

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM EDUCAÇÃO FÍSICA

**EFEITOS DO TREINAMENTO DE FORÇA NOS MARCADORES  
INFLAMATÓRIOS, HORMONAIS E NO ESTRESSE OXIDATIVO DE  
SOBREVIVENTES DE CÂNCER DE MAMA**

Sandro Nobre Chaves

BRASÍLIA, 2022

SANDRO NOBRE CHAVES

**EFEITOS DO TREINAMENTO DE FORÇA NOS MARCADORES  
INFLAMATÓRIOS, HORMONAIS E NO ESTRESSE OXIDATIVO DE  
SOBREVIVENTES DE CÂNCER DE MAMA**

Tese apresentada ao programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Educação Física como requisito para obtenção do título de doutorado.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Jacó de Oliveira

BRASÍLIA, 2022

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me sustentar e não ter deixado me faltar forças durante o doutorado.

Agradeço a Capes pela bolsa de doutorado, agradeço ao laboratório Sabin e ao laboratório Exame por realizarem as avaliações sanguíneas.

Agradeço as participantes da pesquisa, nossas voluntárias sobreviventes de câncer de mama. Cada uma de vocês contribuiu com a minha trajetória pessoal e profissional e nada disso seria possível sem o apoio de vocês.

Gratidão a todos os amigos que me acompanharam durante o doutorado, Sacha Clael, Tom e Jitone. Gratidão especial ao Filipe Dinato, por todos os ensinamentos, pela paciência e por todo o cuidado. Filipe me conduziu por boa parte do doutorado como um irmão mais velho. Sempre serei grato Filipão, você é referência!

Agradeço a minha família pelo apoio, em especial a minha tia Lídia, minha irmã Gabriela, minha prima Luiza e minha tia Malu. Uma das experiências mais gratificantes do doutorado foi poder inspirar gerações mais novas e mais velhas da minha família.

Agradeço aos meus amigos, pessoas que sempre acreditaram e vibraram com as minhas conquistas. Obrigado Phelipe, Laercio, Artur, Léo, Millena, vocês sempre foram pilares na minha vida.

Agradeço ao professor Martim Bottaro! Martim, obrigado pela parceria, pelas conversas, por tirar minhas dúvidas e por cada vez que você me recebeu bem no laboratório de força. Saudades das suas aulas e de empenar as barras no teste de 1RM. Você é uma das minhas maiores referências e sem sombra de dúvidas o pesquisador mais eficiente que eu conheço.

Agradeço ao meu orientador, Ricardo Jacó! Professor, foram 7 anos de caminhada juntos, fico feliz em ver a pessoa que era ao te conhecer e a pessoa que sou agora! Foi uma experiência transformadora, tanto pessoal quanto profissional. Obrigado professor, pelas broncas, pela pressão, pelos desafios, por ter sido um pai e um amigo leal! Encerramos um ciclo de 7 anos, mas tenho certeza que a parceria, consideração e amizade vão continuar.

Por fim, dedico este trabalho a um amigo que se foi cedo, mas sempre fará parte da minha história. Renato Straehl, esse é para você!

## RESUMO

O treinamento de força (TF) tem sido proposto como intervenção eficaz para amenizar efeitos colaterais de sobreviventes de câncer de mama através do ganho de força, da regulação hormonal e metabólica. **Objetivo:** Investigar os efeitos de 8 semanas de TF nos marcadores inflamatórios, hormonais, no estresse oxidativo e na função muscular de sobreviventes de câncer de mama. **Métodos:** Participaram do estudo 13 mulheres sobreviventes de câncer de mama que foram submetidas a um protocolo de TF duas vezes na semana durante 8 semanas. Foram avaliados proteína C-reativa, glutatona peroxidase, IGF-1 e cortisol pré e pós TF. Além disso, foram avaliadas função muscular isocinética e aumento de massa muscular. **Resultado:** Houve redução de cortisol ( $p=0,02$ ) e glutatona peroxidase ( $p=0,035$ ), entretanto, não foram observadas alterações no IGF-1 e na PCR. A razão IGF-1/cortisol aumentou significativamente ( $p=0,03$ ), além disso, houve aumento no pico de torque (PT) ( $p=0,007$ ), capacidade de trabalho (CT) ( $p=0,001$ ), área de secção transversa (CSA) ( $p=0,001$ ) e espessura muscular (ESP) ( $p=0,001$ ). **Conclusão:** Oito semanas de TF em alta intensidade são capazes de reduzir os níveis de cortisol e glutatona peroxidase, entretanto, não interferem na produção de PCR e de IGF-1. Houve aumento de força e massa muscular nas sobreviventes de câncer de mama

**Palavras chave:** Câncer, câncer de mama, treinamento de força, inflamação, exercício físico e câncer, efeitos colaterais do câncer

## ABSTRACT

Strength training (RT) has been proposed as an effective intervention to alleviate side effects in breast cancer survivors through strength gain, hormonal and metabolic regulation. **Objective:** To investigate the effects of 8 weeks of ET on inflammatory, hormonal, oxidative stress and muscle function markers in breast cancer survivors. **Methods:** Participants were 13 women breast cancer survivors who underwent two studies of TF methods at a protocol of for weeks8. They were C-reactive protein, glutathione peroxidase, IGF-1 and cortisol pre and post TF. In addition, they enhance muscle and muscle isokinetic functions. **Result:** There was a reduction in cortisol ( $p=0.02$ ) and glutathione peroxidase ( $p=0.03$ ), however, no changes were observed in IGF-1 and CRP. The IGF-1/cortisol ratio increased significantly ( $p=0.03$ ), in addition, there was an increase in peak torque (PT) ( $p=0.007$ ), work capacity (TC) ( $p=0.001$ ), cross-sectional area transversal (CSA) ( $p=0.001$ ) and muscular thickness (ESP) ( $p=0.001$ ). **Conclusion:** Eight weeks of ET at high capacity are able to reduce the levels of cortisol peroxidase, however, they do not interfere in the production of CRP and IGF-1. There was an increase in strength and muscle mass in breast cancer survivors.

**Keywords:** Cancer, breast cancer, strength training, exercise, physical and cancer, effect effects

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 - Adaptada de Carson et al., 2016 .....</b>	<b>28</b>
<b>Figura 2. Delineamento do estudo.....</b>	<b>33</b>
<b>Figura 3. Área de secção transversa (A) e Espessura muscular (B) .....</b>	<b>35</b>
<b>Figura 4. Dinamômetro isocinético .....</b>	<b>36</b>
<b>Figura 5. Cortisol, glutathiona peroxidase, IGF-1, IGF-1/cortisol, Proteína C-reativa. * diferença significativa em relação ao momento pré. ....</b>	<b>44</b>
<b>Figura 6. Pico de torque, capacidade de trabalho, área de secção transversa e espessura muscular. * diferença significativa em relação ao momento pré (p&gt;0,05) .....</b>	<b>45</b>
<b>Figura 7. Massa muscular geral, massa muscular de membros inferiores e massa muscular de membros superiores. * diferença significativa (p&lt;0,05) em relação ao momento pré .....</b>	<b>46</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1. Características antropométricas e clínicas expressas em média e desvio padrão .....</b>	<b>39</b>
<b>Tabela 2. Biomarcadores sanguíneos pré e pós expressos em média/desvio padrão e mediana/intervalo interquartil .....</b>	<b>40</b>
<b>Tabela 3. Variáveis musculares isocinética, área de secção transversa, e espessura dos extensores do joelho .....</b>	<b>41</b>
<b>Tabela 4. Mudanças na composição corporal pré e pós 8 semanas de TF .....</b>	<b>42</b>
<b>Tabela 5. Correlação das variáveis de função muscular, razão IGF-1/cortisol, composição corporal e hipertrofia muscular com biomarcadores sanguíneos no momento pré TF .....</b>	<b>43</b>
<b>Tabela 6. Correlação das variáveis de função muscular, razão IGF-1/cortisol, composição corporal e hipertrofia muscular com biomarcadores sanguíneos no momento pós TF .....</b>	<b>43</b>

## LISTA DE ABREVIações

INCA	Instituto Nacional de Câncer
CM	Câncer de mama
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ERO's	Espécies reativas de oxigênio
HPA	Hipotálamo-pituitária-adrenal
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina
GH	Hormônio do crescimento
FRC	Fadiga relacionada ao câncer
TF	Treinamento de força
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral alfa
PCR	Proteína C-Reativa
NOX	NADPH-oxidase
IL-6	Interleucina 6
IL-1 $\beta$	Interleucina 1 beta
EGFR	Receptor de fator de crescimento epidérmico
SERM	Seletive estrogen receptros modulators
IFN- $\gamma$	Interferon gama
NF- $\kappa$ B	Fator nuclear kappa B
ATP	Adenosina tri fosfato
PIF	Proteolises induced fator
PT	Pico de torque
CT	Capacidade de trabalho
IF	Índice de fadiga
TE	Torque específico
CSA	Área de secção transversa

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. OBJETIVOS .....	14
a. Objetivo Geral .....	14
b. Objetivos Específicos.....	14
3. REVISÃO DE LITERATURA .....	15
3.1 Câncer – Fisiopatologia, Epidemiologia e Etiologia .....	15
3.2 Câncer de Mama .....	18
3.3 Efeitos Colaterais do Câncer.....	23
3.3.1 <i>Fadiga Relacionada ao Câncer</i> .....	24
3.3.2 <i>Caquexia</i> .....	26
3.4 Exercício Físico e Câncer .....	29
4. MATERIAIS E MÉTODOS .....	32
4.1 Amostra .....	32
4.2 Desenho Experimental .....	32
4.3 Anamnese e avaliação antropométrica.....	33
4.4 Espessura dos Extensores do Joelho e Área de Secção Transversa do Reto Femoral 34	34
4.5 Qualidade Muscular.....	35
4.6 Função Muscular Isocinética.....	35
4.7 Protocolo de Treino de Força .....	36
4.8 Biomarcadores Sanguíneos .....	37
4.9 Razão IGF-1/Cortisol .....	38
4.10 Análise Estatística.....	38
5. RESULTADOS .....	39
6. DISCUSSÃO.....	47
7. CONCLUSÃO .....	53
8. REFERÊNCIAS .....	54
ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA.....	67
APENDICE A- ANAMNESE.....	68
ANEXO B- QUESTIONÁRIO DE PRONTIDÃO PARA ATIVIDADE FÍSICA.....	71
APENDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....	72

## 1. INTRODUÇÃO

Câncer é um distúrbio celular que engloba mais de cem doenças que afetam diferentes tecidos do corpo. Sua fisiopatologia é caracterizada por alterações nos genes de controle do ciclo celular, fazendo com que haja uma multiplicação desordenada de células formando conglomerados ao qual damos o nome de tumor (WEINBERG;ARTMED;GRU, 2013). Os dados mais recentes mostraram que houve uma média de 17 milhões de novos cânceres no mundo em 2018, excluindo-se os canceres de pele não melanoma. Para o mesmo ano, ocorreram 9,6 milhões de mortes em função da doença (BRAY et al., 2018). Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), só no Brasil, foram registrados 625 mil novos casos de câncer em 2018 (INCA 2020). Além disso, são esperados para 2030 aproximadamente 20 milhões de novos casos de câncer no mundo (HAMADA et al., 2019; SIEGEL et al., 2021; STEWART; WILD, 2014).

O câncer de mama (CM) é a neoplasia maligna mais frequente em mulheres no mundo. Apesar da sua alta prevalência, 70% a 80% dos casos de CM tem altas chances de cura quando diagnosticado em estágios iniciais e quando não evoluíram para fase metastática (HARBECK et al., 2019; ROBERTS; PEYMAN; SPEIRS, 2019). O CM se origina nas glândulas mamárias, sua evolução ocorre em resposta a danos no DNA associados a mutação nos genes BCRA (ALKABBAN & FERGUSON 2021). Somente em 2018, foram diagnosticados 2,1 milhões de novos casos de CM no mundo, enquanto no Brasil os números ficaram próximos a 60 mil (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018; INCA, 2020).

O diagnóstico precoce da doença e o início dos tratamentos expressam maiores chances de cura e de sobrevida para sobreviventes de câncer. No geral os tratamentos para o câncer envolvem terapias sistêmicas e localizadas. Dentre as sistêmicas as mais comuns são a quimioterapia e medicamentos bloqueadores de hormônios. As terapias localizadas são realizadas através da radioterapia e intervenções cirúrgicas (HARBECK et al., 2019; CORTAZAR et al., 2018). O tipo de tratamento dependerá da progressão e da severidade da doença, podendo ser associado ou não a outros tipos. Embora em estágios iniciais o CM seja quase assintomático, em estágios mais progressivos é comumente acompanhado de efeitos colaterais que comprometem a qualidade de vida e autonomia dos sobreviventes (HAIDINGER; BAUERFEIND, 2019).

A etiologia do CM ainda não está completamente elucidada, entretanto, estudos apontam a existência de fatores de risco modificáveis e não modificáveis que podem contribuir para o desenvolvimento da doença. Os fatores de risco não modificáveis englobam o sexo, a idade, etnia e características hereditárias. Já os fatores de risco modificáveis compreendem a obesidade, menarca precoce, ingestão de álcool, sedentarismo e distúrbios no metabolismo do estrogênio (CARDOSO et al., 2018; FENG et al., 2018; GALLAGHER; LEROITH, 2015; ROJAS; STUCKEY, 2016). Com o aumento da exposição a fatores de risco, vem crescendo o número de diagnósticos de câncer, contudo, em função do diagnóstico precoce, da modernização dos tratamentos e da descoberta de novas intervenções, observa-se também um aumento na sobrevida desta população (STEWART; WILD, 2014).

Tanto o câncer quanto o tratamento apresentam efeitos colaterais diretamente proporcionais a gravidade da doença e do tratamento. Desta maneira, sobreviventes de câncer evidenciam comumente alterações metabólicas, neuroendócrinas e inflamatórias que refletem diretamente no aparecimento de efeitos colaterais como a fadiga, redução da massa muscular esquelética e da força, cansaço extremo, indisposição e depressão (AL-MAJID; WATERS, 2008; BERGER; GERBER; MAYER, 2012; DÍAZ et al., 2008; WANG; WOODRUFF, 2015). Estes efeitos colaterais são constantemente relatados por sobreviventes de câncer que passaram ou não pelo tratamento, e contribuem para diminuição da qualidade de vida e autonomia física (GREEN et al., 2005; THORNTON; ANDERSEN; BLAKELY, 2010).

A inflamação crônica é uma das alterações sistêmicas mais prevalentes em sobreviventes de câncer. O aumento de citocinas inflamatórias contribui para a perda de massa muscular, diminuição da densidade mineral óssea e aumento do estresse oxidativo. O aumento da inflamação associada às espécies reativas de oxigênio (ERO's) aumenta a cardiotoxicidade e neurotoxicidade causando disfunções sistêmicas pela lesão de tecidos. Esta cascata de eventos pode estar associada a alterações hormonais, em função das disfunções ocasionadas no eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA), nesse sentido, observa-se que sobreviventes de câncer podem apresentar elevação nos níveis de cortisol, resistência à insulina e alterações na produção de hormônios sinalizadores das vias hipertróficas, como por exemplo o GH, testosterona e o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1). (BOWER, 2014; BOWER et al., 2007; CARSON; HARDEE; VANDERVEEN, 2016; SALIGAN et al., 2015; SHA et al., 2015; SPIEGEL et al., 2006).

A fadiga relacionada ao câncer (FRC) é um dos sintomas mais relatados em sobreviventes de câncer. Os mecanismos sinalizadores da FRC ainda não estão bem definidos, contudo, algumas evidências sugerem que a FRC pode estar associada a distúrbios inflamatórios e a disfunção hormonal (BOWER, 2014; SALIGAN et al., 2015; SHA et al., 2015; WANG; WOODRUFF, 2015). Por exemplo, no estudo de Bower et al., 2004 observou-se que sobreviventes de CM que relatavam fadiga permaneciam com os níveis de cortisol mais elevados durante a noite, quando comparados com os sobreviventes que não relatavam fadiga.

Tendo em vista o aumento da sobrevivência e que os efeitos colaterais do câncer podem permanecer por anos, estratégias devem ser desenvolvidas para melhorar a qualidade de vida destas pessoas (STEWART; WILD, 2014). Nesse sentido, o exercício físico tem sido proposto como tratamento não farmacológico e intervenção de baixo custo capaz de promover diversos benefícios para a saúde e qualidade de vida de sobreviventes de câncer, reduzindo os sintomas do câncer e do tratamento (FERIOLI et al., 2018). Dentre as modalidades de exercício, o treinamento de força (TF) vem se destacando pela sua capacidade de reduzir os efeitos colaterais da doença. Os principais benefícios do TF englobam a manutenção da massa muscular, ganho de força, modificações na composição corporal, melhora da autonomia física, redução da fadiga e melhora na qualidade de vida (BATTAGLINI et al., 2006; DOS SANTOS et al., 2017; HAGSTROM et al., 2016; HAGSTROM; SHORTER; MARSHALL, 2019; MCGUIRE; WALTMAN; ZIMMERMAN, 2011; SIMONAVICE et al., 2015).

Serra et al., 2018 realizaram um estudo piloto ao qual observaram que 16 semanas de TF reduziu significativamente os níveis de citocinas pró-inflamatórias de sobreviventes de CM, além disso, atenuou a FRC e melhorou a funcionalidade física. Outros estudos realizados em indivíduos saudáveis também demonstraram os efeitos anti-inflamatórios do TF, que foram capazes de reduzir os níveis de TNF- $\alpha$  e proteína C-reativa (PCR) (CALLE; FERNANDEZ, 2010; SARDELI et al., 2018). Adicionalmente o TF induz a sinalização das vias de hipertrofia e a liberação de hormônios anabólicos, como a testosterona e o IGF-1, além disso contribui cronicamente para redução dos níveis de cortisol e para o aumento de enzimas antioxidantes (KRAEMER et al., 2020). Estes efeitos podem favorecer a manutenção das funções físicas e da qualidade de vida de sobreviventes de CM.

