



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

GABRIEL SILVA DE OLIVEIRA

**EFEITO DO TREINAMENTO DE FORÇA ASSOCIADO AO TREINAMENTO
AERÓBICO NA FORÇA, FUNCIONALIDADE, PERCEPÇÃO DE FADIGA E
QUALIDADE DE VIDA DE SOBREVIVENTES DE CÂNCER DE MAMA**

BRASÍLIA

2022



GABRIEL SILVA DE OLIVEIRA

**EFEITO DO TREINAMENTO DE FORÇA ASSOCIADO AO TREINAMENTO
AERÓBICO NA FORÇA, FUNCIONALIDADE, PERCEPÇÃO DE FADIGA E
QUALIDADE DE VIDA DE SOBREVIVENTES DE CÂNCER DE MAMA**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e Pesquisa.

Orientação: Filipe Dinato de Lima

BRASÍLIA

2022

RESUMO

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças, que compartilham o mesmo mecanismo fisiopatológico: a proliferação celular desordenada. Após instaurado, tanto o câncer quanto o seu tratamento promovem o surgimento de efeitos adversos que podem perdurar por até 10 anos. A prática de atividade física é uma estratégia eficaz para reduzir os efeitos colaterais tardios e persistentes. Nesse sentido, o objetivo do trabalho foi analisar os efeitos de 8 semanas de treinamento de força associado ao treinamento aeróbico na força, resistência à fadiga, funcionalidade, percepção de fadiga e qualidade de vida de sobreviventes de câncer de mama. Para isso, foram 5 mulheres sobreviventes de câncer de mama foram avaliadas quanto a percepção de fadiga, à qualidade de vida e a força muscular antes e depois de um protocolo de treinamento de força de 8 semanas. Nas variáveis relacionadas à percepção de fadiga, houve uma redução da fadiga geral, da fadiga física, da fadiga mental, da redução da motivação e da redução da atividade. Por sua vez, houve um aumento da qualidade de vida nos domínios, exceto no estado geral de saúde. Por sua vez, não houve alteração na força muscular máxima de membros superiores ou no índice de massa corporal. Conclui-se que, a partir dos resultados da presente pesquisa, o treinamento de força proporciona redução da percepção de fadiga e aumento da qualidade de vida de sobreviventes de câncer de mama. Entretanto, este treinamento não foi capaz de aumentar a força muscular de membros superiores ou influenciar o índice de massa corporal.

Palavras-chave: Câncer de mama; Treinamento resistido; Força muscular; Fadiga Relacionada ao Câncer.

1. INTRODUÇÃO

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças, que compartilham o mesmo mecanismo fisiopatológico: a proliferação celular desordenada (1). Esta proliferação desordenada, evidenciada pela formação de aglomerados de células neoplásicas denominados tumores, é causada pelo aumento descontrolado da replicação celular e pela perda dos mecanismos de inibição da replicação celular (2,3). De forma específica, o câncer de mama (CM) é classificado como um carcinoma, por se originar em células epiteliais a partir da proliferação ductal (4,5).

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), estima-se que, para cada ano do triênio 2020/2022, sejam diagnosticados no Brasil 66.280 novos casos de câncer de mama, com um risco estimado de 61,61 casos a cada 100 mil mulheres (6). Dentre estes, o CM é o câncer mais prevalente em mulheres, tanto no Brasil quanto no mundo (7).

Após instaurado, tanto o câncer quanto o seu tratamento promovem o surgimento de efeitos adversos que podem perdurar por até 10 anos (8). Dentre os efeitos colaterais mais debilitantes, encontram-se a perda de tecido muscular relacionada ao câncer e a fadiga relacionada ao câncer (FRC) (9). A perda de tecido muscular esquelético relacionada ao câncer é definida como uma síndrome multifatorial, caracterizada por uma progressiva perda de massa muscular esquelética, que não pode ser completamente revertida por um suporte nutricional convencional e conduz a um prejuízo funcional progressivo (10).

