dos dados coletados nos formulários para o roteiro presente no *Review Manager* versão 5.3 (RevMan)²⁷. As divergências neste processo foram resolvidas por discussão e consulta de um terceiro (DCC).

3.7 - Avaliação dos riscos de vieses

Foi utilizado a ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados - *Risk of bias*²⁸, sendo avaliado independentemente por dois autores (VLA, KAA) e eventuais desacordos resolvidos por consenso ou com a consulta de uma terceira parte (DCC).

3.8 - Quantificação do Efeito da Intervenção

Nesta revisão foram consideradas três categorias com os respectivos desfechos e suas medidas de efeito:

1) Categoria Efetividade

Desfechos avaliados:

Condicionamento físico (VO_2): É a capacidade de desempenhar tarefas diárias e atividades físicas. É medido pela função cardiorrespiratória onde o coração, pulmões e sistema circulatório fornecem oxigênio e nutrientes aos músculos durante o exercício físico. Essa função pode ser medida por um teste máximo ou submáximo, onde é estimado a variável VO_2 ¹⁵.

Testes máximos têm a desvantagem de exigir do participante que se exercite até o ponto de fadiga e frequentemente requer supervisão médica e equipamento de emergência. Os testes submáximos para prever ou estimar o VO_2 são semelhantes, exceto pelo término em algum ponto predeterminado (geralmente com base na intensidade da FC ou no esforço percebido)^{25,29}.

Para esta revisão foram extraídos valores de $VO_{2máx}$, ou VO_{2pico} , $FC_{máx}$, que foram medidas adquiridas no teste cardiopulmonar (em esteira ergométrica, ciclo ergômetro) ou teste caminhada 6 minutos, teste de limiar anaeróbico ou percepção subjetiva de esforço (BORG) que são medidas submáximas²⁹.

Qualidade de vida (QV): foi delimitada nesta revisão a Qualidade de Vida relacionada à Saúde que engloba a percepção subjetiva do paciente sobre sensação de bem-estar, capacidade de manter funções físicas emocionais e intelectuais, habilidade para participar de atividades com a família, no local de trabalho e na comunidade³⁰. Como medida de avaliação foram consideradas escalas padronizadas que apresentam pontuações específicas que quanto maiores demonstram melhor qualidade de vida. Alguns exemplos de escalas: *Short Form Health Survey 36 (SF-36)*³¹, *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30)*³², *RAND 36-Item Health Survey*³³ questionário que inclui os mesmos itens que SF-36, em formato curto).

2) Categoria Viabilidade

Desfechos avaliados:

Fadiga: relacionada à sensação persistente de cansaço e exaustão experimentada pelo paciente, devido à doenças e efeitos colaterais do tratamento e está associada

ao sintoma dispneia que é a sensação subjetiva de falta de ar. Pode ser medida de maneira global por escalas específicas que apresentam outras dimensões, como fadiga geral, fadiga física, fadiga mental, sendo as mais utilizadas: *Functional Assessment of Cancer Therapy Fatigue* (FACT-F)³⁴, *Multidimensional Fatigue Inventory* (MFI-20)³⁵, *Piper Fatigue Scale* (PFS)³⁶.

Composição Corporal: O padrão ouro de avaliação da composição corporal é a absorciometria radiológica de dupla energia (DEXA), que analisa: massa gorda, massa magra e conteúdo mineral ósseo, e a soma dos três sendo o peso total.

Aderência ao tratamento: foi avaliada através dos relatos dos estudos e ao final calculado um percentual médio geral. Foi considerada como boa aderência porcentagem superior à 70%.

3) Categoria Segurança

Desfechos avaliados:

Eventos adversos: foi considerado conforme relato dos autores na ocorrência de lesões, exacerbações da dor e outros sintomas possivelmente desencadeados pela intervenção em estudo.

Sobrevida: foi avaliada conforme relato dos artigos de follow-up que observaram a diferença na sobrevida dos pacientes que realizaram o exercício HIIT e aqueles que participaram de grupos controle.

3.9 - Síntese dos resultados

As medidas de resultado de interesse foram mais frequentemente apresentadas como dados contínuos com médias de pré e pós-teste e desvio padrão. Para o desfecho VO_2 foi considerada a mesma unidade de medida (ml/kg/min), e extraídos os valores dessas médias e respectivos desvio padrão, erro padrão ou intervalo de confiança. Após foi calculada por um estatístico a diferença das médias (mudança da avaliação baseline para pós intervenção), combinada no grupo intervenção em comparação com a mesma mudança combinada no grupo controle, conforme fórmula:

$$(PósTi - PTi) = \Delta$$

$$(PósTc - PréTc) = \Delta$$

Onde, PósTi = média pós teste intervenção; PréTi = média pré teste intervenção; PósTc = média pós teste controle; PréTc = média pré teste controle; Δ : diferença médias.

Os cálculos dos desvios-padrão das variações com base nos desvios-padrão do teste pré e pós-teste, foram realizados usando a seguinte fórmula³⁷:

$$SD_{Echange} = \sqrt{SD_{Ebaseline}^2 + SD_{Efinal}^2 - (2 \times Corr \times SD_{Ebaseline} \times SD_{Efinal})}$$

Para o desfecho QV foi utilizada a Diferença de média Padronizada, devido às escalas de avaliação serem diferentes com tendência para o mesmo lado. Já nos desfechos que os meios de avaliação tendiam para lados opostos, foi realizada descrição narrativa dos resultados, devido impossibilidade da comparação direta.

A meta-análise foi realizada utilizando o programa RevMan²⁷. Os desfechos analisados foram considerados com intervalo de confiança (IC) de 95%. Os resultados foram sumarizados com auxílio do gráfico de floresta no qual cada linha horizontal representa um estudo incluído. O efeito estimado é representado por um quadrado e o tamanho do quadrado corresponde ao peso do estudo em questão. A estimativa do efeito combinado é representada por um diamante localizado na base do gráfico.

Para quantificar as inconsistências dos estudos empregados na meta-análise foi utilizado o teste de heterogeneidade $I^2 = [(Q - df)/Q] \times 100\%$, sendo Q o qui-quadrado e, df (degree of freedom) o grau de liberdade. Foi utilizado o modelo de efeito randômico quando a heterogeneidade foi maior que zero, do contrário foi utilizado modelo de efeito fixo. Na presença de heterogeneidade substancial quando $I^2 > 75\%$, não foi realizada meta-análise pois a variabilidade nas estimativas e efeito podiam ser frutos da heterogeneidade ao invés de erro amostral.

O número total de participantes que aparece no gráfico de floresta não foi considerado para descrição no texto, visto a duplicação naqueles estudos que apresentaram dois grupos comparativos ou dois grupos intervenção.

3.10 - Análise de subgrupos

Inicialmente foi planejado analisar separadamente os grupos por tipo de câncer, porém a amostra entre os estudos ficou heterogênea neste aspecto, pois estudos recrutaram pacientes com diferentes tipos de tumor. Portanto, foi realizada análise por subgrupo separando por diferentes grupos controles e diferentes durações de treinamento.

3.11 - Força da recomendação e qualidade da evidência

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

Resultados

4. RESULTADOS

As pesquisas realizadas nas bases eletrônicas ocorreram até o dia 29/03/2019, resultando em 333 artigos, sendo 316 nas bases de dados e 17 utilizando busca manual. Após remoção das duplicatas e exclusão por títulos e abstracts, 41 registros foram eleitos para leitura completa de seus textos. Foram elegíveis 20 artigos para esta revisão ^[38-57] incluídos na análise qualitativa, e para análise quantitativa foram incluídos 15 estudos (Figura 3).

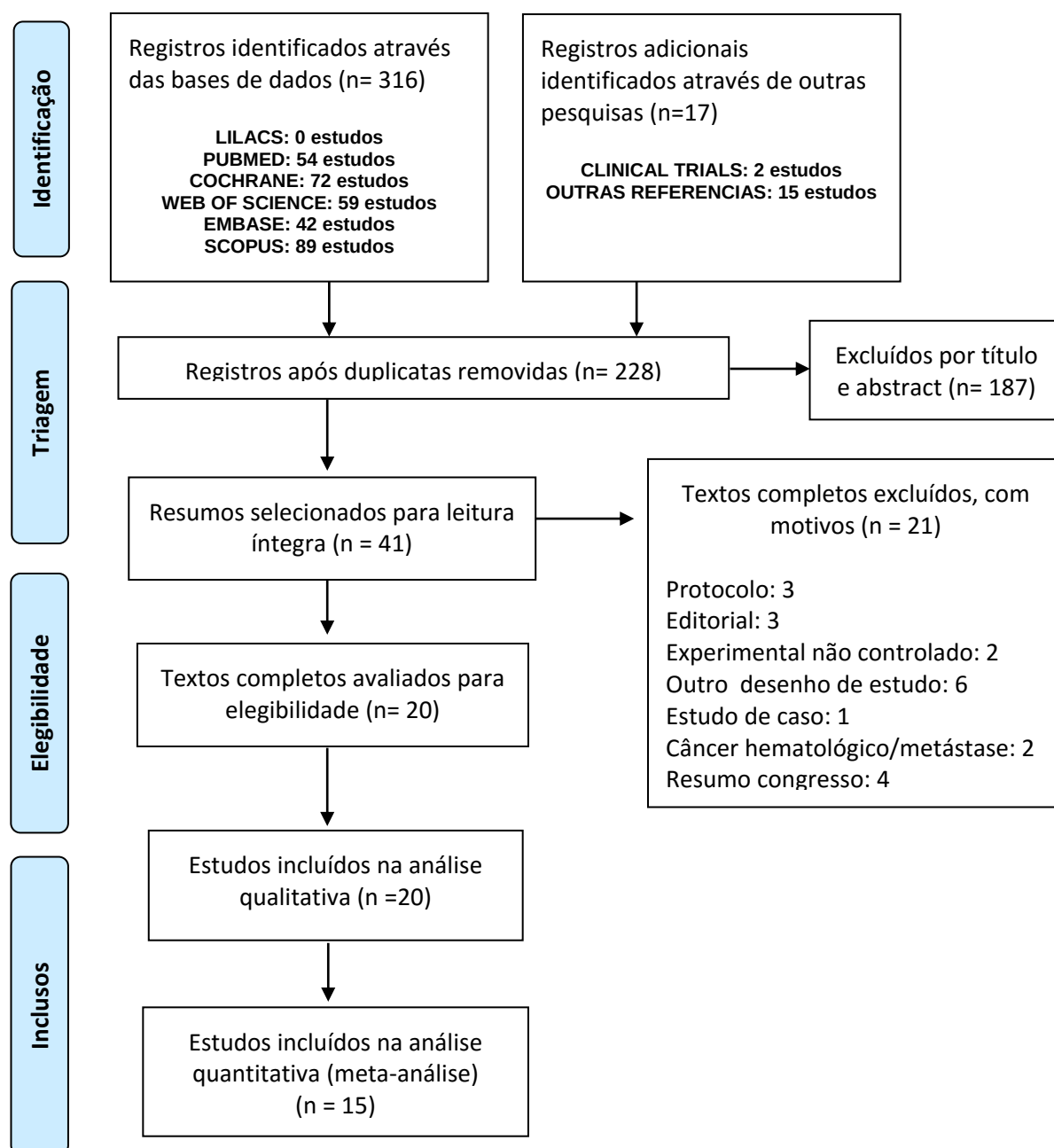


Figura 3. Fluxograma dos estudos selecionados e incluídos na Revisão Sistemática.

Cinco estudos não foram incluídos na meta-análise pelos seguintes motivos: Dados apresentados em mediana ou média geométrica^[40,41], impossibilitando a extração; estudos de follow-up^[43,55,56] que foram considerados na análise de sobrevida. As características desses estudos bem como desfechos avaliados e resultados estão descritos em conjunto com os demais estudos incluídos.

4.1 - Características dos estudos incluídos

Dos 20 estudos incluídos, nove eram Ensaio Clínico Randomizado Controlado (ERC)^[38,39,42,44,46,48,50,51,53], quatro eram estudos Piloto Randomizado Controlado (RC piloto)^[45,47,52,57], cinco eram follow-up ou braços de ERC incluídos^[43,49,54,55,56] e dois eram estudos Piloto Controlado não Randomizado (C piloto) com seu respectivo braço^[40,41].

Entre os estudos incluídos, sete estudos compararam o HIIT com cuidados usuais (UC)^[38,39,40,42,48,52,53], quatro estudos compararam HIIT com o exercício contínuo de moderada intensidade (MIC)^[44-46,50] e três estudos compararam o HIIT com ambos (UC e MIC)^[47,51,57]. A maioria dos estudos foram realizados durante o período pós tratamento do câncer podendo ser exclusivamente tratamento cirúrgico^[39], ou tratamentos combinados como: cirurgia, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal^[44-48,50,51,57]. Um estudo foi realizado durante o período pré tratamento (cirúrgico)^[42], enquanto quatro estudos ocorreram durante o tratamento do câncer (terapia alvo e quimioterapia exclusiva)^[38,40,52,53].

