

Eficácia e segurança do treinamento resistido após cirurgia de câncer de mama: uma revisão de revisões sistemáticas

Effectiveness and safety of resistance training after breast cancer surgery: an overview of systematic reviews

Efectividad y seguridad del entrenamiento de resistencia después de la cirugía de cáncer de mama: una descripción general de las revisiones sistemáticas

Recebido: 15/02/2022 | Revisado: 22/02/2022 | Aceito: 01/03/2022 | Publicado: 11/03/2022

Célia Katiúscia Duarte Dantas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8160-9058>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: katiuscidd23@gmail.com.br

Helen Kerlen Bastos Fuzari

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8563-929X>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: helen.fisio@uol.com.br

Diego Dantas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1966-3352>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: diego.sdantas@ufpe.br

Caroline Wanderley Souto Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2736-5918>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: caroline.wanderley@ufpe.br

Resumo

Objetivo: Analisar revisões sistemáticas que avaliaram a eficácia e segurança do treinamento resistido em mulheres após cirurgia de câncer de mama. **Metodologia:** A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados Medline, CINAHL, Web of Science, Scopus, PEDro e Cochrane Library, utilizando o programa RAYYAN (Intelligent Systematic Review). A qualidade metodológica e o risco de viés nas revisões sistemáticas encontradas foram avaliados por meio das ferramentas AMSTAR 2 e ROBIS. **Resultados:** Nenhuma das revisões mostrou aumento do volume do linfedema ou aumento do risco de desenvolvê-lo com a prática de exercícios resistidos após o tratamento do câncer de mama. Cinco revisões sistemáticas foram encontradas, alcançando confiança global criticamente baixa. No ROBIS, três revisões foram classificadas como alto risco de viés e duas como baixo. **Conclusão:** Pacientes com ou em risco de desenvolver linfedema podem realizar exercícios resistidos com segurança e podem apresentar benefícios na qualidade de vida e força muscular, sem efeitos adversos de sua prática.

Palavras-chave: Câncer de mama; Linfedema; Treinamento de força; Oncologia cirúrgica; Revisão sistemática; Panorama de ensaios clínicos.

Abstract

Objective: To analyze systematic reviews that evaluated the efficacy and safety of resistance training in women after breast cancer surgery. **Methodology:** A bibliographic search was performed in Medline, CINAHL, Web of Science, Scopus, PEDro, and Cochrane Library databases, using the RAYYAN (Intelligent Systematic Review) program. The methodological quality and risk of bias in the systematic reviews found were evaluated using the AMSTAR 2 and ROBIS tools. **Results:** None of the reviews showed an increase in lymphedema volume or an increased risk of developing it with the practice of resistance exercises after breast cancer treatment. Five systematic reviews were found, achieving critically low global confidence. In ROBIS, three reviews were rated as high risk of bias and two as low. **Conclusion:** Patients with or at risk of developing lymphedema can safely perform resistance exercises and may present benefits in quality of life and muscle strength, without adverse effects of their practice.

Keywords: Breast neoplasms; Lymphedema; Resistance training; Surgical oncology; Systematic review; Overview clinical trial.

Resumen

Objetivo: Analizar las revisiones sistemáticas que evaluaron la eficacia y seguridad del entrenamiento de fuerza en mujeres después de la cirugía del cáncer de mama. **Metodología:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de

datos Medline, CINAHL, Web of Science, Scopus, PEDro y Cochrane Library, utilizando el programa RAYYAN (Intelligent Systematic Review). La calidad metodológica y el riesgo de sesgo de las revisiones sistemáticas encontradas se evaluaron mediante las herramientas AMSTAR 2 y ROBIS. Resultados: Ninguna de las revisiones mostró un aumento del volumen del linfedema o un mayor riesgo de desarrollarlo con la práctica de ejercicios de resistencia después del tratamiento del cáncer de mama. Se encontraron cinco revisiones sistemáticas, logrando una confianza global críticamente baja. En ROBIS, tres revisiones se calificaron como de alto riesgo de sesgo y dos como de bajo riesgo. Conclusión: Los pacientes con o en riesgo de desarrollar linfedema pueden realizar ejercicios de fuerza con seguridad y pueden presentar beneficios en la calidad de vida y fuerza muscular, sin efectos adversos de su práctica.

Palabras clave: Neoplasias de la mama; Linfedema; Entrenamiento de fuerza; Oncología quirúrgica; Revisión sistemática; Metaanálisis como asunto.

1. Introdução

Apesar dos avanços no tratamento do câncer de mama, as sequelas deste acometem cerca de 90% das pacientes (Lovlace, 2019). O linfedema relacionado ao câncer de mama (LRCM) é uma doença crônica, que pode estar associada à cirurgia, radioterapia (RT) e/ou neo linfangiogênese induzida por tumor que causa danos ao sistema linfático, levando à estagnação linfática (Olsson et al., 2017; Temur & Kapucu, 2019). Caracteriza-se tanto por sintomas físicos, como sensação de peso, dor, perda de força e amplitude de movimento do membro afetado, quanto por sintomas psicológicos e financeiros (Koelmeyer et al., 2021). Após o tratamento do câncer de mama, aproximadamente 21,5% das mulheres desenvolvem linfedema em algum momento da vida, com maior incidência no primeiro ano após o diagnóstico (Togawa et al., 2014). Em uma revisão sistemática (RS), com pacientes com diagnóstico de câncer de mama, os autores relataram melhora da qualidade de vida nos aspectos relacionados à função física e segurança do treinamento resistido supervisionado em pacientes com linfedema, sem risco de piora. No entanto, os exercícios devem progredir de forma lenta e gradual, com cargas progressivas de baixa a moderada intensidade, de acordo com os sintomas relatados pelo paciente (Paramanandam & Roberts, 2014).