Por sua vez, a FRC é definida como uma condição persistente composta por uma sensação subjetiva de cansaço ou exaustão física, emocional e/ou cognitiva relacionada ao câncer ou ao seu tratamento, que não é proporcional as atividades recentes e interfere na funcionalidade do paciente (11).

Nesse sentido, tanto a perda de tecido muscular relacionada ao câncer quanto a FRC são consequência de uma série de disfunções fisiológicas, tais como o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-1 e TNF- α , a redução da produção de leptina, hormônio do crescimento e testosterona, a resistência à insulina, o aumento na secreção de grelina, induzindo a proteólise e inibindo a síntese proteica, a disfunção do eixo hipotálamo-hipófiseadrenal, a desregulação endócrina e metabólica, a alteração do ritmo circadiano e as consequentes anormalidades na função neuromuscular (12-16).

A prática de exercícios físicos tem se mostrado uma estratégia adjuvante eficiente no tratamento dos efeitos colaterais tardios e persistentes induzidos pelo câncer e pelo seu tratamento (17). Recentemente, demonstramos que a simples adesão a prática de atividade física pode reduzir a fadiga relacionada ao câncer, preservar a força muscular e a resistência à fadiga, além de promover ganhos na funcionalidade das sobreviventes (8,18). Estes resultados podem ser explicados pelas adaptações físicas e fisiológicas induzidas pelo exercício, como a redução da inflamação sistêmica, a regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e da secreção de cortisol ao longo do dia, e a melhoria da atividade metabólica (9).

Apesar da simples prática de atividade física promover adaptações positivas, programas de treinamento específicos e direcionados podem potencializar os ganhos de força muscular e funcionalidade (19,20). Como demonstramos também, o treinamento de força é capaz de reduzir a percepção de fadiga geral e física, além de aumentar a resistência e a capacidade muscular das sobreviventes de CM (21).

A incidência de câncer de mama tem aumentado exponencialmente nos últimos tempos. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), cerca de 66 mil novos casos de CM devem ser diagnosticados por ano no Brasil a partir de 2021, totalizando 29,7% de todos os casos de câncer diagnosticados em mulheres. Entretanto, apesar do aumento da incidência, a mortalidade em função do câncer de mama tem reduzido sistematicamente, em função de uma maior eficiência geral de um sistema de saúde ao lidar com o câncer (7).

O aumento do número de sobreviventes requer um maior aperfeiçoamento dos sistemas de acompanhamento e cuidado deste paciente, posto que tanto o câncer quanto o tratamento induzem uma série de modificações debilitantes (7). Tais modificações, como o aumento da inflamação sistêmica, a disfunção metabólica e a desregulação hormonal, induzem diversos efeitos colaterais tardios e persistentes que podem perdurar por até 10 anos após o término do tratamento (22,23). Dentre os efeitos colaterais mais comuns, destacam-se a FRC, a perda de tecido muscular relacionada ao câncer e a redução da capacidade funcional (14,15,24,25).

A prática de atividade física é uma estratégia eficaz para reduzir os efeitos colaterais tardios e persistentes. Em pesquisas recentes, demonstramos que o treinamento de força é capaz de atenuar a FRC (21) e a perda de tecido muscular relacionada ao câncer, promovendo o aumento do tecido muscular esquelético de sobreviventes de câncer (26). Entretanto, em

função da diversidade das disfunções fisiológicas induzidas tanto pelo câncer quanto pelo tratamento, é importante compreender se associação entre dois tipos diferentes de exercícios promoveria maiores ganhos de capacidade funcional e qualidade de vida para as sobreviventes de câncer de mama. A partir da busca pelo melhor protocolo de treinamento, associando diversos tipos de exercícios físicos, é possível promover maiores ganhos de qualidade de vida para esta população.

