

Mariana Arduino Antunes
Rayane Alves Pereira de Almeida

**EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO NOS FATORES TUMORAIS EM MULHERES
COM CÂNCER DE MAMA EM QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE: uma revisão
sistemática**

Belo Horizonte

Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional/ UFMG

2020

Mariana Arduino Antunes

Rayane Alves Pereira de Almeida

**EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO NOS FATORES TUMORAIS EM MULHERES
COM CÂNCER DE MAMA EM QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE: uma revisão
sistemática**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Fisioterapia da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Fisioterapia.

Orientadora: Profa. Dra. Elyonara Mello de Figueiredo

Coorientadora: MSc. Ana Silvia Makluf

Belo Horizonte

Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional/ UFMG

2020

AGRADECIMENTOS

À professora Elyonara Figueiredo, que sempre se mostrou empenhada na busca pela transmissão dos seus conhecimentos e formação de profissionais críticos, mas sobretudo humanos, agradecemos a dedicação e a oportunidade de desenvolver este trabalho em meio a cenários difíceis de perdas pessoais, por não desistir, nos permitir apoiá-la e continuar a confiar em nós.

À doutoranda Ana Silvia Makluf, do Departamento de Fisioterapia, pelo auxílio, colaboração e contribuição essencial para o desenvolvimento das atividades e informações aqui apresentadas. Obrigada pela disponibilidade, atenção e carinho conosco. Seu apoio e conhecimento foram essenciais nesse processo de construção e aprendizado.

À Mariana Arduino pela parceria que deu certo; pelo respeito, generosidade, compreensão e compartilhamento de tempo, desenvolvimento interpessoal crítico e amigável durante todo o processo de desenvolvimento deste trabalho.

À minha dupla Rayane Alves, parceira nessa jornada, agradeço a paciência, dedicação, sintonia e respeito. Esse projeto foi importante para o nosso crescimento profissional e pessoal, estreitando nossos laços de amizade. Obrigada.

RESUMO

O câncer de mama é o mais prevalente entre a população feminina, no Brasil e no mundo. A quimioterapia neoadjuvante (QTneo) é um tratamento que antecede o tratamento cirúrgico. O objetivo dessa revisão foi investigar se o exercício físico tem efeito sobre os fatores tumorais em mulheres com câncer de mama submetidas à QTneo. Trata-se de uma revisão sistemática de estudos publicados nas bases de dados MEDLINE, BVS, CINAHL, CENTRAL, EMBASE, Scopus e Web of Science, sem restrição do ano de publicação, seguindo os critérios PRISMA. Após aplicação de critérios de inclusão, dois artigos foram incluídos nesta revisão. Os dados foram extraídos por dois pesquisadores independentes e dúvidas solucionadas por um terceiro pesquisador. A literatura aponta que o exercício físico tem efeito positivo sobre fatores tumorais durante a QTneo, reduzindo o seu tamanho. Entretanto, não esclarece qual a modalidade, intensidade e frequência do exercício físico necessárias para a modulação tumoral. São necessários mais estudos que comprovem a eficácia do exercício físico e a definição dos parâmetros capazes de exercer efeito na modulação tumoral e, assim, essa intervenção ser transferida para a prática clínica. O câncer de mama tem um impacto na funcionalidade em vários domínios: estrutura, função e participação, portanto estratégias para ampliar a adesão à prática do exercício físico durante o tratamento oncológico precisam ser mais pesquisadas.