Nos estudos que apresentaram dois grupos controle foram identificados com a letra A (para o grupo comparativo MIC) e com a letra B (para o grupo comparativo UC). Houve dois estudos de uma mesma referência (Mijwel 2018)^[53,54] que se diferenciaram pelos desfechos avaliados, sendo numerados: 2018 (1) e 2018 (2). Estes estudos apresentaram dois grupos de intervenção HIIT, então foi utilizado para diferenciar as intervenções as letras A e B, comparados a único grupo controle. As citações, portanto, permaneceram da seguinte maneira: Mijwel 2018 1A/B^[53] e Mijwel 2018 2A/B^[54]. Para os estudos que utilizaram a mesma população de ECR incluídos (ou seja, follow-up e braços^[41,43,49,54,55,56] apenas o estudo principal foi somado na estatística geral. A tabela 1 descreve as características principais dos estudos incluídos.

Tabela 1 Características gerais dos estudos incluídos

Estudo (Desenho)	Nº grupo e (sexo)	Tumor (estágio) - Fase tratamento: tipo tratamento	Duração programa (sem) e Frequência semanal	Características intervenção	Intensidade
Hwang 2012 (ERC) [38]	HIIT: n= 13 (F e M) Idade: 61±6,3 anos UC: n= 11 (F e M) Idade: 58,5±8,2 anos	Pulmão (IV) - em tratamento: terapia alvo	8 3 x	HIIT: exercício na esteira ou bicicleta ergométrica intervalos de 2 a 5 min alternando alta intensidade com recuperação ativa moderada intensidade (60% do VO_{2pico} ou Borg 11-13) UC: educação geral do paciente, telefonemas sociais com orientações não supervisionadas de exercício. Instruções gerais de exercício com o Theraband® para indivíduos que solicitassem especificamente a consulta do exercício	80% VO_{2pico} ou 15 à 17 escala Borg
Edvardsen 2015 (ERC) [39]	HIIT: n= 30 (F e M) Idade: 64,4±9,3 anos UC: n= 31 (F e M) Idade: 65,9±8,5 anos	Pulmão (I-IV) - pós tratamento: CX	20 3 x	HIIT: programa individualizado. Aquecimento, treinamento intervalado, treinamento resistido progressivo (PRT) e treinamento muscular inspiratório diário. Treinamento alta intensidade (subindo uma esteira); PRT 3x 6 a 12 RM (leg press, leg extension, back extension, seat row, bicep curls and chest-and-shoulder press Duração sessão: 60 min UC: Não tiveram conselhos sobre exercícios	80 à 95% $FC_{máx}$
West 2015 (C piloto) [40]	HIIT: n= 22 (F e M) Idade: 64 (45-82) anos UC: n= 13 (F e M) Idade: 72 (62-84) anos	Colorretal (T3-4N) - em tratamento: após QT antes CX	6 3 x	HIIT: 5 min aquecimento + 3 min moderada intensidade (80% de captação de oxigênio no limiar de lactato) + 2 min intensidade vigorosa por 20 a 30 min + 5 min resfriamento Duração sessão: 40 min UC: cuidados habituais	50% da diferença entre o pico de captação de oxigênio e a captação de oxigênio no limiar de lactato
Brunet 2017 (braço) [41]					

Estudo (Desenho)	Nº grupo e (sexo)	Tumor (estágio) - Fase tratamento: tipo tratamento	Duração programa (sem) e Frequência semanal	Características intervenção	Intensidade
Licker 2016 (ERC) [42]	HIIT: n= 74 (F e M) Idade: 64±13 anos	Pulmão (IIIA ou <) - pré tratamento: CX	6 2 a 3 x	HIIT: 5 min aquecimento (50% peakWR), 2x10 min (15 s sprint , 15 s pausa c/ 4 min descanso entre séries), 5 min desaquecimento (recuperação ativa 30% peakWR), exercícios resistidos (leg press, leg extension, back extension, seat row, bíceps curls or chest and shoulder press), Duração sessão: 20 min	80 à 100% peakWR
Karenovics 2017 (follow-up) [43]	UC: n= 77 (F e M) Idade: 64±10 anos			UC: conselhos sobre mobilização ativa (4x 30 min caminhada p/ semana) e gerenciamento de fatores de risco (nutrição saudável, interrupção tabagismo e álcool)	
Schmitt 2016 (ERC) [44]	HIIT: n= 28 (F) Idade: 53±8 anos MIC: n= 28 (F) Idade: 54±9 anos	Mama, ovário, cólon, vaginal - pós tratamento: CX, QT, RT, H	3 3 x	HIIT: aquecimento 5 min (70% FC _{pico}); 1 min de caminhada intensa, intercaladas por intervalos de 2 min de caminhada lenta como recuperação MC: 60 min caminhada ao ar livre e 15 min de bicicleta indoor a 60% da FC _{pico}	95% FC _{pico}
Toohey 2016 (RC piloto) [45]	HIIT: n= 8 (F) Idade: 51.6±13 anos MIC: n= 8 (F) Idade: 51.6±13 anos	Colón, cervical, ovário, mama, útero, fígado (I-IV) - pós tratamento: CX, QT, RT, H	12 3 x	HIIT: aquecimento 5 min, intervalos de 7x 30 s com 1 min descanso (bicicleta estacionária ou esteira), 5 min resfriamento Duração sessão: 20 min MC: 5 min aquecimento, 20 min treinamento aeróbico contínuo bicicleta estacionária ou esteira ($\leq 55\%$ FC _{máx}), 5 min resfriamento	$\geq 85\%$ FC _{máx}

Estudo (Desenho)	Nº grupo e (sexo)	Tumor (estágio) - Fase tratamento: tipo tratamento	Duração programa (sem) e Frequência semanal	Características intervenção	Intensidade
Devin 2016 (ERC) [46]	HIIT: n= 30 (F e M) Idade: 61,4±11anos MIC: n= 17 (F e M) Idade: 61,5±10 anos	Colorretal (I-IV) - pós tratamento: CX,QT,RT	4 3 x	HIIT: aquecimento de 10 min (50-70% FC _{pico}) 4 × 4 min c/ intervalo de 3 min recuperação ativa (50-70% FC _{pico}) Duração sessão: 38 min MC: 50 min de ciclismo (50-70% FC _{pico})	85 à 95% FC _{pico}
Dolan 2016 A/B (RC piloto) [47]	HIIT: n= 9 (F) Idade: 56,2±12 anos A) MIC: n= 9 (F) Idade: 56,3±11 anos B) UC: n= 10 (F) Idade: 59,4±9 anos	Mama (I-IIIa) - pós tratamento: CX, QT, RT, H	6 3 x	HIIT: caminhada e corrida esteira ergométrica intercalando 2 min esforço máximo e 2 a 4 min esforço moderado por 3 à 4 km Duração sessão= 30 a 60 min A) MC: Dependendo da aptidão e experiência da linha de base, os indivíduos completaram 3.22 km (intensidade inicial de 55 a 60% do VO _{2pico}) à 4.02 km (70% do VO _{2pico}) B) UC: Todos os participantes foram solicitados a manter seus hábitos alimentares normais e atividades diárias atuais durante as duração do programa	80 à 95% VO _{2pico}
Adams 2017 (ERC) [48]	HIIT: n= 35 (M) Idade: 44±11,6 anos	Testículo (I-IV) - pós tratamento	12 3 x	HIIT: 5 min aquecimento (6 a 5% do limiar ventilatório) 4x 4 min c/ intervalos de recuperação ativa de 3 min 5% à 10% abaixo do limiar ventilatório), 5 min desaquecimento; Duração sessão= 35 min	75 à 95% VO _{2pico}
Adams 2018 (braço) [49]	UC: n= 28 (M) Idade: 43,3±9,9 anos			UC: manutenção dos níveis basais de exercício.	

Estudo (Desenho)	Nº grupo e (sexo)	Tumor (estágio) - Fase tratamento: tipo tratamento	Duração programa (sem) e Frequência semanal	Características intervenção	Intensidade
Devin 2018 (ERC) [50]	HIIT: n= 18 (F e M) Idade: 60,7±11,7anos MIC: n= 19 (F e M) Idade: 59,8±11,4 anos	Colorretal (I-IV) - pós tratamento: CX,QT,RT	8 3 x	HIIT: aquecimento de 10 min (50-70% FC _{pico}), 4 × 4 min c/ intervalo de 3 min recuperação ativa (50-70% FC _{pico}) Duração sessão: 38 min MC: 50 min de ciclismo (50-70% FC _{pico})	85 à 95% FC _{pico}
Toohey 2018 A/B (ERC) [51]	HIIT: n= 24 (F) Idade: 48±11,9 anos A) MIC: n= 21 (F) Idade: 52±12,4 anos B) UC: n= 12 (F) Idade: 57±11,5 anos	Mama, ovário, apêndice, cervical, fígado, esofágico (I-V) - pós tratamento: CX, QT, RT, H	12 3 x	HIIT: 5 min aquecimento, intervalos de 7x 30 s com 1 min descanso, (bicicleta estacionária ou esteira), resfriamento 5 min Duração sessão= 20 min A) MC: 5 min aquecimento, 20 min treinamento aeróbico contínuo bicicleta estacionária ou esteira (≤ 55% FC _{máx}), 5 min resfriamento B) UC: Cuidados Usuais	≥ 85% FC _{máx}
Lee 2019 (RC piloto) [52]	HIIT: n= 15 (F) Idade: 49,1±7,9 anos UC: n= 15 (F) Idade: 44,7±11,2 anos	Mama (I-III) - em tratamento: QT	8 3 x	HIIT: aquecimento 5 min (10% de PPO) , 20 min (7 x ciclismo - intervalo 1 min 90% de PPO e 2 min 10% de PPO) resfriamento de 5 min (10% de PPO) Duração sessão= 30 min UC: foram solicitados a manter seu nível atual de atividade física	90% do peak power output (PPO) - medida direta do taxa de trabalho externo
Mijwel 2018 1A/B (ERC) [53]	A) RT-HIIT: n= 74 (F) Idade: 52,7±10,3 anos	Mama (I-IIIa) - em tratamento: QT	16 2 x	A) RT-HIIT: Aquecimento de 5 min (bicicleta ou esteira), alongamento muscular dinâmico, exercícios resistidos grandes grupos musculares 8 a 12 repetições (70% - 80% de 1-RM) + HIIT 3 × 3 min bicicleta c/ 1 min baixa intensidade, esfriamento 10 min	16 à 18 escala Borg
Mijwel 2018 2A/B (braço) [54]	B) AT-HIIT: n= 72 (F) Idade: 54,4±10,3 anos UC: n= 60 (F) Idade: 52,6±10,2 anos			B) AT-HIIT: 20 min aeróbico contínuo de intensidade	

Estudo (Desenho)	Nº grupo e (sexo)	Tumor (estágio) - Fase tratamento: tipo tratamento	Duração programa (sem) e Frequência semanal	Características intervenção	Intensidade
Mijwel 2019 (follow-up 1 ano) [55]				moderada (bicicleta ergométrica, elíptico ou esteira) + HIIT 3 × 3 min bicicleta c/ 1 min baixa intensidade; Duração sessão= 60 min	
Bolam 2019 (follow-up 2 anos) [56]				UC : informações escritas sobre atividade física no início do período de intervenção sobre recomendações de exercícios para pacientes com câncer, de acordo com as diretrizes da American College of Sports Medicine	
Northey 2019 A/B (RC piloto) [57]	HIIT: n= 6 (F) Idade: 60,3±8,1 anos A) MIC: n= 5 (F) Idade: 67,8±7 anos B) UC: n= 6 (F) Idade: 61,5±7,8 anos	Mama (I-III) - pós tratamento: CX, QT, RT, H	12 3 x	HIIT: 5 min aquecimento , intervalos progressivos (7x30s) 2 min recuperação ativa. Duração sessão: 20 a 30 min A) MC: 5 min aquecimento (50 % peak power) 20 min condicionamento (55-65% peak power) e desaquecimento B) UC: Orientação para manter nível atividade física	> 90% FC _{máx}

ERC: ensaio clínico randomizado controlado, C: ensaio clínico controlado (não randomizado), RC piloto: (estudo piloto randomizado controlado), HIIT: treinamento intervalado de alta intensidade, UC: cuidados usuais, MIC: exercício contínuo moderada intensidade, CX: cirurgia, QT: quimioterapia, RT: radioterapia, H: terapia hormonal, RM: repetição máxima, FC_{máx}: frequência cardíaca máxima, FC_{pico}: frequência cardíaca pico, VO_{2pico}: pico platô consumo de oxigênio durante o exercício, peakWR: pico de trabalho.