Sabendo que o aumento da inflamação, as alterações hormonais e o aumento do estresse oxidativo contribuem com diversos efeitos colaterais e com a progressão do CM, faz-se necessário entender os potenciais efeitos benéficos do TF nas alterações sistêmicas causadas pelo câncer. Nossa hipótese é que a prática crônica de TF reduz os marcadores inflamatórios, regula a liberação hormonal e diminui o estresse oxidativo através da produção de enzimas antioxidantes de sobreviventes de CM, assim como ocorre em indivíduos saudáveis.

## **2. OBJETIVOS**

### **a. Objetivo Geral**

O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos de 8 semanas de TF em biomarcadores inflamatórios, hormonais, no estresse oxidativo e na função muscular de sobreviventes de CM.

### **b. Objetivos Específicos**

- Observar se 8 semanas de TF é capaz de reduzir os níveis de PCR em mulheres sobreviventes de CM
- Observar se 8 semanas de TF influencia a produção de glutathiona peroxidase
- Avaliar os efeitos do TF no cortisol e no IGF-1 de sobreviventes de CM
- Avaliar os efeitos do TF na força, capacidade de trabalho e índice de fadiga de sobreviventes de CM
- Avaliar os efeitos do TF na composição corporal de sobreviventes de CM
- Avaliar os efeitos do TF na qualidade muscular e na área de secção transversa do reto femoral
- Correlacionar os biomarcadores sanguíneos com variáveis de função e hipertrofia muscular

### **3. REVISÃO DE LITERATURA**

#### **3.1 Câncer – Fisiopatologia, Epidemiologia e Etiologia**

O Câncer é caracterizado por uma anormalidade celular em que há proliferação e multiplicação celular desordenada. As células cancerígenas burlam os sistemas de controle do ciclo celular, multiplicando-se desenfreadamente e invadindo tecidos adjacentes e outros órgãos. A falha no controle celular permite à célula cancerígena multiplicar o DNA danificado e formar conglomerados celulares denominados tumores (WEINBERG;A.R. 2013; COOPER 2000). As células cancerígenas podem resultar de qualquer um dos tecidos do corpo, de forma que são conhecidos mais de 100 tipos de câncer, que variam em função do local e tecido, podendo responder de maneira diferente aos diversos tipos de tratamento (COOPER 2000).

Conhecida popularmente como a doença do mau funcionamento celular (WEINBER. A. R, 2013), o câncer gera mutações no genoma. Algumas destas mutações levam a alteração do DNA celular, o que conduz à formação de células cancerígenas com potencial velocidade de crescimento, este processo é chamado de carcinogênese. Dentre as mutações, podem ocorrer as que inativam genes que estão constantemente regulando o ciclo celular anormal, como por exemplo, os genes supressores de tumor. Outro fator observado, é uma supra ativação dos proto-oncogenes, genes responsáveis por sinalizar a divisão celular (STEWART; WILD, 2014)

Uma das questões mais importantes na compreensão do câncer é de fato entender a diferença entre os tumores benignos e malignos. O tumor benigno permanece restrito ao seu local de origem, apesar da capacidade de multiplicação, no geral, não tem a capacidade de invadir tecidos vizinhos. Já o tumor maligno possui maior capacidade de proliferação, suas células são histologicamente mais diferentes do que as células normais, de maneira que facilita sua multiplicação e invasão de tecidos adjacentes, quando isto ocorre, damos o nome de metástase (COOPER 2000). Somente os tumores malignos são considerados câncer (STEWART; WILD, 2014).

Segundo a Organização Mundial da Saúde, o câncer é uma das principais causas de morte no mundo, responsável por 10 milhões de mortes em 2020, ficando atrás apenas das doenças isquêmicas cardíacas. Os cânceres mais incidentes em 2020 foram o de

mama (2,26 milhões de casos), pulmão (2,21 milhões de casos), colo e reto (1,93 milhões de casos) e em quarto o de próstata, representando 1,41 milhões de novos casos. Com relação a sua letalidade, o tipo de câncer que mais matou foi o de pulmão, com 1,80 milhões de mortes, seguido pelo de colo e reto, com 935 mil mortes (FERLAY et al., 2020). Para 2040, são esperados 25 milhões de novos casos de câncer, um aumento de aproximadamente 62% comparado aos 18 milhões de novos casos registrados atualmente (HULVAT, 2020).

Apesar do crescente aumento nos diagnósticos de câncer, mudanças no estilo de vida e fatores de risco modificáveis tem diminuído a mortalidade destas pessoas. De forma que o número de diagnósticos tem aumentado, entretanto, a sobrevida desta população também vem crescendo. Isto ocorre em função dos programas de rastreamento, prevenção e evolução dos tratamentos, resultando no aumento do número de sobreviventes de câncer (HULVAT, 2020). O termo “sobrevivente de câncer” é utilizado para indivíduos que estão com câncer e até mesmo para aqueles que já foram curados, tendo em vista os efeitos tardios que a doença pode gerar por anos mesmo após o fim do tratamento (TWOMBLY, 2004).

Um dos fatores que contribuem para a elevação do número dos diagnósticos pode estar relacionado ao desenvolvimento da população e uma maior exposição a alguns fatores de risco. O envelhecimento é considerado um importante fator de risco para o desenvolvimento de câncer. Outros fatores como alimentação, distúrbios hormonais e tabagismo aumentam o risco para o desenvolvimento de certos tipos de câncer. Com o aumento da expectativa de vida mundial e a exposição ao envelhecimento e aos hábitos de vida que aumentam o risco para o desenvolvimento do câncer, a World Cancer Report (WHO) nos chama a atenção para o entendimento melhor da patologia e desenvolvimento de estratégias que curem e/ou atenuem os efeitos da doença (STEWART; WILD, 2014).

O desenvolvimento do câncer pode estar relacionado a grupos étnicos e/ou raciais. Por exemplo, 44% dos casos de câncer de próstata ocorrem em homens negros, enquanto apenas 17% afetam brancos. Estes fatores podem ocorrer em função da predisposição genética, hábitos de vida e aspectos culturais, dificultando a prevenção, detecção e o tratamento precoce (SIEGEL et al., 2021; STEWART; WILD, 2014). Fatores intrínsecos relacionados ao câncer podem influenciar seu início através de mutações no processo de transcrição do DNA. Outras evidências sugerem que a causa do câncer é multifatorial e

que a modificação na exposição dos fatores de risco pode prevenir o seu aparecimento (WU et al., 2018).

Entretanto, a maior parte dos cânceres estão relacionados a fatores de risco modificáveis, de maneira que apenas 5% a 10% dos cânceres desenvolvidos são atribuídos a fatores genéticos. Nesse sentido, entre 90 e 95% dos surgimentos de câncer estão relacionados a fatores comportamentais e ao estilo de vida. Os fatores relacionados ao estilo de vida são, tabagismo, alimentação inadequada (excesso de gordura e/ou processados), consumo excessivo de álcool, exposição excessiva à luz solar, poluentes e agrotóxicos, infecções virais, estresse, obesidade e inatividade física (ANAND et al., 2008; GALLAGHER; LEROITH, 2015; WU et al., 2018).

A exposição à radiação é considerada um agente carcinogênico, por danificar o DNA e induzir mutações celulares. Outros agentes carcinogênicos contribuem para o desenvolvimento do câncer, como a exposição excessiva à luz solar (ao qual se atribui a maior causa de câncer de pele) e agentes químicos contidos nos cigarros. A fumaça do cigarro produz alguns potentes carcinógenos, como o benzopireno, dimetilnitrosamina, e alguns compostos de níquel, estes agentes são até então, as maiores causas identificadas de câncer em humanos (WU et al., 2018; COOPER 2000). O Tabagismo é indiscutivelmente a causa de 80 a 90% dos cânceres de pulmão, além de estabelecer relação com câncer de esôfago, laringe, faringe e colorretal. Estima-se que o tabagismo seja responsável por aproximadamente um terço das mortes por câncer (CAHN et al., 2013; HAMADA et al., 2019; O'KEEFFE et al., 2018).

Desregulação em alguns hormônios, em especial os estrogênios, podem contribuir substancialmente para a formação de tumores. Por exemplo, a proliferação das células do endométrio são estimuladas por hormônios estrogênicos, a exposição excessiva a esses hormônios pode aumentar significativamente a chance de mulheres desenvolverem câncer no endométrio (RODRIGUEZ et al., 2019). Além disso, os hormônios estrogênicos estimulam o complexo de enzimas NADPH oxidase (NOX), cuja única função é produzir espécies reativas de oxigênio (ERO's). As NOX, induzem o aumento do estresse oxidativo nas células epiteliais mamárias durante a metabolização do estrogênio, este processo desencadeia uma série de danos ao DNA, contribuindo para a maior chance de desenvolver câncer de mama (YANG et al., 2017; CUI et al., 2017).

Outro fator de risco observado é a obesidade, Gallagher et al., 2015 apontam que sobreviventes de câncer têm de 40 a 80% maior risco de morte em função da doença. Altos percentuais de gordura corporal contribuem para a mobilização de macrófagos e aromatase. A aromatase por sua vez, metaboliza a testosterona em estradiol, o que aumenta a produção de ERO's, já os macrófagos, além de estimularem a angiogênese, contribuem para o aumento de citocinas pro inflamatórias, tais como IL-6, IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ . Por estes motivos, diversos estudos demonstram que a inflamação induz a persistência e invasão de novos tecidos pela célula cancerígena. Estes fatores ocorrem em resposta a inflamação crônica, que contribui para o aumento de ERO's e o consequente dano no DNA, além disso, o ambiente inflamado induz a produção de quimiocinas e citocinas que aceleram o aumento do tumor e facilitam a invasão de tecidos adjacentes (MANTOVANI et al., 2008; MANTOVANI; SICA, 2010; WU et al., 2018).

Adicionalmente, fatores como infecção viral e envelhecimento aumentam o risco de desenvolver câncer. As infecções virais possuem uma relação de 10 a 20% com o risco de câncer no fígado e alguns carcinomas. A infecção viral desempenha um importante papel iniciação do câncer, entretanto, o entendimento destes eventos moleculares iniciados pelo vírus ainda precisam ser melhores elucidados a fim de entender os processos carcinogênicos virais e não virais (COOPER 2000).

### **3.2 Câncer de Mama**

O CM é a neoplasia maligna mais comum diagnosticada em mulheres, sendo também responsável por 1 a cada 10 novos casos de câncer a cada ano, além disso, é a segunda maior causa de mortes em mulheres em função de câncer. O CM se desenvolve nas glândulas mamárias e sua evolução é progressiva e silenciosa, o que dificulta a identificação e o diagnóstico precoce (HARBECK et al., 2019; ROBERTS; PEYMAN; SPEIRS, 2019; ALKABBAN & FERGUSON 2021). Adicionalmente, o CM ocorre em função de danos no DNA e mutações genéticas que possuem uma forte associação com altos índices de estrogênio, além disso, observa-se que danos no DNA podem ocorrer por mutações nos genes BCRA. Em um ambiente saudável, o sistema imunológico é capaz de destruir as células com o crescimento tumoral iniciado, entretanto, este mecanismo falha no CM levando ao crescimento e à disseminação do tumor (ALKABBAN & FERGUSON 2021).

Em 2018 foram diagnosticados aproximadamente 2,1 milhões de casos de CM em todo o mundo. Só no Brasil, esse número foi próximo a 60 mil, enquanto nos EUA chegou perto dos 270 mil casos. Por muitos anos o CM ocupava o primeiro lugar no rank de incidência e mortalidade em mulheres, contudo as mudanças no estilo de vida, avanço nos tratamentos e os programas de rastreamento têm contribuído para mudar esse cenário. Apesar de em 99% dos casos o CM ocorrer em mulheres, um percentual pequeno afeta os homens. Em 2018 nos EUA foram diagnosticados 266 mil casos novos de CM em mulheres, enquanto nos homens o número chegou a 2550. Apesar de muito mais incidente e prevalente em mulheres, o CM é bem mais agressivo nos homens, a taxa de letalidade gira em torno de 9%, enquanto nas mulheres fica em torno de 1,8% (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018; INCA, 2017; ROBERTS; PEYMAN; SPEIRS, 2019).

O melhor prognóstico para o CM ocorre quando seu diagnóstico é realizado em estágios iniciais e não metastáticos. Nesses estágios, o câncer ainda não ocupou grande quantidade de tecido e a doença ainda não atingiu níveis severos, o que contribui para uma melhor eficácia dos tratamentos. Outro fator observado em relação ao CM é a idade. A média de idade para diagnóstico de CM ocorre aos 61 anos, quanto mais nova for a mulher, menores serão as chances de desenvolver a doença. Por exemplo, entre 20 e 24 anos a incidência de CM é de apenas 1,5 casos a cada 100 mil habitantes, já na faixa de 75 a 79 anos há uma elevação para 423 casos para cada 100 mil habitantes (FENG et al., 2018; ROBERTS; PEYMAN; SPEIRS, 2019).

Aproximadamente 10% dos CM são hereditários ou relacionados ao histórico familiar, entretanto esses dados variam de acordo com a etnia e as questões demográficas, por exemplo, nos EUA em 2018, a taxa de incidência foi de 128 casos para 100 mil habitantes em pessoas brancas, seguido por 124 casos em negros e apenas 91 casos para os latinos (ALKABBAN & FERGUSON 2021). Os casos hereditários estão relacionados com a predisposição a mutação dos genes BRCA1 e BRCA2, aumentando em até 72% as chances de desenvolver CM em mulheres. Nos homens, o desenvolvimento de CM relacionado as mutações no gene BRCA é de 6%. Os genes BRCA são potentes supressores de tumor e reparadores das moléculas de DNA danificadas no processo de divisão celular (HARBECK et al., 2019).

A maior parte dos casos de CM são atribuídos a fatores de risco modificáveis, tais como obesidade, sedentarismo e etilismo. O consumo de álcool pode aumentar em até

10% o risco para o CM, entretanto, os estudos encontram associação mais forte com a obesidade e sua influência nos marcadores hormonais e metabólicos (FENG et al., 2018; HARBECK et al., 2019). A obesidade aumenta a mobilização de macrófagos e de citocinas pró inflamatórias, esta cascata de eventos induz o estresse oxidativo aumentando o risco de gerar dano ao DNA. Outro fator observado na obesidade é a maior produção de aromatase, enzima responsável por converter androstenediona em estrona e testosterona em estradiol, ambos hormônios estrogênicos (BHARDWAJ et al., 2019; GALLAGHER; LEROITH, 2015). A maior mobilização de aromatase tem relação direta com o aumento da biossíntese de hormônios estrogênicos, hormônios estes que são responsáveis por até dois terços dos casos de CM não relacionados a fatores genéticos (ROJAS; STUCKEY, 2016).

O efeito carcinogênico do estrogênio é explicado por dois caminhos: O primeiro se relaciona com o receptor de estrogênio, que altera a expressão gênica aumentando as chances de mutação e de proliferação celular. O segundo caminho se relaciona com o metabolismo oxidativo do estrogênio e metabólitos de quinona. Estes metabólitos quinona podem gerar a depurinação de purinas do DNA e contribuir para o aumento de ERO's com potencial capacidade de dano ao DNA (BHARDWAJ et al., 2019; ROJAS; STUCKEY, 2016). No câncer de mama, o estrogênio pode contribuir ainda para o crescimento tumoral por vias genômicas e não genômicas. Nas vias genômicas o receptor de estrogênio está associado com proteínas coativadoras da interação do receptor de estrogênio com o DNA, resultando em crescimento, diferenciação, proliferação e angiogênese (BHARDWAJ et al., 2019). As vias não genômicas envolvem a ativação do receptor de estrogênio localizado na membrana celular, ao qual possui grande capacidade de interação com proteínas adaptadoras relacionadas a receptores da fator de crescimento, como IGF-1, EGFR e HER2 (BHARDWAJ et al., 2019; SUN et al., 2017).

Alguns estudos também demonstram que a menarca precoce pode aumentar o risco de desenvolver CM em algum momento da vida, isto ocorre em função do ciclo ovular precoce e a maior exposição ao estrogênio. Um estudo demonstrou que meninas que menstruam antes dos 12 anos têm 50% mais chance de desenvolver CM comparadas às que menstruaram após os 15 anos (TITUS-ERNSTOFF et al., 1998). Adicionalmente, contraceptivos orais, amamentação e a menopausa também se relacionam com o desenvolvimento do CM, observa-se que boa parte dos fatores de risco estão relacionados à exposição à hormônios estrógenos (ROJAS; STUCKEY, 2016).

Em contrapartida, a prática regular de atividade física reduz em 14% o risco de desenvolver CM, e ao que parece, o risco se torna ainda menor a medida em que se aumenta o tempo de exercício (MCTIERNAN, 2018). Um dos mecanismos de diminuição do risco de CM através do exercício está relacionado à diminuição da gordura corporal e consequente exposição a hormônios estrógenos e também a regulação de mediadores inflamatórios e o controle do estresse oxidativo (CHAVES et al., 2019; CLAGUE; BERNSTEIN, 2012).

O estilo de vida moderno traz consigo um alto consumo de álcool, gordura e processados, estes fatores podem aumentar o risco de câncer de mama. A soma dos fatores de risco eleva ainda mais as chances de desenvolver CM, por exemplo, indivíduos que fumam e consomem álcool possuem até 50% mais chance do que os indivíduos que não somam os hábitos (SUN et al., 2017). Quando observamos os fatores de risco somados (envelhecimento, histórico familiar, sistema reprodutor, estrogênio e estilo de vida), torna-se importante que se tenha entendimento dos riscos e que alternativas sejam utilizadas para prevenir o agravamento do CM.

Os principais métodos de prevenção do CM incluem screening, quimioprevenção, prevenção biológica e mudança no estilo de vida. Os programas de screening têm a função de realizar o rastreamento e diagnóstico precoce da doença. No geral, 90% das mortes em função de câncer não estão relacionados com o tumor primário, mas com a metástase e o prejuízo gerado em outros sistemas. Desta maneira, o rastreamento possibilitaria identificar o tumor ainda nos períodos iniciais, nestes casos, o tumor da mama pode ser removido através de cirurgia, e a chance de sobrevivência do paciente é maior (MARMOT et al., 2012; VALASTYAN; WEINBERG, 2011). Sabendo que a detecção precoce é o principal determinante no sucesso da cura, a primeira forma, em geral, de avaliar possíveis tumores na mama é através da mamografia, entretanto, o diagnóstico só será confirmado através da biópsia (SUN et al., 2017).