Palavras-chave: Neoplasias da Mama. Exercício Físico. Quimioterapia Neoadjuvante. Reabilitação. Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Breast cancer is the most prevalent among the female population, in Brazil and worldwide. Neoadjuvant chemotherapy is a treatment that precedes surgical treatment. The purpose of this review was to investigate whether physical exercise influences tumor factors in women with breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. This is a systematic review of studies published in the MEDLINE, BVS, CINAHL, CENTRAL, EMBASE, Scopus and Web of Science databases, with no restriction on the year of publication, following PRISMA criteria. After applying inclusion criteria, two articles were included in this review. The data were extracted by two independent researchers and doubts solved by a third party surveyed. The literature points that physical exercise has a positive effect on tumor factors during neoadjuvant chemotherapy, reducing its size. However, it does not clarify the type, intensity and frequency of physical exercise necessary for tumor modulation. Further studies are needed to prove the effectiveness of physical exercise and the definition of parameters capable of exerting an effect on tumor modulation and, therefore, this intervention should be transferred to clinical practice. Breast cancer has an impact on functionality in several domains: structure, function and participation, so strategies to expand adherence to the practice of physical exercise during cancer treatment need to be further researched.

Keywords: Breast Neoplasms. Exercise. Neoadjuvant Chemotherapy. Rehabilitation. Systematic Review.

LISTA DE SIGLAS

BVS - Biblioteca Virtual em Saúde

CIF - Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde

CINAHL - Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature

FEVE - Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

INCA - Instituto Nacional de Câncer

MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

NO - Óxido Nítrico

PAG - Physical Activity Guidelines

PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyzes

PROSPERO - International Prospective Register of Systematic Reviews

QT - Quimioterapia

QTneo - Quimioterapia neoadjuvante

QV - Qualidade de vida

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
1.1	Objetivo	14
1.2	Justificativa	15
2	METODOLOGIA	17
2.1	Descrição dos métodos	17
2.2	Estratégia de busca	17
2.3	CrITÉrios de inclusão e exclusão	17
2.4	Extrao e análise dos dados	17
2.5	Avaliao da qualidade metodológica	19
3	RESULTADOS	20
3.1	Artigo	20
4	CONSIDERAOES FINAIS	42
	REFERÊNCIAS	44

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia mais prevalente entre mulheres na população mundial (THORAT *et al.*, 2020) e brasileira. A doença ocorre devido a proliferação desordenada das células da mama levando à formação de uma massa a qual dá-se o nome de tumor. Essa desregulação das funções celulares de proliferação decorre de 5 a 10% de alterações genéticas/hereditárias. O restante advém de fatores ambientais e comportamentais adquiridos ao longo da vida e/ou de fatores relacionados à história reprodutiva e hormonal da mulher (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2019).

De acordo com o Ministério da Saúde do Brasil, em 2017, 16.724 mulheres diagnosticadas com câncer de mama evoluíram a óbito. Esse elevado número pode ser explicado pelo estágio avançado em que a doença se encontra no momento do diagnóstico. Além disso, foi estimado para o ano de 2020, 66.280 casos novos da doença no país e 16.927 óbitos (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2019).

Sabe-se que o risco de adquirir a doença aumenta consideravelmente com a idade, entretanto existem diversos fatores que contribuem para o aparecimento da doença. Dentre os mais importantes estão a predisposição genética, a obesidade, o sedentarismo, o consumo de bebida alcoólica, o tabagismo e a reposição hormonal pós menopausa (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2019).

O tumor é classificado de acordo com o sistema TNM, criado pelo *American Joint Committee on Cancer*, considerando as características do tumor primário (T), dos linfonodos regionais (N) e presença ou ausência de metástases à distância (M). Para essa classificação, realiza-se o estadiamento clínico que inclui o exame físico, exames de imagem e anatomopatológico da mama e o estadiamento patológico que inclui os resultados coletados para o estadiamento clínico, somados aos dados encontrados após a cirurgia e ressecção e do exame patológico do tumor primário, linfonodos da região e locais de metástase (*American Joint Committee on Cancer*, 2004).