Um total de 386 pacientes com idade média de $55,8 \pm 6,5$ anos realizaram a intervenção HIIT enquanto 344 pacientes com idade média de $57,2 \pm 7,9$ anos participaram de grupos controle. Os tipos de câncer relatados foram: mama 28,57%^[47,52,53,57], pulmão 21,43%^[38,39,42], colorretal 21,43 %^[40,46,50], vários tipos de câncer no mesmo estudo - mama, cólon, ovário, vaginal, fígado 21,43%^[44,45,51], e próstata 7,14%^[48].

A duração do programa de intervenção foi em média $9,5 \pm 4,7$ semanas, com no mínimo 3 e máximo de 20 semanas; a frequência semanal foi de $2,89 \pm 0,2$ vezes por semana; o tempo médio de duração da sessão de treinamento foi 39 ± 13 min, sendo que as sessões variaram de um tempo mínimo de 20 até 60 min.

A aderência média no grupo HIIT foi alta, com média de $90,18 \pm 8\%$ (variando de 71 à 99%).

A tabela 2 descreve os principais desfechos avaliados em cada estudo, com os resultados encontrados e conclusões.

Tabela 2 Desfechos e resultados principais dos estudos incluídos

Estudo	Desfechos (Medida avaliação)	Resultados principais	Aderência %	Conclusão
Hwang 2012 (ECR) [38]	• Aptidão física ($VO_{2\text{pico}}$) • Força e resistência muscular do quadríceps • Oxigenação muscular durante o exercício • Resistência à insulina • Proteína C reativa de alta sensibilidade • Qualidade de vida geral, dispneia e fadiga (EORTIC QOL- C30)	HIIT: • $\uparrow VO_{2\text{pico}}$ e % predita $VO_{2\text{pico}}$ • Melhorias nas funções circulatória, respiratória e muscular • $\downarrow$ Dispneia e fadiga comparado ao basal	71,2	O treinamento físico parece melhorar a capacidade de exercício e aliviar alguns sintomas relacionados ao câncer em pacientes com câncer pulmão (NSCLC) que recebem terapia direcionada
Edvardsen 2015 (ECR) [39]	• Condicionamento físico ($VO_{2\text{pico}}$); • Função pulmonar (espirometria); • Força muscular (1RM); • Massa muscular total (DEXA); • Funcionamento físico diário (chair stand test); • Qualidade Vida (SF -36).	HIIT: • $\uparrow VO_2$ • $\uparrow$ função pulmonar • $\uparrow$ força muscular (leg press) • $\uparrow$ funcionamento físico diário (chair stand e stair run) • $\uparrow$ massa muscular total • $\uparrow$ componente físico da QV	88 ± 29	Exercício bem tolerado nesses indivíduos e houve melhora aptidão física e QV
West 2015* (C piloto) [40]	• Testes cardiopulmonar (VO_2) • Teste de função pulmonar (capacidade vital forçada, volume expiratório forçado) • Fator de transferência de monóxido de carbono ajustado para o volume alveolar	• $\downarrow VO_2$ todos participantes antes da intervenção (entre baseline e terapia de quimiorradiação neoadjuvante (NAQRT)) • HIIT: $\uparrow VO_2$ significativamente após a intervenção • UC: VO_2 permaneceu inalterado	96 ± 5	NACRT no câncer retal reduz a aptidão física. Uma intervenção estruturada do exercício é viável após a NACRT e retorna a adequação aos níveis basais dentro de 6 semanas.

Estudo	Desfechos (Medida avaliação)	Resultados principais	Aderência %	Conclusão
Brunet 2017 (braço*) [41]	- Qualidade de vida - dor, fadiga, insônia (EORTC QOL-C30) - Percepção geral saúde (RAND 36)	- HIIT e UC: Não foram encontradas diferenças significativas - Ambos grupos: ↓fadiga - HIIT: ↑ percepções de saúde física, ↓dor		Os resultados podem ser usados para orientar um estudo mais definitivo, pois fornecem evidências preliminares sobre os efeitos potenciais do exercício pré-operatório na dor, fadiga, insônia e percepção de saúde autorreferidas em pacientes com câncer retal localmente avançado.
Licker 2016** (ERC) [42]	- Morbidade pós-operatória (mortalidade em 30 dias) - Alterações pré-operatórias: teste cardiopulmonar (VO_{2pico}, limiar anaeróbico e FC_{pico}) - Teste caminhada 6 min ($TC6'$) - Incidência de complicação pós-operatórias	HIIT: ↑VO_2 ↑$TC6$ < incidência de complicações pulmonares (diminuição atelectasia, menor tempo de permanência na unidade de atendimento pós-anestésico) UC: ↓ VO_2	87±18	O HIIT pré-operatório resultou em melhora significativa no desempenho aeróbico e reduziu a incidência de complicações pulmonares após a ressecção do câncer de pulmão.
Karenovics 2017 (follow-up 1 ano**) [43]	- Testes de função pulmonar: volume pulmonar, capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no 1º s (VEF_1) e fator de transferência de monóxido de carbono ajustado para o volume alveolar - Teste cardiopulmonar (TCP) [VO_{2pico}; WR_{pico}] - Status do desempenho físico e dispneia (escore Zebra e escala Medical Research Council)	- Após 1 ano, a taxa de sobrevivência foi : 91% (UC) e 93%(HIIT) - Parâmetros da função pulmonar bem preservados em ambos grupos após a cirurgia, porém sem alterações significativas - Parâmetros do TCP evolução semelhante 2 grupos : ↓VO_{2pico} e ↓WR_{pico} - Percepção de dispneia e a classificação do status do desempenho físico permaneceram inalteradas e semelhantes nos grupos.	87	Programa HIIT limitado ao período pré-operatório não está associado a um melhor resultado funcional e clínico 1 ano após a cirurgia para câncer de pulmão e não teve impacto significativo na sobrevida.

Estudo	Desfechos (Medida avaliação)	Resultados principais	Aderência %	Conclusão
Schmitt 2016 (ERC) [44]	- Condicionamento aeróbico (VO_{2pico}) - Composição corporal (DXA) - Gasto de energia (braçadeira - Bodymedia sensewear) - Fadiga relacionada ao câncer (MFI-20) - Qualidade de vida (EORTC QOL-C30)	- HIIT = MIC (economia trabalho, QV e fadiga relacionada ao câncer) - HIIT: ↓ massa gorda média total - MIC: ↑ VO_2 e ↑ músculo e massa corporal livre de gordura	93	HIIT pode ser realizada por mulheres sobreviventes de câncer sem efeitos adversos à saúde. Ambos exercícios melhoraram a economia do trabalho, qualidade de vida, fadiga relacionada ao câncer, composição corporal e gasto energético. Vantagens do HIIT por ser uma modalidade mais rápida na execução
Toohey 2016 (RC piloto) [45]	- Qualidade de Vida (FACT-G) - Medidas antropométricas (DEXA, circunferências) - Função cardiovascular (velocidade pulso carotídeo - femural) - Biomarcadores (PCR, insulina, glicose..) - Capacidade funcional (sit to stand, TC6')	- HIIT: Melhorias significativas nas variáveis função cardiovascular, biomarcadores e medidas antropométricas (circunferência do quadril e cintura) - Melhor desempenho no TC6' e melhorias maiores nos domínios da subescala QV (bem-estar emocional e funcional)	93	HIIT e MIC induziram melhorias na QV, capacidade funcional e fatores de risco para doenças cardiovasculares. HIIT foi bem tolerado e melhorou a aptidão física. Ainda há dúvida sobre qual intervenção provoca os resultados clinicamente mais relevantes
Devin 2016 (ERC) [46]	- Aptidão aeróbia (VO_{2pico}) - Massa gorda, % gordura corporal, massa magra (DEXA)	- HIIT superior ao MIE: VO_{2pico} absoluto e relativo - HIIT: ↑ massa magra ↓ massa gorda e percentual de gordura - MIC: nenhuma alteração observada	99,7	HIIT é uma intervenção segura, viável e eficaz que oferece melhorias clinicamente significativas na aptidão cardiorrespiratória e na composição corporal de sobreviventes de câncer colorretal.
Dolan 2016 (RC piloto) [47]	Aptidão cardiorrespiratória (VO_{2pico}); composição corporal (altura, peso, circunferências do tronco);	HIIT e MIC: ↑ VO_2 comparado ao UC	98,7	HIIT e MIC podem aumentar com segurança a aptidão cardiorrespiratória em um pequeno grupo de sobreviventes de câncer de mama. É necessária

Estudo	Desfechos (Medida avaliação)	Resultados principais	Aderência %	Conclusão
	força muscular da extremidade inferior (leg press);	• HIIT: influência maior na força da extremidade inferior e peso corporal		exploração adicional desses benefícios e protocolos de treinamento.
Adams 2017*** (ERC) [48]	• Aptidão aeróbia (VO_{2pico}) • Avaliações hemodinâmicas, vasculares e do sistema nervoso em repouso • Preditores independentes do risco de Doença cardiovascular (DCV) • Rigidez arterial central e rigidez arterial periférica.	• HIIT superior UC: VO_{2pico} • Risco doença cardiovascular, espessura arterial, rigidez arterial, reativação parassimpática pós-exercício, inflamação e lipoproteína de baixa densidade. • HIIT↓ prevalência de fatores de risco de DCV modificáveis em 20% em comparação UC	99	HIIT melhora aptidão cardiorrespiratória, múltiplas vias de risco de DCV e marcadores de mortalidade no câncer testículo. Mais pesquisas sobre os efeitos a longo prazo do HIIT na morbidade e mortalidade por DCV no CT são necessárias.
Adams 2018 (braço***) [49]	• Fadiga relacionada ao Câncer (escala FACT-F) • Depressão (escala de Depressão do Center for Epidemiologic Studies) • Ansiedade (escala Spielberger State Anxiety) • Estresse (escala de Estresse Percebido) • Autoestima (escala de Autoestima de Rosenberg) • Qualidade do sono (índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh) • Qualidade de Vida (SF-36)	• HIIT melhorou significativamente fadiga, autoestima e vários domínios da		HIIT melhora significativamente a fadiga e a QV no câncer testículo
Devin 2018 (ERC) [50]	• Aptidão aeróbia (VO_{2pico}) • Massa gorda, % gordura corporal, massa magra	• HIIT: ↑ VO_{2pico}, ↓ massa gorda em comparação com MIC • HIIT manteve níveis VO_{2pico}	99,3±2,2	Comparado ao MIC, o HIIT promove melhorias superiores e manutenção a curto prazo do VO_{2pico} e melhorias na massa gorda.

Estudo	Desfechos (Medida avaliação)	Resultados principais	Aderência %	Conclusão
	(DEXA)	elevado e massa gorda reduzida no follow-up 16 semanas		
Toohey 2018 (ERC) [51]	- Qualidade de Vida (FACT-G) - Função cardiovascular (velocidade pulso carotídeo - femural) - Biomarcadores (PCR, insulina, glicose..) - Capacidade funcional (chair rise test, TC6')	- HIIT: Melhorias nas variáveis função cardiovascular, biomarcadores - Melhoria significativa no TC6' e teste de sentar-se em pé ↓ circunferência da cintura - Diferença não significativa na QV entre HIIT e MIC	92	HIIT é um exercício eficaz na população de câncer, mostrando maiores melhorias na aptidão cardiorrespiratória, menor circunferência da cintura em comparação com os grupos MIC e UC. O HIIT e MIC melhoraram a qualidade de vida. Benefício do HIIT é a curta duração de exercício necessário, podendo atrair mais sobreviventes de câncer para melhora da saúde e diminuição do risco de DCV.
Lee 2019 (RC piloto) [52]	- Viabilidade e aderência - Teste de aptidão máxima para ciclismo (PPO e $VO_{2máx}$)	- HIIT : $VO_{2máx}$ e PPO = baseline - UC: ↓ $VO_{2máx}$	82,3	HIIT é uma intervenção viável do exercício para manter o $VO_{2máx}$ em pacientes com câncer de mama que recebem quimioterapia à base de antraciclina
Northey 2019 (RC piloto) [57]	- Função cognitiva (escala cog state) - Velocidade de fluxo sanguíneo arteria cerebral, atividade cerebrovascular - Aptidão física (VO_{2pico})	- HIIT: efeitos positivos (memória episódica, memória de trabalho, função executiva, fluxo sanguíneo cerebral, reatividade cerebrovascular) ↑ VO_{2pico} - MIC: ↑ VO_{2pico} (não significativo) - UC ↓ VO_{2pico}	78,7±13,2	HIIT fornece melhora performance cognitiva, função cerebrovascular, e aptidão física em sobrevivente câncer mama
Mijwel 2018 1 A/B**** (ERC) [53]	- Fadiga relacionada ao câncer (Piper Fatigue Scale - PFS) - Qualidade de vida (EORTIC-	RT-HIIT x UC: melhora dos itens da escala PFS (comportamento/vida diária, sensorial/física, melhora papel funcional)	83 (RT-HIIT) 75 (AT-HIIT)	Programa RT-HIIT foi eficaz na prevenção de aumentos na fadiga relacionada ao câncer e na redução de sintomas para pacientes durante quimioterapia para câncer de mama.