Entretanto, considerando que os efeitos colaterais tardios e persistentes são causados por disfunções fisiológicas diversas, faz-se necessário saber se a associação entre o exercício resistido e outros tipos de exercícios, como o exercício aeróbico, potencializaria as adaptações induzidas pelo treinamento, promovendo ganhos de maior magnitude na funcionalidade, força, resistência à fadiga e qualidade de vida de sobreviventes de câncer de mama.

Nesse sentido, o objetivo do trabalho foi analisar os efeitos de 8 semanas de treinamento de força associado ao treinamento aeróbico na força, resistência à fadiga, funcionalidade, percepção de fadiga e qualidade de vida de sobreviventes de câncer de mama, além de comparar as adaptações induzidas pelo treinamento de força associado ao treinamento aeróbico com as adaptações induzidas apenas pelo treinamento de força.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Câncer de mama

O câncer de mama (CM) é o tipo de câncer mais prevalente entre as mulheres. Apenas nos Estados Unidos, estima-se que mais de 300 mil casos de CM tenham sido diagnosticados em 2017, com aproximadamente 40 mil mortes. Dos mais de 300 mil diagnósticos de CM estimados para 2017 nos Estados Unidos, aproximadamente 81% ocorreram em mulheres com idade superior a 50 anos (27). No Brasil, estima-se que mais de 57 mil casos de CM tenham sido diagnosticados em 2016, correspondendo a 28,1% de todos os cânceres em mulheres (28).

A origem do CM é multifatorial e implica em uma série de falhas sequenciais nos processos de divisão celular, seja pela ativação de proto-oncogenes ou pela inibição de genes supressores tumorais (29). Os proto-oncogenes são genes saudáveis que controlam o

crescimento celular. Entretanto, quando mutados, os proto-oncogenes se transformam em oncogenes, responsáveis pela característica de malignidade do câncer (30).

Dentre os fatores que contribuem para a mutação gênica, a exposição a quadros de inflamação crônica é proeminente, já que diversas reações mutagênicas são estimuladas pela secreção de citocinas pró-inflamatórias e pela mobilização de macrófagos (31,32). Além disso, a mobilização de macrófagos promove a angiogênese – formação de novos vasos sanguíneos – que irrigarão o tumor, protegendo as células tumorais da ação do sistema imune, favorecendo a invasão tecidual e a metástase (32–34).

Além disso, a mobilização de macrófagos e neutrófilos estimula a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) através da destruição do complexo enzimático NADPH-oxidase presente na membrana plasmática das células (35). As EROs podem danificar cadeias lipídicas ou proteicas e até o próprio DNA (36). Além disso, o hormônio estrogênio estimula a carcinogênese através de duas vias diferentes, mas complementares. Durante o metabolismo do estrogênio, o processo de oxidação da molécula 3,4-hidroxiestrogênio forma ligações instáveis entre as bases nitrogenadas adenina e guanina no DNA, causando mutações denominadas depurinações (perda de purinas como a adenina e a guanina) (37). Paralelamente, a sinalização dos receptores de estrogênio estimula a proliferação celular através da ativação de fatores de transcrição no DNA e na mitocôndria, potencializando a secreção de fatores de crescimento e inibindo a apoptose celular (37). Assim, a exposição prolongada ao estrogênio, seja pela menarca precoce ou pela menopausa tardia, além utilização de estrogênio exógeno, aumenta o risco de se desenvolver o CM (38,39).

2.2. Efeitos colaterais

Um dos efeitos colaterais mais prevalentes, a Fadiga Relacionada ao Câncer (FRC) é reportada em até 90% dos sobreviventes, dependendo do tipo de câncer e do tratamento (24,40). De acordo com a National Comprehensive Cancer Network, a FRC é definida como uma condição persistente composta por uma sensação subjetiva de cansaço ou exaustão física, emocional e/ou cognitiva relacionada ao câncer ou ao seu tratamento, que não é proporcional as atividades recentes e interfere na funcionalidade do paciente (11). Esta condição clínica multifatorial pode se manifestar no sobrevivente de câncer de mama por

diversos anos após o término do tratamento, exigindo uma atenção especial visando a manutenção dos aspectos físico, cognitivo e emocional (22,25).