Os carcinomas podem ser classificados quanto à sua localização e extensão como *in situ* (*lobular in situ* ou *ductal in situ*) e invasor ou infiltrante (*ductal infiltrant*) (ALBERTO *et al.*, 2002) e, lobular infiltrante, tubular, papilar, mucinoso e medular). Histologicamente, podem ser classificados em bem diferenciados, moderadamente diferenciados e indiferenciados (FILHO, 2006; ALBERTO *et al.*, 2002). Molecularmente são divididos em luminal A, luminal B, HER-2 negativo, luminal HER-2 positivo e triplo negativo (SERRA *et al.*, 2014).

Em relação ao diagnóstico do câncer de mama utiliza-se algumas técnicas, sendo elas o auto exame das mamas, o exame clínico, exames de imagens como a mamografia, ultrassonografia e ressonância magnética. No entanto, a hipótese diagnóstica só é fechada após a realização da biópsia que consiste na retirada de uma parte do tumor por meio de punção ou cirurgia para análise patológica (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2019).

O momento do diagnóstico e o estadiamento do tumor são cruciais para determinar o tipo de tratamento a ser realizado, o prognóstico, as possíveis morbidades, o impacto na qualidade de vida, e o custo financeiro tanto para o indivíduo, quanto para o sistema de saúde (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2019). Apesar de ter crescido a oferta e o acesso à exames de rastreamento como a mamografia, este ainda é precário em algumas regiões do Brasil, sendo a região Norte, Nordeste e Centro-Oeste as menos favorecidas, enquanto as regiões Sul e Sudeste possuem um melhor acesso (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2019).

O tratamento mais adequado do câncer de mama é estabelecido após a classificação do tumor. Dentre as técnicas cirúrgicas existentes, tem-se a mastectomia, que pode ser simples, radical ou radical modificada. A mastectomia simples consiste na técnica de remoção do parênquima mamário sem esvaziamento axilar e com preservação dos músculos peitorais. A mastectomia radical (*Halsted*) refere-se a técnica que retira além do parênquima mamário, os músculos Peitoral Menor e Maior. Já a mastectomia radical (*Patey*) modificada é a técnica que preserva o músculo Peitoral Maior e a *Madden* preserva os dois músculos Peitorais (JATOI *et al.*, 2006). Outra técnica é a cirurgia conservadora da mama a qual retira-se somente o segmento/quadrante tomado pelo tumor,

considerando uma margem de segurança, preservando assim parte da mama. No entanto, é necessário que a técnica seja seguida de radioterapia, a fim de evitar recorrência do tumor (*American Cancer Society, 2017*). De acordo com a *American Cancer Society (2017)*, a mastectomia não aumenta as chances de sobrevida a longo prazo quando comparada com a cirurgia conservadora.

Além da cirurgia, outras terapias podem ser associadas e/ou realizadas previamente a ela, a fim de aumentar a eficácia do tratamento oncológico, como a quimioterapia neoadjuvante (QTneo). Denomina-se tratamento neoadjuvante todos os procedimentos que antecedem o tratamento dito definitivo, no caso do câncer de mama, à cirurgia. Inicialmente, começou a ser utilizada em pacientes com tumores em estágios avançados e/ou inoperáveis, tentando tornar o procedimento cirúrgico uma possibilidade de tratamento. Atualmente, é rotineiramente utilizada para o tratamento do câncer de mama localmente avançado, inclusive operáveis, pois leva à redução tumoral e possibilita uma cirurgia mais conservadora, além de possibilitar a avaliação da sensibilidade do tumor à quimioterapia (QT), fornecer informação prognóstica e possibilitar que seja administrado precocemente um tratamento sistêmico em pacientes que apresentam risco de desenvolver metástase. Especificamente a QTneo favorece identificar pacientes com risco de metástase e os tumores triplo negativo. Nesses, estão ausentes os três biomarcadores mais utilizados para classificação dos tumores mamários (*protein human epidermal growth factor receptor-type 2 (HER2)*), e os receptores de estrogênio e de progesterona), sendo esses tumores mais agressivos. Além disso, a QTneo identifica quando o tumor é HER2+, ou seja, quando possui a proteína HER2 em excesso, indicando grande potencial de crescimento e desenvolvimento do tumor, sendo então mais invasivo (HOFF, P.M, *et al.* 2013; SHIEN & IWATA, 2020). Essas possibilidades trazidas pela QTneo a tornam vantajosa em relação à terapia adjuvante. Em relação às desvantagens da QTneo, considera-se o risco de progressão do tumor e possível atraso no tratamento local definitivo (<5,0%) (HOFF, P.M, *et al.* 2013).