Estudo	Desfechos (Medida avaliação)	Resultados principais	Aderência %	Conclusão
	Q30) Sintomas e carga tratamento (Memorial Symptom Assessment Scale - MSAS)	- UC ↓ funcionamento cognitivo - AT-HIIT x UC: melhora significativa do funcionamento emocional e dor - RT-HIIT ↓ carga de sintomas - AT-HIIT sintomas estáveis - UC piorou sintomas		Evidências apoiam a inclusão de prescrições estruturadas de exercícios, incluindo o HIIT, como componente vital da reabilitação do câncer
Mijwel 2018 2 A/B (braço****) [54]	- Força muscular (dinamômetro) - Aptidão cardiorrespiratória (VO_{2pico}) - Limiar de dor e pressão (algômetro eletrônico) - Massa corporal - Dor (EORTC-QLQ-C30)	VO₂: - RT-HIIT = AT-HIIT ↓ UC; Força de preensão manual e força muscular: ↑ RT-HIIT ↓ UC Massa corporal: - RT-HIIT = AT-HIIT		Ambos programas foram bem tolerados e igualmente eficientes na prevenção de aumentos na massa corporal e na diminuição do condicionamento cardiorrespiratório. Esses resultados destacam a importância de implementar uma combinação de treinamento intervalado de alta intensidade e resistência durante a quimioterapia para mulheres com câncer de mama.
Mijwel 2019 (follow-up 12 meses****) [55]	- Fadiga relacionada ao câncer (PFS) - Qualidade de vida (EORTC QOL - C30) - Carga de sintomas (MSAS), - Força muscular (dinamômetro) - Aptidão cardiorrespiratória (VO_{2pico})	- RT-HIIT e AT-HIIT neutralizaram aumentos na CRF total, CRF na vida diária e CRF afetiva - RT-HIIT e AT-HIIT relataram sintomas totais significativamente mais baixos e apresentaram ganhos no membro inferior e força		Esses achados enfatizam os efeitos benéficos do exercício supervisionado de alta intensidade durante a quimioterapia para melhorar a saúde e reduzir os custos sociais associados ao prolongamento da licença médica para pacientes com câncer de mama vários meses após a quimioterapia.

Estudo	Desfechos (Medida avaliação)	Resultados principais	Aderência %	Conclusão
	• Massa corporal • Níveis de atividade física entre os dois grupos de exercícios OptiTrain e os cuidados habituais (UC), 2 anos após a linha de base.	• muscular da preensão manual • AT-HIIT apresentou reduções significativas na massa corporal, melhora na QV e funcionamento emocional e uma proporção maior retornou ao trabalho x UC.		
Bolam 2019 (follow-up 24 meses****) [56]	• Fadiga relacionada ao câncer • Qualidade de vida • Sintomas • Força muscular • Aptidão cardiorrespiratória • Massa corporal • Níveis de atividade física entre os grupos de exercícios e cuidados habituais 2 anos após a linha de base.	• RT-HIIT relatou menor fadiga total relacionada ao câncer, fadiga cognitiva relacionada ao câncer e apresentou maior força muscular nos membros inferiores do que a UC aos 2 anos • AT-HIIT relatou sintomas totais mais baixos, carga de sintomas e massa corporal do que UC aos 2 anos.		Ambos grupos de exercício experimentaram diferenças positivas na fadiga relacionada ao câncer, sintomas e força muscular em 2 anos. Evidências mostram que o envolvimento em um programa de exercícios durante a quimioterapia pode trazer benefícios a longo prazo para as mulheres com câncer de mama, mas são necessárias estratégias para criar melhores caminhos para ajudar as pacientes a manter os níveis de atividade física.

ERC: ensaio clínico randomizado controlado, C: ensaio clínico controlado (não randomizado), RC piloto: (estudo piloto randomizado controlado), HIIT: treinamento intervalado de alta intensidade, UC: cuidados usuais, MIC: exercício contínuo moderada intensidade, RM: repetição máxima, $FC_{\text{máx}}$: frequência cardíaca máxima, FC_{pico} : frequência cardíaca pico, $VO_{2\text{pico}}$: pico platô consumo de oxigênio durante o exercício, peakW: pico de trabalho, NSCLC: no small cell lung cancer, QV: Qualidade de Vida, EORTC QOL-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, RM: repetição máxima, DEXA: Dual-energy X-ray Absorptiometry, SF-36: Short Form Health Survey 36, TC6': teste caminhada de 6 min, FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General, PCR: proteína C-reativa, FACT-F: Functional Assessment of Cancer Therapy Fatigue, PPO: potência máxima durante a captação máxima de oxigênio, ↑: aumento, ↓: diminuição.

4.2 - Avaliação de risco de viés

Os resultados da avaliação da qualidade metodológica dos estudos randomizados incluídos (ECR e RC piloto) estão resumidos na Figura 4 e 5. O procedimento apropriado da geração da sequência de randomização foi descrito em 16 estudos^[38,39,42-44,46,48-56], dentre quais sete ocultaram a alocação^[38,39,42,43,46,50,57]. Estudo de Mijwel e seus respectivos braços⁵³⁻⁵⁶ relataram o não cegamento dos participantes e os outros estudos não relataram essa informação permanecendo, portanto, como incerto, porém por tratar-se de intervenções com exercícios, o cegamento dos participantes é quase impossível, não representando uma ameaça à validade interna. Somente cinco estudos^[38,42,43,48,49] cegaram os avaliadores de desfechos. Um alto risco de dados incompletos foi encontrado no estudo Hwang^[38]. Os relatos seletivos e outras fontes de viés foram considerados como baixo risco para os 18 estudos.

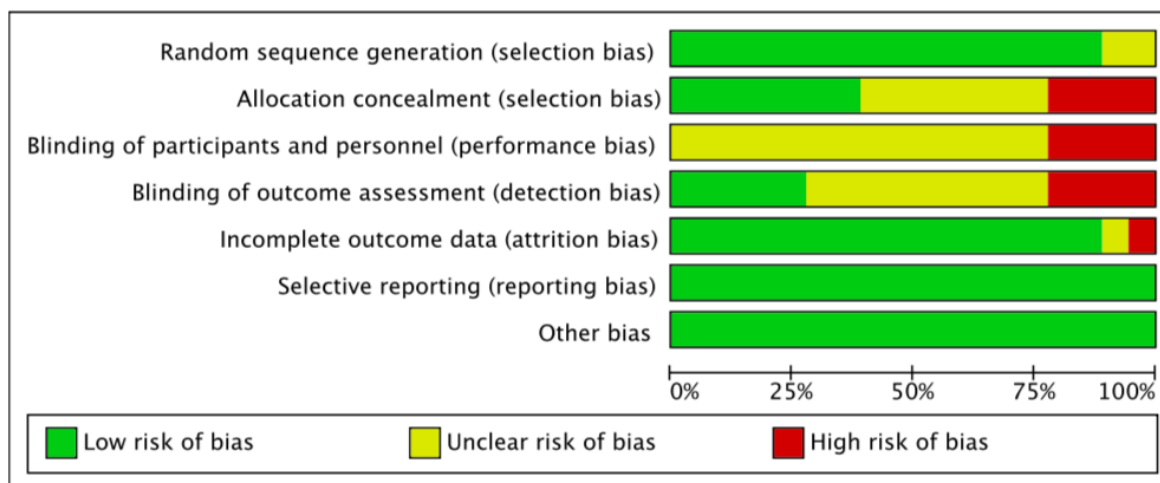


Figura 4 – Gráfico da avaliação geral do risco de viés dos estudos incluídos

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Adams 2017	+	?	?	+	+	+	+
Adams 2018	+	?	?	+	+	+	+
Bolam 2019	+	-	-	-	+	+	+
Devin 2016	+	+	?	?	+	+	+
Devin 2018	+	+	?	?	+	+	+
Dolan 2016 A/B	?	?	?	?	+	+	+
Edvardsen 2015	+	+	?	?	+	+	+
Hwang 2012	+	+	?	+	-	+	+
Karenovics 2017	+	+	?	+	+	+	+
Lee 2019	+	?	?	?	+	+	+
Licker 2016	+	+	?	+	+	+	+
Mijwel 2019	+	-	-	-	+	+	+
Mijwell 2018 1A/B	+	-	-	-	+	+	+
Mijwell 2018 2A/B	+	-	-	-	+	+	+
Northey 2019 A/B	+	+	?	?	+	+	+
Schmitt 2016	+	?	?	?	?	+	+
Toohey 2016	?	?	?	?	+	+	+
Toohey 2018 A/B	+	?	?	?	+	+	+

Figura 5 – Gráfico da avaliação do risco de viés para cada estudo incluído

Os estudos controlados não randomizados^[40,41] foram avaliados por meio de outra ferramenta da Cochrane para estudos não randomizados (ROBINS-I)⁵⁸, e apresentaram risco baixo em todos os aspectos, exceto para o aspecto confundimento, apresentando moderado risco de viés (tabela 3).

Tabela 3. Avaliação do risco de viés dos Estudos Controlados não randomizados

Domínios de vieses	West 2015 [40]	Brunet 2017 [41]
Confundimento	moderado	moderado
Seleção dos participantes	baixo	baixo
Aferição da intervenção	baixo	baixo
Não recebimento da intervenção atribuída	baixo	baixo
Perdas	baixo	baixo
Aferição dos desfechos	baixo	baixo
Relato seletivo dos desfechos	baixo	baixo

4.3 Efeitos da intervenção e análise combinada

4.3.1 Condicionamento Físico

A figura 6 mostra os efeitos dos estudos e subgrupos para a variável VO_{2pico} . A meta-análise de 13 comparações envolvendo 10 estudos com total de 627 participantes, revelou efeito para o HIIT (MD 2,90, IC 95% 1,75, 4,05; $p < 0,00001$) em comparação ao grupo controle no geral (UC/MIC).

Foi observada na análise de subgrupo (grupos controle separados) que o benefício do HIIT comparado ao UC foi significativo (MD 3,29, IC 95% 1,94, 4,64; $p < 0,00001$) mas não houve diferença para o HIIT comparado ao MIC (MD 1,83, IC 95% -0,40, 4,06; $p = 0,11$).

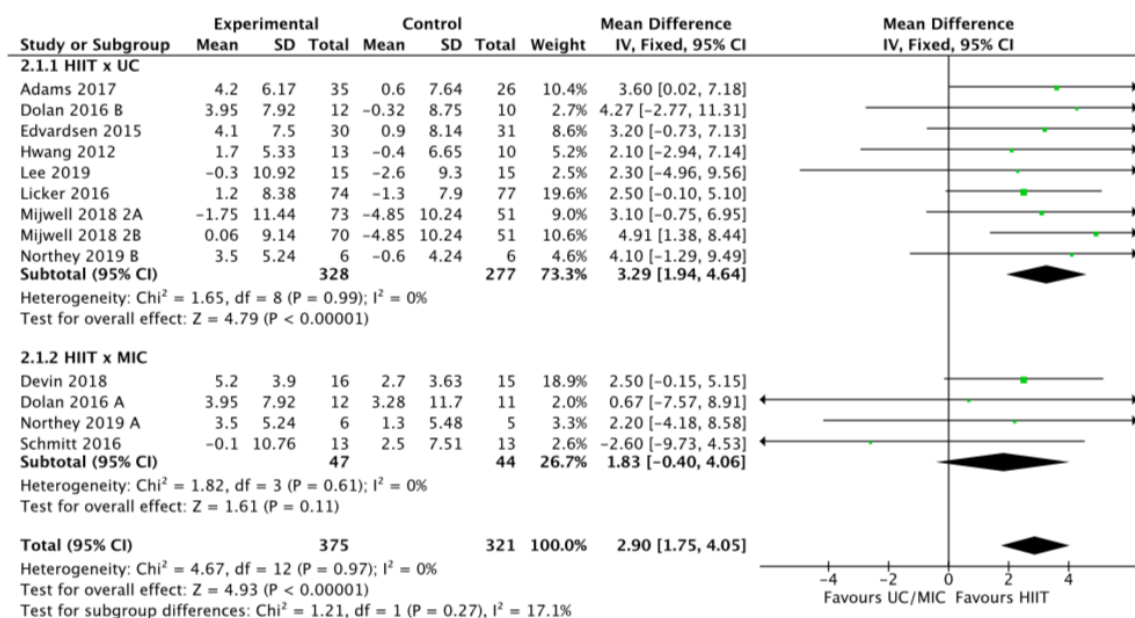


Figura 6 – Gráfico de floresta para o desfecho condicionamento físico (VO_{2pico}) demonstrando comparação geral e de subgrupos, grupo experimental (HIIT) versus controle (UC e MIC). $I^2 = 0\%$. $Z = 4,93$ ($P < 0,00001$).

