

UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO
TESE DE DOUTORADO

KARINA PRADO FONTES

**EFEITOS NO CONSUMO DE OXIGÊNIO E QUALIDADE DE VIDA DO
TREINAMENTO INTERVALADO DE ALTA INTENSIDADE EM MULHERES
DURANTE E APÓS TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO DO CÂNCER DE
MAMA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

São Paulo, SP

2020

KARINA PRADO FONTES

**EFEITOS NO CONSUMO DE OXIGÊNIO E QUALIDADE DE VIDA DO
TREINAMENTO INTERVALADO DE ALTA INTENSIDADE EM MULHERES
DURANTE E APÓS TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO DO CÂNCER DE
MAMA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

*Tese apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Ciências da Reabilitação da
Universidade Nove de Julho, como requisito
para obtenção do grau de Doutor em
Ciências da Reabilitação.*

Orientação: Prof^a Dr^a Luciana Maria Malosá Sampaio

São Paulo, SP

2020

Fontes, Karina Prado.

Efeitos no consumo de oxigênio e qualidade de vida do treinamento intervalado de alta intensidade em mulheres durante e após tratamento quimioterápico do câncer de mama: revisão sistemática e metanálise. / Karina Prado Fontes. 2020. 45 f.

Tese (Doutorado) - Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2020.

Orientador (a): Prof^a. Dr^a. Luciana Maria Malosá Sampaio

1. Câncer de mama. 2. Capacidade funcional. 3. Quimioterapia. 4. Qualidade de vida.

I. Sampaio, Luciana Maria Malosá. II. Título.

CDU 615.8

São Paulo, 08 de dezembro de 2020.

TERMO DE APROVAÇÃO

Aluno (a): KARINA PRADO FONTES

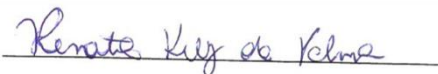
Título da Tese: “Efeitos no Consumo de Oxigênio e Qualidade de Vida dos Treinamentos Intervalados de Alta Intensidade em Mulheres Durante e após Tratamento Quimioterápico do Câncer de Mama: Revisão Sistemática e Metanálise”

Presidente: PROFA. DRA. LUCIANA MARIA MALOSÁ SAMPAIO JORGE



Membro: PROF. DR. IVAN PERES COSTA 

Membro: PROFA. DRA. RENATA KELLY DA PALMA



DEDICATÓRIA

A Deus por ter me guiado nesse caminho.

Aos meus pais, Edson e Lourdes por me incentivarem a buscar meus objetivos e apoiarem incondicionalmente minhas escolhas.

Á todos que me incentivaram e apoiaram nessa jornada, Milena, Lucas e Sheron pelo carinho, amor e amizade.

AGRADECIMENTO

À Professora Doutora Luciana Maria Malosá Sampaio, professora orientadora do Programa de Pós Graduação Ciências da Reabilitação da Universidade Nove de Julho, competente, dedicada e um exemplo de Mestre. A sua orientação foi um grande aprendizado na concretização deste trabalho.

À banca examinadora da qualificação, Professor Doutor Ivan Peres Costa e Professora Doutora Renata Kelly Palmas trazendo de forma enriquecedora sugestões para a melhoria e crescimento do trabalho.

À universidade de Nove de Julho e ao Reitor Eduardo Storopoli, com toda estrutura de ensino e bolsa de fomento, fundamental na realização desse trabalho.

Ao Diretor do programa de Pós graduação em Ciências da Reabilitação, Prof. Dr. João Carlos Ferrari Corrêa.

Às secretárias do programa de Pós graduação em Ciências da Reabilitação, Luana, Camila e Juliana.

RESUMO

Introdução: A sobrevivência das pacientes com câncer de mama tem aumentado, gerando uma maior preocupação com o bem-estar global do indivíduo. Os tratamentos quimioterápicos podem causar limitações cardiorrespiratórias, dificultando as atividades diárias dessas pacientes. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática e meta-análise de publicações de ensaios clínicos randomizados em mulheres durante e após o tratamento quimioterápico do câncer de mama que investiga o efeito geral na qualidade de vida e alterações na aptidão física resultantes de treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT). **Métodos:** As pesquisas foram realizadas nas bases de dados PubMed, Cochrane e *Scopus*. Os critérios de inclusão para esta revisão sistemática incluíram participantes com idade igual ou superior a 18 anos que foram diagnosticados com câncer de mama durante e após tratamento quimioterápico, sedentarismo nos últimos seis meses e que participaram de um treinamento supervisionado (HIIT) por pelo menos 6 semanas. A estratégia de busca do PICO foi adotada: P (paciente) = câncer de mama tratadas com quimioterapia; I (intervenção) = treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT); C (controle) = cuidados convencionais ou outra modalidade de treino; O (desfecho) = VO_2 pico (pico de consumo de oxigênio) e qualidade de vida; T (tipo do estudo) = ensaios clínicos randomizados. **Resultados:** Um total de 8 estudos com 414 participantes foram incluídos. No VO_2 pico foi estatisticamente significativo ($p < 0,00001$) com diferença de média subtotal e IC de 95% favorecendo HIIT em comparação como controle e na qualidade de vida pelo EORTC observamos uma significância, porém não nos mostra uma relevância clínica, já que o diamante toca na linha zero. **Conclusão:** Esta revisão sistemática e metanálise mostrou que HIIT induz efeitos positivos no consumo de oxigênio e na qualidade de vida, porém estudos são necessários para pacientes com câncer de mama em todas as fases da terapia e cuidados posteriores.

Palavras-chaves: Câncer de mama, capacidade funcional, quimioterapia, qualidade de vida

ABSTRACT

Introduction: The survival of breast cancer patients has increased, generating a greater concern for the individual's global well-being. Chemotherapy treatments can cause cardiorespiratory limitations, hampering the daily activities of these patients. **Objective:** The aim of this study was to conduct a systematic review and meta-analysis of publications of randomized controlled trials in women during and after chemotherapy treatment for breast cancer that investigates the general effect on quality of life and changes in physical fitness resulting from training high intensity interval (HIIT). **Methods:** The searches were carried out in the PubMed, Cochrane and Scopus databases. Inclusion criteria for this systematic review included participants aged 18 years or older who were diagnosed with breast cancer during and after chemotherapy, physical inactivity in the last six months and who participated in supervised training (HIIT) for at least 6 weeks. The PICO search strategy was adopted: P (patient) = breast cancer treated with chemotherapy; I (intervention) = high intensity interval training (HIIT); C (control) = conventional care or other training modality; O (outcome) = peak VO₂ (peak oxygen consumption) and quality of life; T (type of study) = randomized clinical trials. **Results:** A total of 8 studies with 414 participants were included. Peak VO₂ was statistically significant ($p < 0.00001$) with a difference in subtotal mean and 95% CI favoring HIIT compared to control and quality of life by EORTC, we observed a significance, but it does not show clinical relevance, since the diamond touches the zero line. **Conclusion:** This systematic review and meta-analysis showed that HIIT induces positive effects on oxygen consumption and quality of life, however studies are needed for patients with breast cancer in all phases of therapy and aftercare.

Keywords: Breast cancer, functional capacity, chemotherapy, quality of life

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção de publicações para Revisão Sistemática

Figura 2: Representa os riscos de Viés dos estudos

Figura 3: Representa os efeitos do treinamento físico no Consumo de Oxigênio

Figura 4: Qualidade de vida pelo EORTC

LISTAS DE TABELAS

Table 1. Características dos Estudos- clínica, demográfica e intervenção.