A perda significativa de força muscular, como consequência do LRCM, afeta diretamente os aspectos sociais, de lazer e a vida profissional. A prática regular de atividade física, por meio de exercícios resistidos, traz benefícios na sensação de fadiga, na melhora da função cardiopulmonar, da densidade mineral óssea, da força muscular e da qualidade de vida, contrariando os efeitos adversos causados pelo tratamento do câncer (De Backer et al., 2009). Cheema et al. (2014) revisaram sistematicamente ensaios clínicos para avaliar a eficácia e segurança do treinamento de resistência em pacientes com câncer de mama, usando máquinas, pesos livres ou faixas de resistência. Concluíram que exercícios resistidos podem ser prescritos com segurança para pacientes com LRCM, com resultados benéficos na qualidade de vida e força muscular; no entanto, mais pesquisas precisam ser feitas para encontrar a dose e a frequência ideais. Em outra RS, com pacientes diagnosticadas com câncer de mama, submetidas a treinamento resistido supervisionado, os autores relataram melhora da qualidade de vida em aspectos relacionados à função física e segurança em pacientes com linfedema, sem risco de piora. No entanto, os exercícios devem progredir de forma lenta e gradual, com cargas progressivas de baixa a moderada intensidade, de acordo com os sintomas relatados pelo paciente (Paramanandam & Roberts, 2014).

Muitas revisões sistemáticas de estudos randomizados e não randomizados em mulheres com linfedema foram publicadas nos últimos anos. São utilizados por profissionais de saúde na prática clínica. Saber reconhecer os vieses de um estudo bem como sua qualidade metodológica é uma grande dificuldade para esses usuários. O objetivo desta visão geral foi analisar as revisões sistemáticas que avaliaram a eficácia e segurança do treinamento resistido em pacientes com linfedema, após cirurgia relacionada ao câncer de mama.

2. Metodologia

O presente estudo segue os critérios do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Moher et al., 2020). Foi registrado com base no registro de protocolos de revisões sistemáticas.

Estudo inscrito no International prospective register of systematic reviews (PROSPERO) sob o número CRD42020140516.

2.1 Critérios de elegibilidade

Os estudos considerados elegíveis foram revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados e randomizados, onde os participantes eram do sexo feminino, com idade superior a 18 anos, com risco de desenvolver linfedema ou com diagnóstico clínico de LRCM, independentemente do método utilizado para esse diagnóstico, que pode ser por meio de medidas volumétricas, de circunferência, perimetria, espectroscopia de bioimpedância, ultrassonografia, linfocintilografia, fluorescência no infravermelho próximo ou perimetria. Foram incluídas revisões sistemáticas que investigaram a eficácia e/ou segurança de exercícios resistidos no membro superior com linfedema, independentemente do equipamento (máquina, elásticos, halteres), carga ou duração do protocolo de tratamento utilizado, desde que utilizassem como controle: nenhuma conduta, exercícios resistidos com menor intensidade ou outro tipo de terapia utilizada no manejo do linfedema.

Para atender aos critérios de elegibilidade as revisões devem ter como desfecho a eficácia e/ou segurança do treinamento resistido, descrevendo a ocorrência de efeitos adversos, se houver, e se sua prática pode prevenir ou reduzir o volume do linfedema. Considerou-se revisões em que o diagnóstico do linfedema se deu por meio de avaliação clínica ou exames de imagem, comparando o membro superior avaliado com o contralateral ou consigo mesmo, antes e após a intervenção. Excluímos estudos clínicos, diretrizes, cartas ao editor, estudos em animais, estudos na população pediátrica e outros tipos de câncer, estudos usando intervenções combinadas, exercícios não convencionais (como ioga) ou exercícios aquáticos.

2.2 Estratégia de busca e seleção de estudos

Uma estratégia de busca foi realizada em 13 de dezembro de 2021, usando descritores MESH combinados por operadores booleanos da seguinte forma: [(neoplasia de mama OR câncer de mama) AND (linfedema OR linfedema de câncer de mama) AND (força OR treinamento de resistência OR exercício de resistência) AND revisão sistemática]. As bases de dados pesquisadas foram: Medline, CINAHL, Web of Science, Scopus, PEDro e Biblioteca Cochrane. Não houve restrição de idioma ou ano de publicação.

Todas as citações foram analisadas no software RAYYAN. Após a exclusão de duplicatas, dois revisores independentes (CK e HK) selecionaram os estudos por títulos e resumos. Em seguida, todos os estudos selecionados foram lidos na íntegra por cada um dos revisores, aplicando os critérios de elegibilidade e decidindo sobre sua inclusão ou exclusão. Caso houvesse algum desacordo entre os revisores, um terceiro revisor (CW) seria envolvido na tomada de decisão pela maioria.

2.3 Dados extraídos

O processo de extração dos dados foi realizado pelos dois pesquisadores (CK e HK), utilizando um documento específico em planilha Excel, de forma independente. As informações extraídas foram: nome dos autores e ano de publicação; ensaios clínicos incluídos; o número de participantes em cada estudo; resumo da intervenção e controles utilizados: duração, carga, número de sessões e tipo de exercício; critérios utilizados para diagnosticar linfedema; efeitos adversos e segurança da intervenção; resultados da metanálise, se houver, ou um resumo dos principais resultados entre os grupos.

Esta revisão tem como principal desfecho a eficácia e segurança do treinamento resistido em pacientes com linfedema relacionado ao câncer de mama. Força muscular, qualidade de vida e efeitos adversos do exercício resistido foram analisados

como desfechos secundários.

2.4 Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés

As revisões sistemáticas tiveram sua qualidade metodológica avaliada por meio da ferramenta: Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews 2 (AMSTAR 2) e, quanto ao risco de viés, pela ferramenta: Risk of Bias in Systematic Reviews (ROBIS).