Além da FRC, perda de tecido muscular esquelético relacionada ao câncer é definida como uma síndrome multifatorial, composta por uma progressiva perda de massa muscular esquelética, que não pode ser completamente revertida por um suporte nutricional convencional e conduz a um prejuízo funcional progressivo. Sua fisiopatologia é caracterizada por desequilíbrios negativos no balanço energético e na síntese proteica, induzidos por uma ingestão alimentar reduzida e por anormalidades metabólicas (10).

Diversas estratégias de intervenção foram propostas com o objetivo de reduzir os efeitos colaterais tardios e persistentes, melhorando a qualidade de vida dos sobreviventes de câncer (41,42). Dentre as diversas modalidades de intervenção direcionadas aos sobreviventes de câncer de mama, destacam-se as intervenções com exercícios físicos, como o treinamento de força (9,21). Entretanto, ainda se faz necessário investigar os efeitos de programas de treinamento compostos por mais de um tipo de exercício, como o treinamento de força associado ao treinamento aeróbico, como estratégia capaz de promover adaptações ainda maiores na força, na funcionalidade, na percepção de fadiga e na qualidade de vida das sobreviventes de câncer de mama.

2.3. Exercícios físicos

Uma investigação do efeito do exercício físico supervisionado na FRC de sobreviventes de câncer de mama (43) analisou nove ensaios clínicos randomizados compostos por diferentes programas de exercício: exercício aeróbico associado ao exercício de força; somente exercício aeróbico; somente exercício de força ou exercício aeróbico, de força e alongamento. Seus resultados demonstram a segurança e a eficácia da atividade física na redução da FRC e, conseqüentemente, no aumento dos indicadores de qualidade de vida. Entretanto, apesar de terem sido investigados diversos tipos de treinamento, não foi realizada uma comparação entre eles.

Ademais, a prática do exercício físico é proposta a fim de reduzir a perda de tecido muscular e os efeitos deletérios conseqüentes. De forma específica, o exercício resistido tem sido apontado como potencial intervenção no desenvolvimento da massa muscular, além de

reduzir os processos catabólicos (12,44). Nesse sentido, Lonbro (45) aponta o exercício resistido progressivo como uma estratégia de recuperação do tecido muscular esquelético como uma evidência de força moderada. Além disso, o treinamento de força parece ser capaz de promover o aumento da capacidade de contração, posto que a perda tecidual induz a redução da força muscular e da capacidade funcional, reduzindo a responsividade ao tratamento e aumentando a taxa de mortalidade (17,46).

3. **MÉTODO**

A amostra do presente estudo foi composta por 6 mulheres sobreviventes de câncer de mama encaminhadas ao tratamento quimioterápico, radioterápico e/ou cirúrgico na rede hospitalar pública e/ou privada. Foram incluídas as sobreviventes do sexo feminino, diagnosticadas com câncer de mama nos estágios I a IIIc; após concluídos os tratamentos radioterápicos e/ou quimioterápicos há pelo menos três meses.

As voluntárias foram recrutadas em hospitais, centros de saúde e grupos de convivência, através de cartazes, comunicados e convites abertos enviados pela internet. Todas as voluntárias foram informadas sobre os objetivos do estudo, os procedimentos, os possíveis riscos, bem como dos benefícios do estudo, e só foram incluídas nos procedimentos experimentais após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Além da assinatura do TCLE, as voluntárias preencheram uma anamnese completa a fim de delinear o perfil da amostra, descrever as características clínicas e nutricionais, além de detalhar possíveis contraindicações à prática de atividade física. Adicionalmente, as voluntárias preencheram o questionário de prontidão para a atividade física antes de iniciarem os procedimentos experimentais.