Além disso, a QTneo identifica quando o tumor é HER2+, ou seja, quando possui a proteína HER2 em excesso, indicando grande potencial de crescimento e desenvolvimento do tumor, sendo então mais invasivo. (HOFF, P.M, *et al.* 2013;

SHIEN & IWATA, 2020). O diagnóstico precoce e as novas possibilidades terapêuticas têm sido responsáveis pela diminuição do risco de recorrência local da doença, evolução metastática e melhora da sobrevida dessas mulheres.

Com o avanço na efetividade do tratamento de mulheres com câncer de mama, houve um aumento da sobrevida dessas mulheres, mas conseqüentemente um aumento da prevalência de incapacidades. Essas incapacidades permeiam todos os níveis de funcionalidade (função e estrutura do corpo, atividade e participação) definidos na CIF (Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde).

A CIF é uma classificação criada pela OMS, complementar a outras classificações da OMS, tais como a Classificação Internacional de Doenças (CID). Ela oferece termos e respectivos códigos relativos ao impacto da doença/condição de saúde na funcionalidade dos indivíduos, a partir de um modelo biopsicossocial. Além dos domínios de funcionalidade (função e estrutura do corpo, atividade e participação), a CIF considera os fatores pessoais e ambientais que influenciam a relação entre a condição de saúde a funcionalidade dos indivíduos (OMS, 2008). Dentre inúmeras vantagens, o uso da CIF permite padronizar a linguagem favorecendo a comunicação entre profissionais de saúde e comparações de resultados estatísticos entre serviços de saúde e entre estudos científicos. Considerando o avanço do tratamento fisioterapêutico, o fato do câncer de mama ser uma doença complexa e multifatorial, a ocorrência de incapacidades e o impacto dessas na vida das pacientes, foi criado o *core set* do câncer de mama. Os *core sets* reúnem e listam os códigos da CIF que fazem referência a determinada doença, facilitando o agrupamento dos componentes da funcionalidade (COSTA *et al.*, 2018).

Dentre as incapacidades reunidas no *Core Set* de Câncer de Mama, destaca-se a ocorrência de deficiências na função do sistema imunológico, como o linfedema, deficiência de força e resistência musculares, na mobilidade de articulações, funções de deficiência na tolerância a exercícios, nas funções de energia e sensação de dor. Além disso, há limitações e restrições a nível de atividade e participação como limitações para utilização da mão e do braço

homolaterais à cirurgia, realização da rotina diária e de tarefas domésticas e da restrição de relações com familiares (BRACH *et al.*, 2004).

Uma complicação muito prevalente em mulheres em tratamento do câncer de mama a nível de estrutura e função é a cardiotoxicidade, decorrente dos quimioterápicos. Define-se como cardiotoxicidade, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) inferior a 50,0% ou quando há diminuição de 10,0% da FEVE comparada com a basal (BAUMGARTNER *et al.*, 2017). Alguns fármacos como as antraciclina são responsáveis por lesões irreversíveis nos miocardiócitos, podendo levar a disfunção miocárdica, insuficiência cardíaca e morte (PEREZ *et al.*, 2019).

Além disso, cerca de 50% a 90% dos pacientes com câncer sofrem com a fadiga, definida como um cansaço físico, emocional e cognitivo que não se relaciona de maneira proporcional aos níveis de atividades realizadas (CAMPOS *et al.*, 2011).