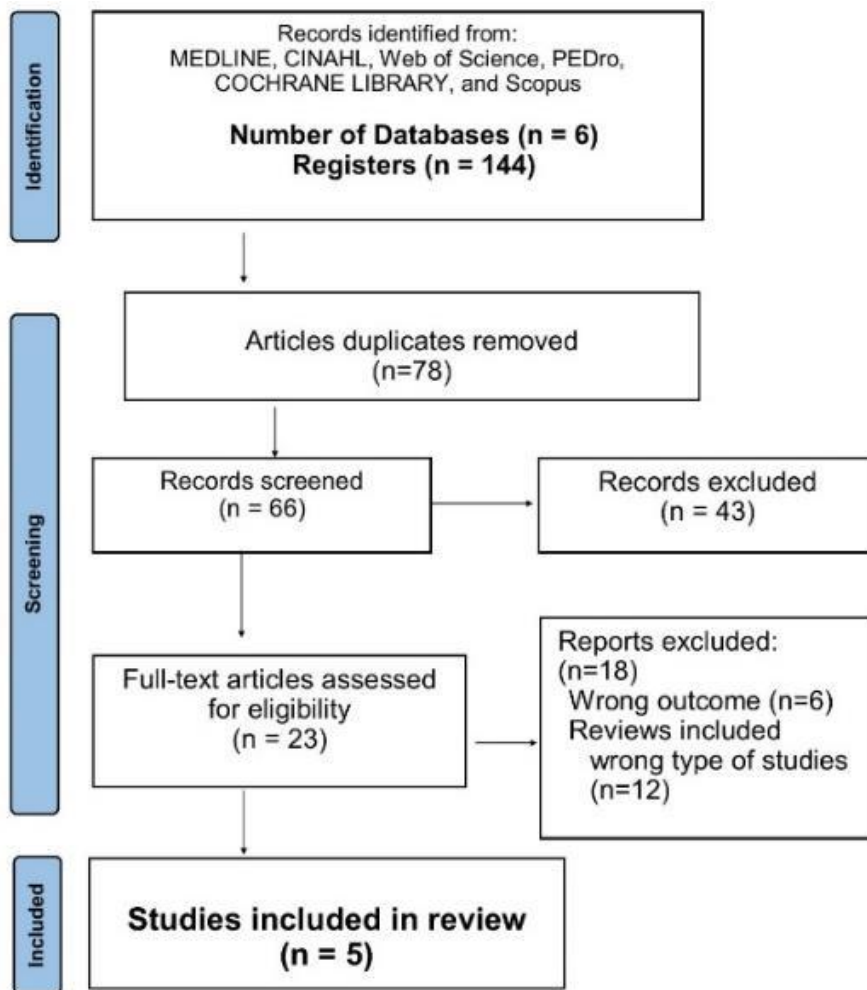
A AMSTAR 2, permite a avaliação de revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados e não randomizados, por meio de um checklist conciso, composto por 16 itens, para encontrar estudos de alta qualidade metodológica. Todas as revisões incluídas foram analisadas para indicar se atendiam às especificações AMSTAR 2. As revisões foram classificadas com base na confiança global como alta, moderada, baixa ou criticamente baixa.

A ROBIS avalia o viés da revisão sistemática por meio de quatro domínios, a saber: critérios de elegibilidade, identificação e seleção, coleta e avaliação de dados e sínteses e resultados dos estudos, onde cada domínio, por meio das respostas às questões norteadoras, receberam um julgamento sobre o risco potencial de viés, que pode ser baixo, alto ou pouco claro. ROBIS faz um julgamento sobre o risco geral de viés da revisão sistemática. A ROBIS pretende, entre outras coisas, avaliar a eficácia, com uma aplicação mais ampla, contrastando com a AMSTAR.

3. Resultados

A busca identificou 144 estudos nas bases de dados. Setenta e oito foram excluídos por serem duplicatas. Após a triagem de 66 artigos por título e resumo, 23 estudos foram analisados independentemente por meio da leitura do texto completo. Destes estudos, 18 foram excluídos devido à inclusão de estudos não controlados e randomizados a inclusão de estudos de coorte, não apresentando linfedema como desfecho. Finalmente, 5 revisões sistemáticas foram incluídas nesta revisão. A seleção dos estudos foi descrita pelo fluxograma (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos estudos.



Fonte: Elaboração própria.

Todas as revisões sistemáticas incluíram mulheres com risco de desenvolver linfedema e aquelas com linfedema pré-existente. Para tanto, foram utilizados métodos de avaliação, como volumetria de deslocamento de água, medidas de circunferência, espectroscopia de bioimpedância e absorciometria de raios X de dupla energia (DEXA), além de pesquisas validadas por meio de auto relato (Cheema et al., 2014; Paramanandam & Roberts, 2014; Nelson, 2016; Keilani et al., 2016; Wanchai & Armer, 2018). A perimetria foi utilizada em duas revisões (Keilani et al., 2016; Wanchai & Armer, 2018).

Quatro das cinco revisões analisaram a força muscular dos membros superiores e inferiores (Cheema et al., 2014; Paramanandam & Roberts, 2014; Nelson, 2016; Keilani et al., 2016) nas quais descreveram que a melhora da força por meio de exercícios resistidos em pacientes com linfedema, deve ser realizada com carga de baixa a moderada intensidade, tanto em membros superiores como inferiores. Paramanandam e Roberts (2014) descreveram que essa melhora ocorre independentemente do estágio do tratamento do câncer e sugerem que exercícios de baixa intensidade deve ser priorizados como forma de prevenir efeitos adversos do tratamento. Nelson (2016) sugere que a progressão da carga deve ser feita de forma conservadora e que sua prescrição seja baseada no nível atual de condicionamento físico do paciente. Wanchai e Armer (2018), descreveram que as respostas musculares (inflamação) ao exercício resistido, podem não estar relacionadas com a intensidade da carga, seja baixa, moderada ou alta, não havendo diferença na gravidade do linfedema, ao comparar as três cargas.

Três das cinco RS avaliaram a qualidade de vida em mulheres com linfedema ou em risco de desenvolver após treinamento com exercícios resistidos (Cheema et al., 2014; Paramanandam & Roberts, 2014; Keilani et al., 2016). Apenas duas

revisões sistemáticas analisaram os efeitos adversos causados pelo treinamento resistido, onde nenhum deles foi considerado grave, não impedindo a prática da atividade por longo período. Entre elas estão as lesões do músculo esquelético, como dores musculares, dores nas costas e no joelho (Cheema et al., 2014; Nelson, 2016).

Duas revisões sistemáticas realizaram uma metanálise, portanto, as respostas referentes aos itens: 1) Métodos adequados para a combinação estatística e 2) Avaliação do impacto potencial do risco de viés, receberam a resposta não aplicável para as demais revisões sistemáticas. Todos foram classificados como de qualidade metodológica criticamente baixa, com pelo menos uma falha crítica e duas não críticas. Os itens sete e nove, referentes às fragilidades críticas, foram os únicos que obtiveram, sim, em todas as revisões, pois todos relataram os motivos da exclusão dos estudos em suas pesquisas e avaliaram seus potenciais riscos de viés. As pontuações para cada revisão sistemática são mostradas na Tabela 1.

Tabela 1: Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas de acordo com a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews 2 (AMSTAR 2)*.