LISTA DE SIGLAS

IARC: *International Agency for Research on Cancer*

ACS: *American Cancer Society (ACS)*

ACSM: *American College of Sports Medicine*

PAGA: *Physical Activity Guidelines for Americans*

HIIT: *Treinamento Intervalado de Alta Intensidade*

PRISMA: *Preferenciais de Relatórios de Revisões Sistemáticas e Metanálises*

PEDro: *Physiotherapy Evidence Database*

PROSPERO: *International Prospective Register of Systematic Reviews*

PICOT: *Population, intervention, comparison, outcome*

CENTRAL: *Cochrane Central Register of Controlled Trials*

SUMÁRIO

RESUMO	5
1. INTRODUÇÃO	10
1.1 JUSTIFICATIVA	17
2. OBJETIVOS	18
2.1 Objetivo geral	18
2.2. Objetivos específicos	18
3. METODOLOGIA	19
3.1 Desenho e critérios de seleção	19
3.2 Estratégia de busca	20
3.3 Extração dos dados	21
3.4 Avaliação do risco de viés	22
3.5 Análise dos dados	23
4. RESULTADOS	24
5. DISCUSSÃO	34
6. CONCLUSÃO	37
7. REFERÊNCIAS	38
8. ANEXOS	42
8.1 ANEXO 1 - Quadro Checklist PRISMA	42

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama em mulheres é o mais incidente no mundo, de acordo com o *International Agency for Research on Cancer* (IARC) a taxa de novos casos em 2020 é 21794 57 mulheres, sendo 11,6% em relação a todos os outros sítios primários¹. Para o Brasil, no biênio 2020-2022, são esperados 66.280 casos novos de câncer de mama. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, esse tipo de câncer é o mais frequente nas mulheres das regiões Sudeste, Sul, Centro-oeste e Nordeste do Brasil ².

As cirurgias realizadas no câncer de mama são as mastectomias e as conservadoras. Os tratamentos adjuvantes são a quimioterapia, radioterapia, imunoterapia e hormonoterapia que podem levar a alterações funcionais e citotoxicidade. A manipulação cirúrgica da mama e da axila pode levar a restrição da mobilidade, dor, rigidez, linfedema, diminuição da sensibilidade, da força e amplitude de movimentos e diminuição da tolerância à atividade física^{3,4}.

As terapias adjuvantes eficazes têm o potencial de reduzir substancialmente a recorrência e a mortalidade, mas apresentam efeitos colaterais significativos e consequências na qualidade de vida. O sintoma mais comumente relatado durante e após o tratamento do câncer de mama é a fadiga relacionada ao câncer, um sofrimento multifatorial que, junto com a dor induzida pelo tratamento, contribui para a disfunção fisiológica. A acentuada deterioração da capacidade física do indivíduo após um diagnóstico de câncer é devido aos efeitos diretos da quimioterapia na função física, bem como reduções gerais dos níveis de atividade e está associada à diminuição dos

níveis de hemoglobina (Hb), redução da aptidão cardiorrespiratória e declínios na força muscular⁵.

O desenvolvimento de novas terapias em oncologia nas últimas décadas é um sucesso impressionante e mudou fundamentalmente o prognóstico de pacientes com câncer. O Diagnóstico precoce e um arsenal crescente de terapias modernas permitem alcançar maior taxa de sobrevida livre do câncer. Como resultado, uma melhora significativa nas taxas de sobrevida, desta forma, a ciência se depara com um número maior de pacientes que têm histórico de tratamento oncológico e estão em risco de complicações, inclusive relacionada a doenças cardiovasculares. Se expresso em números, pode-se observar um aumento nas taxas de sobrevida segundo a *American Cancer Society* (ACS) de 5 a 10 anos é de 90 a 83% em sobreviventes do câncer mamário⁶.

Mulheres sobreviventes do câncer de mama frequentemente apresentam múltiplas comorbidades tais como diabetes, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença cardíaca, sarcopenia, artrite, hipertensão entre outras. O tratamento antineoplásico para o câncer de mama quando associado a doenças crônicas predispõe as mulheres evoluírem com cardiotoxicidade aumentando o risco para desenvolverem doenças cardiovasculares (DCV) podendo levar ao declínio da qualidade de vida. Nos pacientes com câncer, a fisiopatologia da disfunção cardiovascular poder ser muito distinta da DCV em indivíduos que não foram submetidos ao tratamento oncológico. Tal situação, é decorrente dos efeitos adversos que a terapia antineoplásica exerce sobre o sistema cardiovascular ^{7,8}.

Nos últimos anos, a oncologia clínica se dedicou de forma exponencial na pesquisa da aplicação de exercícios físicos para pacientes com câncer ou sobreviventes mostrando resultados positivos no peso, melhores níveis de aptidão física, composição corporal, qualidade do sono, menor ansiedade e depressão oferecendo uma melhor qualidade de vida ^{9,10}. O exercício físico pode ter potencial para atingir diretamente a incidência e progressão tumoral. Evidências epidemiológicas documentaram que a atividade física de lazer reduz o risco de 17 dos 26 tipos de câncer⁸ e estudos demonstraram que o treinamento físico reduz o risco da recorrência dos cânceres de mama, cólon e próstata^{11,12}.

Segundo *American Heart Association* e *American Cancer Society*, o exercício físico é uma das estratégias adotadas para prevenir e reduzir os efeitos da terapia antineoplásica, promovendo efeitos na reserva cardiovascular, hipertensão, hipercolesterolemia, obesidade e atenuações globais na mortalidade em indivíduos sem neoplasia^{9,7}.

Há evidência epidemiológica sobre a associação entre atividade física e sobrevivência após o câncer emergindo com resultados preliminares que apoiam reduções de risco relativo de 40-50% para mortalidade para câncer de mama, cólon e próstata com níveis altos versus baixos de atividade física¹³.

Em relação ao treinamento físico no paciente com câncer de mama durante e após o tratamento quimioterápico e radioterápico, segundo a *American Cancer Society* e *American College of Sports Medicine* (ACSM), evidenciou segurança e melhora da capacidade aeróbica, força e flexibilidade muscular, ansiedade, massa corporal, fadiga e qualidade de vida. A ACSM

evidenciou segurança e eficácia nos sobreviventes e pacientes com câncer de mama com e sem risco de desenvolver linfedema¹³.

Importante descrever a definição dos termos atividade física e exercício físico pois são usados com frequência como idênticos, mas eles não são sinônimos. Segundo a *American College of Sports Medicine*, a atividade física é definida como qualquer movimento corporal produzido pela contração dos músculos esqueléticos e que resulte em aumento substancial das necessidades calóricas sobre o gasto energético em repouso¹². Exercício é um tipo de atividade física que consiste em movimentos corporais planejados, estruturados e repetitivos realizados para melhorar e/ou manter um ou mais componentes da aptidão física. Aptidão física é definida como um conjunto de atributos ou características que um indivíduo tem ou alcança e que se relaciona com sua habilidade de realizar uma atividade física. Geralmente, essas características são separadas em duas categorias de componentes: os relacionados com a saúde e os relacionados com a habilidade¹⁴.

Segundo o *Physical Activity Guidelines for Americans (PAGA)*, 2018 os tipos de exercícios físicos são descritos como atividade aeróbica onde os grandes músculos se movimentam de maneira rítmica por um tempo, melhorando a aptidão cardiorrespiratória, possuindo 3 componentes como frequência, intensidade e duração. A atividade de fortalecimento muscular inclui treinamento de resistência de grupos musculares contra uma carga (peso) exigindo 3 componentes como intensidade, frequência, séries e repetições que aumenta a força, resistência, massa e potência do músculo esquelético.¹⁵.

Depois de definir atividade física, exercício, aptidão física e tipos de exercícios, é relevante definir as variações de intensidades associadas à atividade física. Os métodos de quantificação da intensidade relativa de uma atividade física incluem a especificação de uma porcentagem do consumo de oxigênio de reserva (O_2R), reserva da frequência cardíaca (RFC), consumo de oxigênio (O_2), frequência cardíaca (FC) ou equivalentes metabólicos (MET). A análise de MET é múltiplo da taxa metabólica basal, e equivale à energia suficiente para um indivíduo se manter em repouso, representado na literatura pelo consumo de oxigênio (VO_2) de aproximadamente 3,5 ml/kg/min. O *American College of Sport Medicine* (ACMS) sugere que a unidade MET seja utilizada como método para indicar e comparar a intensidade absoluta e gasto energético de diferentes atividades físicas. A atividade física leve é definida como aquela que requer < 3 MET, moderada como 3 a < 6 MET e vigorosa como ≥ 6 MET.