A quimioprevenção se embasa na utilização de substâncias farmacológicas que inibem o dano no DNA, revertendo ou impedindo o processo de carcinogênese. Como já exposto, o estrogênio se relaciona com dois terços dos casos de CM, nesse sentido, um dos principais fármacos utilizados são os inibidores de aromatase e de modulador seletivo de receptores de estrogênio, da sigla em inglês *Selective Estrogen Receptors Modulators* (SERM). O principal inibidor de SERM é o tamoxifeno, fármaco ao qual é utilizado como

tratamento para CM há mais de 30 anos (SPORN 1976; BOZOVIC-SPASOJEVIC et al., 2012).

Recentemente a prevenção biológica, conhecida como anticorpos monoclonais, tem sido utilizada para melhorar a qualidade de vida sobreviventes de câncer de mama. Os anticorpos monoclonais são proteínas que se ligam a um alvo específico, quando relacionado ao CM, ligam-se a proteína HER2, impedindo que haja o crescimento celular (ELIZALDE et al., 2016). Trastuzumabe foi a primeira droga a utilizar a HER2 como alvo, os potenciais mecanismos da droga podem suprimir o crescimento e a proliferação das células cancerígenas através dos mecanismos de citotoxicidade induzida, além de inibirem as vias de sinalização à síntese proteica PI3K/Akt/mTOR (JUNTTILA et al., 2009; VU; CLARET, 2012).

Os tratamentos do CM são diversos, e todos vão depender da progressão e severidade da doença. Nos casos onde o CM é descoberto no início e sem metástase, a intervenção cirúrgica tem sido indicada, entretanto, a depender do prognóstico do paciente, algumas terapias sistêmicas devem ser utilizadas de maneira complementar, tais como a quimioterapia, hormonioterapias e terapias alvo (HARBECK et al., 2019). A terapia sistêmica pode ser utilizada como tratamento neoadjuvante antes da cirurgia em mulheres com grandes tumores, entretanto a terapia sistêmica também pode ser administrada após a cirurgia (tratamento adjuvante), nos casos da elevação de biomarcadores sanguíneos que indiquem que o câncer pode retornar. Contudo, independente do estágio do CM, todos os pacientes devem receber terapias endócrinas para bloquear os receptores de estrogênio (CORTAZAR et al., 2018).

Ultimamente, alguns do tratamento para o CM têm sido voltados para a preservação da mama, nesse sentido, terapias sistêmicas vêm sendo indicadas de forma primária a fim de diminuir o tamanho do tumor e evitar a realização da mastectomia. A mastectomia caracteriza-se pela retirada completa da mama, entretanto, outras intervenções cirúrgicas também podem ser utilizadas de maneira a complementar a mastectomia, tais como o esvaziamento axilar. Com a terapia sistêmica inicial, há o aumento das chances da preservação da mama, nestes casos, são retirados segmentos ou parte da mama em que estão localizados os tumores (BUCHHOLZ; MITTENDORF; HUNT, 2015). Como intervenção local, também podemos citar os tratamentos com radioterapia. A radioterapia pós cirúrgica aumenta a sobrevida de indivíduos com CM, melhorando o prognóstico e a

conservação da mama. Estudos demonstram que a radioterapia pode reduzir em até 75% as chances de recidiva no CM (BARTELINK et al., 2015).

As intervenções sistêmicas nos casos de CM iniciais são altamente efetivas, podem ser utilizadas como tratamento neoadjuvante ou adjuvante. Contudo, sua utilização vai depender das características biológicas do tumor, carga tumoral e o risco de recidiva (BERNIER, 2016). Nos casos de tumores mais avançados e até em casos de metástase, a quimioterapia é indicada em conjunto com outras terapias sistêmicas. A combinação de mais de um método de tratamento geralmente é utilizada quando há rápida progressão da doença, nestes casos, os objetivos são voltados a não só diminuir o tumor, mas também reduzir sua capacidade de proliferação (CARDOSO et al., 2018).

Adicionalmente, o tratamento deve ser iniciado o mais cedo possível e de forma individual, a fim de possibilitar maiores chances de cura. Entretanto, os tratamentos para CM são constantemente acompanhados de efeitos colaterais devido a ao aumento da toxicidade e o comprometimento de outros sistemas, o que pode prejudicar a qualidade de vida desta população. O impacto dos tratamentos na qualidade de vida de sobreviventes de CM vem sendo discutido de maneira a balancear os benefícios e os prejuízos que podem ser gerados. Por exemplo, a quimioterapia pode estar relacionada com indisposição, cansaço excessivo e fadiga, enquanto a hormonioterapia tem relação com o aumento da sensação de calor e mudanças expressivas na composição corporal (HARBECK et al., 2019). Nesse sentido, terapias alternativas que visem diminuir os efeitos tanto da doença quanto do tratamento têm sido estudadas para melhorar a qualidade de vida de sobreviventes de CM.

### **3.3 Efeitos Colaterais do Câncer**

Com o aumento dos diagnósticos, a melhora nos tratamentos e a maior sobrevivência de sobreviventes de câncer, muito tem se estudado sobre os efeitos persistentes da doença e do tratamento na qualidade de vida destes indivíduos. Sobreviventes de câncer podem apresentar efeitos colaterais a longo prazo, estes efeitos geralmente iniciam-se nos primeiros tratamentos e permanecem por vários anos independentemente ou não da cura (GEGECKORI; HAINES; LIN, 2017). Tanto o câncer quanto o tratamento apresentam efeitos colaterais que são proporcionais a agressividade da doença e da intervenção,

desta maneira, a literatura relata que sobreviventes de câncer comumente apresentam alterações metabólicas, hormonais e inflamatórias que podem favorecer o aparecimento de dores, fadiga, perda de massa muscular, caquexia, desconforto estomacal, depressão e perda de autonomia física (CHAVES et al., 2019; SALIGAN et al., 2015; SHA et al., 2015).

Em resposta ao tumor, o sistema imune tende a aumentar a liberação de citocinas inflamatórias, entretanto, o aumento de substâncias inflamatórias não só contribui para iniciar uma série de alterações sistêmicas, como promove um ambiente adequado para o desenvolvimento do câncer. Nesse sentido, sobreviventes de câncer tendem a apresentar aumento na mobilização de macrófagos e também de citocinas pró inflamatórias como a IL-6, IL-1B, TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$  (DIAKOS et al., 2014). A cascata de citocinas induz a produção de ERO's e o conseqüente aumento do estresse oxidativo, um estado que dentre outros fatores, compromete a biogênese mitocondrial e prejudica o metabolismo energético (BOWER, 2014; CARSON; HARDEE; VANDERVEEN, 2016).

Adicionalmente estudos demonstram que sobreviventes de câncer estão em constante anaerobiose em função do efeito warburg (WARBURG, 1956). O efeito warburg ocorre em células cancerígenas que metabolizam glicose de maneira distinta de células normais, desta maneira, a célula cancerígena mesmo na presença de oxigênio permanece em metabolismo anaeróbico e aumenta as concentrações de H<sup>+</sup>. O aumento dos íons H<sup>+</sup> inibe as ações da tropomiosina e diminuem o pH sanguíneo, contribuindo para maior acidose, perda de função contrátil e conseqüentemente cansaço (GATENBY et al., 2007; SWIETACH et al., 2014; VAUPEL; SCHMIDBERGER; MAYER, 2019; GUYTON & HALL, 2017).

### **3.3.1 *Fadiga Relacionada ao Câncer***

A FRC é caracterizada por uma sensação de cansaço físico, emocional e cognitivo persistente. Diferentemente de indivíduos saudáveis, a FRC permanece frequente mesmo em estado de repouso. Sua manifestação está diretamente relacionada ao câncer e ao tratamento, comprometendo a autonomia nas atividades de vida diária e a qualidade de vida de sobreviventes. A fadiga é o sintoma mais prevalentes em sobreviventes de câncer, sendo relatado por até 93% dos indivíduos, no geral, seu surgimento ocorre após o início

de tratamentos medicamentosos e a quimioterapia, seus efeitos são prevalentes em um terço dos sobreviventes por mais de 10 anos após o diagnóstico (BOWER, 2014; FERIOLI et al., 2018; SHA et al., 2015; WANG; WOODRUFF, 2015).

A fisiopatologia da FRC é multifatorial e seus mecanismos ainda permanecem desconhecidos. As causas da fadiga podem estar relacionadas a desregulação das respostas imunes, distúrbios metabólicos e aumento de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- $\alpha$ , IL-6 e NF- $\kappa$ B. Adicionalmente, a quimioterapia induz o aumento da toxicidade sistêmicas, estas toxinas afetam os padrões hematológicos, gastrointestinais e neurológicos, contribuindo para o desenvolvimento de fadiga severa (FERIOLI et al., 2018; WANG; WOODRUFF, 2015). A radioterapia, associada ou não a quimioterapia, também parece promover o aumento da FRC, nestes casos, a fadiga vem acompanhada comumente de outros efeitos como dores, distúrbios no sono, perda de apetite e sonolência (WANG et al., 2006).

A liberação de citocinas inflamatórias pode alterar os processos do sistema nervoso central e contribuir para o início dos efeitos da fadiga. Estes fatores ocorrem em resposta ao tumor e ao tratamento, aos quais ativam uma cascata de citocinas inflamatórias conduzindo ao aparecimento da fadiga pela sinalização das citocinas no sistema nervoso (BOWER, 2014). TNF-  $\alpha$  e IL-6 tem forte relação com a fadiga persistente in vivo e in vitro e com a inativação dos linfócitos T do sistema imune. Os processos inflamatórios podem ocorrer também em resposta ao crescimento tumoral causando prejuízo no metabolismo energético e inibição das funções contráteis do músculo esquelético. Os eventos inflamatórios, independente de promover a FRC, podem influenciar indiretamente o cérebro pela ativação da via aferente vagal e desregulação no eixo Hipófise-Pituitária-Adrenal (HPA), contribuindo para a desregulação na produção de serotonina, fatores de crescimento e a modulação do ritmo circadiano (WANG et al., 2008; WANG; WOODRUFF, 2015).

Algumas evidências apontam como uma possível causa para a FRC a disfunção no metabolismo de adenosina-trifosfato (ATP) e sua relação com a contração muscular. Estes distúrbios no metabolismo energético podem ser acompanhados pelo aumento da necessidade energética, influenciando o crescimento tumoral, reduzindo os substratos energéticos e elevando o acúmulo de metabólitos musculares como lactato e H<sup>+</sup>, que

prejudicam os mecanismos funcionais do músculo esquelético (WANG et al., 2008; WANG; WOODRUFF, 2015).

Como um dos mecanismos subjacentes a FRC, a disfunção do eixo HPA tem sido relacionada com a fadiga pela sua capacidade de controlar a liberação de hormônios e promover influência nos processos inflamatórios. Alguns efeitos ocorrem em função de alterações na produção de glicocorticóides e conseqüentemente do perfil circadiano. Outros efeitos envolvem desregulação da produção de cortisol, hormônio altamente catabólico que, durante o dia e principalmente à noite, permanece mais elevado em sobreviventes de CM que relatam fadiga comparados aos que não relatam. Além disso, o cortisol responde a estímulos de estresse físico e psicológico, condição comumente presente em sobreviventes de câncer ao qual contribui para o aumento das atividades inflamatórias (BOWER, 2014; BOWER et al., 2005; BOWER; GANZ; AZIZ, 2005; SPIEGEL et al., 2006).

Adicionalmente, alterações no sistema nervoso autônomo podem contribuir para a FRC. A fadiga pode se relacionar com altos níveis de noraepinefrina, indicando maior atividade simpática, e a baixa variabilidade da frequência cardíaca, indicando menor atividade parassimpática. Assim como o eixo HPA, o sistema nervoso autônomo regula as atividades que mediam os mecanismos desencadeadores da FRC. No geral, a atividade simpática está associada com o aumento da atividade inflamatória, enquanto o parassimpático com a redução (CROSSWELL et al., 2014; FAGUNDES et al., 2011).

### **3.3.2 Caquexia**

A caquexia relacionada ao câncer é uma condição em que há perda de peso corporal expressiva, mais especificamente de massa muscular esquelética. Esta condição não é revertida com estratégias nutricionais tradicionais e conduz o indivíduo progressivamente a prejuízos na autonomia física e na qualidade de vida, além de ser responsável por 20% das mortes em função de câncer. O indivíduo é diagnosticado com caquexia quando, sem nenhuma intervenção, perde mais que 5% de peso corporal em menos de 6 meses ou tem o índice de massa corporal abaixo de 20 com perda 2% de peso corporal (FERIOLI et al., 2018). A perda acentuada de massa muscular esquelética, massa óssea e gordura gera debilidade em órgãos como o fígado, coração e cérebro,

comprometendo o funcionamento fisiológico de sistemas controlados por estes órgãos. Além disso, gera maior prejuízo nas funções físicas, tornando o indivíduo progressivamente mais indisposto e o conduzindo aos quadros severos de sedentarismo (LIM et al., 2020). Quanto mais severa for a caquexia, menores serão as chances do indivíduo suportar a agressividade dos tratamentos e da doença, aumentando as chances de morte (FEARON et al., 2011).

O desenvolvimento da caquexia ainda permanece desconhecido, entretanto, existem evidências que apontam para distúrbios no metabolismo energético, disfunção mitocondrial, aumento das citocinas inflamatórias e redução da ingestão calórica. O câncer gera perturbação no metabolismo proteico do músculo esquelético, conduzindo o indivíduo a perda de massa muscular e fraqueza. Tanto as fibras musculares oxidativas quanto as glicolíticas têm perda de função no processo de caquexia, entretanto, alterações no metabolismo oxidativo muscular possuem maior associação com o desenvolvimento da caquexia e a progressão do câncer. Um dos fatores observados é que o metabolismo oxidativo é responsável por controlar a homeostase, outro fator evidenciado são as disfunções recorrentes na mitocôndria, comprometendo o metabolismo energético e algumas vias de biogênese mitocondrial (CARSON; HARDEE; VANDERVEEN, 2016).

Os prejuízos induzidos no metabolismo muscular oxidativo e a perda de conteúdo mitocondrial parecem promover condições ideais para o desenvolvimento da caquexia. A progressão da caquexia está relacionada com diminuição da biogênese, elevação da mitofagia e distúrbios no metabolismo energético da mitocôndria. Além disso, estas disfunções aumentam a produção de ERO's e fatores pró apoptóticos, contribuindo para sinalização das vias catabólicas e perda de massa muscular esquelética. O principal regulador do metabolismo oxidativo é a proteína PGC-1 $\alpha$ , ao qual regula a biogênese mitocondrial pela translocação nuclear e expressão de alguns fatores de transcrição. Em indivíduos saudáveis, a fusão mitocondrial é sinalizada pela PGC-1 $\alpha$ , enquanto em sobreviventes de câncer o desenvolvimento da caquexia ocorre em resposta a baixa produção de PGC-1 $\alpha$ , contribuindo para o processo de fissão mitocondrial. A fissão mitocondrial (divisão da organela) resulta na fragmentação da mitocôndria, este processo promove distúrbios na produção de ATP, elevação de AMPK e de ERO's. Estes eventos promovem os mecanismos de mitofagia e apoptose, induzindo o músculo esquelético a atrofia (AL-MAJID; WATERS, 2008; CARSON; HARDEE; VANDERVEEN, 2016; CLEELAND et al., 2003).

Evidências sugerem que a produção de ERO's em respostas aos distúrbios mitocondriais conduz a disfunção muscular esquelética, oxidação de proteínas e lipídios, e ao dano no DNA. A inflamação também pode influenciar a produção de ERO's, por exemplo, TNF- $\alpha$  tem associação direta com produção de espécies reativas de oxigênio na mitocôndria. Além disso, a inflamação crônica influencia por diversos caminhos a caquexia e a fraqueza muscular. IL-6, TNF- $\alpha$ , IL1-B induzem a apoptose e, quando em níveis elevados, prejudicam as vias de sinalização de hipertrofia Akt/mTOR/p70S6k e a sinalização de miostatina (AL-MAJID; WATERS, 2008; CARSON; HARDEE; VANDERVEEN, 2016; CLEELAND et al., 2003; FERIOLI et al., 2018).