SYSTEMATIC REVIEWS	CHEEMA et al, 2014	KEILANI et al., 2016	NELSON, 2016	PARAMANANDAM & ROBERTS, 2014	WANCHAI & ARMER, 2018
1. Does PICO feature?	Yes	No	Yes	Yes	Yes
2. Do you have a protocol? Record?	No	No	No	No	No
3. Explanation for selecting the study design?	Yes	No	No	Yes	Yes
4. Comprehensive search strategy?	No	No	No	Yes	Yes
5. Duplicate study selection?	Yes	Yes	No	Yes	Yes
6. Duplicate data extraction?	Yes	Yes	No	Yes	Yes
7. Study list excluded?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
8. Description of included items?	Yes	No	Yes	Yes	Yes
9. Risk of bias assessment?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
10. Financing source?	No	No	No	No	No
11. Appropriate methods for statistical combination (meta-analysis)?	Yes	Not applicable	Not applicable	Yes	Not applicable
12. Assessment of the potential impact of the risk of bias?	No	Not applicable	Not applicable	Yes	Not applicable
13. Did the ROB assess individual studies to interpret/discuss the results of the review?	No	No	Yes	No	Yes
14. Discussion of heterogeneity?	No	No	No	Yes	No
15. Proper investigation of publication bias?	Yes	No	No	Yes	No
16. Conflict of interest?	Yes	Yes	No	Yes	Yes


























Fonte: Elaboração própria.

Uma revisão relatou o número de registro do PROSPERO; no entanto, não descreveu quando a revisão foi realizada. Portanto, todas as revisões foram malsucedidas no item dois do AMSTAR. Apenas dois estudos demonstraram uma busca abrangente da literatura, descrevendo detalhadamente todas as bases de dados pesquisadas, as palavras-chave e as estratégias de busca completas, recebendo sim no item quatro (Paramanandam & Roberts, 2014; Wanchai & Armer, 2018). Quanto à heterogeneidade, o item 14, foi discutido em apenas um estudo, utilizando o teste do qui-quadrado, com substancial heterogeneidade estatística, com $I^2 = 65\%$ para o subgrupo de baixa intensidade na metanálise de força de membros inferiores (Paramanandam & Roberts, 2014).

Os resultados da avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas, usando a ferramenta ROBIS, são mostrados na Figura 2. O domínio 1, que classifica os critérios de elegibilidade, não ficou claro em uma revisão (Keilani et al., 2016) e obteve

baixo risco de viés nas outras quatro (Cheema et al., 2014; Paramanandam & Roberts, 2014; Nelson, 2016; Wanchai & Armer, 2018). No domínio 2, que avalia a identificação e seleção dos estudos, dois estudos obtiveram baixo risco de viés (Paramanandam & Roberts, 2014; Wanchai & Armer, 2018) e três, alto risco (Cheema et al., 2014; Nelson, 2016; Keilani et al., 2016). No domínio 3, que avalia a coleta de dados e avaliação do estudo, apenas uma das cinco revisões sistemáticas foi identificada com baixo risco de viés (Nelson, 2016). Por fim, no domínio 4, que avalia a síntese e os resultados, apenas uma revisão apresentou baixo risco de viés (Paramanandam & Roberts, 2014), enquanto as demais (Cheema et al., 2014; Nelson, 2016; Keilani et al., 2016; Wanchai & Armer, 2018) apresentaram alto risco de viés.

Figura 2: Classificação das revisões sistemáticas de acordo com a ferramenta *Risk of Bias in Systematic Reviews* (ROBIS).

REVIEW	PHASE 2				PHASE 3
	1. STUDY ELIGIBILITY CRITERIA	2. STUDY IDENTIFICATION AND SELECTION	3. DATA COLLECTION AND STUDY EVALUATION	4. SYNTHESIS AND RESULTS	RISK OF BIAS IN THE REVIEW
CHEEMA et al., 2014					
PARAMANANDAM & ROBERTS, 2014					
KEILANI et al., 2016					
NELSON, 2016					
WANCHAI & ARMER, 2019					

Fonte: Elaboração própria.

Todas as RS incluídas nesta revisão tiveram como desfecho principal o linfedema. Nelson (2016) e Keilani et al. (2016) respeitaram 5/16 itens na ferramenta AMSTAR 2. Enquanto, Paramanandam e Roberts (2014), Cheema et al. (2014) e Wanchai e Armer (2018), respeitam mais itens no AMSTAR 2, com 13/16, 10/16 e 10/16 respectivamente. Como algumas revisões não atenderam a alguns itens da AMSTAR 2, todas foram classificadas com uma confiança geral criticamente baixa, pois tinham pelo menos dois pontos fracos de domínio crítico e um ponto fraco de domínio crítico. No entanto, como esta revisão se limitou a avaliar revisões de ensaios clínicos randomizados de alta qualidade, os itens relacionados ao risco de viés podem não ser considerados críticos. Em relação ao risco de viés na avaliação global avaliada pela ROBIS, Nelson (2016), Keilani et al. (2016) e Wanchai e Armer (2018) foram considerados de alto risco de viés, enquanto Paramanandam e Roberts (2014) e Cheema et al. (2014), foram considerados de baixo risco de viés. Assim, encontramos concordância entre os resultados da AMSTAR 2 e da ROBIS na avaliação das revisões sistemáticas de Nelson (2016), Keilani et al. (2016) e Wanchai e Armer (2018).

Houve uma discrepância na avaliação de duas revisões (Cheema et al., 2014; Paramanandam & Roberts, 2014). Essa discrepância pode ter ocorrido devido ao rigor na avaliação da confiabilidade dos critérios por meio da AMSTAR 2, onde, para ser classificado com alta confiança global, a revisão não pode apresentar nenhuma fragilidade crítica e apenas uma fragilidade não crítica, além da aplicação mais ampla da ROBIS, que nesta revisão se destina a avaliar a eficácia do exercício de resistência em sobreviventes de câncer de mama. Paramanandam e Roberts (2014) e Wanchai e Armer (2018) apresentaram duas

fragilidades críticas e Cheema et al. (2014), três pontos fracos críticos. Com esse resultado, percebe-se que as interpretações dos instrumentos são diferentes, pois a AMSTAR 2 se destina à avaliação crítica das revisões, observando falhas que podem advir da má condução da revisão e a ROBIS foca especificamente no risco de viés. Ao analisar cada revisão sistemática, pudemos observar que os estudos clínicos incluídos se repetiram em pelo menos duas revisões em cerca de 43% (Tabela 2).