Outra análise de subgrupo foi realizada para o VO_{2pico} considerando o tempo de treinamento (figura 7). Foi estabelecido um ponto de corte (treinamentos com duração até 12 semanas e treinamentos com duração igual e superior à 12 semanas). Encontramos efeitos positivos para o treinamento HIIT em ambos grupos (MD 2,22, IC 95% 0,65, 3,80) e (MD 3,68, IC 95% 1,99, 5,37).

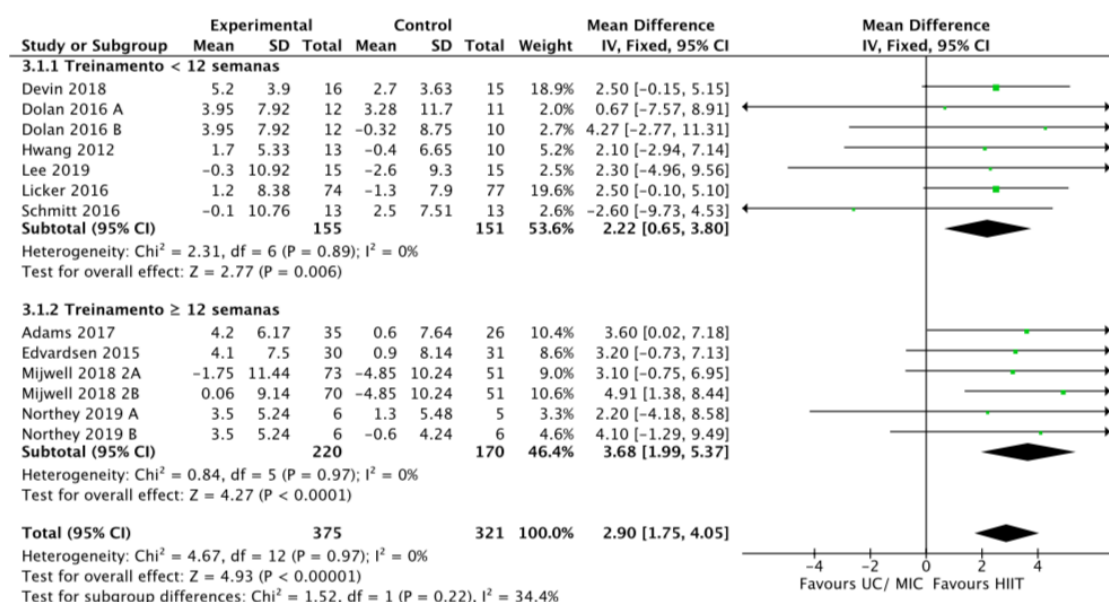


Figura 7 – Gráfico de floresta para o desfecho condicionamento físico (VO_{2pico}) por tempo de treinamento (subgrupos: treinamento <12 semanas e treinamento ≥ 12 semanas) para o grupo intervenção (HIIT) e controle (UC/MIC). $I^2 = 0\%$. $Z = 4,93$ ($P < 0,00001$).

4.3.2 Qualidade de Vida

Seis comparações envolvendo cinco estudos com total de 332 participantes, avaliaram a qualidade de vida global para os grupos intervenção (HIIT) e Controle (UC/MIC) que estão apresentadas na figura 8. Houve favorecimento da Qualidade de Vida no grupo HIIT (MD 0,22, IC 95% 0,02, 0,42; $p = 0,03$).

Quando realizada meta-análise de subgrupo (grupos controle separadamente), observamos alterações somente na Qualidade de Vida na comparação HIIT versus UC (MD 0,26, IC 95% 0,04, 0,47; $p = 0,02$) mas não houve diferença na comparação HIIT versus MIC (MD 0,00, IC 95% -0,86, 0,86; $p = 1,00$).

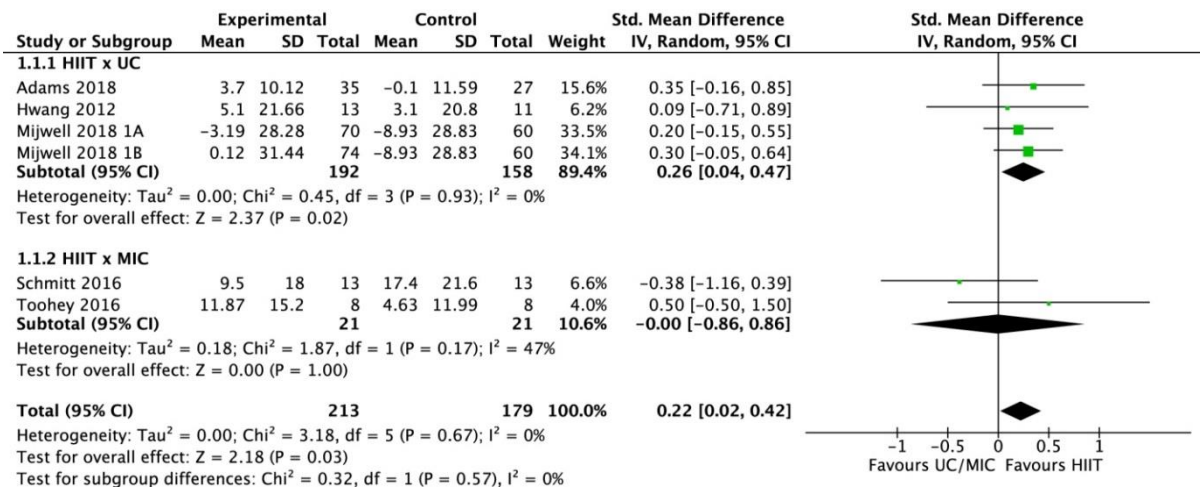


Figura 8 – Gráfico de floresta para o desfecho Qualidade de Vida demonstrando comparação geral e de subgrupos, grupo experimental (HIIT) versus controle (UC e MIC). $I^2 = 0\%$. $Z = 2,18$ ($P = 0,03$).

4.3.3 Fadiga

Sete estudos avaliaram a fadiga relacionada ao câncer por meio de escalas distintas que tendiam para lados opostos. Hwang et al. 2012^[38] apresentaram melhora da fadiga no grupo intervenção em relação ao baseline ($p = 0,05$); Brunet et al. 2017^[41] relataram maior nível de fadiga no período pós quimiorradioterapia neoadjuvante comparado ao período pré tratamento ($p < 0,001$) para ambos grupos, com melhora no grupo intervenção após o exercício ($p < 0,01$); Schmitt et al. 2016^[44] não encontraram mudanças nas escalas de fadiga entre o grupo intervenção (HIIT) e controle (MIC) ($p = 0,34$); Adams et al. 2018^[49]

encontraram melhora significativa da fadiga no grupo pós intervenção ($p=0,003$). No estudo de Mijwel et al. 2018 1A/B^[53] ambas intervenções HIIT foram eficazes na diminuição do sintoma de fadiga comparadas aos cuidados usuais ($p=0,02$) que mantiveram no follow-up de 1 ano (Mijwel et al. 2019)^[55] ($p=0,012$ e $p=0,029$), e no follow-up de 2 anos (Bolam et al. 2019)^[56] persistiu a melhora no grupo RT-HIIT ($p=0,04$).

Foi possível realização de meta-análise de dois estudos envolvendo três comparações com total de 228 participantes, que avaliaram a fadiga por meio da escala contida no Questionário EORTC QLQ-C 30^[32], mostrando diferença entre o grupo intervenção e controle UC (MD $-10,57$, IC 95% $-20,0$, $-1,14$; $p=0,03$). Para o grupo controle MIC não foi possível realização de meta-análise pois a heterogeneidade foi maior que 75% (Figura 9).

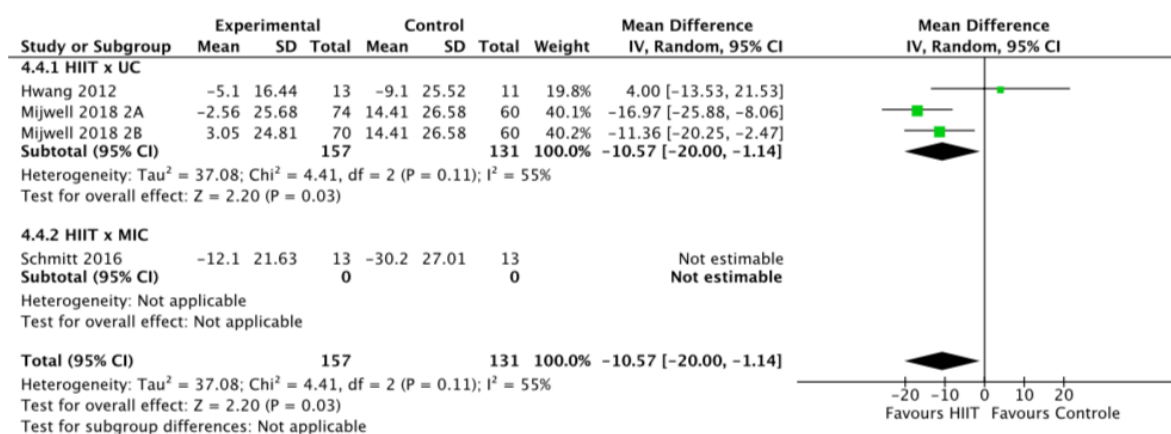


Figura 9 – Gráfico de floresta para o sintoma fadiga avaliado pela escala EORTC QOL-C30 demonstrando comparação grupo experimental (HIIT) versus controle (UC). $I^2 = 55\%$. $Z=2,20$ ($P=0,03$).

4.3.4 Composição Corporal

4.3.4.1 Peso Corporal

A figura 10 mostra os efeitos dos estudos individuais e combinados para a variável peso corporal. A meta-análise de cinco estudos envolvendo sete comparações no total de 350 participantes, não mostrou diferença para intervenção

HIIT comparada ao grupo controle no geral (UC/MIC) (MD -1,43, IC 95% -4,07, 1,21; $p = 0,29$).

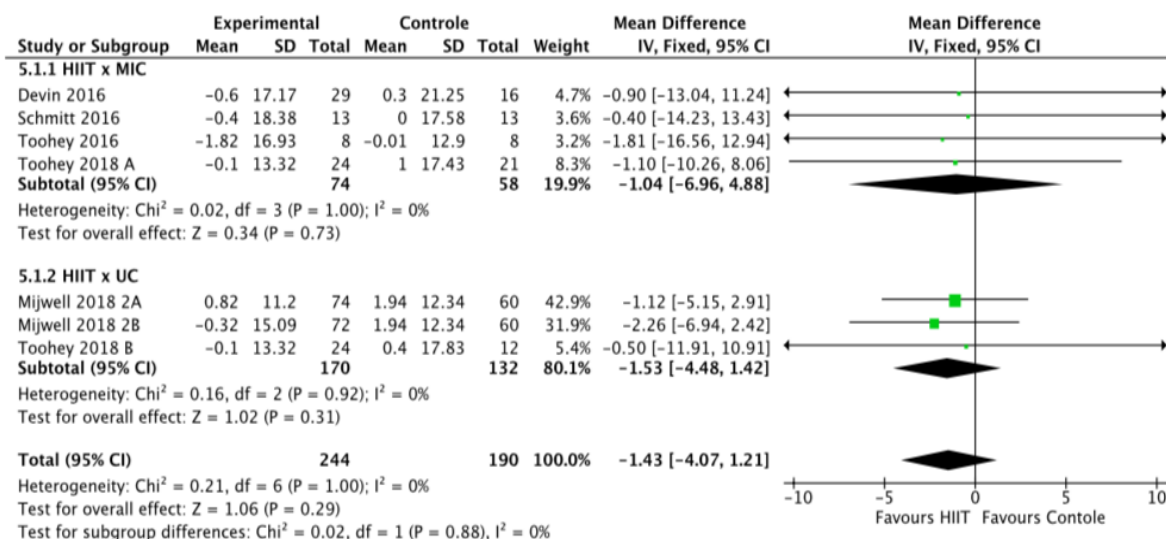


Figura 10 – Gráfico de floresta para variável peso corporal demonstrando comparação geral e de subgrupos, grupo experimental (HIIT) versus controle (UC e MIC). $I^2 = 0\%$. $Z = 1,06$ ($P = 0,29$).