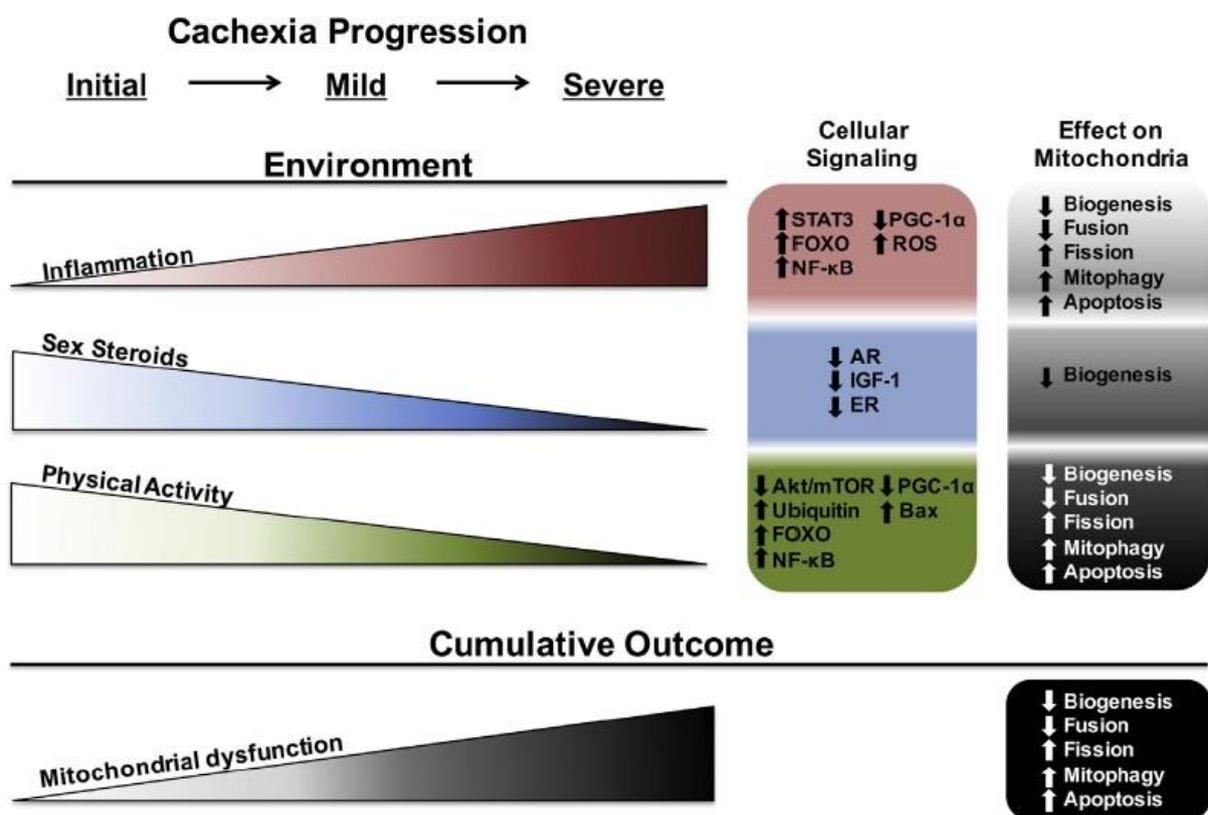


Figura 1 - Adaptada de Carson et al., 2016

O desenvolvimento da célula tumoral aumenta a produção de *proteolysis inducing factor* (PIF), uma glicoproteína que em níveis elevados, pode comprometer a balança de degradação e síntese proteica. A PIF aumenta a mobilização de citocinas inflamatórias, mas tanto o PIF quanto as citocinas sinalizam a elevação do sistema ubiquitina proteossoma contribuindo para maior degradação de proteína muscular esquelética. No ambiente caquexico, não há apenas degradação de massa muscular, os PIF induzem

também depreciação dos mecanismos de sinalização de síntese proteica no músculo esquelético. Adicionalmente, a diminuição de hormônios anabólicos, tais como IGF-1, testosterona e os receptores andrógenos, diminuem a sinalização dos mecanismos de hipertrofia muscular e óssea. Como consequência desta série de distúrbios, a caquexia vem acompanhada de fraqueza muscular, indisposição e perda de autonomia física (AL-MAJID; WATERS, 2008; CARSON; HARDEE; VANDERVEEN, 2016; CLEELAND et al., 2003; LOH et al., 2018). Por aumentar a fraqueza muscular, a indisposição e a perda de autonomia física, sobreviventes de câncer com quadros de caquexia comumente são sedentários e não aderem a intervenções que poderiam atenuar estes efeitos, como por exemplo, o treinamento de força.

### **3.4 Exercício Físico e Câncer**

A prática regular de exercício físico inclui benefícios que reduzem significativamente as chances de diversas comorbidades, como doenças cardiovasculares, diabetes, síndrome metabólica, osteoporose, depressão, fadiga e câncer (SCHMITZ et al., 2010; YAN; WANG; NG, 2018). Vários estudos apontam associação direta entre o nível de atividade física com fatores de risco para o desenvolvimento de câncer, tais como alterações hormonais, aumento do estresse oxidativo e citocinas pró inflamatórias (CLAGUE; BERNSTEIN, 2012). Por exemplo, indivíduos que praticam atividades aeróbicas de 3 a 4 horas semanais tem até 40% menos chances de desenvolver CM (PHYSICAL ACTIVITY GUIDELINES ADVISORY COMMITTEE, 2008).

As adaptações crônicas provenientes do exercício agem diretamente na modificação dos fatores de risco para o desenvolvimento de câncer e, por essa razão, sua prática vem sendo encorajada (CLAGUE; BERNSTEIN, 2012). Nesse sentido, o exercício tende a regular a produção de hormônios sexuais e a ação do estrogênio via ativação do eixo HPA, além disso, diminui a acidose metabólica e o consequente aumento de H<sup>+</sup> e reduz o acúmulo de citocinas pró inflamatórias (BATTAGLINI et al., 2006; CLAGUE; BERNSTEIN, 2012; FERIOLI et al., 2018). Adicionalmente, os mecanismos fisiológicos do exercício parecem induzir cronicamente a produção de enzimas antioxidantes, aumento da sensibilidade à insulina, a regulação e ativação de fatores de crescimento, diminuição da obesidade e otimização dos mecanismos de reparo do DNA (CLAGUE; BERNSTEIN,

2012; ANZUINI et al., 2011). Estes mecanismos atuam simultaneamente para mediar a interação entre o exercício físico e os mecanismos fisiopatológicos do câncer.

O exercício físico tem sido indicado como tratamento auxiliar não farmacológico do câncer, por minimizar os efeitos agressivos do tratamento e aumentar a qualidade de vida e a sobrevivência. Exercícios regulares têm demonstrado melhorar os sintomas de fadiga e os aspectos psicológicos de sobreviventes de câncer, além disso, existem evidências associando tanto o treino aeróbico quanto o de força com melhores níveis de aptidão física, capacidade funcional, força muscular e mudanças positivas na composição corporal (DOS SANTOS et al., 2017). Em particular, o TF vêm se destacando por melhorar a resposta imune e regular a inflamação crônica através de mecanismos anti-inflamatórios. Adicionalmente, é hipotetizado que a liberação aguda de IL-6 proveniente da contração muscular esquelética pode cronicamente inibir a produção de citocinas pró inflamatórias como TNF- $\alpha$  e proteínas C reativa (HAGSTROM et al., 2016). O aumento de TNF- $\alpha$  em roedores parece estar relacionado com a redução da síntese proteica, na massa muscular e na força. Desta maneira, acredita-se que a redução de TNF- $\alpha$  em função do TF aumenta a capacidade de controle da balança de síntese proteica, melhorando os mecanismos indutores de hipertrofia (HELED et al., 2005; VISSER et al., 2002).

O TF parece favorecer ao surgimento de benefícios no sentido geral na saúde e no bem estar de sobreviventes de câncer. Estes benefícios incluem o aumento na densidade mineral óssea, melhora da performance física e melhor aptidão cardiovascular. Além disso, o TF apresenta resultados satisfatórios na redução de perda de massa muscular e melhora na sua recuperação, esses mecanismos são mediados pela regulação de biomarcadores sanguíneos liberados em resposta ao TF. A perda de força e de massa muscular possui associação direta com maior chance de mortalidade e de morbidade, nesse sentido, foi observado que sobreviventes de câncer praticantes de TF obtiveram incremento de força de 14,6kg e 6,9kg nos membros inferiores e superiores respectivamente (STRASSER et al., 2013).

Em sobreviventes de CM, o TF realizado por duas vezes na semana em um período de 6 a 12 meses promoveu alterações significativas na composição corporal expressas pela diminuição da massa gorda e aumento da massa magra (SCHMITZ et al., 2005). Outro estudo em que se utilizou o TF foi observado aumentos expressivos na força dos membros inferiores e do tronco (KOLDEN et al., 2002). Hagstrom et al., 2016 avaliou os

efeitos do TF em alguns efeitos colaterais de sobreviventes de câncer, neste estudo, foi observado que 16 semanas de TF foi capaz de reduzir significativamente a FRC e melhorar os parâmetros de qualidade de vida desta população.

Boa parte dos benefícios do TF e da atenuação dos efeitos colaterais em sobreviventes de câncer está relacionado a melhor regulação das respostas inflamatórias e da sinalização das vias de hipertrofia. Por exemplo, a IL-6 proveniente da contração muscular esquelética, possui mecanismos anti-inflamatórios, sua liberação promove o aumento da sensibilidade a insulina e o aumento dos níveis de IL-1ra e IL-10, duas citocinas anti-inflamatórias que beneficiam o metabolismo muscular esquelético oxidativo (FERIOLI et al., 2018). Adicionalmente, a IL-10 inibe a produção de IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  no tecido muscular esquelético, contribuindo para maior capacidade funcional do músculo (AL-MAJID; WATERS, 2008).

Uma única sessão de TF é capaz de elevar os níveis de testosterona e hormônios do crescimento, como o IGF-1. Estes hormônios mediam boa parte dos processos de hipertrofia através da sinalização da síntese proteica (KRAEMER; RATAMESS, 2005). Nesse sentido, o TF pode contribuir para melhor regulação hormonal e diminuição dos efeitos deletérios da caquexia em sobreviventes de câncer. Adicionalmente, o TF parece reduzir a liberação de cortisol cronicamente, seus mecanismos englobam uma maior sensibilidade de monócitos e glicocorticoides, protegendo o corpo da exposição prolongada do cortisol (KRAEMER et al., 2020). O cortisol é um dos hormônios mais catabólicos e sua ação está diretamente ligada a fadiga e ao estresse em sobreviventes de câncer (BOWER et al., 2005).

## **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 Amostra**

A amostra foi composta por 13 mulheres sobreviventes de câncer de mama selecionadas a partir de hospitais da rede pública e/ou privada e através de divulgação na internet e redes sociais. Foram admitidas no estudo mulheres com diagnóstico de câncer de mama que terminaram o tratamento radioterápico e quimioterápico há pelo menos 6 meses e que não possuíssem o câncer em estágios metastáticos. Além disso, as participantes não poderiam ter participado de programas de TF por pelo menos 6 meses antes do início das coletas. Foram excluídas do estudo voluntárias que apresentarem, alterações cardiovasculares e/ou lesões osteomioarticulares que comprometessem a execução dos protocolos do estudo.

O foi submetido ao comitê de ética e pesquisa do Centro Universitário de Brasília sob o parecer **2.736.464**. Todas as voluntárias foram informadas sobre o protocolo e os benefícios do estudo e sua participação ocorreu mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

### **4.2 Desenho Experimental**

O presente estudo caracterizou-se por uma pesquisa experimental com a duração de 12 semanas. Para avaliar o efeito de 8 semanas de TF na inflamação, na resposta hormonal e no estresse oxidativo as sobreviventes de câncer de mama compareceram duas vezes na semana por 12 semanas na Faculdade de Educação Física da Universidade de Brasília. Na primeira semana as voluntárias realizaram uma anamnese com registros das características da doença, avaliação da composição corporal no DEXA e as coletas sanguíneas para avaliar os seguintes biomarcadores: PCR, cortisol, IGF-1 e Glutaciona peroxidase. Na segunda semana foi realizada a medida de qualidade muscular e área de secção transversa do reto femoral, ainda na segunda semana as voluntárias realizaram dois testes no dinamômetro isocinético: no primeiro dia foi realizada uma familiarização e no segundo dia foi realizado o protocolo para avaliar a função muscular. Na terceira semana as voluntárias foram submetidas ao protocolo de familiarização do TF

nos dois dias. Da 4ª semana a 11ª foi realizado o protocolo de TF por duas vezes na semana, e na 12ª semana foram reavaliados os marcadores sanguíneos, a composição corporal, a qualidade e espessura muscular e a função muscular.

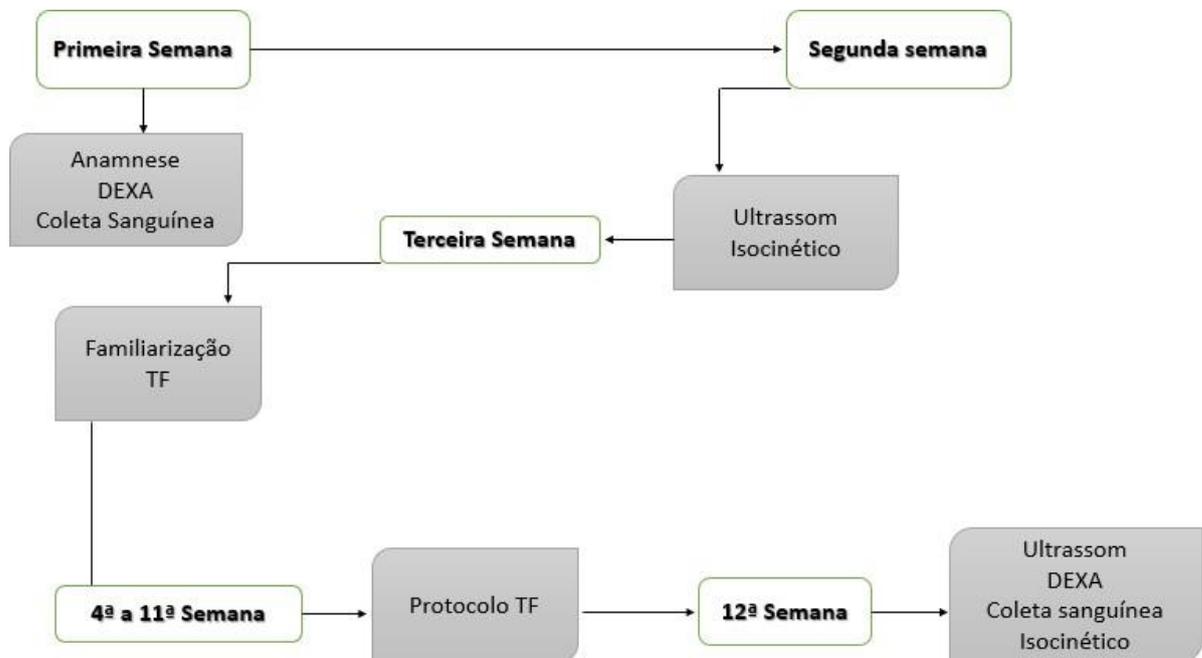


Figura 2. Delineamento do estudo

### 4.3 Anamnese e avaliação antropométrica

Foram aplicados questionários a fim de caracterizar a amostra com dados referentes a idade, tempo do diagnóstico, tipo de tratamento utilizado e tempo de tratamento. Além disso, foram obtidos dados a respeito de possíveis efeitos colaterais prevalentes depois do diagnóstico e durante o tratamento. A estatura das voluntárias foi mensurada por meio de um estadiômetro com precisão de 0,1 cm, da marca Sanny, modelo Professional Sanny (campo de medição de 40 cm a 210 cm). A massa corporal foi mensurada por uma balança digital com capacidade de 200 kg e resolução de 50 g, da marca Ramuza, modelo ISR 10.000. O IMC foi obtido através da razão da massa corporal pela estatura ao quadrado.

A composição corporal foi medida através do DEXA, equipamento da marca Lunar, modelo DPX-IQ (Lunar Corporation, Madison, WI, USA). Para executar o procedimento, as voluntárias foram orientadas a retirar todos os metais (pulseiras, brincos, anéis, aliança, etc), em seguida, foram posicionadas em decúbito dorsal sobre a mesa do equipamento, de forma que ficassem totalmente centralizadas em relação às laterais da mesa. As voluntárias foram instruídas a se dispor com os joelhos estendidos. Uma fita de velcro posicionada acima dos maléolos foi utilizada para manter os membros inferiores próximos e dar suporte aos pés, de forma que fiquem em uma angulação de aproximadamente 45° em relação ao plano vertical. Os membros superiores foram dispostos em extensão das articulações de ombro e cotovelo, em seguida posicionados ao longo do corpo, sem que haja contato com o tronco.

#### **4.4 Espessura dos Extensores do Joelho e Área de Secção Transversa do Reto Femoral**

A espessura muscular dos extensores de joelho (reto femoral e vasto intermédio) foi analisada pela a ultrassonografia. Para isso foi utilizado um ultrassom portátil (marca GE Healthcare; modelo LOGIQ E) de modo B com uma probe de multifrequência (12L-RS; 5–13 MHz). Antes de avaliar a espessura muscular as voluntárias ficaram em decúbito dorsal em uma maca por 10 minutos. Foi utilizado um transdutor de 7,5 MHz posicionado perpendicularmente ao tecido avaliado. As imagens dos extensores de joelho foram coletadas a 60% da distância entre o trocânter maior e o epicôndilo lateral, e a 3 cm lateralmente da linha média da face anterior da coxa direita (CADORE et al., 2012). A partir das imagens coletadas, a espessura muscular foi calculada considerando a distância aferida entre a interface tecido adiposo subcutâneo-músculo e a interface fêmur-músculo, como demonstrado na figura. Para avaliar a área de secção transversa, foi circulada toda área do músculo reto femoral, sem incluir os limites da fáscia.

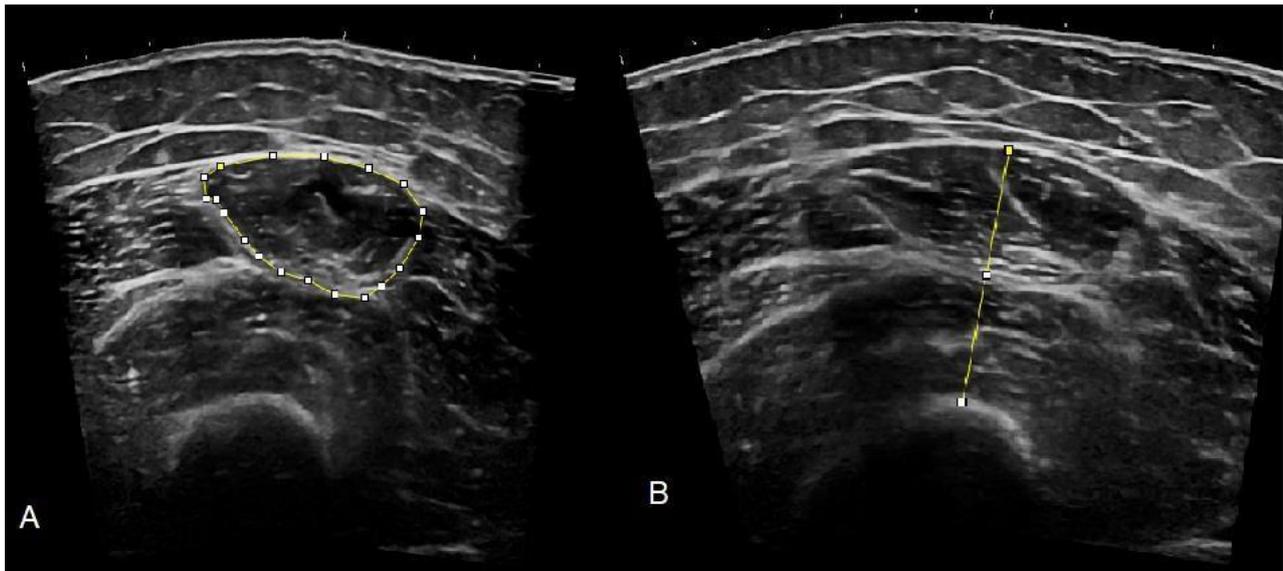


Figura 3. Área de secção transversa (A) e Espessura muscular (B)

#### 4.5 Qualidade Muscular

A qualidade muscular foi obtida através do torque específico. O Torque Específico (TE) é definido como a força produzida por unidade de músculo. Nesse sentido, o torque específico será calculado através da divisão entre a força máxima, neste estudo expressa pelo pico de torque isocinético, e a espessura muscular dos extensores do joelho (Reto Femoral+Vasto Intermédio) (RADAELLI et al., 2011; GAUCHE et al., 2015).