A prática do exercício físico (EF) por mulheres em tratamento de câncer de mama tem sido cada vez mais investigada e preconizada, com o objetivo de minimizar os efeitos deletérios do câncer de mama e de seu tratamento. O exercício físico é definido como uma sequência sistematizada de movimentos, que são executados de maneira planejada e com objetivos específicos. Importante ser diferenciado da atividade física, que é um comportamento complexo e multidimensional, que pode estar associada a diferentes atividades como lazer, tarefas domésticas e laborais (BODAI & TUSO, 2015).

O exercício físico deve ser indicado levando em conta a individualidade do tratamento de cada indivíduo e os principais riscos após a cirurgia que são as fraturas e eventos cardiovasculares. Apesar da ocorrência de efeitos adversos, o exercício físico tem sido considerado seguro em sobreviventes do câncer de mama, tanto durante quanto após o tratamento. Em decorrência de sua prática, observa-se melhora na densidade mineral óssea, capacidade aeróbica, na força muscular, amplitude de movimento, fadiga, sono, bem estar emocional e qualidade de vida. Além disso, o exercício físico tem efeito positivo nos eventos adversos do tratamento do câncer de mama (LAHART *et al.*, 2018; SCHMITZ *et al.*, 2010), como fadiga, linfedema, ansiedade, sintomas depressivos, função física e

qualidade de vida, segundo levantamento da *American College of Sports Medicine* (ACSM) (BODAI & TUSO, 2015; LAHART *et al.*, 2018; CAMPBELL *et al.*, 2019) . Além disso, o exercício físico tem sido apontado como uma intervenção não farmacológica de proteção cardiovascular contra a toxicidade induzida pela quimioterapia, visto que, estudos demonstraram que modelos experimentais de animais portadores de tumores mamários submetidos à QT associada a um programa de exercícios aeróbicos preservaram a função cardíaca, em comparação com animais sedentários portadores do mesmo tumor (PARRY & HAYWARD, 2015). O exercício físico é benéfico principalmente nos fatores tumorais, assim como tem potencial de diminuir as incapacidades das pacientes com câncer de mama, o que influencia diretamente na qualidade de vida dessas mulheres. Além disso, é comprovado que o exercício físico gera modificações na fisiologia corporal (ex. angiogênese local). Por isso, estudos recentes têm investigado a influência da prática de exercício físico associado à QTneo hipotetizando que essas modificações fisiológicas podem influenciar diretamente na biologia tumoral (JONES *et al.*, 2005; BETOF *et al.*, 2015). Portanto, o exercício físico tem papel relevante tanto na prevenção de incapacidades e deterioração da qualidade de vida, quanto na redução da mortalidade de mulheres com câncer de mama.

Apesar dos efeitos positivos da prática do exercício físico por mulheres em tratamento de câncer de mama já estarem bem documentados, eles não podem ser generalizados para mulheres submetidas à quimioterapia neoadjuvante, uma vez que se trata de populações distintas.

Os parâmetros mínimos para a prescrição do exercício físico para adultos com condições crônicas (incluindo o câncer) são de pelo menos 150 minutos por semana de exercício de intensidade moderada ou 75 minutos por semana de exercício vigoroso. Caso a paciente seja capaz, recomenda-se ainda realizar fortalecimento muscular de intensidade moderada de 2 a 3 vezes por semana. No entanto, se o indivíduo não for capaz de realizar os níveis mínimos estabelecidos pelo *Physical Activity Guidelines* (PAG) é indicado que ele realize exercício de acordo com sua capacidade, evitando a imobilidade (SCHMITZ *et al.*, 2010).