Os exercícios aeróbicos também podem ser quantificados pela intensidade como moderada (40 a < 60% da reservada frequência cardíaca (RFC ou $O_2 R$) a vigorosa (60 a 90% da RFC ou $O_2 R$) e de intensidade leve (30 a 40% da RFC ou $O_2 R$). O ACSM refere que um treino HIIT (Treino intervalado de alta intensidade) é composto por uma sequência alternada entre intervalos de esforço e intervalos de recuperação com uma duração total de 20 a 60 minutos, em que o intervalo de esforço pode variar a uma intensidade de 80 a 95% da frequência cardíaca máxima estimada. O intervalo de recuperação pode ter uma duração igual ou inferior ao intervalo de esforço e é normalmente realizado a uma intensidade de 40 a 50% da frequência cardíaca máxima.¹² O treinamento intervalado com alta intensidade pode ser um modo eficiente de

aumentar o volume total e/ou a média da intensidade do exercício realizado durante um treino, podendo levar vários benefícios em menor tempo^{9,15}.

Os programas de exercícios para sobreviventes de câncer devem ir de encontro com as diretrizes estabelecidas pela *American Cancer Society* e *American College of Sports Medicine* (ACSM), no qual preconizam 150 minutos de exercícios moderados e/ou 75 min aeróbicos e 2 a 3 dias de treinamento de força por semana porém não descreve qual o melhor FIIT (frequência, intensidade, duração e tipo do exercício necessitando de mais estudos nessa área¹³.

Em indivíduos saudáveis e em várias condições patológicas^{18,19,20,21,22}, o treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) proporciona melhorias significativas e eficientes em termos de tempo na aptidão cardiorrespiratória, obesidade e comorbidades associadas e estudos apresentam o HIIT como uma estratégia de treinamento seguro em mulheres com câncer^{23,24}.

Os treinamentos intervalados de alta intensidade (HIIT) demonstraram sucesso na melhora da capacidade funcional na insuficiência cardíaca, além disso, as descobertas destacaram que os HIIT não eram apenas seguros, mas provocou níveis mais baixos de estresse cardíaco em comparação com programas de exercícios moderados contínuos²³.

Alguns estudos recentes realizaram treinamento aeróbio contínuo e resistidos em sobreviventes do câncer de mama observando melhora na capacidade funcional, qualidade de vida e força dessas pacientes,^{23,24,25,26,27} entretanto, poucos investigaram em mulheres durante o tratamento quimioterápico^{26,27} e alguns avaliaram os benefícios do treino

Intervalado de Alta Intensidade (HIIT) em pacientes durante e após o tratamento quimioterápico ^{5,27,28,29,30,31,32,33} .

Desta forma, nesse estudo a hipótese considerada é a de que o treinamento intervalado de alta intensidade possa ser utilizado como desfecho clínico para avaliar os efeitos do exercício físico de alta intensidade na melhora do consumo de oxigênio e qualidade de vida das mulheres durante e após o tratamento quimioterápico por câncer de mama. Essa possibilidade será verificada por meio de uma revisão sistemática e metanálise, estabelecendo-se o seguinte problema de pesquisa: O exercício físico intervalado de alta intensidade *versus* cuidados convencionais ou outras modalidades de treino tem um melhor efeito na qualidade de vida e do consumo de oxigênio em mulheres tratadas por quimioterápicos com câncer de mama?

1.1 JUSTIFICATIVA

Apesar dos benefícios derivados do exercício físico, não há consenso sobre a magnitude do benefício, frequência e tipo do exercício visando uma prescrição mais eficaz em sobreviventes de câncer de mama. Portanto, uma revisão sistemática e meta-análise é necessária para investigar os efeitos da atividade física na ampla gama de resultados relatados em estudos, incluindo mulheres que realizam a terapia adjuvante neoadjuvantes para câncer de mama e os diferentes tipos de exercício.

São poucos os estudos com boa qualidade metodológica que avaliam efeitos do exercício físico intervalado de alta intensidade em mulheres durante e após o tratamento quimioterápico por câncer de mama na melhora de todos os desfechos acima citados e em razão de tal escassez literária, se faz necessário a realização de uma profunda investigação na literatura atual, buscando o que há de ensaios clínicos sobre o tema nas principais bases de dados.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Revisar a literatura e analisar os estudos publicados buscando os efeitos do treinamento intervalado de alta intensidade *versus* cuidados convencionais ou outras modalidades de treino em mulheres durante e após tratamento quimioterápico na qualidade de vida e do consumo de oxigênio.

2.2 Objetivos específicos

- Revisar sistematicamente a qualidade de vida e o consumo de oxigênio em mulheres tratadas por quimioterápicos devido ao câncer de mama, praticantes de exercício intervalado de alta intensidade.
- Agrupar os dados dos estudos primários em uma metanálise.
- Avaliar possíveis vieses de publicação.

3. METODOLOGIA

3.1. Desenho do estudo e critérios de seleção

Uma busca sistemática de todos os ensaios clínicos randomizados foi feita por dois autores (KPF e ALAG) até setembro de 2020, de acordo com “*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)³⁴, cujo protocolo foi previamente submetido para registro no PROSPERO. Uma abordagem PICOT (População, Intervenção, Comparação, Desfecho)³⁵ foi aplicada para a formulação da pergunta de pesquisa.

Os critérios usados para considerar os estudos para esta revisão estão listados abaixo.

Critério de inclusão

Os critérios de inclusão para esta revisão sistemática foram participantes com idade ≥ 18 anos com diagnóstico de câncer de mama durante e após o tratamento quimioterápico. Pacientes que praticaram HIIT versus tratamento usual em um ambiente ambulatorial por pelo menos 6 semanas.

Os desfechos primários usados na meta-análise foram aptidão cardiorrespiratória (VO_2 pico) e qualidade de vida (QV). A avaliação dessas variáveis deve ter sido realizada antes e após a intervenção.

Critério de exclusão

Resumos, apresentações em conferências ou pôsteres, cartas ao editor ou capítulos de livros, artigos não publicados ou designs de retrospectiva foram excluídos. Além disso, os estudos foram excluídos se os dados basais não foram publicados, se VO_2 pico ou QV não foram usados como desfechos primários ou secundários, ou se a intervenção principal da revisão HIIT foi comparada com um grupo de controle saudável ou controle não treinado.

3.2 Estratégia de busca

As seguintes bases de dados – PubMed, Cochrane e Scopus- foram sistematicamente pesquisadas. Esta revisão abrangeu artigos de pesquisa completos publicados em periódicos acadêmicos revisados por pares nos últimos dez anos, nos idiomas inglês e espanhol. Apenas RCTs de maio até setembro de 2020 eram elegíveis. A estratégia de busca PICO foi adotada: P (paciente) = câncer de mama durante e após o tratamento quimioterápico; I (intervenção) = treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT); C (controle) = treinamento combinado (CT), cuidados usuais (CU) e treinamento aeróbio contínuo (CAT); O (resultado) = VO_2 pico (consumo de oxigênio de pico) e qualidade de vida. (QV); T: Ensaios clínicos randomizados

Palavras chave e pesquisas foram formulados em consulta com um bibliotecário universitário. A estratégia de busca incluiu uma combinação de palavras-chave selecionadas de acordo com o Medical Subject Headings (MeSH) da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (NLM) e

termos de texto livre para os conceitos-chave (População e Intervenção) com filtros para limitar a pesquisa de RCTs. Os descritores utilizados para a pesquisa foram:

((Breast Neoplasm) OR (Neoplasm, Breast) OR (Breast Tumors) OR (Breast Tumor) OR (Tumor, Breast) OR (Tumors, Breast) OR (Neoplasms, Breast) OR (Breast Cancer) OR (Cancer, Breast) OR (Mammary Cancer) OR (Cancer, Mammary) OR (Cancers, Mammary) OR (Mammary Cancers) OR (Malignant Neoplasm of Breast) OR (Breast Malignant Neoplasm) OR (Breast Malignant Neoplasms) OR (Malignant Tumor of Breast) OR (Breast Malignant Tumor) OR (Breast Malignant Tumors) OR (Cancer of Breast) OR (Cancer of the Breast) OR (Mammary Carcinoma, Human) OR (Carcinoma, Human Mammary) OR (Carcinomas, Human Mammary) OR (Human Mammary Carcinomas) OR (Mammary Carcinomas, Human) OR (Human Mammary Carcinoma) OR (Mammary Neoplasms, Human) OR (Human Mammary Neoplasm) OR (Human Mammary Neoplasms) OR (Neoplasm, Human Mammary) OR (Neoplasms, Human Mammary) OR (Mammary Neoplasm, Human) OR (Breast Carcinoma) OR (Breast Carcinomas) OR (Carcinoma, Breast) OR (Carcinomas, Breast) OR (“Breast Neoplasms”[Mesh])) AND ((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) OR (“High-Intensity Interval Training”[Mesh])) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))

3.3 Extração dos dados

Os dados dos artigos incluídos na revisão foram extraídos e inseridos diretamente em um único formulário de coleta de dados que consiste na fonte primária de informações e incluiu dados relevantes sobre os critérios de inclusão (desenho do estudo; participantes; intervenções, incluindo tipo de exercício, frequência, duração, intensidade e modalidade; comparações; e resultados), risco de viés (randomização, cegamento, atrito e controle) e resultados. O processo de extração de dados foi conduzido de forma independente por dois revisores da mesma disciplina (KPF e ALAG). As

discordâncias sobre a elegibilidade foram resolvidas por consenso, um terceiro revisor (LMMS) julgou sobre quaisquer disputas. Os autores do estudo foram contatados e solicitados a fornecer mais dados, se necessário. O estudo foi excluído da meta-análise se nenhuma resposta foi recebida. O processo de seleção foi inserido em um diagrama PRISMA.

3.4 Avaliação do risco de viés

Todos os artigos identificados e sua qualidade metodológica foram avaliados de forma independente por dois revisores (KPF e ALAG) e um consenso alcançado pela consulta de um terceiro revisor (LMMS), se necessário. A qualidade do estudo foi realizada usando a escala de banco de dados de evidências de fisioterapia (PEDro-Scale).

A qualidade metodológica dos estudos elegíveis será avaliada pela escala PEDro,³⁶ considerada uma ferramenta válida para medir o risco de viés e a descrição estatística dos ensaios clínicos da qual a reprodutibilidade da versão na língua portuguesa é adequada (coeficiente de correlação intraclass - CCI de 0,82) e similar à versão em inglês (CCI de 0,78)³⁷. A escala possui 11 critérios (pontuações maiores = menor risco de viés), sendo 8 relacionados à qualidade metodológica (isto é: alocação aleatória, alocação secreta, linha de base comprovada, sujeitos cegos, terapeuta cego, avaliador cego, follow-up adequado e análise por intenção de tratar) e 2 critérios relativos à descrição estatística (comparações estatísticas intergrupos e medidas de precisão e variabilidade). O primeiro critério (critérios de elegibilidade) não é considerado para a soma da pontuação total, uma vez que se refere à validade externa.

A pontuação de cada estudo será extraída da própria base de dados pedro (www.pedro.org.au) sempre que o estudo lá estiver indexado, o que garante a pontuação mais confiável³⁸.

3.5 Análise dos dados

A análise de dados foram processados de acordo com a *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention, 2008*.³⁹ Os resultados foram apresentados como dados contínuos utilizando os dados extraídos dos estudos elegíveis e incluíram o valor da média dos resultados de cada grupo de intervenção e grupo controle, o desvio padrão dos resultados em cada grupo de intervenção e grupo controle e o número de participantes em que o resultado foi medido em cada grupo de intervenção e grupo controle.

O desvio padrão foi calculado para cada estudo com base no método de pontuação de mudança. A heterogeneidade entre os estudos incluídos foi explorada qualitativamente (comparando as características dos estudos incluídos) e quantitativamente (utilizando o teste qui-quadrado de heterogeneidade e o I^2 statistic). Utilizou-se o gráfico de funil da diferença de médias padrão como método qualitativo para examinar a heterogeneidade quando mais de dois estudos foram analisados. Quando apropriado, os resultados dos estudos incluídos foram combinados para cada resultado para dar uma estimativa global do efeito do tratamento. Utilizou-se meta-análise de modelo de efeito fixo com base na avaliação qualitativa da heterogeneidade e baixo risco de viés. Todas as análises foram realizadas usando o *Review Manager Versão 5.2*.

4. RESULTADOS

4.1 Busca dos Resultados

A pesquisa inicial resultou em 81 estudos para treinamento de alta intensidade. Depois que as duplicatas foram removidas, os títulos de 73 estudos e resumos foram revisados. Após uma triagem de registros potenciais, 23 artigos foram revisados para elegibilidade e listas de referência selecionadas. Oito RCTs foram identificados que preencheram os critérios de elegibilidade para a revisão sistemática e meta-análise. A **Figura 1** mostra o diagrama de fluxo dos estudos nesta revisão. O nível de concordância entre os dois revisores examinados pela estatística de *Kappa* foi de 0,95 [IC 95 % (0,88; 1,0)].