#### 4.6 Função Muscular Isocinética

O desempenho muscular isocinético foi mensurada através do pico de torque isocinético (PT), capacidade de trabalho (CT) e Índice de fadiga (IF) obtido em um dinamômetro isocinético Biodex System 3 (Biodex Medical, Inc., Shirley NY, USA) como exposto na figura 3. A amplitude de movimento da extensão e flexão do joelho será determinada em 85°. Como familiarização, as voluntárias realizaram no primeiro dia, uma série de 10 repetições de extensão isocinética unilateral de joelho a 120°/s e uma série com 4 repetições a 60°/s. No segundo dia, foi realizado o protocolo de avaliação da função muscular isocinética. Na primeira série houve um aquecimento com 10 repetições e aplicação de força progressiva, de forma que ao final das 10 repetições, fosse aplicada a força máxima de extensão de joelho. Após a familiarização, o pico de torque foi mensurado

através de um protocolo composto por duas séries de 4 repetições a 60° /s, com intervalo de dois minutos entre as séries. O valor utilizado como pico de torque foi o maior obtido entre as duas séries. A capacidade de trabalho foi obtida através de uma série de 30 repetições a 120°/s e o índice de fadiga foi obtido pelo percentual de redução de torque nas primeiras 10 repetições em comparação com as 10 últimas durante as 30 repetições. O intervalo entre as quatro séries foi de 2 minutos.



Figura 4. Dinamômetro isocinético

#### 4.7 Protocolo de Treino de Força

O protocolo de treino de força foi realizado duas vezes na semana com intervalo de 48h entre as séries. Os exercícios realizados foram: Cadeira extensora, levantamento terra, leg press horizontal, supino na máquina, puxada pronada e flexão de tronco no solo. O protocolo foi adaptado do estudo (DE LIMA et al., 2020), ao qual aplicou-se o mesmo protocolo de exercícios por 10 semanas em sobreviventes de câncer de mama, entretanto, no presente estudo utilizamos apenas 8 semanas de intervenção.

Antes de iniciar o protocolo de TF, as voluntárias realizaram duas sessões de treino com intervalo de 48h como familiarização dos exercícios. Cada sessão de treino contou

com 2 séries de 10 a 12 repetições com a intensidade entre 6 e 8 da percepção de esforço de acordo com a tabela de Omni-Res. O intervalo foi de 2 minutos e as voluntárias foram orientadas a executar as fases concêntricas e excêntricas com aproximadamente 2 segundos.

Na semana seguinte a familiarização, as voluntárias iniciaram o protocolo de TF sob orientação de um profissional de educação física. Nas quatro primeiras semanas de treino foram realizadas 3 séries de 10 a 12 repetições com intervalo de 2 minutos. Nas quatro semanas subsequentes as séries foram realizadas com 8 a 10 repetições e o incremento da carga com o intervalo de 20 minutos. A intensidade do treino foi determinada através da tabela de percepção de esforço Omni-Res, com intensidade ajustada acima de 8 (difícil). As voluntárias foram orientadas a realizar os exercícios até a máxima falha volitiva, e na medida em que fossem progredindo, as cargas seriam reajustadas novamente a fim de manter o intervalo de repetições na zona correspondente. A execução dos exercícios foi orientada de maneira que as fases concêntricas e excêntricas ocorram em aproximadamente 2 segundos.

#### **4.8 Biomarcadores Sanguíneos**

A coleta dos biomarcadores sanguíneos ocorreu na primeira semana do estudo e na semana subsequente a oitava semana de TF. A coleta foi realizada por um enfermeiro, a venopunção foi realizada na fossa antecubital do antebraço, a frente do cotovelo, onde há uma grande variação de veias próximas a pele. Os biomarcadores avaliados foram: PCR, IGF-1, cortisol e glutathione peroxidase. Todas as coletas foram analisadas pelo laboratório Sabin Medicina Diagnóstica®. As voluntárias foram orientadas a permanecer sem a prática de exercícios físicos e o consumo de álcool por pelo menos 24h e em jejum por 4h. Todas as voluntárias foram orientadas a permanecer em repouso por 20 minutos antes das coletas. As análises foram realizadas por meio da quimioluminescência

#### **4.9 Razão IGF-1/Cortisol**

Foi utilizado para avaliar a atividade anabólica/catabólica a razão IGF-1 Cortisol. A medida foi utilizada por (NASSIB et al., 2016) e avalia o nível de estresse, fadiga e atividade anabólica. Quanto maior a razão IGF-1/cortisol, menor é o estado catabólico.

#### **4.10 Análise Estatística**

Os dados foram expressos em Média  $\pm$  Desvio Padrão. A normalidade dos dados foi verificada através do teste de Shapiro-Wilk. Para as variáveis que apresentaram distribuição normal, foi utilizado o teste T dependente para comparar os momentos pré e pós TF. Para comparar os dados não paramétricos, foi utilizado o teste de Wilcoxon na comparação do momento pré e pós TF. Foi realizada a correlação de Pearson entre as variáveis de função muscular isocinética e hipertrofia muscular nos momentos pré e pós. O nível de significância adotado foi de  $p \leq 0,05$ . Em todas as análises, foi utilizado o software estatístico SPSS versão 21.0.

## 5. RESULTADOS

Estão expressos em média e desvio padrão os dados de caracterização da amostra e características clínicas de 13 mulheres sobreviventes de câncer de mama.

**Tabela 1. Características antropométricas e clínicas expressas em média e desvio padrão**

	n=13	
	$\bar{X}$	DP
Idade (anos)	47,23	±9,28
Massa corporal (kg)	70,1	±10,67
Estatura (m)	1,61	±0,05
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,83	±3,84
Idade no diagnóstico	41,08	±9,53
Sessões de QT	11,43	±6,06
Sessões de RT	21,54	±13,06
Estágio	%	
IA (%)	7,69	
IIA (%)	30,7	
IIIA (%)	7,69	
IB (%)	7,69	
IIB (%)	30,7	
IIIC (%)	15,7	
IIIC (%)	%	
Tratamentos	84,61	
Quimioterapia (%)	76,92	
Radioterapia (%)	84,61	
Mastectomia (%)	69,23	
Hormonioterapia (%)		

IMC: Índice de massa corporal, QT: Quimioterapia, RT, Radioterapia

Os resultados de biomarcadores sanguíneos estão expostos na tabela 2. Houve redução do cortisol ( $p=0,02$ ) e de glutathiona peroxidase ( $p=0,035$ ), além disso, observou-se aumento da razão IGF-1/cortisol ( $p=0,03$ ). Não houve alteração significativa de IGF-1 ( $p=0,29$ ) e PCR (0,61) pré e pós oito semanas de TF.

**Tabela 2. Biomarcadores sanguíneos pré e pós expressos em média/desvio padrão e mediana/intervalo interquartil**

	Pré	Pós	p
	$\bar{X}$	DP	
Cortisol ( $\mu\text{g/dL}$ )	8,89 $\pm$ 3,02	6,45 $\pm$ 1,75*	0,02
IGF-1 ( $\mu\text{g/dL}$ )	117,38 $\pm$ 38,73	113,62 $\pm$ 35,512	0,29
Glutathiona Peroxidase (U/L)	9374 $\pm$ 3193,84	8466,38 $\pm$ 3022,12*	0,035
IGF-1/Cortisol	14,99 $\pm$ 7,79	19,77 $\pm$ 11,46*	0,03
	<b>md</b>	<b>IIR</b>	
PCR (mg/L)	0,61 $\pm$ 4,71	0,69 $\pm$ 5,11	0,61

PCR: Proteína C-reativa. \* diferença significativa ( $p<0,05$ ) em relação ao momento pré

Na tabela 3 estão expostos os dados de função muscular isocinética, CSA e espessura muscular. O PT aumentou significativamente ( $p=0,007$ ) e a CT se comportou de maneira semelhante ( $p=0,001$ ), além disso, a CSA do reto femoral passou de 16073,23 $\pm$ 4139,98 para 18848,31 $\pm$ 5389,34 ( $p=0,001$ ) e a espessura dos extensores do joelho foi de 16073,23 $\pm$ 4139,98 para 18848,31 $\pm$ 5389,34 ( $p=0,01$ ). Não houve diferença no TE ( $p=0,49$ ) e no IF (0,25) após as 8 semanas de TF.

**Tabela 3. Variáveis musculares isocinética, área de secção transversa, e espessura dos extensores do joelho**

	Pré	Pós	p
	$\bar{X}$	DP	
PT (N.m)	122,70±33,12	142,31±42,17*	0,007
CT (J)	2128,98±479,33	2377,38±586,56*	0,001
TE (N.m.mm-1 )	4,147±0,97	4,601±0,98	0,49
IF	42,36±14,8	39,29±18,23	0,25
CSA (mm <sup>2</sup> )	16073,23±4139,98	18848,31±5389,34*	0,001
		md IIR	
ESP (mm)	29,93±8,5	33,57±11,88*	0,001

PT: Pico de torque; CT: Capacidade de trabalho; TE: Torque específico; IF: Índice de fadiga; CSA: área de secção transversa; ESP: Espessura dos extensores do joelho. diferença significativa (p<0,05) em relação ao momento pré

Na tabela 4 estão expostos os dados de composição corporal avaliados pelo DEXA. Não houve alteração no percentual de gordura %GC (p=0,17), %GC MMII (p=0,16), %GC MMSS (p=0,66), nem na quantidade de gordura GC (p=0,98), GC-MMII (p=0,28), GC-MMSS (p=0,84). Entretanto, observou-se aumento de massa muscular tanto geral quanto por segmento corporal MM (p=0,01), MM-MMII (p=0,07) e MM-MMSS (p=0,07).

**Tabela 4. Mudanças na composição corporal pré e pós 8 semanas de TF**

	Pré	Pós	p
	$\bar{X}$	DP	
%GC	43,09±5,7	42,49±5,7	0,17
%GC – MMII	47,39±5,55	46,008±5,89	0,16
%GC – MMSS	43,07±6,47	42,73±6,92	0,66
MM (kg)	37,61±3,81	38,45±3,77*	0,01
MM – MMII (kg)	12,25±1,31	12,63±1,56*	0,04
MM – MMSS (kg)	18,50±2,26	18,91±2,21*	0,07
GC – (kg)	28,99±7,06	28,98±7,29	0,98
GC – MMII (kg)	12,02±2,37	11,17±2,53	0,28
GC – MMSS (kg)	15,55±4,31	15,25±4,61	0,84

%GC: percentual de gordura corporal; %GC-MMII: Percentual de gordura dos membros inferiores; %GC-MMSS: Percentual de gordura dos membros superiores; MM: Massa muscular; MM-MMII: Massa muscular dos membros inferiores; MM-MMSS: massa magra membros superiores; GC: gordura corporal; GC-MMII: gordura corporal dos membros inferiores; GC-MMSS: Gordura corporal dos membros superiores. diferença significativa ( $p < 0,05$ ) em relação ao momento pré

Na tabela 5 estão expostos os dados de correlação entre função muscular, hipertrofia e composição corporal com os biomarcadores sanguíneos. O cortisol se relacionou negativamente com o PT (-0,702), CT (-0,819), IGF-1/Cortisol (-0,734), CSA (0,847) e TE (-0,632). O IGF-1 e a glutathiona peroxidase se relacionaram positivamente com a razão IGF-1/cortisol (0,851) (0,612) respectivamente. Todas as variáveis da tabela 5 são do momento pré TF.

**Tabela 5. Correlação das variáveis de função muscular, razão IGF-1/cortisol, composição corporal e hipertrofia muscular com biomarcadores sanguíneos no momento pré TF**

	<b>Cortisol</b>	<b>IGF-1</b>	<b>Glutaciona Peroxidase</b>
PT (N.m)	-0,702**	0,482	0,012
CT (J)	-0,819**	0,351	0,121
IGF-1/Cortisol	-0,734**	0,851**	0,612*
%GC	-0,058	-0,030	-0,186
MM (kg)	-0,408	0,278	0,314
CSA (mm <sup>2</sup> )	-0,847**	0,435	0,516
TE (N.m.mm-1 )	-0,632*	0,225	-0,038

PT: Pico de torque; CT: Capacidade de trabalho; %GC: percentual de gordura corporal; MM: Massa muscular; CSA: Área de secção transversa; TE: Torque específico

Na tabela 6 estão expostos os dados de correlação entre função muscular, hipertrofia e composição corporal com biomarcadores sanguíneos do momento pós TF. O cortisol se relacionou negativamente com a razão IGF-1/cortisol (-0,758) enquanto o IGF-1 se relacionou positivamente (0,829).

**Tabela 6. Correlação das variáveis de função muscular, razão IGF-1/cortisol, composição corporal e hipertrofia muscular com biomarcadores sanguíneos no momento pós TF**

	<b>Cortisol</b>	<b>IGF-1</b>	<b>Glutaciona Peroxidase</b>
PT (N.m)	-0,263	0,623*	-0,233
CT (J)	-0,141	0,505	-0,119
IGF-1/Cortisol	-0,758**	0,829**	0,298
%GC	-0,245	0,094	0,189
MM (kg)	-0,218	0,249	0,314
CSA (mm <sup>2</sup> )	-0,333	0,533	0,308
TE (N.m.mm-1 )	-0,374	0,374	0,451

PT: Pico de torque; CT: Capacidade de trabalho; %GC: percentual de gordura corporal; MM: Massa muscular; CSA: Área de secção transversa; TE: Torque específico

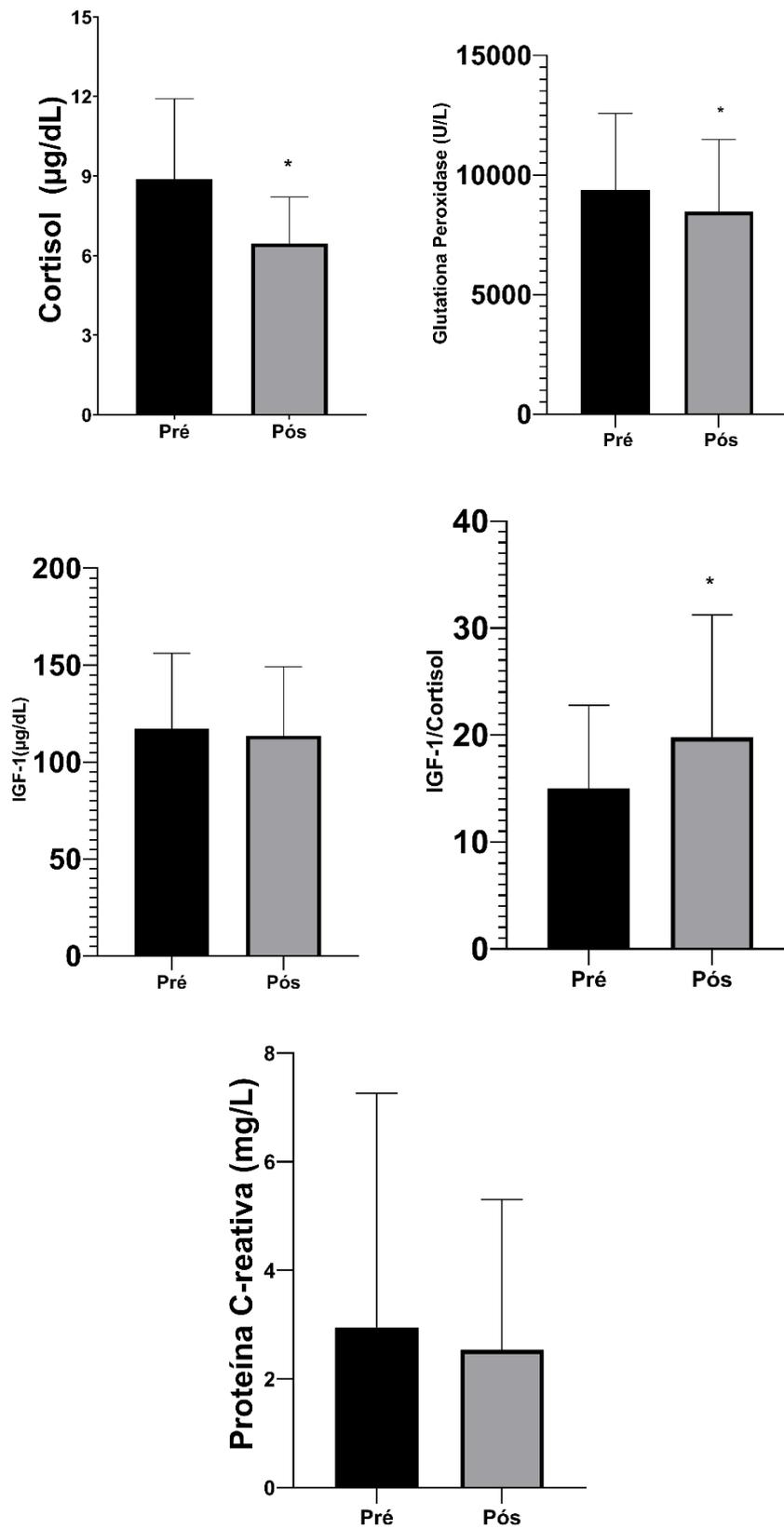


Figura 5. Cortisol, glutathione peroxidase, IGF-1, IGF-1/cortisol, Proteína C-reativa. \* diferença significativa em relação ao momento pré.