Tabela 2: Estudos clínicos incluídos nas revisões sistemáticas.

	Cheema et al. 2014	Keilani et al. 2016	Nelson (2016)	Paramanandam & Roberts (2014)	Wanchai & Armer (2018)
Ahmed et al., 2006	X	X	X	X	—
Anderson et al., 2012	—	X	—	X	X
Buchan et al., 2016	—	—	—	—	X
Cormie et al., 2013 ^a	X	X	X	—	X
Cormie et al., 2013 ^b	—	X	—	—	X
Cormie et al., 2016	—	—	—	—	X
Courneya et al., 2013	X	—	—	—	—
Courneya et al., 2007	X	X	X	X	X
Do et al., 2015	—	—	—	—	X
Hayes et al., 2009	—	X	—	—	X
Hayes et al., 2011	—	—	—	—	X
Jeffs & Wiseman, 2013	—	—	—	—	X
Kilbreath et al., 2012	X	X	X	X	X
Kim et al., 2010	X	—	—	X	X
Musanti 2012	X	—	—	—	—
Ohira et al., 2006	X	—	—	—	—
Sagen et al., 2009	—	—	—	X	X
Schmitz et al., 2009	X	X	X	X	X
Schmitz et al., 2010	X	X	X	X	X
Schwartz et al., 2007	X	—	—	—	—
Speck et al., 2010	X	—	—	—	—
Twiss et al., 2009	X	—	—	—	—
Winters-Stone et al., 2012	X	—	—	—	—
Winters-Stone et al., 2013	X	—	—	—	—

Fonte: Elaboração própria.

Entre as 5 revisões sistemáticas incluídas nesta revisão, houve heterogeneidade nos resultados em todas. Primeiro, em relação ao período de início dos exercícios, que variou desde a fase em que realizava quimioterapia (Courneya et al., 2007; Schwartz et al., 2007; Courneya et al., 2013), dois dias após a cirurgia (Sagen et al., 2009) ou até 15 anos após o diagnóstico do linfedema (Speck et al., 2010); segundo, em relação ao tempo do protocolo de exercício, que foi de pelo menos 8 semanas (Kim et al., 2010, Kilbreath et al., 2012, Do et al., 2015 e Buchan et al. 2016) até 104 semanas (Twiss et al., 2009). Esses protocolos variam entre 2, 3 ou 5 vezes por semana; terceiro, em apenas três estudos os exercícios foram prescritos exclusivamente de forma domiciliar (Jeffs & Wiseman, 2013, Schwartz et al., 2007 e Musanti 2012), ou seja, 87,5% dos estudos foram supervisionados por profissionais especialistas em linfedema. Por fim, também houve divergência quanto à forma de progressão do peso, utilizando a escala BORG (Kilbreath et al., 2012), e na maioria dos casos uma variação entre 50 a 75% de uma repetição máxima (RM) (Cormie et al., 2013^a, Cormie et al., 2013^b Anderson et al., 2012, Courneya et al., 2007, Cormie et al., 2016, Ohira et al.,

2006, Speck et al., 2010, Winters-Stone et al., 2013, Courneya et al., 2013), com progressão da carga a medida que 12 repetições se tornavam leves e de acordo com os sintomas relatados pelos pacientes.

4. Discussão

Esta revisão é a primeira a investigar a qualidade de revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia e segurança de exercícios resistidos em mulheres com linfedema ou em risco de desenvolvê-lo, avaliando também ganho de força, qualidade de vida e efeitos adversos. O treinamento resistido, quando realizado por mulheres com linfedema ou em risco de desenvolvê-lo é seguro, mas sua eficácia permanece sem resposta. Em comparação com o grupo controle, as pacientes não aumentaram o volume do braço ou a gravidade do linfedema e foram capazes de reduzir pela metade as chances de exacerbação (Cheema et al., 2014). O treinamento resistido deve estar presente, porém, não deve ser utilizado como terapia única no tratamento, devido à falta de resultados positivos na redução do linfedema encontrados na literatura (Cheema et al., 2014; Wanchai & Armer, 2018).

Historicamente, esse tipo de exercício não era recomendado para mulheres submetidas a cirurgia de câncer de mama pelo medo de desenvolver linfedema (NLN Medical Advisory Committee, 2011; Lane et al., 2007). Nossa revisão não suporta a suposição de que o treinamento de exercícios de resistência supervisionado possa ter efeitos prejudiciais em mulheres após o tratamento do câncer de mama. As diretrizes de 2019 do American College of Sports Medicine garantem a segurança do exercício resistido e sugerem a prática de 2 a 3 vezes por semana, de forma progressiva e supervisionada. No entanto, a diversidade de protocolos terapêuticos investigados em ensaios clínicos ainda não permite a identificação de um protocolo padrão ouro. Além disso, a realização do treinamento resistido deve ser incentivada, pois é capaz de proporcionar outros efeitos favoráveis em mulheres sobreviventes de câncer de mama (redução da fadiga e melhora da função física relacionada à qualidade de vida) (Patel et al., 2019), podendo ser realizado em centros de reabilitação, academias ou de forma domiciliar (Cheema et al., 2014; Paramanandam & Roberts, 2014; Nelson, 2016; Keilani et al., 2016; Wanchai & Armer, 2018).

Uma grande limitação de alguns artigos avaliados foi a falta de metanálise. Além disso, nenhuma análise de subgrupo foi realizada nos estudos. Como os protocolos são abertos, é difícil avaliar a influência da idade, obesidade, radioterapia, cinesiofobia, uso de meias de compressão, entre outros, no risco de desenvolver linfedema. Mesmo em estudos em que uma metanálise foi realizada, os efeitos dose-resposta dos exercícios não foram investigados. Foi encontrada uma heterogeneidade muito grande quanto à prescrição de exercícios, variando o tempo de treinamento, frequência semanal, número de séries e repetições, além do tipo de equipamento utilizado e se foram realizados sob supervisão ou não. Quanto à população estudada, houve variação quanto ao estágio do tratamento oncológico em que o paciente se encontrava (Cheema et al., 2014; Paramanandam & Roberts, 2014; Nelson, 2016; Keilani et al., 2016; Wanchai & Armer, 2018).