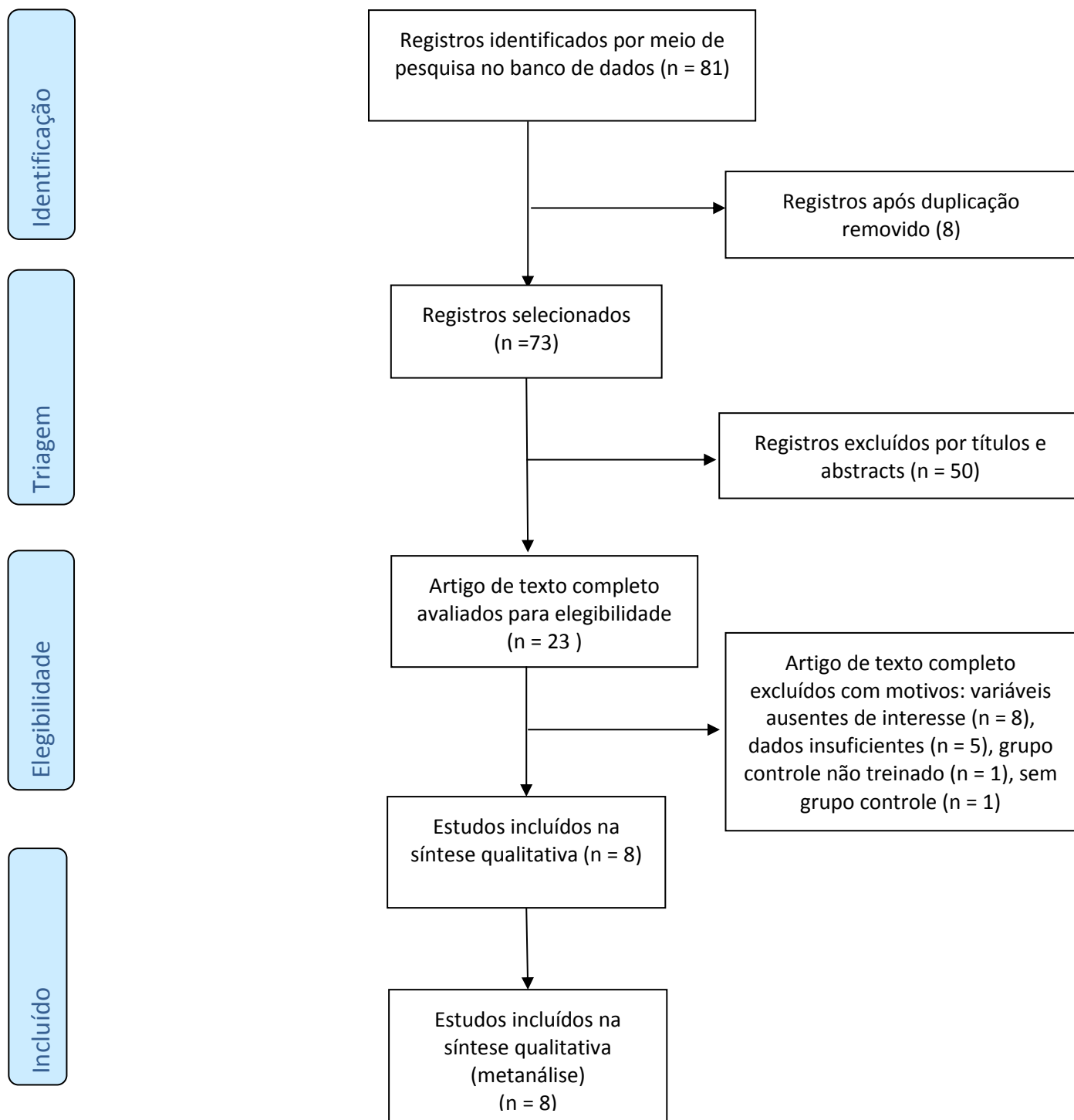


Figura 1. Fluxograma da seleção de publicações para Revisão Sistemática

4.2 Qualidade dos estudos

A escala Pedro foi usada para analisar a qualidade do estudo. Oito estudos foram avaliados por dois autores (KPF e LMMS) independentemente, e as discrepâncias foram discutidas e resolvidas. Dos 8 estudos, 5 (71%) eram de boa qualidade e 3 (29%) eram de qualidade razoável. (**Tabela 1**). O Risco de Bias está ilustrado na **Figura 2**.

4.3 Características dos estudos

Oito estudos foram incluídos na análise narrativa e todos foram publicados em inglês. Os RCTs foram realizados nos EUA (n = 4), Canadá (n = 2), Itália (n = 1), Noruega (n = 1) e Dinamarca (n = 1).

Os detalhes das características dos estudos incluídos são fornecidos na tabela Características dos estudos incluídos (**Tabela 1**). A seguir, uma breve visão geral.

4.4 Participantes

O número total de participantes analisados em todos os estudos foi de 885 participantes (263 para HIIT) e nos demais grupos comparados. A faixa etária dos participantes foi de 40-66 anos, com todos os estudos relatando idades médias ≤ 60 anos (**Tabela 1**).

4.5 Intervenção

- **Duração**

A duração da intervenção variou de 6 a 16 semanas, com estudos relatando dados de 16 semanas (Mijwel., 2018 e 2019 e Nolan 2019); um estudos relatando dados de 12 semanas (Northey et al., 2019); um estudo relatando dados por 8 semanas (Lee et al., 2019), um estudo relatando dados por 6 semanas (Dolan et al., 2019). **(Tabela 1)**

- **Frequência**

A frequência de treinamento utilizado durante a intervenção variou de 2 a 3 dias / semana. Dois estudo conduziu a intervenção 2 dias / semana (Mijwel et al., 2018 e Mijwel et al., 2018) e os demais estudos conduziram a intervenção 3 dias / semana (Nolan 2019; Northey et al., 2019; Bolan et al., 2019; Lee et al., 2019) **(Tabela 1)**.

- **Tipo do exercício**

Dos oito estudos descritos 4 compararam o HIIT com exercícios combinados (HIIT + exercícios resistidos) e cuidados usuais (Mijwel et al., 2018; Mijwel et al., 2018; Mijwel et al., 2019 e Bolan et al., 2019) 2 com exercícios moderados contínuo(Dolan et al., 2019 e Northey et al., 2019 e 2 com cuidados usuais (Alizadeh et al., 2019 e Lee et al., 2019) **(Tabela 1)**.

- **Intensidade do exercício**

A maioria dos estudos HIIT conduziu exercícios dentro das diretrizes de intensidade (HIIT $\geq 85\%$ VO_2 pico ou $\geq 85\%$ HRM) intercalados com exercícios de nível inferior e a TC usou intensidade moderada de treinamento aeróbio contínuo (50-85% VO_2 pico ou 50-85% HRM) **(Tabela 1)**.

Table 1. Características dos Estudos- clinica, demográfica e intervenção.

	Avaliação Qualidade	Medições dos estudos	Estágio do Câncer	N	Idade (anos)	Descrição da intervenção	
						Tipo (Frequencia/ Modalidade / Intensidade)	Frequencia (Dias/semanas)
Dolan et al., 2016	P-5	VO ₂ Pico, proteína C-reativa	Sobreviventes câncer de mama (Pos menopausa)	HIIT (12)	56.2±9	O protocolo TCM foi de treino aeróbico contínuo moderado (55– 60 % VO ₂ Pico). O programa HIIT, de exercício intervalado de alta intensidade (80 % VO ₂ pico) por 6 semanas consecutivas.	3 sessões/semana
				TCM (11)	56.3±9		
					59.4 ±9		
Mijwel et al.^a, 2018	P-5	CRF, dinamômetro, VO ₂ Pico	Câncer de mama durante quimioterapia	AI-HIIT (72)	54,4 ± 10,3	O grupo RT-HIIT completou os treinos de resistência e intervalado de alta intensidade (HIIT) durante cada sessão. O grupo AT-HIIT iniciou com 20 min de exercício aeróbico contínuo e moderado. Ambos RT-HIIT e AT- HIIT concluíram intervalos de sprint de 3 x 3 min por 16 semanas	2 sessões/semana
				RT-HIIT (74)	52,7 ± 10,3		
				UC (60)	52,6±10,2		
Mijwel et al.^b, 2018	P-4	PFS, EORTC-QLQ-C30 e Memorial Symptom Assessment Scale. (MSAS)	Câncer de mama durante quimioterapia	AI-HIIT (72)	54,4 ± 10,3	O grupo RT-HIIT completou os treinos de resistência e intervalado de alta intensidade (HIIT) durante cada sessão. O grupo AT-HIIT iniciou com 20 min de exercício aeróbico contínuo e moderado. Ambos RT-HIIT e AT- HIIT concluíram intervalos de sprint de 3 x 3 min por 16 semanas	2 sessões/semana
				RT-HIIT (74)	52,7 ± 10,3		
				UC (60)	52,6±10,2		

Mijwel et al., 2019	P-6	Dinamômetro), Åstrand-Rhyming submaximal cycle test, (PFS), (MSAS) QLQ-C30 c	Sobreviventes câncer de mama	AI-HIIT (59)	52.2±9.9	Os grupos concluíram 16 semanas de treinamento e foram convidados a participar de um acompanhamento de 12 meses	3 sessões/semana
				RT-HIIT (62)	53.3±10.2		
				UC (52)			
Northey et al., 2019	P-7	CogState battery, International Shopping List, Doppler transcraniano, c	Sobreviventes câncer de mama	HIIT (6)	60.3±8.1	O grupo de TCM completou um aquecimento e resfriamento de 5 min a 50% VO ₂ Pico somado por um período de condicionamento de 20 min (55-65% de VO ₂ Pico). O grupo HIIT completou quatro intervalos com duração de 30 s com (~105% VO ₂ Pico) e 2 min de recuperação ativa entre cada um em 12 semanas	3 sessões/semana
				TCM (5)	67.8± 7		
				Controle (6)	61.5±7.8		
Lee et al., 2019	P-3	VO ₂ Pico, peak power output (PPO)	Câncer de mama durante quimioterapia	HIIT (15)	49.1± 7.9	A sessão de treinamento HIIT incluiu 7 vezes de um intervalo de 1 min realizado a 90% PPO seguido por um intervalo de 2 min realizado a 10% PPO em 8 semanas	3 sessões/semana
				Controle (15)	44.7±11.2		
Bolan et al., 2019	P-4	PFS, EORTC-QLQ-C30, MSAS, dinamômetro, Åstrand-Rhyming submaximal cycle test, acelerômetro	Sobreviventes câncer de mama	AI-HIIT (54)	53,9 ± 9,2	Os grupos foram avaliados no início do estudo (1 semana antes da segunda sessão de quimioterapia), pós-intervenção (16 semanas após o início do estudo), 1 ano após o início do estudo e 2 anos após o início do estudo	3 sessões/semana
				RT-HIIT (58)	53,4 ± 10,1		
				UC (48)	54,1 ± 9,6		