Este estudo de intervenção teve duração de 10 semanas. Na primeira semana, as voluntárias foram submetidas a avaliação das características clínicas e físicas, por meio de um questionário. Além disso, na primeira semana, foram avaliados os indicadores neuromusculares: força de preensão manual e fadiga de preensão manual; as variáveis de percepção de fadiga e qualidade de vida. Da segunda a nona semana, as voluntárias foram divididas aleatoriamente em dois grupos e submetidas a um programa de treinamento de força (Grupo FOR) ou a um programa de treinamento de força associado ao treinamento

aeróbico (grupo FOR+AER). Na décima semana, as variáveis relacionadas aos aspectos físicos, aos indicadores neuromusculares, à percepção de fadiga e de qualidade de vida.

As voluntárias de ambos os grupos realizaram duas sessões de treinamento de força por semana, de acordo com o protocolo utilizado por de Lima e colaboradores (21), composto pelos seguintes exercícios: 1) extensão de joelho; 2) levantamento terra; 3) leg press; 4) supino reto na máquina; 5) puxada aberta; e 6) flexão de tronco. Nas primeiras quatro semanas, cada exercício será feito por três séries de 10 a 12 repetições máximas. Nas quatro semanas subsequentes, cada exercício foi composto por três séries de 8 a 10 repetições máximas. Durante todo o protocolo de treinamento de força, o intervalo de recuperação entre séries e entre exercícios foi de 120 segundos.

A percepção de fadiga foi avaliada pelo Inventário Multidimensional de Fadiga (IMF-20), validado para a população brasileira (47). Trata-se de um questionário com 20 itens que se relacionam a cinco dimensões da fadiga experimentadas durante os dias anteriores.: 1 – Fadiga Geral; 2 – Fadiga Física; 3 – Fadiga Mental; 4 – Redução da Atividade; 5 – Redução da Motivação. A pontuação é calculada para cada dimensão e seus valores variam de quatro a 20 em uma proporção direta com o grau de fadiga. A qualidade de vida foi avaliada pela versão curta do questionário SF-36.

A força muscular foi avaliada através do teste de força de preensão manual, a partir de um dinamômetro de preensão manual hidráulico. As voluntárias foram instruídas a sentarem confortavelmente, posicionando o cotovelo a 90º de flexão, com o antebraço em posição neutra. Segurando o dinamômetro de preensão manual, as voluntárias realizaram a maior força possível durante quatro segundos.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram incluídas, inicialmente, 14 mulheres sobreviventes de câncer de mama. As sobreviventes foram divididas em dois grupos: FOR e AER+FOR. Entretanto, apenas 5 sobreviventes, todas do grupo FOR, concluíram o estudo.

A média e o desvio padrão dos resultados estão expostos na tabela 1.

	PRÉ	PÓS
Índice de Massa Corporal	23,98 ± 1,46	23,74 ± 2,42
Fadiga Geral	11,20 ± 2,49	10,00 ± 2,12
Fadiga Física	9,40 ± 1,82	8,80 ± 2,39
Fadiga Mental	12,40 ± 4,39	10,00 ± 3,81
Redução da Atividade	10,80 ± 2,39	8,20 ± 1,30
Redução da Motivação	6,40 ± 2,61	5,00 ± 1,73
Força de Preensão Manual	24,60 ± 6,58	24,20 ± 5,97
Capacidade funcional	68,00 ± 13,51	88,00 ± 9,08
Limitação por aspectos físicos	45,00 ± 32,60	85,00 ± 22,36
Dor	60,60 ± 42,32	75,80 ± 18,00
Estado geral de saúde	71,00 ± 15,17	71,00 ± 9,62
Vitalidade	55,00 ± 9,35	68,00 ± 7,58
Aspectos sociais	47,50 ± 37,91	90,00 ± 16,30
Limitação por aspectos emocionais	66,67 ± 47,14	93,33 ± 14,91
Saúde mental	64,80 ± 14,81	84,80 ± 5,93