4.3.4.2 Massa muscular/ massa magra

A meta-análise de cinco estudos envolvendo seis comparações com total de 189 participantes, não mostrou efeito para o HIIT em ambos grupos controle (MIC e UC) (MD -0,09, IC 95% -0,93, 0,75; $p = 1,00$) (Figura 11).

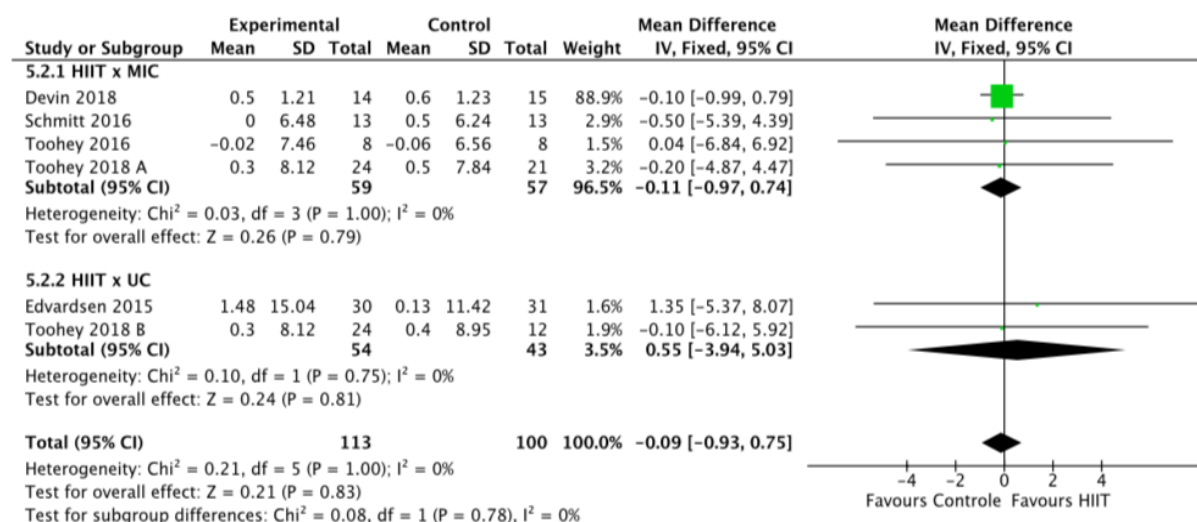


Figura 11 – Gráfico de floresta para massa muscular/ massa magra demonstrando comparação geral e de subgrupos, grupo experimental (HIIT) versus controle (MIC e UC). $I^2 = 0\%$. $Z = 0,21$ ($P = 0,83$).

4.3.4.3 Massa gorda

A figura 12 mostra os efeitos dos estudos individuais e combinados para a variável massa gorda. A meta-análise de 5 estudos envolvendo 6 comparações no total de 163 participantes, revelou diferença para intervenção HIIT comparada ao grupo controle MIC (MD -0,80, IC 95% -1,43, -0,18; $p = 1,00$), mas não houve diferença comparado ao grupo controle UC.

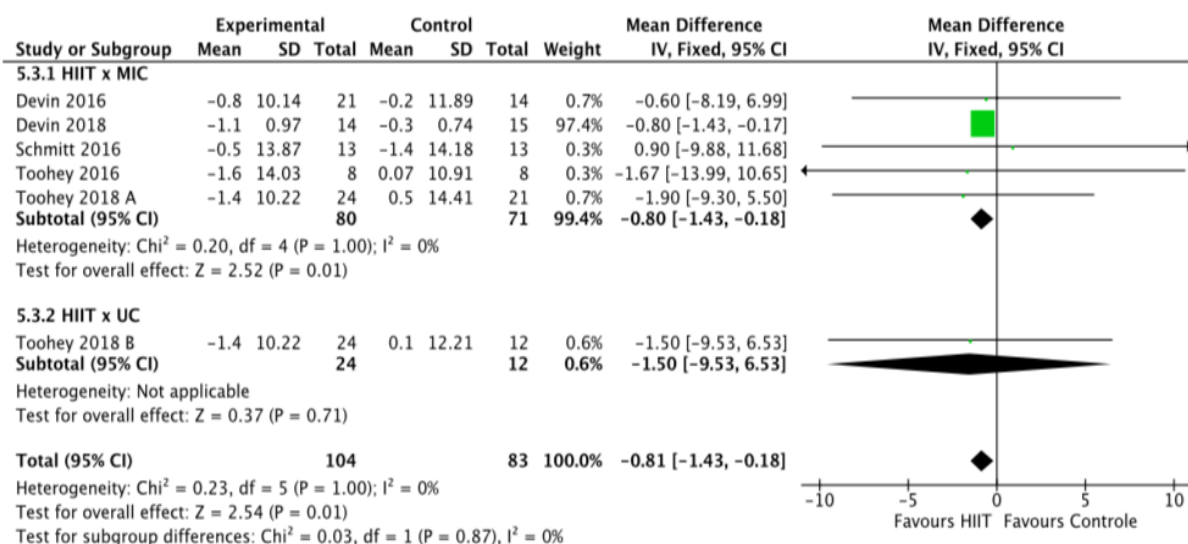


Figura 12 – Gráfico de floresta para massa gorda demonstrando comparação geral e de subgrupos, grupo experimental (HIIT) versus controle (MIC e UC). $I^2=0\%$. $Z = 2,54$ ($P=0,01$).

4.3.5 Aderência

Os estudos selecionados relataram boa adesão e tolerância dos participantes à intervenção HIIT, referindo percentuais médios maiores de 80%. O menor percentual de aderência foi no estudo de Hwang et al.^[38] que foi em torno de 70%, sendo considerada uma boa taxa de adesão.

4.3.6 Eventos Adversos

Dois estudos relataram eventos adversos. Fratura de quadril durante o treinamento de equilíbrio que ocorreu em um paciente (Edvardsen et al. 2015)^[39]; dor no nervo ciático (Devin et al. 2016)^[46] ocorreu em dois participantes, após sessão de HIIT e após teste de exercício. No mesmo estudo^[46], também houve exacerbação de dor no joelho em dois participantes durante o intervalo HIIT devido osteoartrose pré-existente.

4.3.7 Sobrevida

A sobrevida em 1 ano foi relatada somente no estudo de Karenovics et al. 2017^[43] apresentando taxa de 91% para os pacientes que participaram dos cuidados usuais e 93% foi a taxa de sobrevivência relatada para os participantes do grupo intervenção. Os outros estudos que realizaram follow-up^[55,56] em 12 e 24 meses, não avaliaram esse desfecho.

4.4 Avaliação da qualidade da evidência e força da recomendação

A graduação da qualidade da evidência e força da recomendação dos desfechos primários encontram-se na tabela 4.

Tabela 4 - Resumo do desfecho primário na tabela GRADE⁵⁹

Eficácia do treinamento intervalado em pacientes com câncer: Revisão sistemática					
Paciente ou população: Pacientes com qualquer tipo de câncer					
Cenário: Ambulatorial					
Intervenção: treinamento intervalado de alta intensidade					
Comparação: cuidados usuais ou exercício contínuo de moderada intensidade					
Desfechos	Risco comparativo ilustrativo* (95% IC)		Efeito relativo (95% IC)	Número de eventos (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)
	Risco assumido (MDP,DPP) [Controle]	Risco correspondente (MDP,DPP) [HIIT]			
Condicionamento físico (VO ₂)	-0,03 (1,96) Range (-0,81, 0,73)	0,18 (1,93) Range (-0,52, 0,89)	2,90 (1,75 a 4,05)	696 (13)	⊕⊕⊕⊖ moderado ¹
Qualidade de Vida	-1,92 (0,53) Range (-2,11, - 1,73)	-5,91 (8,63) Range (-8,75, -3,08)	0,22 (0,02 a 0,42)	392 (6)	⊕⊕⊕⊖ moderado ¹
* O risco correspondente (e seu intervalo de confiança de 95%) baseia-se no risco assumido do grupo controle e no efeito relativo da intervenção (e seu IC de 95%). IC: intervalo de confiança; HIIT: treinamento intervalado de alta intensidade; MDP: média ponderada; DPP: desvio padrão ponderado; Range: variação dos valores encontrados entre mínimo e máximo.					
Notas de qualidade da evidência do GRADE Working Group Qualidade alta: É improvável que pesquisas posteriores mudem nossa confiança na estimativa do efeito. Qualidade moderada: Pesquisas adicionais provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa do efeito e podem alterar a estimativa. Qualidade baixa: É provável que pesquisas adicionais tenham um impacto importante em nossa confiança na estimativa do efeito e possam alterar a estimativa. Qualidade muito baixa: Estamos muito incertos sobre a estimativa.					

Notas de rodapé:

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

Discussão

5. DISCUSSÃO

Esta revisão procurou avaliar a eficácia da modalidade HIIT nos pacientes com câncer, estabelecendo alguns critérios como efetividade, viabilidade e segurança.

O HIIT tem ganhado importância como método de treinamento nos últimos anos, considerada uma modalidade satisfatória quando comparada com outros métodos de treinamento em populações saudáveis e doentes^{60,61} na melhora em diversas variáveis fisiológicas, promovendo principalmente melhorias na aptidão cardiorrespiratória comparado a exercício contínuo de moderada intensidade, em número equivalente de tempo de treinamento⁶².

O exercício de alta intensidade não era comumente prescrito na prática clínica para sobreviventes de câncer⁶³, surgindo o interesse recentemente devido à essas respostas fisiológicas positivas, como o já citado aumento do condicionamento físico¹⁵, que para esta população é um forte preditor de diminuição da mortalidade relacionada ao câncer⁶⁴.

Dez estudos nesta revisão mostraram que programas de exercícios de alta intensidade de pelo menos 3 semanas de duração melhoraram os níveis de condicionamento físico em relação ao VO₂. A meta-análise desses estudos revelou um favorecimento para intervenção HIIT quando comparada com cuidados usuais mas não quando comparado ao exercício contínuo de moderada intensidade, mostrando que o HIIT não é necessário para obter essa melhora. No entanto, o *American College of Sports Medicine* (2014) aponta que o HIIT produz efeitos similares ao treinamento contínuo, porém em menor tempo, devido principalmente ao elevado consumo de oxigênio pós-exercício⁶⁵.

Os sobreviventes de câncer que geralmente não atingem o nível recomendado de atividade física, relatam a falta de tempo como uma razão para não ser fisicamente ativo⁶⁶. Assim, dado que o HIIT apresenta benefícios similares a um programa de exercício contínuo, pode ser uma modalidade útil naqueles que têm pouco tempo, aumentando, portanto, a adesão, além de ser uma modalidade dinâmica o que agrada mais os participantes⁶⁷.

Alguns protocolos desta revisão apresentavam treinamento resistido em conjunto com o HIIT^{39,42,53} e foram considerados pois poderiam esses estudos utilizar o exercício resistido como descanso ativo, compondo assim o programa de

treinamento. Não há consenso na literatura em relação à intensidade, duração e número de intervalos ideais para execução de HIIT, sendo que o ideal é que mais estudos sejam realizados para o estabelecimento dessas questões.

Os efeitos psicológicos benéficos do exercício em si são bem conhecidos^{8,9,10} mas não ficou claro nesta revisão se o HIIT é superior ao MIC na melhora da QV devido à inclusão de apenas dois estudos na meta-análise, por heterogeneidade das ferramentas utilizadas para avaliação e um pequeno número de estudos que avaliaram esse desfecho e relatam seus resultados. Uma meta-análise de intervenções de exercício para o câncer mostrou que o exercício de alta intensidade foi superior na melhoria da qualidade de vida, defendendo a hipótese de dose-resposta, ou seja, quanto maior a intensidade do exercício melhor a qualidade de vida⁶⁸.

A fadiga também foi um sintoma pouco avaliado talvez pela fase em que estes pacientes se encontravam, por ser em sua maioria fase pós tratamento onde a doença está sob controle, não foi um desfecho de interesse a ser avaliado pelos pesquisadores dos ensaios clínicos. Como não foi possível realização de meta-análise com as escalas específicas que avaliaram a fadiga, ficou inconclusivo o benefício do HIIT comparado ao exercício MIC para este sintoma. Não foi possível realização de meta-análise indireta utilizando o score de fadiga do questionário EORTIC, pois o único estudo que comparou o HIIT com o exercício de moderada intensidade apresentou heterogeneidade maior que 75%.