4.1 Linfedema

Os resultados desta revisão mostram que a prática do treinamento resistido é segura, sem exacerbação do linfedema (Cheema et al., 2014; Wanchai & Armer, 2018). Cheema et al (2014), demonstra não só a não exacerbação dos sintomas do linfedema, mas também a possibilidade de redução do risco de desenvolvê-lo. Nossos achados são consistentes com outros estudos, como Cormie et al. (2013)^a, que observaram a resposta ao exercício com pesos, comparando um grupo de exercícios de alta intensidade com outro de intensidade moderada e um terceiro, onde foram orientados apenas cuidados habituais e, demonstrando que não houve exacerbação do linfedema em nenhum dos três grupos estudados, assim como Ammitzball et al. (2019), que em uma intervenção de exercícios de 50 semanas, que se mostraram seguros e viáveis. No entanto, não podemos trazer respostas positivas para a eficácia dos exercícios resistidos no linfedema, uma vez que nenhuma revisão sistemática melhorou o status do linfedema (Cheema et al., 2014; Wanchai & Armer, 2018). Hayes et al. (2009), reforça esses resultados,

por meio de um ensaio clínico, mesmo quando dois dos 16 pacientes alocados no grupo de intervenção, apresentaram resolução completa do linfedema ao final da pesquisa, mas não fica claro que essa melhora se deu pela realização dos exercícios de resistência. Além disso, o tamanho da amostra era muito pequeno. Portanto, ainda não há evidências da eficácia dos exercícios resistidos em sobreviventes de câncer de mama.

4.2 Força muscular

O aumento da força muscular nos membros superiores e inferiores, sem efeitos negativos na incidência e gravidade do linfedema relacionado ao câncer de mama, está de acordo com as cinco RS incluídas neste estudo (Cheema et al., 2014; Paramanandam & Roberts, 2014; Nelson, 2016; Keilani et al., 2016; Wanchai & Armer, 2018). Cheema et al., (2014) que encontraram um aumento de força nos membros superiores clinicamente relevantes, demonstrando a importância da realização desta terapia por mulheres com linfedema, dada a grande perda de força como consequência do tratamento oncológico.

4.3 Qualidade de vida

Poucas evidências foram encontradas relacionadas ao exercício físico resistido na melhora da qualidade de vida geral em pacientes com câncer de mama (Paramanandam & Roberts, 2014; Keilani et al., 2016), porém, dados consistentes na metanálise de Paramanandan e Roberts (2014), mostrou que treinamento físico resistido foi capaz de promover uma melhora significativa no domínio da função física da qualidade de vida. Além disso, foi demonstrado também que a qualidade de vida das pacientes após o diagnóstico de câncer de mama depende ainda do estágio do tratamento oncológico em que se encontram (Paramanandam & Roberts, 2014; Keilani et al., 2016). Keilani et al. (2016), encontraram um pequeno efeito do treinamento com peso na qualidade de vida, com melhores resultados após a finalização do tratamento quimioterápico, principalmente no domínio físico. Nossos achados corroboram os achados de outros autores que verificaram o efeito positivo do exercício físico na qualidade de vida, por meio de diferentes questionários validados para essa população específica (Cormie et al., 2013^a; Steindorf et al., 2014; Buchan et al., 2016). Lee et al. (2011) também constataram que a qualidade de vida das mulheres com câncer de mama depende da fase do tratamento em que se encontram. Além disso, constataram que essas mulheres apresentam qualidade de vida prejudicada quando comparadas à população geral.

4.4 Efeitos adversos

Os efeitos adversos que poderiam estar relacionados ao treinamento resistido em pacientes com linfedema ou em risco de desenvolver linfedema não foram encontrados (Cheema et al., 2014; Paramanandam & Roberts, 2014; Nelson, 2016; Keilani et al., 2016; Wanchai & Armeiro, 2018). Provavelmente porque apenas duas revisões sistemáticas (Cheema et al., 2014; Nelson, 2016), incluídas nesta visão geral, discutiram esses efeitos. Além disso, Steindorf et al. (2014) relataram que não houve efeitos adversos graves relacionados ao exercício e, adicionalmente, mostraram que os eventos adversos não estavam relacionados ao linfedema, mas provavelmente devido aos efeitos fisiológicos normais do treinamento com pesos. Isso significa que não havia motivos para impedir que as pacientes, após a cirurgia de câncer de mama, realizassem exercícios resistidos com segurança.

5. Conclusão

O exercício resistido progressivo de baixa, moderada e/ou alta intensidade, pode ser realizado por mulheres com linfedema, com resultados benéficos na força muscular e no domínio da função física da qualidade de vida. No entanto, não deve ser utilizado como abordagem única no manejo do linfedema pré-estabelecido, mas sim em conjunto com o tratamento padrão ouro, ou seja, associado a terapia complexa descongestiva. Dada a qualidade metodológica dos estudos avaliados, a eficácia do

exercício resistido na redução do volume do membro permanece inconclusiva, havendo a necessidade de novos estudos criteriosamente desenhados e executados.

Mais ensaios clínicos controlados e randomizados são necessários, com alto rigor metodológico, para determinar algumas questões em aberto: (1) fatores (obesidade, uso de roupas de compressão, idade, fase do tratamento em que se encontra a paciente) que podem influenciar a eficácia do treinamento resistido no LRCM; (2) dose ideal, frequência, duração do exercício resistido e influência da cinta compressiva, durante sua prática; (3) os efeitos adversos que podem estar relacionados ao treinamento físico resistido e sua influência em pacientes com linfedema ou em risco de desenvolvê-lo.