Nas variáveis relacionadas à percepção de fadiga, houve redução em quase todas as dimensões. A redução da percepção de fadiga nas sobreviventes de câncer de mama já foi comprovada por de Lima e colaboradores (21). Esta redução pode estar relacionada com as adaptações induzidas pelo treinamento de força, como a redução da inflamação sistêmica, a melhoria da atividade metabólica e a adaptação dos mecanismos neuroendócrinos, principalmente de eixo HPA (hipotálamo-hipófise-adrenal). Ainda que não tenha sido possível comparar a magnitude da redução da percepção de fadiga entre o grupo que praticou o treinamento de força e o grupo que praticou o treinamento de força + o treinamento aeróbico, é possível garantir que o treinamento de força é suficiente para reduzir a fadiga muscular.

Houve, também, um aumento dos domínios relacionados à qualidade de vida nas sobreviventes de câncer submetidas ao treinamento de força. O aumento da qualidade de vida pode estar relacionado às adaptações induzidas pelo treinamento de força e pela redução dos efeitos colaterais tardios e persistentes. Sabemos que a própria prática de atividade física, independente da modalidade, é capaz de reduzir os efeitos colaterais tardios e persistentes,

que podem impactar a vida do sobrevivente de câncer por até 10 anos após a conclusão do tratamento radio-químio-hormonioterápico (9). Assim, possíveis adaptações fisiológicas induzidas pelo treinamento de força, já comprovadas por estudos anteriores, podem promover o aprimoramento da qualidade de vida dos pacientes (19, 20).

Por sua vez, não se observaram alterações nos componentes físicos, a saber o IMC e a força muscular. Estes achados são contrários aos reportados em trabalhos anteriores deste grupo de pesquisa. Colombelli e de Lima (18) demonstraram que a simples prática de atividade física é suficiente para desenvolver maior desempenho neuromuscular em sobreviventes de câncer de mama. Revisões sistemáticas robustas demonstraram haver aumento de força muscular em sobreviventes de câncer de mama em resposta ao treinamento de força (19, 20). O resultado deste trabalho pode estar relacionado à baixa duração e intensidade do protocolo de exercício usado e o método avaliativo do protocolo de força muscular. Assim, ainda que não tenha sido possível comparar o grupo FOR com o grupo AER+FOR, é improvável pensar que o exercício aeróbico contribuiria para o ganho de força, em função da sua natureza cíclica, de baixa intensidade.

Este estudo apresentou limitações importantes, como a ausência do grupo AER+FOR e o baixo número amostral. Tal fato está relacionado ao momento final da pandemia de COVID-19 e à dificuldade de recrutamento e manutenção das voluntárias neste período, e pode explicar os resultados superficiais.

5. **CONCLUSÕES**

Conclui-se que, a partir dos resultados da presente pesquisa, o treinamento de força proporciona redução da percepção de fadiga e aumento da qualidade de vida de sobreviventes de câncer de mama. Entretanto, este treinamento não foi capaz de aumentar a força muscular de membros superiores ou influenciar o índice de massa corporal.