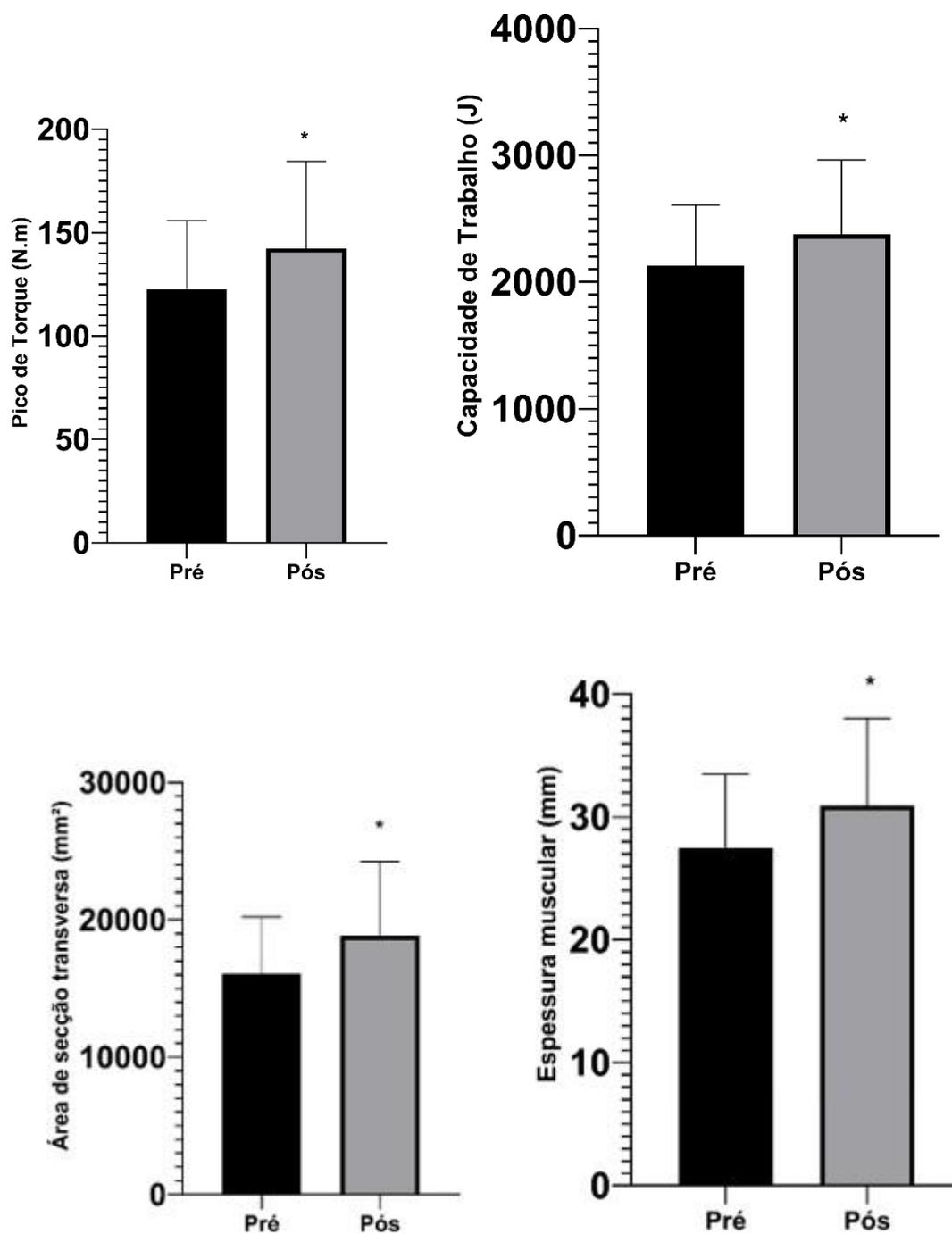


Figura 6. Pico de torque, capacidade de trabalho, área de secção transversa e espessura muscular. \* diferença significativa em relação ao momento pré (p>0,05)

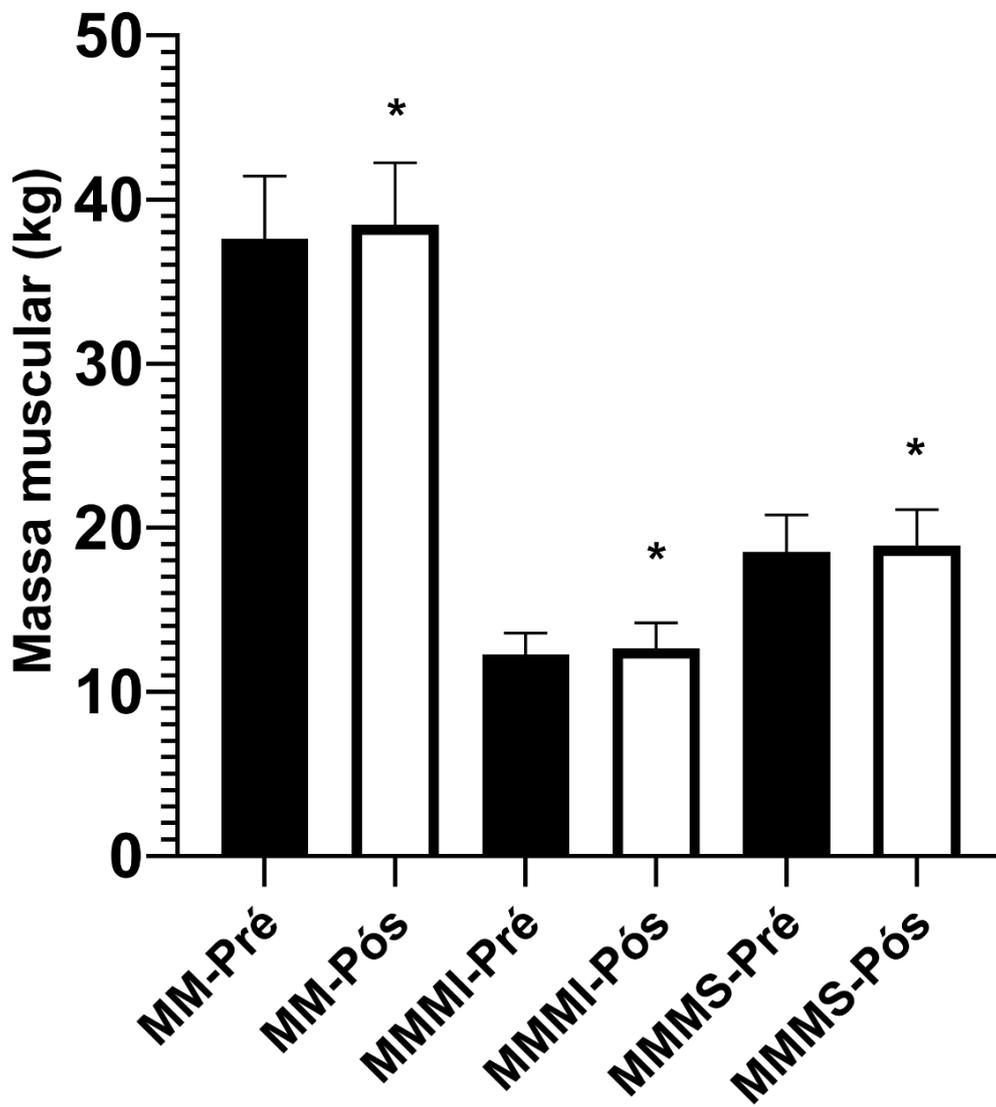


Figura 7. Massa muscular geral, massa muscular de membros inferiores e massa muscular de membros superiores. \* diferença significativa ( $p < 0,05$ ) em relação ao momento pré

## 6. DISCUSSÃO

O presente estudo teve por objetivo investigar os efeitos de 8 semanas de TF em biomarcadores inflamatórios, hormonais, estresse oxidativo e na função muscular de 13 mulheres sobreviventes de câncer de mama. Os principais resultados demonstraram que 8 semanas de TF reduziu significativamente os níveis de cortisol ( $p=0,02$ ) e glutathione peroxidase ( $p=0,035$ ), mas não alterou o IGF-1 ( $p=0,29$ ) e a PCR (0,61). Além disso, foi observado aumento no PT ( $p=0,007$ ), CT ( $p=0,001$ ), CSA ( $p=0,001$ ), IGF-1/Cortisol ( $p=0,03$ ) e espessura muscular dos extensores do joelho ( $p=0,001$ ). O percentual de gordura e a massa gorda (kg), tanto geral, quanto por segmento não demonstrou diferença significativa, entretanto, observou-se aumento da massa magra geral, dos membros inferiores e dos membros superiores.

O TF tem sido utilizado como tratamento complementar de sobreviventes de CM, devido aos inúmeros benefícios impostos na função física e saúde, essas modificações atenuam os efeitos colaterais da doença e do tratamento. As modificações crônicas induzidas pelo TF parecem regular os perfis inflamatórios e hormonais de sobreviventes de câncer, influenciando diretamente no ganho de força e massa muscular. O aumento dos níveis de citocinas inflamatórias está associado a distúrbios na balança de degradação e síntese proteica do musculo esquelético (GREIWE et al., 2001; HAGSTROM et al., 2016; TOTH et al., 2005). No nosso estudo não houve redução de PCR pós 8 semanas de TF, contudo, as voluntárias aumentaram significativamente os níveis de massa muscular, CSA, espessura muscular e também do pico de torque. Além disso, não houve alteração nos níveis de IGF-1 pós 8 semanas de TF. Esses resultados sugerem que a hipertrofia muscular e ganho de força estão associados também a outros fatores.

Nosso estudo demonstrou que 8 semanas de TF é o suficiente para reduzir os níveis de cortisol de sobreviventes de CM. O cortisol é um potente hormônio catabólico, sua elevação induz a proteólise muscular pela via ubiquitina-proteassoma. Por conta destes fatores, a elevação do cortisol está associada a maior atrofia muscular, diminuição das vias de hipertrofia e aumento da sinalização de miostatina (KRAEMER et al., 2020). Apesar de não termos encontrado alterações na PCR e no IGF-1, a redução do cortisol pode ter sido determinante para os ganhos de força e aumento de massa muscular das participantes do nosso estudo. Como exposto na tabela 5, o cortisol encontrou correlação

significativamente negativa com o PT, CT, razão IGF-1/Cortisol, CSA, e qualidade muscular de sobreviventes de CM.

O aumento do estresse oxidativo está associado a patogênese de diversas doenças, incluindo câncer, diabetes e hipertensão. Os mecanismos do estresse oxidativo incluem dano no DNA e por consequência, proliferação tumoral celular, migração de DNA tumoral e aumento da angiogênese tumoral. A desregulação do estresse oxidativo mediado pelo aumento de ERO's e diminuição de substâncias antioxidantes são considerados um dos pontos centrais da progressão e metástase da célula cancerígena (LO et al., 2017; NOURAZARIAN; KANGARI; SALMANINEJAD, 2014). Além de contribuir para a progressão da doença, a elevação do estresse oxidativo contribui para disfunções na biogênese mitocondrial, diminuição de PGC-1 $\alpha$  e consequentemente diminuição da massa muscular esquelética. Diversos estudos sugerem que o exercício físico diminui o estresse oxidativo e aumenta a produção de enzimas antioxidantes em indivíduos que não têm câncer (DE BOER et al., 2017; TRAUSTADÓTTIR et al., 2012), os mesmos resultados são encontrados quando se utiliza o TF (PADILHA et al., 2015; VEZZOLI et al., 2019), contudo, os efeitos do exercício físico na diminuição do estresse oxidativo de sobreviventes de câncer ainda não estão bem elucidados.

Estudos sugerem que a diminuição do estresse oxidativo em sobreviventes de câncer pode ocorrer pela diminuição da peroxidação lipídica, como demonstrado no estudo de (DE JESUS LEITE et al., 2021), contudo, não foi observado aumento na produção de enzimas antioxidantes como superóxido dismutase e glutathione peroxidase. Apenas um estudo que observou o aumento de enzimas antioxidantes em sobreviventes de CM foi encontrado, entretanto, neste estudo 7 meses de dragon boating foi o suficiente para aumentar os níveis de superóxido dismutase e glutathione peroxidase de sobreviventes de CM (TOMASELLO et al., 2017). No nosso estudo, observamos diminuição significativa de glutathione peroxidase após 8 semanas de TF, estes resultados podem ocorrer em função da diminuição da produção de ERO's induzida pela prática crônica de TF (AZIZBEIGI et al., 2014; DE JESUS LEITE et al., 2021; RAJNEESH et al., 2008). Desta maneira, acreditamos que o TF reduzindo cronicamente a ERO's pode regular os mecanismos antioxidantes diminuindo também a necessidade da atividade de enzimas antioxidantes (AZIZBEIGI et al., 2014; DE JESUS LEITE et al., 2021).

As variáveis de função muscular e hipertrofia apresentaram resultados significativos. O aumento da massa muscular e da força são importantes preditores de qualidade de vida e diminuição de efeitos colaterais de sobreviventes de câncer, além disso, seu desenvolvimento está associado em até 50% de redução da mortalidade de sobreviventes de câncer (DANKEL; LOENNEKE; LOPRINZI, 2018). Diversos estudos observaram aumento de força induzido pelo TF em sobreviventes de câncer (BATTAGLINI et al., 2006; DOS SANTOS et al., 2017; LEE, 2018; MONTANO et al., 2020), entretanto, existem poucas evidências de que o TF aumenta a hipertrofia muscular de sobreviventes de câncer (DOS SANTOS et al., 2017; LEE, 2018, 2022). No nosso estudo, além do aumento do pico de torque, tivemos aumento da hipertrofia muscular após 8 semanas de TF. Apesar de não demonstrarmos aumento dos níveis de IGF-1, tivemos a diminuição significativa de cortisol. O IGF-1 é um hormônio com ação anabólica, seu mecanismo de ação está relacionado a proliferação, divisão e sobrevivência celular, além disso, aumenta a sinalização das vias de hipertrofia, principalmente mediadas pela Akt/mTOR/p70s6k e a redução da ação da miostatina (KRAEMER et al., 2020).

Embora o IGF-1 não tenha aumentado, a razão IGF-1/cortisol aumentou significativamente. A razão IGF-1/cortisol é uma importante medida que avalia a balança de anabolismo e catabolismo, considerado tão eficiente quanto a razão testosterona/cortisol (HUG et al., 2003; NASSIB et al., 2016). Quanto maior é a razão IGF-1 cortisol, menor será o estado de catabolismo. No nosso estudo, tivemos uma elevação significativa da razão IGF1-/ cortisol ( $p=0,03$ ), o que pode explicar em partes o aumento na massa magra, na espessura muscular e na CSA. Outro ponto que pode explicar o aumento da massa muscular é a diminuição de glutathione peroxidase, estudos sugerem que a suplementação de vitaminas antioxidantes causa prejuízo nas adaptações hipertróficas do músculo esquelético, isso porquê a produção de ERO's também parece estar associada ao aumento de sinalização das vias de hipertrofia (DUTRA et al., 2019). Aparentemente, ao que tudo indica, níveis elevados de ERO's prejudicam as adaptações musculares por inibirem a biogênese mitocondrial, entretanto, níveis baixos de ERO's também prejudicam a hipertrofia por diminuir o reparo do dano muscular e inibir as vias de sinalização hipertróficas (CARSON; HARDEE; VANDERVEEN, 2016; DUTRA et al., 2019).

A elevação de IGF-1 em sobreviventes de CM também é tema de muita controvérsia, se por um lado o aumento de IGF-1 está associado a ganho de massa

muscular e consequente aumento de força, por outro lado também se relaciona com o crescimento e progressão de células cancerígenas (CHRISTOPOULOS; MSAOUEL; KOUTSILIERIS, 2015; IANZA et al., 2021; KRAEMER et al., 2020; SUN et al., 1999; WINDER et al., 2014). Contudo, o aumento de IGF-1 em resposta ao exercício parece não prejudicar sobreviventes de câncer, isto porque o exercício tende a aumentar a proteína de ligação 3 (IGFBP-3), esta proteína diminui a ação das proteínas proteases reduzindo a proliferação da célula cancerígena. A diminuição de IGFBP-3 pode aumentar a atividade mitogênica e contribuir para a proliferação da célula cancerígena (CASTRO; GUERRA-JÚNIOR, 2005).

Altos níveis de citocinas inflamatórias são inversamente associados com aumento da massa muscular esquelética, sugerindo que a inflamação prejudica as adaptações anabólicas musculares (GREIWE et al., 2001; HAGSTROM et al., 2016; TOTH et al., 2005). FEDEWA et al., 2017 realizaram uma revisão sistemática e observaram que o TF crônico reduz significativamente os níveis de PCR em indivíduos saudáveis, independente da idade e do sexo. Contudo, Hagstrom et al., 2016 não observou redução dos níveis de PCR após 16 semanas de TF em mulheres sobreviventes de CM, entretanto, houve diminuição de TNF- $\alpha$ . No nosso estudo, 8 semanas de TF não foram suficientes para alterar os níveis de PCR, acreditamos que dosar apenas PCR não seja o suficiente para avaliar o perfil inflamatório de sobreviventes de CM.

O PT e a CT aumentaram significativamente no nosso estudo, em indivíduos saudáveis o aumento destas duas variáveis tende a influenciar no aumento do índice de fadiga, contudo, não foram observadas mudanças no IF pré e pós 8 semanas de TF nas sobreviventes de CM (DUTRA et al., 2019). A capacidade de trabalho é definida como a capacidade de manter uma contração muscular por um período prolongado de tempo (BASTIANI et al., 2012), o aumento da capacidade de trabalho pode estar associado à melhora da performance muscular e maior eficiência contrátil e energética para o movimento de extensão do joelho (BASTIANI et al., 2012).

A melhora das variáveis de performance muscular, o aumento da massa muscular, CSA e espessura muscular podem ter ocorrido em função da regulação da inflamação mediada por citocinas além da PCR, diminuição do cortisol e possivelmente diminuição das concentrações de H<sup>+</sup> induzidas pelo exercício físico crônico (ANDERSON; ALBRECHT; GARCIA, 2017; HAGSTROM et al., 2016; MULIAWATI; HAROEN; ROTTY,

2012; SERRA et al., 2018). A manifestação do efeito “warburg” aumenta os níveis de H<sup>+</sup> em sobreviventes de câncer os induzindo a estados de anaerobiose mesmo em estado de repouso, entretanto, o exercício realizado cronicamente parece diminuir a acidose metabólica e aumentar a resistência a lactato (HOFMANN, 2018).