Referências

- Ahmed, R. L., Thomas, W., Yee, D., & Schmitz, K. H. (2006). Randomized controlled trial of weight training and lymphedema in breast cancer survivors. *Journal of clinical oncology, official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24(18), 2765–2772. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.6749>
- Ammitzbøll, G., Johansen, C., Lanng, C., Andersen, E. W., Kroman, N., Zerahn, B., Hyldegaard, O., Wittenkamp, M. C., & Dalton, S. O. (2019). Progressive resistance training to prevent arm lymphedema in the first year after breast cancer surgery: Results of a randomized controlled trial. *Cancer*, 125(10), 1683–1692. <https://doi.org/10.1002/cncr.31962>
- Anderson, R. T., Kimmick, G. G., McCoy, T. P., Hopkins, J., Levine, E., Miller, G., Ribisl, P., & Mihalko, S. L. (2012). A randomized trial of exercise on well-being and function following breast cancer surgery: the RESTORE trial. *Journal of cancer survivorship: research and practice*, 6(2), 172–181. <https://doi.org/10.1007/s11764-011-0208-4>
- Buchan, J., Janda, M., Box, R., Schmitz, K., & Hayes, S. (2016). A Randomized Trial on the Effect of Exercise Mode on Breast Cancer-Related Lymphedema. *Medicine and science in sports and exercise*, 48(10), 1866–1874. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000988>
- Cheema, B. S., Kilbreath, S. L., Fahey, P. P., Delaney, G. P., & Atlantis, E. (2014). Safety and efficacy of progressive resistance training in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*, 148(2), 249–268. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3162-9>
- Cormie, P., Pumpa, K., Galvão, D. A., Turner, E., Spry, N., Saunders, C., Zissiadis, Y., & Newton, R. U. (2013)^a. Is it safe and efficacious for women with lymphedema secondary to breast cancer to lift heavy weights during exercise: a randomized controlled trial. *Journal of cancer survivorship: research and practice*, 7(3), 413–424. <https://doi.org/10.1007/s11764-013-0284-8>
- Cormie, P., Galvão, D. A., Spry, N., & Newton, R. U. (2013)^b. Neither heavy nor light load resistance exercise acutely exacerbates lymphedema in breast cancer survivor. *Integrative cancer therapies*, 12(5), 423–432. <https://doi.org/10.1177/1534735413477194>
- Cormie, P., Singh, B., Hayes, S., Peake, J. M., Galvão, D. A., Taaffe, D. R., Spry, N., Nosaka, K., Cornish, B., Schmitz, K. H., & Newton, R. U. (2016). Acute Inflammatory Response to Low-, Moderate-, and High-Load Resistance Exercise in Women With Breast Cancer-Related Lymphedema. *Integrative cancer therapies*, 15(3), 308–317. <https://doi.org/10.1177/1534735415617283>
- Courneya, K. S., McKenzie, D. C., Mackey, J. R., Gelmon, K., Friedenreich, C. M., Yasui, Y., Reid, R. D., Cook, D., Jespersen, D., Proulx, C., Dolan, L. B., Forbes, C. C., Wooding, E., Trinh, L., & Segal, R. J. (2013). Effects of exercise dose and type during breast cancer chemotherapy: multicenter randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(23), 1821–1832. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt297>
- Courneya, K. S., Segal, R. J., Mackey, J. R., Gelmon, K., Reid, R. D., Friedenreich, C. M., Ladha, A. B., Proulx, C., Vallance, J. K., Lane, K., Yasui, Y., & McKenzie, D. C. (2007). Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25(28), 4396–4404. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.2024>
- De Backer, I. C., Schep, G., Backx, F. J., Vreugdenhil, G., & Kuipers, H. (2009). Resistance training in cancer survivors: a systematic review. *International journal of sports medicine*, 30(10), 703–712. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1225330>
- Do, J. H., Kim, W., Cho, Y. K., Lee, J., Song, E. J., Chun, Y. M., & Jeon, J. Y. (2015). Effects of resistance exercises and complex decongestive therapy on arm function and muscular strength in breast cancer related lymphedema. *Lymphology*, 48(4), 184–196.
- Hayes, S. C., Reul-Hirche, H., & Turner, J. (2009). Exercise and secondary lymphedema: safety, potential benefits, and research issues. *Medicine and science in sports and exercise*, 41(3), 483–489. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31818b98fb>
- Hayes, S. C., Speck, R. M., Reimet, E., Stark, A., & Schmitz, K. H. (2011). Does the effect of weight lifting on lymphedema following breast cancer differ by diagnostic method: results from a randomized controlled trial. *Breast cancer research and treatment*, 130(1), 227–234. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1547-6>
- Jeffs, E., & Wiseman, T. (2013). Randomized controlled trial to determine the benefit of daily home-based exercise in addition to self-care in the management of breast cancer-related lymphoedema: a feasibility study. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 21(4), 1013–1023. <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1621-6>
- Keilani, M., Hasenoehrl, T., Neubauer, M., & Crevenna, R. (2016). Resistance exercise and secondary lymphedema in breast cancer survivors—a systematic review. *Supportive care in cancer official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 24(4), 1907–1916. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-3068-z>