REFERÊNCIAS

1. Bifulco VA, Júnior HJF. Câncer: uma visão multiprofissional. Editora Manole; 2010.
2. Singh SD, Henley SJ, Ryerson AB. Surveillance for Cancer Incidence and Mortality - United States, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016/10/14. 2016;63(55):17–58.
3. Guyton AC, Hall JE, Guyton AC. Tratado de fisiologia médica. Elsevier Brasil; 2006.
4. Weinberg R. The biology of cancer. Garland science; 2013.
5. Sonnenschein C, Soto AM. Carcinogenesis explained within the context of a theory of organisms. *Prog Biophys Mol Biol.* 2016/08/09. 2016;122(1):70–6.
6. INCA IN de C-. Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. Ministério da Saúde. 2020;
7. Stewart B, Wild CP. World cancer report 2014. World Heal Organ. 2016;
8. de Lima FD, Bottaro M, de Oliveira Valeriano R, Cruz L, Battaglini CL, Vieira CA, et al. Cancer-related fatigue and muscle quality in Hodgkin's lymphoma survivors. *Integr Cancer Ther.* 2018;17(2):299–305.
9. de Lima FD. Atividade Física e Câncer. In: Santos M, editor. *Diretrizes Oncológicas 2.* São Paulo: Doctor Press Ed. Científica; 2019. p. 844.
10. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011/02/08. 2011;12(5):489–95.
11. Mock V, Atkinson A, Barsevick A, Cella D, Cimprich B, Cleeland C, et al. NCCN Practice Guidelines for Cancer- Related Fatigue. *Oncol (willist Park NY).* 2000;14(11A):151–61.
12. Al-Majid S, Waters H. The biological mechanisms of cancer-related skeletal muscle wasting: the role of progressive resistance exercise. *Biol Res Nurs.* 2008/08/19. 2008;10(1):7–20.
13. Neil-Sztramko SE, Kirkham AA, Hung SH, Niksirat N, Nishikawa K, Campbell KL. Aerobic capacity and upper limb strength are reduced in women diagnosed with breast cancer: a systematic review. *J Physiother.* 2014/12/03. 2014;60(4):189–200.
14. Saligan LN, Olson K, Filler K, Larkin D, Cramp F, Yennurajalingam S, et al. The biology of cancer-related fatigue: a review of the literature. *Support Care Cancer.* 2015/05/16. 2015;23(8):2461–78.
15. Sha F, Zhuang S, Zhou L, Zhang L, Yang Y, Zhang S, et al. Biomarkers for cancer-related fatigue and adverse reactions to chemotherapy in lung cancer patients. *Mol Clin Oncol.* 2015;3(1):163–6.
16. Eley HL, Russell ST, Tisdale MJ. Effect of branched-chain amino acids on muscle atrophy in cancer cachexia. *Biochem J.* 2007/07/12. 2007;407(1):113–20.
17. Battaglini CL, Mills RC, Phillips BL, Lee JT, Story CE, Nascimento MGB, et al. Twenty-five years of research on the effects of exercise training in breast cancer survivors: A systematic review of the literature. *World J Clin Oncol.* 2014;5(2):177–90.
18. Colombelli NL, de Lima FD. O papel da atividade física nos efeitos colaterais tardio e persistentes de sobreviventes de câncer de mama. Programa Iniciação Científica-PIC/UniCEUB-Relatórios Pesqui. 2019;4(1).