A qualidade muscular não apresentou alteração após 8 semanas de TF, em nosso estudo, avaliamos pelo torque específico, que pode ser definido como força produzida por unidade muscular (GAUCHE et al., 2015; RADAELLI et al., 2011). Estudos recentes já têm utilizado esta medida para mensurar a qualidade muscular de sobreviventes de câncer, por exemplo, De Lima et al., 2017 comparou o TE de sobreviventes de linfoma de Hodgkin com indivíduos saudáveis pareados por idade e não encontrou diferença entre os dois grupos. Embora os níveis de força, CSA e espessura muscular tenham aumentado no nosso estudo, o TF demonstrou não influenciar o TE. Isto ocorreu em função de que tanto o pico de torque quanto a espessura muscular aumentaram proporcionalmente, de maneira que a razão entre as duas variáveis permaneceu inalterada. Esse resultado pode indicar que o TE não é a medida de qualidade muscular mais indicada para os casos em que haja aumento da força e da espessura muscular. Nesses casos, outras medidas devem ser utilizadas para avaliar a qualidade muscular, como por exemplo a echo intensity (CADORE et al., 2012).

Não houve modificações no %GC e na quantidade de GC (kg) das voluntárias, entretanto, observamos aumento da massa muscular geral e também por segmento corporal. Aparentemente 8 semanas de TF é capaz de aumentar a massa muscular de sobreviventes de CM, contudo, a prática realizada isoladamente sem o controle dietético parece não ser eficaz para reduzir a gordura corporal desta população (PURCELL et al., 2021). A diminuição da %GC de sobreviventes de câncer tem ganhado notoriedade pelo potencial efeito do acúmulo de gordura no aumento do perfil inflamatório (GALLAGHER; LEROITH, 2015), além disso, o acúmulo de gordura corporal aumenta os riscos de progressão da doença e a chance de mortalidade (BARONE et al., 2020).

O estudo apresentou limitações quanto aos marcadores sanguíneos avaliados, acredita-se que dosar apenas a PCR não foi o suficiente para avaliar o perfil inflamatório de sobreviventes de CM pós 8 semanas de TF. Além disso, outros hormônios, como a testosterona total, livre e globulinas ligadoras de hormônios sexuais (SHBG) poderiam ajudar a elucidar os mecanismos que induziram a hipertrofia muscular da amostra. Outro

ponto observado foi a ausência do grupo controle e o pequeno tamanho da amostra. Em função da pandemia de covid-19 as coletas tiveram de ser suspensas e não houve tempo hábil para a realização da metodologia original do estudo.

Adicionalmente, trabalhar com sobreviventes de câncer é uma tarefa desafiadora, durante a condução do estudo perdemos voluntárias em função de mal estar, tratamentos e cirurgias. Sugere-se que novos estudos sejam realizados com amostras maiores, dosagem de IL-6, TNF- $\alpha$ , testosterona, SHBG e também com um grupo controle de mulheres saudáveis pareados por idade.

## **7. CONCLUSÃO**

Oito semanas de TF em alta intensidade são capazes de reduzir os níveis de cortisol e glutathiona peroxidase, entretanto, não interferem na produção de PCR e de IGF-1. Apesar de não aumentar IGF-1, o período de treino foi o suficiente para aumentar a força a força muscular isocinética, a área de secção transversa, espessura muscular e massa muscular de sobreviventes de câncer de mama. Estas adaptações musculares podem ter ocorrido em função da diminuição de cortisol e a manutenção de IGF-1, o que contribuiu para aumentar a razão IGF-1/cortisol após as 8 semanas de TF.

## 8. REFERÊNCIAS

AL-MAJID, S.; WATERS, H. The Biological Mechanisms of Cancer-Related Skeletal Muscle Wasting: The Role of Progressive Resistance Exercise. **Biological Research For Nursing**, v. 10, n. 1, p. 7–20, 2008.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer Facts & Figures 2018. **American Cancer Society**, p. 28–43, 2018.

ANAND, P. et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. **Pharmaceutical Research**, v. 25, n. 9, p. 2097–2116, 2008.

ANDERSON, L. J.; ALBRECHT, E. D.; GARCIA, J. M. Update on Management of Cancer-Related Cachexia. **Current Oncology Reports**, v. 19, n. 1, p. 1–11, 2017.

AZIZBEIGI, K. et al. Antioxidant enzymes and oxidative stress adaptation to exercise training: Comparison of endurance, resistance, and concurrent training in untrained males. **Journal of Exercise Science and Fitness**, v. 12, n. 1, p. 1–6, 2014.

BARONE, I. et al. The weight of obesity in breast cancer progression and metastasis: Clinical and molecular perspectives. **Seminars in Cancer Biology**, v. 60, n. July, p. 274–284, 2020.

BASTIANI, D. et al. Trabalho e potência dos músculos extensores e flexores do joelho de pacientes com osteoartrite e com artroplastia total de joelho. **Revista Brasileira Reumatol**, v. 52, n. 2, p. 195–202, 2012.

BATTAGLINI, C. et al. The effects of resistance training on muscular strength and fatigue levels in breast cancer patients. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 12, n. 3, p. 153–158, 2006.

BERGER, A. M.; GERBER, L. H.; MAYER, D. K. Cancer-related fatigue: Implications for

breast cancer survivors. **Cancer**, v. 118, n. SUPPL.8, p. 2261–2269, 2012.

BERNIER, J. Immuno-oncology: Allying forces of radio- and immuno-therapy to enhance cancer cell killing. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 108, p. 97–108, 2016.

BHARDWAJ, P. et al. Estrogens and breast cancer: Mechanisms involved in obesity-related development, growth and progression. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 189, n. February, p. 161–170, 2019.

BOWER, J. E. et al. Diurnal cortisol rhythm and fatigue in breast cancer survivors. **Psychoneuroendocrinology**, v. 30, n. 1, p. 92–100, 2005.

BOWER, J. E. et al. Inflammatory responses to psychological stress in fatigued breast cancer survivors: Relationship to glucocorticoids. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 21, n. 3, p. 251–258, 2007.

BOWER, J. E. Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments. **Nature reviews. Clinical oncology**, v. 11, n. 10, p. 597–609, 2014.

BOWER, J. E.; GANZ, P. A.; AZIZ, N. Altered cortisol response to psychologic stress in breast cancer survivors with persistent fatigue. **Psychosomatic Medicine**, v. 67, n. 2, p. 277–280, 2005.

BOZOVIC-SPASOJEVIC, I. et al. Chemoprevention for breast cancer. **Cancer Treatment Reviews**, v. 38, n. 5, p. 329–339, 2012.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018.

BUCHHOLZ, T. A.; MITTENDORF, E. A.; HUNT, K. K. Surgical considerations after neoadjuvant chemotherapy: Breast conservation therapy. **Journal of the National Cancer**

**Institute - Monographs**, v. 2015, n. 51, p. 11–14, 2015.

CADORE, E. L. et al. Echo intensity is associated with skeletal muscle power and cardiovascular performance in elderly men. **Experimental Gerontology**, v. 47, n. 6, p. 473–478, 2012.

CAHN, W. Z. et al. **The tobacco atlas**. [s.l.: s.n.]. v. 50

CALLE, M. C.; FERNANDEZ, M. L. Effects of resistance training on the inflammatory response. **Nutrition Research and Practice**, v. 4, n. 4, p. 259, 2010.

CARDOSO, F. et al. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). **Annals of Oncology**, v. 29, n. 8, p. 1634–1657, 2018.

CARSON, J. A.; HARDEE, J. P.; VANDERVEEN, B. N. The emerging role of skeletal muscle oxidative metabolism as a biological target and cellular regulator of cancer-induced muscle wasting. **Seminars in Cell and Developmental Biology**, v. 54, p. 53–67, 2016.

CASTRO, A. M. S. E; GUERRA-JÚNIOR, G. GH/IGF e neoplasia: o que há de novo nesta associação. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 49, n. 5, p. 833–842, 2005.

CHAVES, S. N. et al. Fatigue and muscle function in prostate cancer survivors receiving different treatment regimens. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 25, n. 6, p. 498–502, 2019.

CHRISTOPOULOS, P. F.; MSAOUEL, P.; KOUTSILIERIS, M. The role of the insulin-like growth factor-1 system in breast cancer. **Molecular Cancer**, v. 14, n. 1, p. 1–14, 2015.

CLAGUE, J.; BERNSTEIN, L. Physical activity and cancer. **Current Oncology Reports**, v. 14, n. 6, p. 550–558, 2012.

CLEELAND, C. S. et al. Are the symptoms of cancer and cancer treatment due to a shared biologic mechanism? A cytokine-immunologic model of cancer symptoms. **Cancer**, v. 97, n. 11, p. 2919–2925, 2003.

CROSSWELL, A. D. et al. Low heart rate variability and cancer-related fatigue in breast cancer survivors. **Psychoneuroendocrinology**, v. 45, p. 58–66, 2014.

DANKEL, S. J.; LOENNEKE, J. P.; LOPRINZI, P. D. Cancer-specific mortality relative to engagement in muscle-strengthening activities and lower extremity strength. **Journal of Physical Activity and Health**, v. 15, n. 2, p. 144–149, 2018.

DE BOER, M. C. et al. The Mechanisms and Effects of Physical Activity on Breast Cancer. **Clinical Breast Cancer**, v. 17, n. 4, p. 272–278, 2017.

DE JESUS LEITE, M. A. F. et al. Exercise training and detraining effects on body composition, muscle strength and lipid, inflammatory and oxidative markers in breast cancer survivors under tamoxifen treatment. **Life Sciences**, v. 284, n. September, 2021.

DE LIMA, F. D. et al. Effect of strength training and antioxidant supplementation on perceived and performance fatigability in breast cancer survivors: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism**, v. 45, n. 10, p. 1165–1173, 2020.

DIAKOS, C. I. et al. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness. **The Lancet Oncology**, v. 15, n. 11, p. e493–e503, 2014.

DÍAZ, N. et al. Patients' perception of cancer-related fatigue: Results of a survey to assess the impact on their everyday life. **Clinical and Translational Oncology**, v. 10, n. 11, p. 753–757, 2008.

DOS SANTOS, W. D. N. et al. Chronic Effects of Resistance Training in Breast Cancer

Survivors. **BioMed research international**, v. 2017, p. 8367803, 2017.

DUTRA, M. T. et al. Antioxidant Supplementation Impairs Changes in Body Composition Induced by Strength Training in Young Women. **International journal of exercise science**, v. 12, n. 2, p. 287–296, 2019.

ELIZALDE, P. V. et al. ErbB-2 nuclear function in breast cancer growth, metastasis and resistance to therapy. **Endocrine-Related Cancer**, v. 23, n. 12, p. T243–T257, 2016.

FAGUNDES, C. P. et al. Sympathetic and parasympathetic activity in cancer-related fatigue: More evidence for a physiological substrate in cancer survivors. **Psychoneuroendocrinology**, v. 36, n. 8, p. 1137–1147, 2011.

FEARON, K. et al. Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. **The Lancet Oncology**, v. 12, n. 5, p. 489–495, 2011.

FEDEWA, M. V.; HATHAWAY, E. D.; WARD-RITACCO, C. L. Effect of exercise training on C reactive protein: A systematic review and meta-Analysis of randomised and non-randomised controlled trials. **British Journal of Sports Medicine**, v. 51, n. 8, p. 670–676, 2017.

FENG, Y. et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. **Genes and Diseases**, v. 5, n. 2, p. 77–106, 2018.

FERIOLI, M. et al. Impact of physical exercise in cancer survivors during and after antineoplastic treatments. **Oncotarget**, v. 9, n. 17, p. 14005–14034, 2018.

GALLAGHER, E. J.; LEROITH, D. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. **Physiological Reviews**, v. 95, n. 3, p. 727–748, 2015.

GATENBY, R. A. et al. Cellular adaptations to hypoxia and acidosis during somatic

evolution of breast cancer. **British Journal of Cancer**, v. 97, n. 5, p. 646–653, 2007.

GAUCHE, R. et al. Strength, muscle quality and markers of cardiometabolic risk in older women. **Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano**, v. 17, n. 2, p. 186–194, 2015.

GEGECKORI, N.; HAINES, L.; LIN, J. J. Long-Term and Latent Side Effects of Specific Cancer Types. **Medical Clinics of North America**, v. 101, n. 6, p. 1053–1073, 2017.

GREEN, M. J. et al. NIH Public Access. v. 7, n. 4, p. 221–229, 2005.

GREIWE, J. S. et al. Resistance exercise decreases skeletal muscle tumor necrosis factor  $\alpha$  in frail elderly humans. **The FASEB Journal**, v. 15, n. 2, p. 475–482, 2001.

HAGSTROM, A. D. et al. The effect of resistance training on markers of immune function and inflammation in previously sedentary women recovering from breast cancer: a randomized controlled trial. **Breast Cancer Research and Treatment**, 2016.

HAGSTROM, A. D.; SHORTER, K. A.; MARSHALL, P. W. M. Changes in Unilateral Upper Limb Muscular Strength and Electromyographic Activity after a 16-Week Strength Training Intervention in Survivors of Breast Cancer. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 33, n. 1, p. 225–233, 2019.

HADINGER, R.; BAUERFEIND, I. Long-Term side effects of adjuvant therapy in primary breast cancer patients: Results of a web-based survey. **Breast Care**, v. 14, n. 2, p. 111–116, 2019.

HAMADA, T. et al. Smoking and risk of colorectal cancer sub-classified by tumor-infiltrating T cells. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 111, n. 1, p. 42–51, 2019.

HARBECK, N. et al. **Breast cancer**. [s.l: s.n.]. v. 5

HOFMANN, P. Cancer and exercise: Warburg hypothesis, tumour metabolism and high-intensity anaerobic exercise. **Sports**, v. 6, n. 1, 2018.

HUG, M. et al. Training modalities: Over-reaching and over-training in athletes, including a study of the role of hormones. **Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 17, n. 2, p. 191–209, 2003.

HULVAT, M. C. Cancer Incidence and Trends. **Surgical Clinics of North America**, v. 100, n. 3, p. 469–481, 2020.

IANZA, A. et al. Role of the IGF-1 Axis in Overcoming Resistance in Breast Cancer. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 9, n. March, 2021.

INCA. **Estimativa 2018-Incidência de câncer no Brasil**. [s.l: s.n.].

JUNTTILA, T. T. et al. Ligand-Independent HER2/HER3/PI3K Complex Is Disrupted by Trastuzumab and Is Effectively Inhibited by the PI3K Inhibitor GDC-0941. **Cancer Cell**, v. 15, n. 5, p. 429–440, 2009.

KOLDEN, G. G. et al. A pilot study of group exercise training (GET) for women with primary breast cancer: Feasibility and health benefits. **Psycho-Oncology**, v. 11, n. 5, p. 447–456, 2002.

KRAEMER, W. J. et al. Growth Hormone(s), Testosterone, Insulin-Like Growth Factors, and Cortisol: Roles and Integration for Cellular Development and Growth With Exercise. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, n. February, 2020.

KRAEMER, W. J.; RATAMESS, N. A. Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. **Sports Medicine**, v. 35, n. 4, p. 339–361, 2005.

LEE, J. A Meta-analysis of the Association Between Physical Activity and Breast Cancer Mortality. **Cancer Nursing**, v. 00, n. 0, p. 1, 2018.

LEE, J. The effects of resistance training on muscular strength and hypertrophy in elderly cancer patients: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Sport and Health Science**, v. 11, n. 2, p. 194–201, 2022.

LIM, S. et al. Development and progression of cancer cachexia: Perspectives from bench to bedside. **Sports Medicine and Health Science**, v. 2, n. 4, p. 177–185, 2020.

LO, U. G. et al. The role and mechanism of epithelial-to-mesenchymal transition in prostate cancer progression. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 10, 2017.

LOH, K. P. et al. Exercise for managing cancer- and treatment-related side effects in older adults. **Journal of Geriatric Oncology**, 2018.

MANTOVANI, A. et al. Cancer-related inflammation. **Nature**, v. 454, n. 7203, p. 436–444, 2008.

MANTOVANI, A.; SICA, A. Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity. **Current Opinion in Immunology**, v. 22, n. 2, p. 231–237, 2010.

MARMOT, M. et al. The benefits and harms of breast cancer screening: An independent review. **The Lancet**, v. 380, n. 9855, p. 1778–1786, 2012.

MCGUIRE, R.; WALTMAN, N.; ZIMMERMAN, L. Intervention components promoting adherence to strength training exercise in breast cancer survivors with bone loss. **Western Journal of Nursing Research**, v. 33, n. 5, p. 671–689, 2011.

MCTIERNAN, A. Weight, physical activity and breast cancer survival. **Proceedings of the Nutrition Society**, n. December 2017, p. 1–9, 2018.

MONTANO, L. et al. Resistance Training in Breast Cancer Survivors : A Systematic Review of Exercise Programs. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 18, p. 6511–6511, 2020.

MULIAWATI, Y.; HAROEN, H.; ROTTY, L. W. A. Cancer anorexia - cachexia syndrome. **Acta medica Indonesiana**, v. 44, n. 2, p. 154–162, 2012.

NASSIB, S. et al. The IGF-1/cortisol ratio as a useful marker for monitoring training in young boxers. **Biology of Sport**, v. 33, n. 1, p. 15–22, 2016.

NOURAZARIAN, A. R.; KANGARI, P.; SALMANINEJAD, A. Roles of oxidative stress in the development and progression of breast cancer. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 15, n. 12, p. 4745–4751, 2014.

O'KEEFFE, L. M. et al. Smoking as a risk factor for lung cancer in women and men: A systematic review and meta-analysis. **BMJ Open**, v. 8, n. 10, p. 1–12, 2018.

PADILHA, C. DE S. et al. Effect of resistance training and detraining on the oxidative stress in obese older women. **Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano**, v. 17, n. 5, p. 517–526, 2015.