- Kilbreath, S. L., Refshauge, K. M., Beith, J. M., Ward, L. C., Lee, M., Simpson, J. M., & Hansen, R. (2012). Upper limb progressive resistance training and stretching exercises following surgery for early breast cancer: a randomized controlled trial. *Breast cancer research and treatment*, 133(2), 667–676. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-1964-1>
- Kim, D. S., Sim, Y. J., Jeong, H. J., & Kim, G. C. (2010). Effect of active resistive exercise on breast cancer-related lymphedema: a randomized controlled trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 91(12), 1844–1848. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2010.09.008>
- Koelmeyer, L., Gaitatzis, K., Ridner, S. H., Boyages, J., Nelms, J., Hughes, T. M., Elder, E., French, J., Ngui, N., Hsu, J., & Stollendorf, D. (2021). Implementing a prospective surveillance and early intervention model of care for breast cancer-related lymphedema into clinical practice: application of the RE-AIM framework. *Supportive Care in Cancer*, 29(2), 1081–1089. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05597-5>
- Lane, K. N., Dolan, L. B., Worsley, D., McKenzie, D. C. (2007) Função linfática da extremidade superior em repouso e durante o exercício em sobreviventes de câncer de mama com e sem linfedema em comparação com controles saudáveis. *J Appl Physiol* 103(3):917–925. <https://doi-org.ez16.periodicos>
- Lee, E. S., Lee, M. K., Kim, S. H., Ro, J. S., Kang, H. S., Kim, S. W., Lee, K. S., & Yun, Y. H. (2011). Health-related quality of life in survivors with breast cancer 1 year after diagnosis compared with the general population: a prospective cohort study. *Annals of surgery*, 253(1), 101–108. <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e3181f662ce>
- Lovelace, D. L., McDaniel, L. R., & Golden, D. (2019). Long-Term Effects of Breast Cancer Surgery, Treatment, and Survivor Care. *Journal of midwifery & women's health*, 64(6), 713–724. <https://doi.org/10.1111/jmwh.13012>
- Moher, D., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C.D., et al. (2020) Explicação e elaboração do PRISMA 2020: orientações e exemplos atualizados para relatar revisões sistemáticas. *BMJ* 2021; 372: n160. 10.1136 / bmj.n160
- Musanti R. (2012). A study of exercise modality and physical self-esteem in breast cancer survivors. *Medicine and science in sports and exercise*, 44(2), 352–361. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31822cb5f2>
- Nelson N. L. (2016). Breast Cancer-Related Lymphedema and Resistance Exercise: A Systematic Review. *Journal of strength and conditioning research*, 30(9), 2656–2665. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000001355>
- NLM Medical Advisory Committee. (2011). Topic: The Diagnosis and Treatment of Lymphedema. Position Statement of the National Lymphedema Network, 1-19
- Ohira, T., Schmitz, K. H., Ahmed, R. L., & Yee, D. (2006). Effects of weight training on quality of life in recent breast cancer survivors: the Weight Training for Breast Cancer Survivors (WTBS) study. *Cancer*, 106(9), 2076–2083. <https://doi.org/10.1002/cncr.21829>
- Olsson, M., Nilsson, M., Fugl-Meyer, K., Petersson, L. M., Wennman-Larsen, A., Kjeldgård, L., & Alexanderson, K. (2017). Life satisfaction of women of working age shortly after breast cancer surgery. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 26(3), 673–684. <https://doi.org/10.1007/s11136-016-1479-z>
- Paramanandam, V. S., & Roberts, D. (2014). Weight training is not harmful for women with breast cancer-related lymphoedema: a systematic review. *Journal of physiotherapy*, 60(3), 136–143. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2014.07.001>
- Patel, A. V., Friedenreich, C. M., Moore, S. C., Hayes, S. C., Silver, J. K., Campbell, K. L., Winters-Stone, K., Gerber, L. H., George, S. M., Fulton, J. E., Denlinger, C., Morris, G. S., Hue, T., Schmitz, K. H., & Matthews, C. E. (2019). American College of Sports Medicine Roundtable Report on Physical Activity, Sedentary Behavior, and Cancer Prevention and Control. *Medicine and science in sports and exercise*, 51(11), 2391–2402. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002117>
- Sagen, A., Kåresen, R., & Risberg, M. A. (2009). Physical activity for the affected limb and arm lymphedema after breast cancer surgery. A prospective, randomized controlled trial with two years follow-up. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*, 48(8), 1102–1110. <https://doi.org/10.3109/02841860903061683>
- Schmitz, K. H., Ahmed, R. L., Troxel, A. B., Cheville, A., Lewis-Grant, L., Smith, R., Bryan, C. J., Williams-Smith, C. T., & Chittams, J. (2010). Weight lifting for women at risk for breast cancer-related lymphedema: a randomized trial. *JAMA*, 304(24), 2699–2705. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1837>
- Schmitz, K. H., Ahmed, R. L., Troxel, A., Cheville, A., Smith, R., Lewis-Grant, L., Bryan, C. J., Williams-Smith, C. T., & Greene, Q. P. (2009). Weight lifting in women with breast-cancer-related lymphedema. *The New England journal of medicine*, 361(7), 664–673. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810118>
- Schwartz, A. L., Winters-Stone, K., & Gallucci, B. (2007). Exercise effects on bone mineral density in women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Oncology nursing forum*, 34(3), 627–633. <https://doi.org/10.1188/07.ONF.627-633>
- Speck, R. M., Gross, C. R., Hormes, J. M., Ahmed, R. L., Lytle, L. A., Hwang, W. T., & Schmitz, K. H. (2010). Changes in the Body Image and Relationship Scale following a one-year strength training trial for breast cancer survivors with or at risk for lymphedema. *Breast cancer research and treatment*, 121(2), 421–430. <https://doi.org/10.1007/s10549-009-0550-7>
- Steindorf, K., Schmidt, M. E., Klassen, O., Ulrich, C. M., Oelmann, J., Habermann, N., Beckhove, P., Owen, R., Debus, J., Wiskemann, J., & Potthoff, K. (2014). Randomized, controlled trial of resistance training in breast cancer patients receiving adjuvant radiotherapy: results on cancer-related fatigue and quality of life. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 25(11), 2237–2243. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl374>
- Temur, K., & Kapucu, S. (2019). The effectiveness of lymphedema self-management in the prevention of breast cancer-related lymphedema and quality of life: A randomized controlled trial. *European journal of oncology nursing: the official journal of European Oncology Nursing Society*, 40, 22–35. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2019.02.006>
- Togawa, K., Ma, H., Sullivan-Halley, J., Neuhaus, M. L., Imayama, I., Baumgartner, K. B., Smith, A. W., Alfano, C. M., McTiernan, A., Ballard-Barbash, R., & Bernstein, L. (2014). Risk factors for self-reported arm lymphedema among female breast cancer survivors: a prospective cohort study. *Breast cancer research: BCR*, 16(4), 414. <https://doi.org/10.1186/s13058-014-0414-x>

Twiss, J. J., Waltman, N. L., Berg, K., Ott, C. D., Gross, G. J., & Lindsey, A. M. (2009). An exercise intervention for breast cancer survivors with bone loss. *Journal of nursing scholarship : an official publication of Sigma Theta Tau International Honor Society of Nursing*, 41(1), 20–27. <https://doi.org/10.1111/j.1547-5069.2009.01247.x>

Wanchai, A., & Armer, J. M. (2018). Effects of weight-lifting or resistance exercise on breast cancer-related lymphedema: A systematic review. *International journal of nursing sciences*, 6(1), 92–98. <https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2018.12.006>

Winters-Stone, K. M., Dobek, J., Bennett, J. A., Nail, L. M., Leo, M. C., & Schwartz, A. (2012). The effect of resistance training on muscle strength and physical function in older, postmenopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Journal of cancer survivorship: research and practice*, 6(2), 189–199. <https://doi.org/10.1007/s11764-011-0210-x>

Winters-Stone, K. M., Dobek, J., Nail, L. M., Bennett, J. A., Leo, M. C., Torgimson-Ojerio, B., Luoh, S. W., & Schwartz, A. (2013). Impact + resistance training improves bone health and body composition in prematurely menopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 24(5), 1637–1646. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2143-2>