19. Dos Santos WDN, Gentil P, de Moraes RF, Ferreira Junior JB, Campos MH, de Lira CAB, et al. Chronic Effects of Resistance Training in Breast Cancer Survivors. *Biomed Res Int*. 2017/08/25. 2017;2017:8367803.
20. Hanson ED, Wagoner CW, Anderson T, Battaglini CL. The Independent Effects of Strength Training in Cancer Survivors: a Systematic Review. *Curr Oncol Rep*. 2016/03/31. 2016;18(5):31.
21. de Lima FD, Battaglini CL, Chaves SN, Ugliara L, Sarandy J, Lima RM, et al. Effect of strength training and antioxidant supplementation on perceived and performance fatigability of breast cancer survivors—A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2020;(ja).
22. Bennett B, Goldstein D, Lloyd A, Davenport T, Hickie I. Fatigue and psychological distress—exploring the relationship in women treated for breast cancer. *Eur J Cancer*. 2004/07/15. 2004;40(11):1689–95.
23. Wang XS, Woodruff JF. Cancer-related and treatment-related fatigue. *Gynecol Oncol*. 2014/12/03. 2015;136(3):446–52.
24. Kluthcovsky AC, Urbanetz AA. Fatigue and quality of life in breast cancer survivors: a comparative study. *Rev Bras Ginecol Obs*. 2015/04/02. 2015;37(3):119–26.
25. Wang G, Zhao D, Spring DJ, DePinho RA. Genetics and biology of prostate cancer. *Genes Dev*. 2018;32(17–18):1105–40.
26. Lima FD de. Efeito da suplementação de antioxidantes nas adaptações neuromusculares induzidas pelo treinamento de força em sobreviventes de câncer de mama. 2020;
27. DeSantis CE, Ma J, Goding Sauer A, Newman LA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state. *CA Cancer J Clin*. 2017/10/04. 2017;67(6):439–48.
28. INCA IN de C-. Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2015.
29. Vieira SC, Lustosa AML, Barbosa CNB, Teixeira JMR, Brito LXE, Soares LFM, et al. *Oncologia Básica*. Teresina, MA Fundação Quixote. 2012;
30. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. *Fisiologia médica de Ganong*. AMGH Editora; 2014.
31. Owens TW, Naylor MJ. Breast cancer stem cells. *Front Physiol*. 2013;4.
32. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci*. 2017;13(11):1387–97.
33. Saglam O, Unal ZS, Subasi C, Ulukaya E, Karaoz E. IL-6 originated from breast cancer tissue-derived mesenchymal stromal cells may contribute to carcinogenesis. *Tumour Biol*. 2015/02/24. 2015;36(7):5667–77.
34. Qian BZ, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell*. 2010/04/08. 2010;141(1):39–51.
35. Nowsheen S, Aziz K, Kryston TB, Ferguson NF, Georgakilas A. The interplay between inflammation and oxidative stress in carcinogenesis. *Curr Mol Med*. 2012/02/02. 2012;12(6):672–80.
36. Milkovic L, Siems W, Siems R, Zarkovic N. Oxidative stress and antioxidants in carcinogenesis and integrative therapy of cancer. *Curr Pharm Des*. 2014/10/25. 2014;20(42):6529–42.
37. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med*. 2006/01/20. 2006;354(3):270–82.

38. Francisco AARF. Análise de polimorfismos de genes envolvidos no metabolismo e em receptores de estrogênio em mulheres sadias e em portadoras de carcinoma mamário. Universidade de São Paulo; 2012.
39. Anderson KN, Schwab RB, Martinez ME. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2014/01/31. 2014;144(1):1–10.
40. Campos MP de O, Hassan BJ, Riechelmann R, del Giglio A. Fadiga relacionada ao câncer: uma revisão. *Rev Assoc Med Bras [Internet].* 2011;57:211–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302011000200021&nrm=iso
41. Jordan K, Aapro M, Kaasa S, Ripamonti CI, Scotte F, Strasser F, et al. European Society for Medical Oncology (ESMO) position paper on supportive and palliative care. *Ann Oncol.* 2017/12/19. 2017;
42. Hayes SC, Spence RR, Galvao DA, Newton RU. Australian Association for Exercise and Sport Science position stand: optimising cancer outcomes through exercise. *J Sci Med Sport.* 2009/05/12. 2009;12(4):428–34.
43. Meneses-Echávez JF, González-Jiménez E, Ramírez-Vélez R. Effects of supervised exercise on cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2015;15(1):1–13.
44. Battaglini CL, Hackney AC, Goodwin ML. Cancer cachexia: Muscle physiology and exercise training. *Cancers (Basel).* 2012;
45. Lønbro S. The effect of progressive resistance training on lean body mass in post-treatment cancer patients—A systematic review. *Radiother Oncol.* 2014;110(1):71–80.
46. Aversa Z, Costelli P, Muscaritoli M. Cancer-induced muscle wasting: latest findings in prevention and treatment. *Ther Adv Med Oncol.* 2017/05/23. 2017;9(5):369–82.
47. Baptista RLR, Biasoli I, Scheliga A, Soares A, Brabo E, Morais JC, et al. Psychometric properties of the multidimensional fatigue inventory in Brazilian Hodgkin's lymphoma survivors. *J Pain Symptom Manage.* 2012;44(6):908–15.
48. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39(2):142–8.