Estudos em modelos animais mostram resultados promissores, mas ainda controversos. A eficácia de um programa de exercício aeróbico moderado, de 45 minutos de duração, 5 vezes por semana, por 8 semanas associado à QTneo no efeito antitumoral do agente quimioterápico em camundongos com câncer de mama, demonstrou atraso no crescimento tumoral. Observou-se que no grupo que realizou o exercício associado à QTneo e no grupo que recebeu apenas a QTneo houve um prolongamento do atraso do crescimento tumoral comparado ao grupo controle (sem intervenção) e ao grupo que realizou apenas exercício. Porém, não houve diferença significativa entre o grupo que recebeu apenas QTneo e o grupo que realizou exercício associado a QTneo. Desse modo, pode-se concluir que o exercício físico aeróbico moderado não foi capaz de modular significativamente vias como fluxo sanguíneo, angiogênese, perfil hormonal e metabólico e expressão endógenas de antioxidantes, propostas por estudos pré clínicos (JONES *et al.*, 2005).

Estudou-se em camundongos o efeito do exercício aeróbico associado a QTneo no crescimento tumoral, perfusão, hipóxia, componentes da angiogênese e apoptose de tumores sólidos mamários. Comprovou-se então que o exercício é capaz de modular favoravelmente os três determinantes primários da hipóxia intratumoral: a massa celular tumoral, apoptose celular e densidade vascular. O efeito na perfusão tecidual foi relacionado à diminuição do tamanho do tumor por meio do aumento do apoptose celular (BETOF *et al.*, 2015).

Os resultados dos estudos experimentais em modelos animais são sugestivos de um efeito positivo do exercício físico na redução do tumor. Fundamental, no entanto é saber se esses efeitos positivos do exercício físico são observados em seres humanos. Além disso, é importante conhecer os parâmetros de exercício físico que são efetivos.

1.1 Objetivo

A fim de fundamentar um futuro ensaio clínico sobre o efeito do exercício físico sobre fatores tumorais em mulheres submetidas a quimioterapia neoadjuvante, o presente estudo objetivou revisar sistematicamente a literatura

sobre os efeitos do exercício físico nos fatores tumorais de mulheres com câncer de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante (QTneo). Além do objetivo supracitado, objetivou-se documentar se o exercício físico associado à QTneo amplia a sensibilidade à essa reduzindo o tamanho do tumor, quando comparado ao tratamento convencional de QTneo, sem exercício físico; registrar os parâmetros seguros e efetivos do exercício físico em relação a modalidade de exercício, a intensidade, frequência e duração do EF; investigar a adesão ao programa de exercícios, e se a segurança da prática de exercício físico por mulheres com câncer de mama submetidas a QTneo.

1.2 Justificativa

Tendo em vista que o câncer de mama é a neoplasia mais prevalente entre a população feminina brasileira e mundial, o alto número de óbitos e as incapacidades decorrentes do tratamento, faz-se necessário identificar terapias mais efetivas para o controle do tumor, tratamentos menos agressivos e que gerem menos incapacidades, custos e impactos negativos na qualidade de vida das mulheres.

O exercício físico parece ter potencial para reduzir o tumor por meio de vias que influenciam diretamente a carcinogênese tanto em modelos animais quanto em humanos. No entanto, pouco se conhece acerca dos efeitos do exercício físico associado à QTneo a nível de estrutura e função, mas também em relação às incapacidades apresentadas pelas mulheres a nível de atividade e participação. Além disso, o tipo de EF, frequência, intensidade e duração que seriam capazes de interferir nos fatores tumorais também não estão bem estabelecidos.

Considerando os já conhecidos benefícios do exercício físico para a funcionalidade e qualidade de vida, somado aos resultados positivos do exercício físico associado a QTneo em modelos animais (PARRY & HAYWARD, 2015), é possível que esses efeitos positivos sejam observados também em mulheres. Por se tratar de uma população muito específica e os parâmetros de exercício físico recomendados para pacientes com câncer serem gerais (CAMPBELL *et al.*, 2019), é necessário ainda aprofundar na investigação de tais parâmetros para a

prescrição efetiva e segura de exercício físico a mulheres com câncer de mama em vigência de QTneo.