Alizadeh et al., 2019	P-7	VO ₂ Pico e níveis de TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-10	Câncer de mama (receptor de hormônio)	HIIT (24)	49.2 \pm 9.7	O treino intervalado de alta intensidade consiste em 4 x 4 min de caminhada em subida a 90-95% da FCmáx (exercício) e a recuperação ativa caminhada em aclive a 50-70% da FC máx em esteira ergométrica por 12 semanas	3 sessões/semana
				Controle (26)	48.42 \pm 7.54		

Legend: P=PEDro Escala; VO₂Pico= Pico do consumo de oxigênio; HIIT =Treinamento Intervalado de alta intensidade; TCM= Treinamento contínuo moderado; CRF=cancer-related fatigue; AT-HIIT=Treinamento Intervalado de alta intensidade e treinamento aeróbico moderado ; RT-HIIT =Treinamento de resistência e Intervalado de alta intensidade; UC= Cuidados usuais (orientações); PFS= Piper Fatigue Scale; EORTC-QLQ-C30 =European Organization for Research and Treatment for Cancer Quality of Life Questionnaire;

Risco de Bias

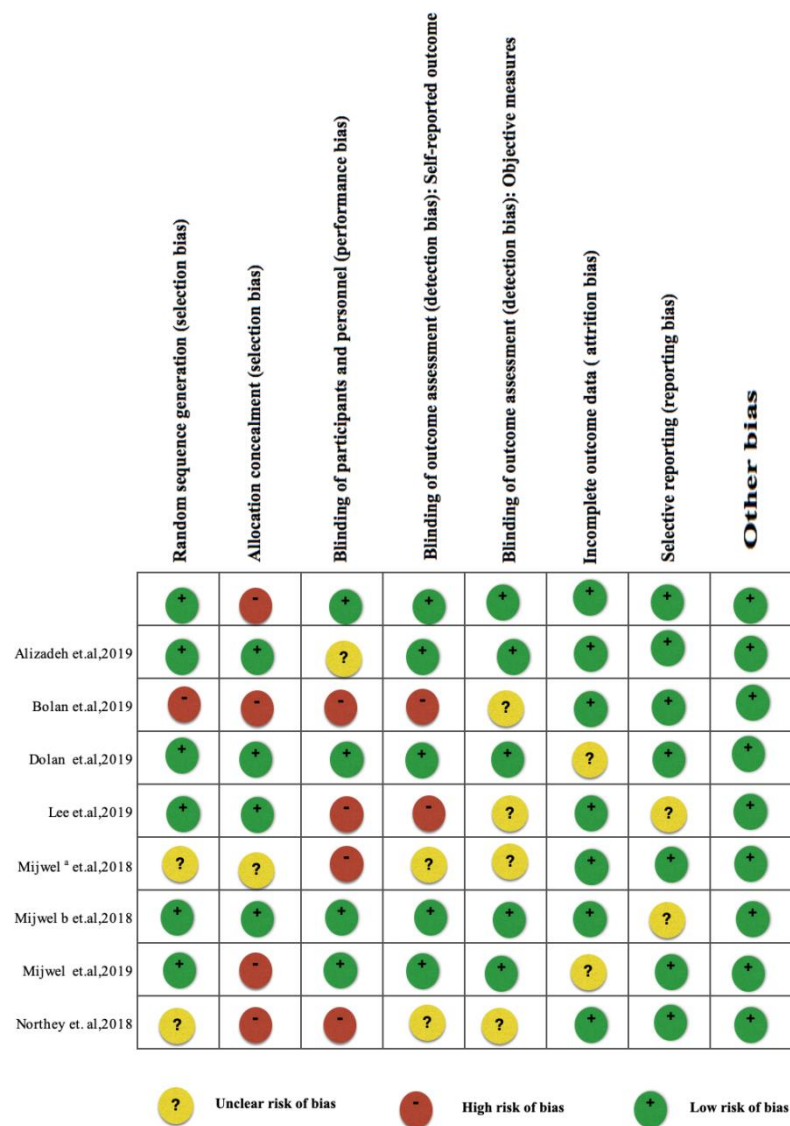


Figura 2: Representa os riscos de Viés dos estudos

4.6 Desfechos

Uma meta-análise foi conduzida para analisar o VO_2 máx (ml/Kg/min) e as mudanças na qualidade de vida. Os gráficos de forest plot para mudanças no pico de VO_2 e na qualidade de vida das intervenções HIIT ou demais intervenções no câncer de mama são vistos nas Figuras 2 e 3.

VO₂ máx

Figura 3 mostra os quatro estudos relatando o VO₂ máx após o treinamento de alta intensidade que incluiu (107 no grupo de treinamento e 91 no grupo de controle). Os estudos incluídos para o VO₂ máx foram homogêneos ($\text{Chi}^2=0,27$; $p=0,97$, com valores idênticos de I^2 (0%). O efeito do exercício sobre o VO₂ pico foi estatisticamente significativo ($p<0,0001$) em favor ao treinamento *versus* controle. (Figuras 2a e 2b).

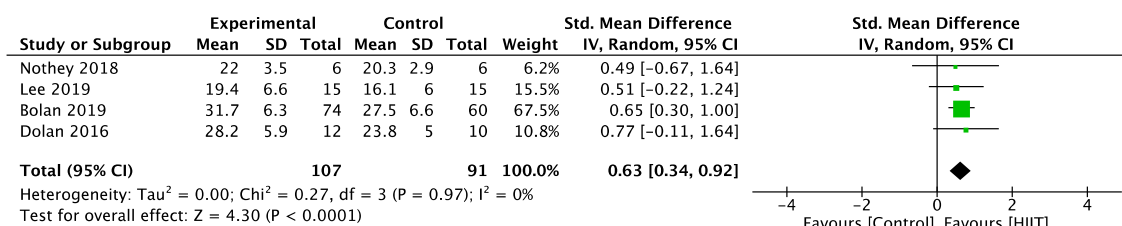


Figura 3: Representa os efeitos do treinamento físico no Consumo de Oxigênio

Qualidade de Vida – EORTC

Figura 4 mostra os três estudos relatando o valor do domínio de EORTC após o treinamento de alta intensidade que incluiu (197 no grupo de treinamento e 165 no grupo de controle). Os estudos incluídos para a qualidade de vida foram homogêneos ($\text{Chi}^2=0,01$; $p=1,0$ com valores idênticos de I^2 (0%). O efeito do exercício sobre a qualidade de vida obteve um $p=0,05$.

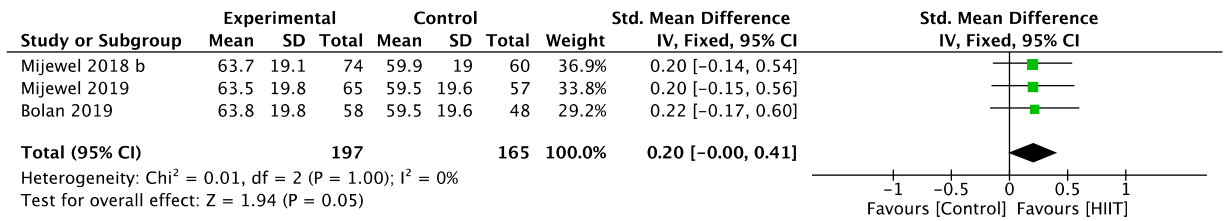


Figura 4: Qualidade de vida pelo EORTC

5. DISCUSSÃO

O HIIT tem sido utilizado em populações clínicas diferentes do câncer, com efeitos positivos relatados na função vascular, aptidão cardiorrespiratória, fatores de risco cardiovasculares, biomarcadores sanguíneos e composição corporal^{14,15,16,17,18}. No entanto, apenas recentemente, o interesse científico surgiu para implementar o HIIT na terapia de suporte de pacientes com câncer². Esses estudos usaram predominantemente estratégias de intervenção multimodal, incluindo treinamento aeróbio e de resistência também como outras modalidades ou terapias, como relaxamento e apoio psicossocial. Isso está tornando difícil atribuir os efeitos benéficos observados ao HIIT aeróbico^{25,30}.