Observamos pelas diferenças das médias da variável peso corporal que os participantes apresentaram redução de peso, mas isso não foi significativo na comparação entre os grupos. A perda de peso para o paciente com câncer em um programa de treinamento deve ser considerada positivamente para aqueles pacientes com sobrepeso, normalmente em fase pós tratamento, pois a gordura corporal está associada a resultados negativos na saúde aumentando o risco de mortalidade nesses pacientes^{69,70}. Já nos casos onde o paciente com câncer apresente perda de peso excessiva devido aos efeitos secundários do tratamento, a modalidade HIIT pode não ser a melhor opção de escolha na prescrição de exercício, ou deve ser considerado com cautela, desde que haja uma supervisão rígida quanto a perda de peso, porém mais estudos são necessários para comprovar essas questões.

O HIIT não mostrou diferença para mudanças na massa magra comparado com o exercício contínuo, porém no estudo de Edvardsen et al. 2015³⁹ essa alteração foi notória provavelmente pelo exercício resistido compor o protocolo de treinamento, o que ajuda no ganho de massa magra. Já para a massa gorda, o HIIT mostrou ser favorável em comparação ao MIC, exatamente devido a fisiologia do exercício que mantém o nível de gasto energético alto mesmo horas após o treinamento, sendo efetivo na queima de gordura⁶⁵.

Acreditamos que a taxa de adesão elevada e a boa tolerabilidade ao programa HIIT foi devido ao perfil da população estudada, sendo em sua maioria pacientes que já tinham passado pelo tratamento de câncer (fase pós tratamento), ou seja não estavam em uma fase “crítica” do tratamento que poderia dificultar a execução do protocolo, já que essa modalidade exige uma certa prática física¹⁵. Isso corrobora com os dados apresentados no estudo de Schluter et al. 2019, onde dois protocolos HIIT foram testados como sessões únicas de treinamento e foram viáveis (95%) para a grande maioria dos sobreviventes de câncer de mama e próstata com pelo menos seis e 12 semanas após o término do tratamento⁷¹.

A taxa de sobrevida foi um desfecho avaliado somente no estudo de Karenovics et al. 2017⁴³ que não mostrou diferença entre os grupos. Como somente este estudo avaliou a sobrevida, não foi possível tirar conclusões claras sobre a vantagem do HIIT em relação aos cuidados usuais e a outras formas de exercício (MIC), sendo necessários mais estudos que comparem a prática regular dessa modalidade na sobrevida.

Houve poucos eventos adversos relatados, interpretando essa modalidade como segura para esses pacientes, no entanto devido a heterogeneidade dos protocolos, isso ainda deve ser interpretado com cautela. Deve-se observar número de sessões ideais por semana, bem como o tempo de treinamento para que os efeitos benéficos permaneçam não havendo treinamento em excesso. É ideal que haja uma triagem adequada por um clínico antes de participar nessa modalidade até que mais pesquisas conclusivas sejam publicadas.

Quanto a avaliação da qualidade dos estudos individuais, destacamos que houve baixo risco de viés para a maioria dos estudos incluídos, revelando alta qualidade metodológica. Já para qualidade da evidência e força de recomendação para os desfechos primários desta revisão, encontramos grau moderado devido ao rebaixamento de 1 nível pela imprecisão dos dados, relacionados aos altos valores

do intervalo de confiança. Isso ocorreu pois alguns cálculos foram necessários pela falta de padronização dos dados apresentados por alguns estudos (médias geométricas, medianas), além da ausência de valores como diferença entre as médias.

Além da dificuldade encontrada com a apresentação dos dados de maneiras distintas, outras limitações deste estudo foram: o número total de estudos incluídos variaram em diagnósticos de câncer e estágios de tratamento não sendo possível analisá-los separadamente, o que limitou tirar conclusões definitivas para todos os tipos de câncer; os protocolos HIIT diferiram consideravelmente na modalidade, frequência, intensidade e duração.

Aplicações para pesquisas: para estudos futuros sugerimos a descrição detalhada dos protocolos realizados além da padronização na apresentação dos dados para otimizar a realização de novas revisões sistemáticas.

Aplicações para prática: Para os sobreviventes de câncer (mama, ovário, colorretal, pulmão, próstata) a modalidade HIIT pode ser uma opção de escolha para melhora do condicionamento físico, qualidade de vida, diminuição da fadiga e redução de gordura corporal, sendo superior às outras modalidades de treinamento pelo tempo de execução e na redução de gordura corporal, podendo ser uma opção de escolha para os sobreviventes de câncer com sobrepeso.

Conclusão

6. CONCLUSÃO

O HIIT é uma modalidade de exercício que mostrou ser efetiva quando indicado aos pacientes com câncer devido melhora do condicionamento físico e da qualidade de vida comparado aos cuidados usuais. Além disso, a intervenção mostrou ser viável pela boa taxa de adesão, melhora da fadiga, redução da gordura corporal e segura pelos baixos efeitos adversos. A qualidade da evidência é moderada, portanto pesquisas adicionais provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa do efeito e podem alterar a estimativa.

Referências

7. REFERÊNCIAS

- 1 - Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394–424.
- 2 - American Cancer Society. Cancer Treatment and Survivorship Facts & Figures 2014-2015. Atlanta: American Cancer Society, 2014.
- 3 - Nacional Cancer Institute – NIH [Internet]. Disponível em: www.cancer.gov.
- 4 - 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.
- 5 - Shapiro LC. Cancer Survivorship. *N Engl J Med*. 2018;379:2438-50.
- 6 - Pachman DR, Barton DL, Swetz KM, Loprinzi CL. Troublesome symptoms in cancer survivors: fatigue, insomnia, neuropathy, and pain. *J Clin Oncol*. 2012;30:3687-96.
- 7 - Bower JE, Lamkin DM. Inflammation and cancer-related fatigue: mechanisms, contributing factors, and treatment implications. *Brain Behav Immun*. 2013; 30:S48-57.
- 8 - Fong DYT, Ho JWC, Hui BPH, Lee AM, Macfarlane DJ, Leung SSK, et al. Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012;344:e70.
- 9 - Speck RM, Courneya KS, Masse LC, Duval S, Schmitz KH. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv*. 2010;4:87–100.
- 10 - Spence RR, Heesch KC, Brown WJ. Exercise and cancer rehabilitation: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2010;36:185–94.

- 11 - Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS, Pescatello SM, Ferrer RA, Johnson BT. Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20:123-33.
- 12 - Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvão DA, Pinto BM, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42:1409–26.
- 13 - Hayes SC, Spence RR, Galvao DA, Newton RU. Australian Association for Exercise and Sport Science position stand: Optimising cancer outcomes through exercise. *JSci Med Sport.* 2009;12:428–34.
- 14 - Gardner JR, Livingston PM, Fraser SF. Effects of exercise on treatment-related adverse effects for patients with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2014;32:335–46.
- 15 - McArdle WD, Katch IF, Katch LV. Treinamento para potência anaeróbica e aeróbica. In: *Fisiologia do Exercício: nutrição, energia e desempenho humano*. 7ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan; 2015.p.490.
- 16 - Jones LW, Watson D, Herndon JE, Eves ND, Haithcock BE, Loewen G, et al. Peak oxygen consumption and long-term all-cause mortality in non-small cell lung cancer. *Cancer.* 2010;116:4825–32.
- 17 - Astorino TA, Allen RP, Roberson DW, Jurancich M. Effect of high-intensity interval training on cardiovascular function, $\dot{V}O_2$ max, and muscular force. *J Strength Cond Res.* 2012; 26:138–45.
- 18 - Kravitz L, Ph.D. American College of Sports Medicine – ACMS information on High-Intensity Interval Training, 2014.
- 19 - Sousa LGO, Abad CCC, Franchini E. Respostas fisiológicas ao exercício intermitente de alta intensidade. In: *Fisiologia do Exercício Intermitente de Alta Intensidade*. 1ed. São Paulo: Phorte Editora; 2014.p.14-34.

- 20 - Del Vecchio FB, Galliano LM, Picanço LM, Ribeiro SY. Treinamento intervalado de alta intensidade: Definição de termos e variáveis manipuláveis. In: Exercício Intermitente: Estado da Arte e Aplicações Práticas. 1ed. Manaus: OMP Editora; 2014.p.12-4.
- 21 - Heydari M, Freund J, Boutcher SH. Effect of High-Intensity Intermittent Exercise on Body Composition of Overweight Young Males.J Obes.2012;2012:480467.
- 22 - Costigan SA et al. High-intensity interval training for improving health-related fitness in adolescents: a systematic review and meta-analysis. British Journal of Sports Medicine. 2015;49:(19)1253-61.
- 23 - Higgins JPT, Grenn S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [Internet]. Oxford: The Cochrane Collaboration; 2011 Disponível em: www.cochrane-handbook.org.
- 24 - PRISMA: Mother D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. BMJ 2009;339:b2535.
- 25 - Histórico do treinamento intervalado- Definições. Guimarães AOB. In: Exercícios intervalados (HIIT e SIT) Histórico e fisiologia do exercício molecular.Natal 2015.
- 26 - Mourad Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz, and Ahmed Elmagarmid. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. Systematic Reviews. 2016;5:210
- 27 - Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
- 28 - The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials BMJ 2011;343:d5928.
- 29 - Cress MMS, Porcari J, Foster C. Interval Training. ACSM's Health & Fitness Journal. 2015;19:(6)3-6.

- 30 - Pereira EF, Teixeira SC, Santos A. Qualidade de vida: abordagens, conceitos e avaliação. *Rev. bras. Educ. Fís. Esporte*. 2012;26:(2)241-50.
- 31 - Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short health survey (SF-36) I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992; 30(6):473-483.
- 32 - Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC. The european organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: a quality- of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Natl Cancer Inst*. 1993;85:365–76.
- 33 - RAND 36 : Hays RD, Sherbourne CD, Mazel RM. The RAND 36-item health survey 1.0. *Health Econ*. 1993;2:217–27.
- 34 - Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage*. 1997;13(2):63-74.
- 35 - Smets EMA, Garssen B, Cull A, Haesl JCJM. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI); Psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J. Psychosom. Res*. 1995;39:315-25.
- 36 - Piper BF, Dibble SL, Dodd MJ, Weiss MC, Slaughter RE, Paul SM. The revised Piper Fatigue Scale: psychometric evaluation in women with breast cancer. *Oncology nursing forum*. 1998;25(4):677–684.
- 37 - Higgins JPT, Deeks JJ, Altman DG (editors). Chapter 16: Special topics in statistics. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: www.cochrane-handbook.org.
- 38 - Hwang CL, Yu CJ, Shih JY, Yang PC, Wu YT. Effects of exercise training on exercise capacity in patients with non-small cell lung cancer receiving targeted therapy. *Support Care Cancer*. 2012;20:(3)169–77.

- 39 - Edvardsen E, Skjønsberg H, Nordsletten L, Borchsenius F, Anderssen SA. High-intensity training following lung cancer surgery: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2015;70:244–250.
- 40 - West MA, Loughney L, Lythgoe D, Barben CP, Sripadam R, Kemp GJ, et al. Effect of prehabilitation on objectively measured physical fitness after neoadjuvant treatment in preoperative rectal cancer patients: a blinded interventional pilot study. *Br J Anaesth*. 2015;114:244–51.
- 41 - Brunet J, Burke S, Grocott MPW, West MA, Jack S. The effects of exercise on pain, fatigue, insomnia, and health perceptions in patients with operable advanced stage rectal cancer prior to surgery: a pilot trial. *BMC Cancer*. 2017;17:153.
- 42 - Licker M, Karenovics W, Diaper J, Frésard I, Triponez F, Ellenberger C, et al. Short-term preoperative high-intensity interval training in patients awaiting lung cancer surgery: a randomized controlled trial. *J Thorac Oncol*. 2016:1–30
- 43 - Karenovics W, Licker M, Ellenberger C, Christodoulou M, Diaper J, Bhatia C, et al. Short-term preoperative exercise therapy does not improve long-term outcome after lung cancer surgery: a randomized controlled study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;52:47–54.
- 44 - Schmitt J, Lindner N, Reuss Borst M, Holmberg HC, Sperlich B. A 3-week multimodal intervention involving high-intensity interval training in female cancer survivors: a randomized controlled trial. *Physiol Rep*. 2016;4:(12)693–8.
- 45 - Toohey K, Pumpa KL, Arnolda L, Cooke J, Yip D, Craft PS, et al. A pilot study examining the effects of low-volume high-intensity interval training and continuous low to moderate intensity training on quality of life, functional capacity and cardiovascular risk factors in cancer survivors. *PeerJ*. 2016;4:(2)613–20.
- 46 - Devin JL, Sax AT, Hughes GI, Jenkins DG, Aitken JF, Chambers SK, et al. The influence of high-intensity compared with moderate- intensity exercise training on cardiorespiratory fitness and body composition in colorectal cancer survivors: a randomised controlled trial. *J Cancer Surviv*. 2016;10:467–79.