PHYSICAL ACTIVITY GUIDELINES ADVISORY COMMITTEE. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report. **Washington DC US**, v. 67, n. 2, p. 683, 2008.

PURCELL, S. A. et al. Dietary intake and energy expenditure in breast cancer survivors: A review. **Nutrients**, v. 13, n. 10, p. 1–20, 2021.

RADAELLI, R. et al. Espessura e qualidade musculares medidas a partir de ultrassonografia: Influência de diferentes locais de mensuração. **Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano**, v. 13, n. 2, p. 87–93, 2011.

RAJNEESH, C. P. et al. Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with breast cancer. **Singapore Medical Journal**, v. 49, n. 8, p. 640–643, 2008.

ROBERTS, S.; PEYMAN, S.; SPEIRS, V. **Current and Emerging 3D Models to Study Breast Cancer**. [s.l: s.n.]. v. 1152

ROJAS, K.; STUCKEY, A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, v. 59, n. 4, p. 651–672, 2016.

SALIGAN, L. N. et al. The biology of cancer-related fatigue: a review of the literature. **Supportive Care in Cancer**, v. 23, n. 8, p. 2461–2478, 2015.

SARDELI, A. V. et al. Effect of resistance training on inflammatory markers of older adults: A meta-analysis. **Experimental Gerontology**, v. 111, n. June, p. 188–196, 2018.

SCHMITZ, K. H. et al. Safety and efficacy of weight training in recent breast cancer survivors to alter body composition, insulin, and insulin-like growth factor axis proteins. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**, v. 14, n. 7, p. 1672–1680, 2005.

SCHMITZ, K. H. et al. American college of sports medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 42, n. 7, p. 1409–1426, 2010.

SERRA, M. C. et al. Resistance training reduces inflammation and fatigue and improves physical function in older breast cancer survivors. **Menopause**, v. 25, n. 2, p. 211–216, 2018.

SHA, F. et al. Biomarkers for cancer-related fatigue and adverse reactions to chemotherapy in lung cancer patients. **Molecular and clinical oncology**, v. 3, n. 1, p. 163–166, 2015.

SIEGEL, R. L. et al. Cancer Statistics, 2021. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 1, p. 7–33, 2021.

SIMONAVICE, E. et al. The Effects of Resistance Training on Physical Function and Quality of Life in Breast Cancer Survivors. **Healthcare**, v. 3, n. 3, p. 695–709, 2015.

SPIEGEL, D. et al. Stress sensitivity in metastatic breast cancer: Analysis of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. **Psychoneuroendocrinology**, v. 31, n. 10, p. 1231–1244,

2006.

STEWART, EDITED BY B. W.; WILD, C. P. World cancer report 2014. p. 350–352, 2014.

STRASSER, B. et al. Impact of resistance training in cancer survivors: A meta-analysis. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 45, n. 11, p. 2080–2090, 2013.

SUN, G. et al. Association and linkage between an insulin-like growth factor-1 gene polymorphism and fat free mass in the HERITAGE Family Study. **International Journal of Obesity**, v. 23, n. 9, p. 929–935, 1999.

SUN, Y. S. et al. Risk factors and preventions of breast cancer. **International Journal of Biological Sciences**, v. 13, n. 11, p. 1387–1397, 2017.

SWIETACH, P. et al. The chemistry, physiology and pathology of pH in cancer. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 369, n. 1638, p. 20130099–20130099, 2014.

THORNTON, L. M.; ANDERSEN, B. L.; BLAKELY, W. P. The Pain, Depression, and Fatigue Symptom Cluster in Advanced Breast Cancer: Covariation With the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and the Sympathetic Nervous System. **Health Psychology**, v. 29, n. 3, p. 333–337, 2010.

TITUS-ERNSTOFF, L. et al. Menstrual factors in relation to breast cancer risk. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**, v. 7, n. 9, p. 783–789, 1998.

TOMASELLO, B. et al. Effects of physical activity on systemic oxidative/DNA status in breast cancer survivors. **Oncology Letters**, v. 13, n. 1, p. 441–448, 2017.

TOTH, M. J. et al. Age-related differences in skeletal muscle protein synthesis: Relation to markers of immune activation. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 288, n. 5 51-5, 2005.

TRAUSTADÓTTIR, T. et al. Oxidative stress in older adults: Effects of physical fitness. **Age**, v. 34, n. 4, p. 969–982, 2012.

TWOMBLY, R. What's in a name: Who is a cancer survivor? **Journal of the National Cancer Institute**, v. 96, n. 19, p. 1414–1415, 2004.

VALASTYAN, S.; WEINBERG, R. A. Tumor Metastasis: Molecular Insights and Evolving Paradigms The Invasion-Metastasis Cascade. **Cell**, v. 147, n. 2, p. 275–292, 2011.

VAUPEL, P.; SCHMIDBERGER, H.; MAYER, A. The Warburg effect: essential part of metabolic reprogramming and central contributor to cancer progression. **International Journal of Radiation Biology**, v. 95, n. 7, p. 912–919, 2019.

VEZZOLI, A. et al. Moderate intensity resistive training reduces oxidative stress and improves muscle mass and function in older individuals. **Antioxidants**, v. 8, n. 10, p. 1–17, 2019.

VU, T.; CLARET, F. X. Trastuzumab: Updated mechanisms of action and resistance in breast cancer. **Frontiers in Oncology**, v. 2 JUN, n. June, p. 1–6, 2012.

WANG, X. S. et al. Serum interleukin-6 predicts the development of multiple symptoms at nadir of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Cancer**, v. 113, n. 8, p. 2102–2109, 2008.

WANG, X. S.; WOODRUFF, J. F. Cancer-related and treatment-related fatigue. **Gynecologic Oncology**, v. 136, n. 3, p. 446–452, 2015.

WEINBERG;ARTMED;GRU, R. A. **Equipe de tradução V876b**. [s.l: s.n.].

WINDER, T. et al. Insulin-like growth factor receptor polymorphism defines clinical outcome in estrogen receptor-positive breast cancer patients treated with tamoxifen. **Pharmacogenomics Journal**, v. 14, n. 1, p. 28–34, 2014.

WU, S. et al. Evaluating intrinsic and non-intrinsic cancer risk factors. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, 2018.

YAN, A. F.; WANG, Y.; NG, A. V. Physical activity and annual medical outlay in U.S. colorectal, breast and prostate cancer survivors. **Preventive Medicine Reports**, v. 9, n. September 2017, p. 118–123, 2018.

YANG, Z. et al. Estradiol therapy and breast cancer risk in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. **Gynecological Endocrinology**, v. 33, n. 2, p. 87–92, 2017.

## ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE  
BRASÍLIA - UNICEUB



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Efeito da suplementação de antioxidantes nas adaptações neuromusculares induzidas pelo treinamento de força em sobreviventes de câncer de mama

**Pesquisador:** Filipe Dinato de Lima

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 86773918.0.0000.0023

**Instituição Proponente:** Centro Universitário de Brasília - UNICEUB

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.736.464

#### Apresentação do Projeto:

Segundo os pesquisadores, o câncer de mama (CM) é classificado como um carcinoma, por se originar em células epiteliais a partir da proliferação ductal. A partir de 2018, estima-se que 29,5% de todos os casos de câncer diagnosticados em mulheres sejam CM, totalizando aproximadamente 59 mil novos casos por ano. Entretanto, apesar do aumento acelerado das taxas de incidência de câncer nos últimos cinco anos, a taxa de sobrevivência aumentou de 30% para aproximadamente 80% nos países desenvolvidos. A crescente população de sobreviventes requer acompanhamentos e cuidados especializados, posto que o câncer e o próprio tratamento promovem uma série de alterações fisiológicas que afetam a qualidade de vida e a capacidade funcional de sobreviventes de CM. O treinamento de força é uma das estratégias mais utilizadas para atenuar os efeitos colaterais tardios e persistentes do câncer, reduzindo a fadiga e a caquexia. Além do treinamento de força, a suplementação de antioxidantes tem sido indicada para sobreviventes que apresentam um estresse oxidativo a fim de reduzir os efeitos deletérios da doença. Em indivíduos saudáveis, a suplementação de antioxidantes associada ao treinamento de força atenua os ganhos de massa muscular. Entretanto, em sobreviventes de câncer, a associação entre o treinamento de força e a suplementação de antioxidantes ainda não é estudada. Portanto, o objetivo da presente pesquisa é

investigar o efeito da suplementação dos antioxidantes ácido ascórbico (vitamina C) e -tocoferol (vitamina E) nas adaptações neuromusculares induzidas pelo treinamento de força em sobreviventes de câncer de mama. Para isso, 40 sobreviventes de CM serão aleatoriamente

**Endereço:** SEPN 707/907 - Bloco 6, sala 6.110, 1º andar

**Bairro:** Setor Universitário **CEP:** 70.790-075

**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3966-1511

**E-mail:** cep.uniceub@uniceub.br

## APENDICE A- ANAMNESE

Nome: \_\_\_\_\_

Telefone: (    ) \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: // \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_

1. Classificação quanto ao tumor:

- a. (    ) Tx – O tumor primário não pode ser avaliado;
- b. (    ) T0 – Sem evidências de tumor primário;
- c. (    ) Tis – Carcinoma in situ;
- d. (    ) T1 – Tumor de até 2 cm de diâmetro;
- e. (    ) T2 – Tumor entre 2 e 5 cm de diâmetro;
- f. (    ) T3 – Tumor de mais de 5 cm de diâmetro;
- g. (    ) T4 – Tumor de qualquer tamanho que invadiu o tórax e/ou a pele

2. Classificação quanto aos linfonodos regionais:

- a. (    ) Nx – Os linfonodos não podem ser avaliados;
- b. (    ) N0 – Os linfonodos próximos estão livres;
- c. (    ) N1 – O tumor se disseminou para 1 ou 3 linfonodos axilares e/ou linfonodos mamários internos
- d. (    ) N2 – O tumor se disseminou para 4 ou 9 linfonodos axilares ou para os linfonodos mamários internos.
- e. (    ) N3 – O tumor se disseminou para 10 ou mais linfonodos axilares, com pelo menos uma área de câncer disseminada maior que 2mm; ou, o tumor se disseminou para os linfonodos infraclaviculares com pelo menos uma área de câncer maior que 2mm. OU O tumor é encontrado em pelo menos um linfonodo axilar com pelo menos uma área de disseminação de câncer maior que 2 mm e aumentou os linfonodos mamários internos; ou, o tumor se disseminou para 4 ou mais linfonodos axilares com pelo menos uma área de disseminação maior que 2 mm e pequenas quantidades de são encontradas nos linfonodos mamários internos na biópsia do linfonodo sentinela. OU O tumor se disseminou para os linfonodos claviculares, com pelo menos uma área maior do que 2 mm.

3. Classificação quanto a metástase à distância:

- a.  Mx – A disseminação não pode ser avaliada;
- b.  M0 – Ausência de metástases à distância;
- c.  M1 – Metástases à distância.

4. Estadiamento:

- a.  Estágio 0 – N0, M0;
- b.  Estágio IA – T1, N0, M0;
- c.  Estágio IB – T0 ou T1, N0, M0;
- d.  Estágio IIA – T0 ou T1, N1, M0; OU T2, N0, M0;
- e.  Estágio IIB – T2, N1, M0; OU T3, N0, M0;
- f.  Estágio IIIA – T0 a T2, N2, M0; OU T3, N1 ou N2, M0;
- g.  Estágio IIIB – T4, N0 a N2, M0;
- h.  Estágio IIIC – Qualquer T, N3, M0;
- i.  Estágio IV – Qualquer T, qualquer N, M1.

5. Data do diagnóstico: \_\_\_\_\_

6. Idade no diagnóstico: \_\_\_\_\_

7. Tipo de tratamento:

- a.  Quimioterapia
- b.  Radioterapia
- c.  Cirurgia
- d.  Hormonioterapia

8. Nº de sessões de QT: \_\_\_\_\_ Nº sessões RT: \_\_\_\_\_

9. Data do término do tratamento: \_\_\_\_\_

10. Você praticava atividade física antes do diagnóstico de câncer de mama? Descreva abaixo qual a atividade, frequência semanal e duração da sessão de treino aproximadamente.

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

11. Durante o tratamento, você praticou atividade física?  sim ( ) não.

Em caso positivo, descreva abaixo qual a atividade, frequência semanal e duração da sessão de treino aproximadamente.

---

---

---

---

12. Você já praticou musculação?  sim ( ) não ( )

Em caso positivo, descreva há quanto tempo praticou, durante quanto tempo e quando terminou.

---

---

---

13. Você sentiu algum efeito colateral durante o tratamento

- |  |   |   |
|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> náusea          | <input type="checkbox"/> alterações sexuais               | <input type="checkbox"/> boca seca        |
| <input type="checkbox"/> fadiga          | <input type="checkbox"/> <u>mucosite</u> - ferida na boca | <input type="checkbox"/> nervosismo       |
| <input type="checkbox"/> vômito          | <input type="checkbox"/> constipação                      | <input type="checkbox"/> perda de apetite |
| <input type="checkbox"/> queda de cabelo | <input type="checkbox"/> diarreia                         | <input type="checkbox"/> coceira          |
| <input type="checkbox"/> insônia         | <input type="checkbox"/> falta de ar                      | <input type="checkbox"/> mudanças na pele |
| <input type="checkbox"/> ansiedade       | <input type="checkbox"/> depressão                        | <input type="checkbox"/> febre e infecção |
| <input type="checkbox"/> outros: _____   |   |   |

## ANEXO B- QUESTIONÁRIO DE PRONTIDÃO PARA ATIVIDADE FÍSICA

Este questionário, proposto pelo Colégio Americano de Medicina do Esporte, tem como objetivo a detecção de risco cardiovascular e é considerado um padrão mínimo de avaliação pré-participação, uma vez que uma resposta positiva sugere a avaliação médica.

1 Alguma vez um médico lhe disse que você possui um problema do coração e recomendou que só fizesse atividade física sob supervisão médica?

Sim ( ) Não

2 Você sente dor no peito causada pela prática de atividade física?

Sim ( ) Não

3 Você sentiu dor no peito no último mês?

Sim ( ) Não

4 Você tende a perder a consciência ou cair, como resultado de tonteira?

Sim ( ) Não

5 Você tem algum problema ósseo ou muscular que poderia ser agravado com a prática de atividade física?

Sim ( ) Não

6 Algum médico já recomendou o uso de medicamento para a sua pressão arterial ou condição física?

7 Você tem consciência, através da sua própria experiência ou aconselhamento médico, de alguma outra razão física que impeça sua prática de atividade física sem supervisão médica?

Sim ( ) Não

8 Gostaria de comentar algum outro problema de saúde seja de ordem física ou psicológica que impeça a sua participação na atividade proposta?

Declaração de Responsabilidade

Estou ciente e assumo a veracidade das informações prestadas no questionário "PAR-Q".

Nome: Data: //2019

---

Assinatura

## APENDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos a senhora a participar do projeto de pesquisa “Efeitos do Treinamento de Força na Regulação Hormonal, Inflamatória e no Estresse Oxidativo de Sobreviventes de Câncer de Mama”. Trata-se de uma pesquisa de Doutorado da Faculdade de Educação Física da UnB

O objetivo desta pesquisa é avaliar os efeitos de 8 semanas de treinamento de força tradicional nos níveis na resposta inflamatória, hormonal e no estresse oxidativo de sobreviventes de câncer de mama. Para isso, a senhora receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá, sendo mantido o mais rigoroso sigilo pela omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-la.

A pesquisa terá duração de 12 semanas, e os encontros ocorrerão na Faculdade de Educação Física da Unb as terças e quintas-feiras das 14h as 18h. Durante as 12 semanas realizaremos os seguintes procedimentos:

Assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

- Anamnese a respeito do tempo de diagnóstico e tratamento da doença.
- Avaliação da composição corporal no DXA
- Coleta sanguínea realizado por laboratório
- Avaliação Espessura Muscular no Ultrassom
- Avaliação da força muscular e fadiga no dinamômetro isocinético de extensão de joelho sendo divididos em 4 séries: A 1º para aquecimento com 10 repetições a 120º/s, a 2ª e a 3ª serão de 4 a 60% por segundo e a 4ª serão 30 repetições a 120º/s
- 8 semanas de treinamento de força

Os procedimentos são relativamente simples e bem aceitos por indivíduos da sua faixa etária, porém alguns exigem esforço. Procedimentos similares vêm sendo aplicados com frequência na UnB, sem intercorrências. Tratando-se das avaliações de força muscular isocinética e do treinamento de força, é possível que haja algum desconforto. Isso ocorre devido à necessidade de esforço máximo. Este desconforto está relacionado com uma sensação de cansaço local. Entretanto, todos os esforços serão feitos para minimizar eventuais desconfortos. Além disso, todas as participantes serão conduzidas por profissionais experientes para que todos os procedimentos sejam realizados com segurança e excelência.

Se a senhora aceitar participar, estará contribuindo para o avanço da ciência e, assim, futuramente ajudará a proporcionar melhor qualidade de vida para pacientes com câncer de mama. Além disso, a senhora será beneficiada com a avaliação de composição corporal, da força muscular e da qualidade muscular realizados em equipamentos de alta qualidade. Todas as avaliações serão entregues individualmente.

A senhora pode se recusar a responder qualquer questão ou a participar de qualquer procedimento que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para a senhora. Sua participação é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração.

Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente de sua participação na pesquisa, você poderá ser indenizado, obedecendo-se as disposições legais vigentes no Brasil.

Os resultados da pesquisa serão divulgados posteriormente em uma reunião pré agendada. Os dados e materiais serão utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de cinco anos, após isso serão destruídos.

Se a senhora tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor, entre em contato com Sandro Nobre Chaves no telefone (61) 99178-5524 ou e-mail: [sandronobrec@gmail.com](mailto:sandronobrec@gmail.com).

Caso concorde em participar, pedimos que assine este documento que foi elaborado em duas vias. Uma via ficará com o pesquisador responsável e a outra com a senhora.

---

Nome / assinatura

---

Sandro Nobre Chaves  
Pesquisador Responsável

Brasília, \_\_\_\_ de \_\_\_\_ de \_\_\_\_