De acordo com nossa pesquisa bibliográfica, esta é a primeira meta-análise comparando o efeito geral na qualidade de vida e consumo de oxigênio resultante do exercício intervalado de alta intensidade (HIIT) com outros treinamentos em mulheres com câncer de mama maligno durante e após o tratamento quimioterápico. Nossa revisão e meta-análise apoiou nossa hipótese de que HIIT produziriam adaptações na melhoria da qualidade de vida e mudanças de aptidão física em mulheres com câncer de mama maligno durante e após o tratamento quimioterápico do que o treinamento aeróbico contínuo, resistido e combinado.

Os estudos apresentaram duração do treinamento físico que variavam de 6, 8, 12, 16 semanas de treinamento físico. Dolan *et al*, 2016 durante 6 semanas de treinamento físico em sobreviventes do câncer e Lee *et al*, 2019 com 8 semanas durante o tratamento quimioterápico, compararam exercícios

aeróbicos contínuos, cuidados usuais (CU) como orientações de exercícios ao HIIT e forneceram fortes evidências de que, semelhante ao treinamento aeróbico contínuo moderado, o HIIT aumenta com segurança o VO_2 máx corroborando com Northey *et al* 2019 e Alizadeh *et al.*, 2019 durante 12 semana de treino e Mijwel *et al.*, 2018, Mijwel *et al.*, 2019 em 16 semanas.

Essa revisão sistemática e metanálise evidenciou estudos em diferentes populações de pacientes com câncer de mama como sobreviventes do câncer de mama nos estudos do Dolan *et al*, 2016, Northey *et al* 2019 e Bolan *et al* 2019 e durante a quimioterapia Mijwel *et al.*, 2018, Mijwel *et al.*, 2019 e Lee *et al*, 2019 devido a dificuldade de estudos com qualidade metodológica em populações específicas, porém demonstraram melhora VO_2 pico em diferentes estágios desses pacientes.

Apesar dos escassos estudos, foi mostrado na nossa metanálise diferença estatisticamente significante do efeito do exercício intervalado de alta intensidade versus demais treinamentos ou cuidados usuais, porém três estudos selecionados para a revisão sistemática, Mijwel *et al*, 2018, Mijwel *et al*, 2018 e Mijwel *et al*, 2019 não foram utilizados na metanálise devido aos valores expressos nos resultados apresentarem unidades de medida do VO_2 distintas e a utilização do treinamento HIIT combinado a outras modalidades de treinamento.

A qualidade de vida das pacientes com câncer de mama durante e após o tratamento quimioterápico não apresentou diferença estatisticamente significante acreditamos que seja devido a escassez de estudos, somente três artigos encontrados. Embora nossa avaliação de risco de viés tenha revelado uma alta qualidade para a maioria dos estudos incluídos, o baixo número geral

de investigações deve ser considerado especialmente à luz das múltiplas facetas desta doença (ou seja, diferentes estágios da doença e da população como pós menopausa ou uso de hormonioterapia associada). Entretanto Mijwel et al, 2018 e 2019 mostraram uma melhora significativa na qualidade de vida no câncer de mama em comparação com a UC, adicionando HIIT a outras modalidades de terapia de exercício durante a quimioterapia. No entanto, as maiores melhorias foram mostradas dentro do grupo de treinamento simultâneo combinando exercícios de resistência e HIIT. Portanto, a contribuição de qualquer uma das modalidades de treinamento não pode ser explorada.

6. CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática e metanálise indica que o exercício pode ter efeitos benéficos na qualidade de vida (QV) e no consumo de oxigênio, mas os resultados positivos devem ser interpretados com cautela devido à heterogeneidade dos programas de exercícios testados e as medidas usadas para avaliar os domínios da QV, bem como o risco de viés em muitos ensaios. Mais pesquisas são necessárias para investigar como manter os efeitos positivos do exercício ao longo do tempo e determinar os atributos essenciais do exercício (tipo, intensidade, frequência, duração, tempo) por estágio e tratamento do câncer para efeitos ideais sobre o exercício intervalado de alta intensidade na QV e consumo de oxigênio.

7. REFERÊNCIAS

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). Disponível em: <http://gco.iarc.fr/tomorrow/graphic-line> Acesso em: 01 dezembro 2020.
2. INCA-Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Mama. Disponível em http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home+/mama/cancer_mama. 01 dezembro 2020.
3. Andrew H., Jeffrey S. Hallam and M. Allison Ford. Evaluation of a social cognitive theory-based email intervention designed to influence the physical activity of survivors of breast cancer. *Psycho-Oncology* .2012; 87(2): 31-40.
4. Ellen W. Levy, Lucinda A. Pfalzer, Jerome Danoff , Barbara A. Springer, Charles McGarvey , Ching-yi Shieh. Predictors of functional shoulder recovery at 1 and 12 months after breast cancer surgery *Breast Cancer Res Treat.*2012. 134(1):315-24.
5. Mijwel S, Backman M, Bolam KA, et al. Highly favorable physiological responses to concurrent resistance and high-intensity interval training during chemotherapy: the OptiTrain breast cancer trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;169(1):93-103.
6. American Cancer Society (ACS). Disponível em: <https://www.cancer.org/line> Acesso em: 01 dezembro 2020.
7. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*2016; 66:271-89.
8. Cornette T, Vincent F, Mandigout S, et al. Effects of home-based exercise training on VO₂ in breast cancer patients under adjuvant or neoadjuvant chemotherapy (SAPA): a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med* 2016; 52:223-32.
9. Dieli-Conwright CM et al. Effects of aerobic and resistance exercise on metabolic syndrome, sarcopenic obesity, and circulating biomarkers in overweight or obese survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *J. Clin. Oncol* 2018; 36: 875–883.

10. Ballard-Barbash, R., Friedenreich, C.M., Courneya, K.S., Siddiqi, S.M., McTiernan, A. and Alfano, C.M. Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. *J. Natl Cancer Inst.* 2012; 815–840.
11. Sasso, J.P., Eves, N.D., Christensen, J.F., Koelwyn, G.J., Scott, J. and Jones, L.W. (2015) A framework for prescription in exercise-oncology research. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2015; 6: 115–124.
12. Moore, S.C., Lee, I.-M., Weiderpass, E., Campbell, P.T., Sampson, J.N., Kitaharam, C.M. et al. Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults. *JAMA Intern. Med.* 2016;176: 816–825.
13. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc.* 2010; 42:1409-1426.
14. American College of Sports Medicine, et al. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription.* Tenth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2018.
15. Pierce KL, Troiano RP, et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA.*2018;320(19):2020-2028.
16. Holmes, M.D., Chen, W.Y., Feskanich, D., Kroenke, C.H. and Colditz, G.A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *J. Am. Med. Assoc.*2005; 293, 2479–2486.
17. McTiernan A, Friedenreich CM, Katzmarzyk PT, et al. Physical Activity in Cancer Prevention and Survival: A Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc.* 2019; 51 (6): 1252-1261
18. Jaureguizar KV, Vicente-Campos D, Bautista LR, de la Pena CH, Gomez MJ, Rueda MJ, Fernandez Mahillo I. Effect of high-intensity interval versus continuous exercise training on functional capacity and quality of life in patients with coronary artery disease: a randomized clinical trial. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2016;36(2):96–105.
19. Karlsen T, Aamot IL, Haykowsky M, Rognmo O. High intensity interval training for maximizing health outcomes. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017;60(1):67–77
20. Gibala MJ, Little JP, Macdonald MJ, Hawley JA (2012) Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease.