- 47 - Dolan LB, Campbell K, Gelmon K, Neil-Sztramko S, Holmes D, McKenzie DC. Interval versus continuous aerobic exercise training in breast cancer survivors—a pilot RCT. *Support Care Cancer*. 2016;24:119–27.
- 48 - Adams SC, DeLorey DS, Davenport MH, Stickland MK, Fairey AS, North S, et al. Effects of high-intensity aerobic interval training on cardiovascular disease risk in testicular cancer survivors: a phase 2 randomized controlled trial. *Cancer*. 2017;123:4057–65.
- 49 - Adams SC, DeLorey DS, Davenport MH, Fairey AS, North S, Courneya KS. Effects of high-intensity interval training on fatigue and quality of life in testicular cancer survivors. *Br J Cancer*. 2018;1–9.
- 50 - Devin JL, Jenkins DG, Sax AT, Hughes GI, Aitken JF, Chambers SK, et al. Cardiorespiratory fitness and body composition responses to different intensities and frequencies of exercise training in colorectal cancer survivors. *Clin Colorectal Cancer*. 2018:1–26.
- 51 - Toohey K, Pumpa K, McKune A, Cooke J, DuBose KD, Yip D, Craft P, Semple S. Does low volume high-intensity interval training elicit superior benefits to continuous low to moderate-intensity training in cancer survivors? *World J Clin Oncol*. 2018;9(1): 1-12.
- 52 - Lee K, Kang I, Mack WJ, Mortimer J, Sattler F, Salem G, Conwright CMD. Feasibility of high intensity interval training in patients with breast Cancer undergoing anthracycline chemotherapy: a randomized pilot trial. *BMC Cancer*. 2019;19:653.
- 53 - Mijwel S, Backman M, Bolam KA, Jervaeus A, Sundberg CJ, Margolin S, et al. Adding high-intensity interval training to conventional training modalities: optimizing health-related outcomes during chemotherapy for breast cancer: the OptiTrain randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;168:79–93.
- 54 - Mijwel S, Backman M, Bolam KA, Jervaeus A, Olofsson E, Norrbom J, Bergh J, Sundberg CJ, et al. Highly favorable physiological responses to concurrent resistance and high-intensity interval training during chemotherapy: the OptiTrain breast cancer trial *Breast Cancer Research and Treatment*. 2018; 169:93–103.

- 55 - Mijwel S, Jervaeuls A, Bolam KA, Norrbom J, Bergh J, Rundqvist H, Wengström Y . High-intensity exercise during chemotherapy induces beneficial effects 12 months into breast cancer survivorship *Journal of Cancer Survivorship*. 2019;13:244–56.
- 56 - Bolam KA, Mijwel S, Rundqvist H, Wengström Y. Two-year follow-up of the OptiTrain randomised controlled exercise trial. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2019;175:637–48.
- 57 - Nortey JM, Pumpa KL, Quinlan C, Ikin A, Toohey K, Smee DJ, Rattray B. Cognition in breast cancer survivors: A pilot study of interval and continuous exercise. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2019; 22:580-85.
- 58 - Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:4919.
- 59 - Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. GRADE working group. What is 'quality of evidence' and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008;336:995-8.
- 60 - Guiraud T, Nigam A, Gremeaux V, Meyer P, Juneau M, Bosquet L. High-intensity interval training in cardiac rehabilitation. *Sports Med*. 2012;42(7):587–605.
- 61 - Gibala MJ, Little JP, Macdonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *J Physiol*. 2012;590(5):1077–84.
- 62 - Milanovic Z, Sporix G, Weston M. Effectiveness of high-intensity interval training (HIT) and continuous endurance training for VO2max improvements: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Sports Med*. 2015;45:1469–81.
- 63 - Battaglini CL, Mills RC, Phillips BL, Lee JT, Story CE, Nascimento MG, Hackney AC. Twenty-five years of research on the effects of exercise training in breast cancer survivors: a systematic review of the literature. *World J Clin Oncology*. 2014;5(2):177.

- 64 - Schmid D, Leitzmann M. Cardiorespiratory fitness as predictor of cancer mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2014; 26: 250.
- 65 - Pescatello LS, Arena R, Riebe D, Kluwer PDT, Wilkins LW. ACSM's Guidelines for exercise testing and prescription. In: American College of Sports Medicine 2014.9ed.Baltimore.
- 66 - Eng L, Pringle D, Su J, et al. Patterns, perceptions, and perceived barriers to physical activity in adult cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2018;26(11):3755–63.
- 67 - Rhodes RE, Kates A. Can the affective response to exercise predict future motives and physical activity behavior? A systematic review of published evidence. *Ann Behav Med*. 2015;49(5):715–31.
- 68 - Ferrer RA, Huedo-Medina TB, Johnson BT, Ryan S, Pescatello LS. Exercise interventions for cancer survivors: a meta-analysis of quality of life outcomes. *Ann Behav Med*. 2010;41:32–47.
- 69 - Britton KA, Massaro JM, Murabito JM, Kreger BE, Hoffmann U, Fox CS. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:921–5.
- 70 - Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan AG, Stevens GA, Ezzati M, Dikshit R. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2015;16(1):36–46.
- 71 - Schlüter K, Schneider J, Sprave T, Wiskemann J, Rosenberger F. Feasibility of Two High-Intensity Interval Training Protocols in Cancer Survivors. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(12):2443-50.

Apêndice

8. APÊNDICE

Apêndice A - 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

Apêndice B - Formulário para coleta de dados dos estudos incluídos

INFORMAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Estudo/ Local: _____ Data: ____ / ____ / ____

Título resumido:

Títulos do RevMan	Informação a ser coletada
Método	Pergunta da pesquisa: Processo da geração da sequência de tratamento: Processo de sigilo da alocação: Duração do período de seguimento pós-intervenção: Avaliação cega dos desfechos clínicos primários e secundários: Avaliação basal dos desfechos clínicos: Medida dos desfechos clínicos primários e secundários:
Participantes	Critérios de inclusão: Critérios de exclusão:
Intervenções	<u>Grupo Intervenção</u> Número de intervenções/vezes na semana: Duração da intervenção (meses/semanas): Outras co-intervenções: Tempo de seguimento (avaliação): <u>Grupo Controle</u> Número de intervenções/vezes na semana: Duração da intervenção (meses/semanas): Outras co-intervenções: Tempo de seguimento (avaliação):
Desfechos	Quais são : Lista de todos os desfechos estudados:
Notas	Conflito de interesses dos autores:

Anexos

9. ANEXOS

Anexo 1 – Parecer comitê Ética



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



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

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

Botucatu, 16 de março de 2017

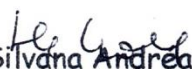
OF. 018/2017-CEP

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 intervalado de alta intensidade em pacientes com câncer", a ser conduzido por **Vanessa Langelli Antunes**, orientada por Vossa Senhoria, não necessitará de análise ética, haja vista tratar-se de estudo envolvendo Revisão Sistemática da Literatura.

Atenciosamente,

Profª Drª  Silvana Andrea Molina Lima
Coordenadora do CEP.

Anexo 2 – Registro Protocolo PROSPERO

PROSPERO International prospective register of systematic reviews



High-intensity interval training efficacy in cancer patients
Vanessa Langelli Antunes, Daniele Cataneo, Karine Arruda

Citation

Vanessa Langelli Antunes, Daniele Cataneo, Karine Arruda. High-intensity interval training efficacy in cancer patients. PROSPERO 2019 CRD42019126922 Available from: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42019126922

Review question

Is high-intensity interval training effective, viable, and safe for cancer patients?

Searches

We will use the following databases: LILACS, PubMed, EMBASE, COCHRANE, Clinical Trials and Web of Science. The search strategy will include participants and terms related to the intervention. The terms will be combined and adapted according to the selected database. There will be no restrictions on the language or period of publication.

Types of study to be included

Randomized, quasi-randomized clinical trials and controlled trials will be included. Series or case reports and retrospective studies will be excluded.

Condition or domain being studied

High intensity interval training has been shown to be a beneficial exercise modality with regard to the improvement of physical fitness. For cancer patients, increased fitness is an important factor because it is related to increased survival. There are still doubts as to the safety and viability of this modality in this type of patient

Participants/population

The study participants are male and female patients older than 18 years, with any solid tumor diagnosed cancer. Excluded: children; participants with benign tumor or haematological tumor or skin tumor; participants with metastasis; participants who underwent transplantation.

Intervention(s), exposure(s)

This systematic review will be directed to the search for studies on high-intensity interval training in cancer patients at any stage of treatment. To identify the intensity of the training described in the study, we will consider some variables that express the exercise intensity: % of VO₂máx, heart rate of exercise or % of HRmáx, rest metabolic rate, perceived exertion rate, energy spent per unit of time (kCal), lactate threshold.

Comparator(s)/control

Participants who perform other interventions that do not include high intensity physical exercise or no intervention.

Context

This review intends to evaluate the high intensity interval exercise in the different types of cancer in its different phases and types of treatment. All adult patients with cancer regardless of type and stage of treatment will be considered, being divided into groups according to their homogeneity.

Thus it will be possible to establish homogeneous subgroups for a more complete analysis of how the intervention of interest behaves in each subgroup. In addition, we intend to compare the interval exercise with any other exercise modality, thus increasing its level of evidence

Main outcome(s)

Physical fitness and quality of life

Timing and effect measures

PROSPERO

International prospective register of systematic reviews



Outcomes will be assessed before and after intervention of interest through appropriate scales and tests. For the dichotomous data the relative risk will be calculated and for the continuous data the difference of the weighted averages

Additional outcome(s)

Fatigue, adherence to treatment, adverse effects, survival and mortality.

Timing and effect measures

Outcomes will be assessed before and after intervention of interest through appropriate scales and tests. For the dichotomous data the relative risk will be calculated and for the continuous data the difference of the weighted averages

Data extraction (selection and coding)

The selection of the studies will be performed independently by two reviewers, through titles and abstracts following the research question and type of study. The full text of the selected studies will be retrieved and evaluated according to the criteria for inclusion: type of study, type of participants, type of interventions and generation of secrecy of randomization. The differences will be resolved by consensus or, if necessary, a third reviewer will be consulted.

The extracted data will be: General information of the study (surname of the author, country, year of publication); Method (study design, study site, research question, allocation process, outcomes studied, blind evaluation of primary and secondary outcomes, measure of the primary and secondary outcomes); Participants (age, gender, type and stage of the tumor, stage and type of treatment); Intervention and Control (exercise modality, exercise intensity, duration of each session, frequency, program duration, follow-intervention and adverse effects).

Risk of bias (quality) assessment

In this study, the selected works with the criteria established by the PICO index are: Population (adult patients with malignant solid tumors); Intervention (high intensity interval physical exercise); Control (other interventions other than high intensity physical exercise or no intervention); Outcome (physical fitness and quality of life). The quality assessment process can and should be complemented by the use of lists and quality scales, where it will be verified: randomization, confidential allocation, blinding of the investigator, blinding of the participants, blinding of the outcome assessor, intention-to-treat analysis.

Strategy for data synthesis

We will provide a qualitative narrative summary of the results of included studies, structured around the type of intervention, characteristics of the target population, type of outcome and content of the intervention. For the dichotomous data the relative risk will be calculated and for the continuous data the difference of the weighted averages will be calculated. In the absence of studies that make the meta-analysis feasible, we will carry out a proportional series analysis of cases with the purpose of answering the initial question.

Analysis of subgroups or subsets

Depending on the availability of the information, we intend to perform subgroup analyzes for the different types of cancer as well as the stage and type of treatment in which they are found.

Contact details for further information

Vanessa Langelli Antunes
vanessa_langelli@hotmail.com

Organisational affiliation of the review

Faculdade de Medicina de Botucatu - FMB/UNESP
www.fmb.unesp.br

Review team members and their organisational affiliations

Mrs Vanessa Langelli Antunes. Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB/UNESP). Botucatu, São Paulo, Brazil.

Dr Daniele Cataneo. Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB/UNESP). Botucatu, São Paulo, Brazil.

Dr Karine Arruda. Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB/UNESP). Botucatu, São Paulo, Brazil.

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



Type and method of review

Intervention, Narrative synthesis, Systematic review

Anticipated or actual start date

01 March 2018

Anticipated completion date

01 March 2020

Funding sources/sponsors

None

Conflicts of interest

Language

English

Country

Brazil

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Exercise Therapy; High-Intensity Interval Training; Humans; Neoplasms

Date of registration in PROSPERO

05 April 2019

Date of publication of this version

05 April 2019

Details of any existing review of the same topic by the same authors

Stage of review at time of this submission

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	Yes	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Versions

05 April 2019

PROSPERO

This information has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. The registrant confirms that the information supplied for this submission