21. Coppoolse R, Schols AM, Baarends EM et al (1999) Interval versus continuous training in patients with severe COPD: a randomized clinical trial. *Eur Respir J* 14:258–263
22. Tjonna AE, Lee SJ, Rognmo O, Stolen TO, Bye A, Haram PM, Loennechen JP, Al-Share QY, Skogvoll E, Slordahl SA, Kemi OJ, Najjar SM, Wisloff U. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation*. 2008;118(4):346–354.
23. Scott JM, Iyengar NM, Nilsen TS, et al. Feasibility, safety, and efficacy of aerobic training in pretreated patients with metastatic breast cancer: A randomized controlled trial. *Cancer* 2018; 124:2552-60.
24. Pisu M, Demark-Wahnefried W, Kenzik KM, et al. A dance intervention for cancer survivors and their partners (RHYTHM). *J Cancer Surviv*. 2017;11(3):350–359.
25. Schmidt ME, Wiskemann J, Armbrust P, et al. Effects of resistance exercise on fatigue and quality of life in breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: A randomized controlled trial. *Int J Cancer* 2015; 137:471-80.
26. Courneya KS¹, Segal RJ, McKenzie DC, et al. Effects of exercise during adjuvant chemotherapy on breast cancer outcomes. *Med Sci Sports Exerc* 2014; 46:1744-51.
27. 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(1):119-127.
28. Mijwel S, Backman M, Bolam KA, 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(1):79-93.
29. Lee K, Kang I, Mack WJ, Mortimer J, Sattler F, Salem G, Dieli-Conwright CM. Feasibility of high intensity interval training in patients with breast Cancer undergoing anthracycline chemotherapy: a randomized pilot trial. *BMC Cancer*. 2019 Jul 3;19(1):653.
30. Bolam KA, Mijwel S, Rundqvist H, Wengström Y. Two-year follow-up of the OptiTrain randomised controlled exercise trial. *Breast Cancer Res Treat*.

2019 Jun;175(3):637-648. doi: 10.1007/s10549-019-05204-0. Epub 2019 Mar 26.

31. Alizadeh AM, Isanejad A, Sadighi S, Mardani M, Kalaghchi B, Hassan ZM. High-intensity interval training can modulate the systemic inflammation and HSP70 in the breast cancer: a randomized control trial. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019 Oct;145(10):2583-2593. doi: 10.1007/s00432-019-02996-y. Epub 2019 Aug 10. PMID: 31401675.

32. Northey 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. *J Sci Med Sport*. 2019 May;22(5):580-585. doi: 10.1016/j.jsams.2018.11.026. Epub 2018 Dec 6. PMID: 30554923.

33. Mijwel S, Jervaeus 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. *J Cancer Surviv*. 2019 Apr;13(2):244-256.

34. Liberati, Alessandro et al, The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration, *The BMJ*, v. 339, 2009.

35. Riva, J. J. et al, What is your research question? An introduction to the PICOT format for clinicians, *The Journal of the Canadian Chiropractic Association*, v. 56, n. 3, p. 167–171, 2012.

36. Sherrington, C *et al*, PEDro. A database of randomized trials and systematic reviews in physiotherapy, *Manual Therapy*, v. 5, n. 4, p. 223–226, 2000.

37. De Morton, N. A., The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study, *The Australian Journal of Physiotherapy*, v. 55, n. 2, p. 129–133, 2009.

38. Shiwa, S.R *et al*, Reproducibility of the Portuguese version of the PEDro Scale, *Cadernos de Saúde Pública*, v. 27, n. 10, p. 2063–2068, 2011.

39. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions | Cochrane Training, disponível em: <<https://training.cochrane.org/handbook/current>>, acesso em: 28 de setembro de 2020.

8. ANEXO

8.1 ANEXO 1 - Quadro Checklist PRISMA

Anexo 1. Lista de verificação PRISMA^a utilizada pelos avaliadores para análise das revisões sistemáticas selecionadas.

Item	Seção/Tópico	Descrição
1	Título	Identifica o estudo como uma revisão sistemática, metanálise ou ambos
2	Resumo estruturado	Apresenta resumo estruturado que inclua, quando aplicável: contextualização, objetivo, fonte/base de dados, critérios de elegibilidade do estudo, participantes, intervenções, avaliação dos estudos e síntese dos métodos, resultados, limitações, conclusões e implicações dos principais achados, número do registro da revisão sistemática.
	Introdução	
3	Lógica	Descreve a lógica da revisão no contexto do que já é conhecido
4	Objetivos	Declara explicitamente as questões formuladas com referência aos participantes, intervenções, comparações, desfechos e desenho do estudo (PICOS).
	Método	
5	Projeto e registro	Indica se existe um projeto e onde poderia ser encontrado (ex: endereço da Web) e, se disponível, fornece o número do registro.
6	Critério de elegibilidade	Especifica as características do estudo (ex: PICOS, seguimentos) e relata as características utilizadas para elegibilidade e lógica do seu uso (i.e. anos considerados, língua, status da publicação).
7	Fontes de informação	Descreve todas as fontes de informação na busca e a última data de busca (i.e. bases de dados consultadas, contato com autores dos estudos).
8	Busca	Apresenta a estratégia eletrônica de busca completa para pelo menos uma base de dados, incluindo qualquer limite utilizado, de forma a ser reproduzível.
9	Seleção dos estudos	Indica o processo de seleção dos estudos (i.e., rastreio, elegibilidade, incluídos na revisão sistemática e/ou metanálise).
10	Processo de coleta de dados	Descreve o método de extração dos dados dos artigos (i.e. formulários, independentemente, em duplicata) e qualquer forma para obtenção e confirmação de dados dos investigadores.
11	Dados	Lista e define todas as variáveis para os dados utilizados e todos os pressupostos e simplificações realizados (e.g. PICOS, fontes de financiamento).
12	Risco de viés dos estudos individuais	Descreve os métodos utilizados para avaliar o risco de viés dos estudos individuais (incluindo especificação se o viés ocorre no estudo ou no desfecho) e como essa informação foi utilizada para a síntese dos dados.
13	Resumo das medidas	Indica a forma de resumir as medidas (e.g., razão de risco, diferença de médias).
14	Síntese dos dados	Descreve os métodos para manipulação e combinação dos resultados dos estudos, incluindo medidas de consistência (e.g., I ²) para cada metanálise.
15	Risco de viés em todos os estudos	Especifica qualquer avaliação de risco de viés que pode afetar a evidência acumulada (e.g., viés de publicação, descrição seletiva dos estudos).
16	Análise adicional	Descreve os métodos para análise adicional (e.g. sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão) e, se realizados, indica onde foram pré-especificados.
	Resultados	
17	Seleção dos estudos	Fornece o número de estudos rastreados, avaliados como elegíveis e incluídos na revisão, com razões para exclusões em cada estágio, idealmente com um diagrama de fluxo.
18	Característica dos estudos	Para cada estudo, apresenta as características para cada dado extraído (e.g., tamanho do estudo, PICOS, período de seguimento) e fornece citações.
19	Risco de viés nos estudos	Apresenta os dados de risco de viés de cada estudo e, quando disponível, qualquer avaliação no desfecho (veja item 12).
20	Resultado dos estudos individuais	Para todos os desfechos considerados (benefícios ou prejuízos (malefícios?)) apresentar, para cada estudo: (a) resumo dos dados para cada grupo de intervenção (b) efeito estimado e intervalos de confiança, idealmente com um gráfico do tipo <i>forest plot</i> .
21	Síntese dos resultados	Apresenta o resultado de cada metanálise feita, incluindo os intervalos de confiança e medidas de consistência.
22	Risco de viés nos estudos	Apresenta os resultados de qualquer avaliação de risco de viés nos estudos (veja item 15).
23	Análise adicional	Fornece os resultados das análises adicionais, se feitas (i.e., sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão [veja item 16]).
	Discussão	
24	Resumo da evidência	Resume os principais achados, incluindo a força de evidência de cada desfecho principal; considera sua relevância para os grupos chave (i.e., usuários, seguros de saúde e políticos).
25	Limitações	Discute as limitações em nível do estudo e dos desfechos (i.e., risco de viés) e no nível da revisão (i.e., recuperação incompleta das pesquisas identificadas, relato de viés).
26	Conclusões	Fornece uma interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para pesquisas futuras.
27	Financiamento	Descreve as fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros auxílios (i.e., dados suplementares); papel dos financiadores para a revisão sistemática.

Traduzido de Liberati et al.⁸