2 METODOLOGIA

2.1 Descrição dos métodos

Este estudo foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o protocolo CRD42020168358. O *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) *guidelines* foi seguido a fim de descrever todos os itens necessários para assegurar a qualidade da revisão sistemática.

2.2 Estratégia de busca

Utilizou-se as bases de dados eletrônicas MEDLINE via *Pubmed*; BVS (Biblioteca Virtual em Saúde); CINAHL; *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL); EMBASE; *Scopus e Web of Science*.

Os seguintes descritores foram utilizados: "%Breast Cancer+ OR %Breast Tumor+ AND %Neoadjuvant Chemotherapy" OR Antitumor OR Chemotherapeutic AND Exercise OR Exercise Training. Não houve restrição de idioma, data de publicação e tipo de estudo. A busca foi realizada em 30 de janeiro de 2020.

2.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos os estudos que reportaram o efeito do exercício físico (de qualquer modalidade) associado à QTneo, sobre os fatores tumorais em mulheres adultas (>18 anos) com câncer de mama de qualquer tipo e/ou estadiamento.

Foram excluídos estudos de mulheres com câncer de mama que recebiam tratamento de QT adjuvante, estudos que comparassem um grupo de mulheres com câncer de mama que recebia tratamento de QT a um grupo que realizava exercício isolado, estudos que não investigassem os mecanismos do exercício sobre os fatores tumorais e estudos com animais.

2.4 Extração e análise dos dados

Os estudos incluídos nessa revisão sistemática foram avaliados independentemente quanto às características descritivas tais como perfil das participantes desenho do estudo, estadiamento do tumor, intervenção e tipo de

seguimento. Os dados da intervenção foram avaliados observando o tipo de exercício, intensidade, frequência, duração, modo, supervisão, local de realização e adesão das participantes a prática de EF.

Os estudos foram avaliados por dois autores independentes e tabulados em uma planilha. Os dados de interesse foram extraídos e colocados na Tabela 1.

Tabela 1 - Descrição dos dados extraídos dos estudos. Fonte: Próprio autor.

Estudos	<i>RAO et al., (2012)</i>	<i>JONES et al, (2013)</i>
Tipo de estudo	ECA/piloto	ECA/piloto
Participantes	10 mulheres com CM em estágio II-III, ER positivo, IMC>25; divididas em grupos controle (QTneo) e intervenção (QTneo + BC).	20 mulheres com CM operável em estágio IIB-IIIC, agendadas para a primeira abordagem de QTneo, divididas em grupo controle (CA) e grupo intervenção (CA+AET).
Intervenção	Quimioterapia Neoadjuvante (Doxorrubicina, Ciclofosfamida e Paclitaxel) + BC (treino funcional que inclui EF para ganho de resistência cardiorrespiratória e força de grandes grupos musculares por meio de atividades intervaladas de saltos, corrida no lugar, EF para membros superiores e inferiores com bolas, faixas elásticas e pesos de até 2 Kg), realizados 3 vezes por semana, durante 60 minutos, em 48 sessões.	Quimioterapia Neoadjuvante (Doxorrubicina (60 mg / m ²) + Ciclofosfamida (60 mg / m ²) + EF aeróbico intervalado supervisionado e individualizado. 3 vezes por semana, em dias alternados; 20 a 45 min / sessão, por 12 semanas; 55% a 100% do VO ₂ max. Baseada na carga de trabalho (W) correspondente a uma % específica de VO ₂ provocada durante o teste cardiorrespiratório
Comparação	QTneo (Doxorrubicina, Ciclofosfamida e Paclitaxel).	QTneo (Doxorrubicina (60 mg / m ²) + Ciclofosfamida (60 mg / m ²); 1 ciclo a cada 3 semanas; 4 ciclos por 12 semanas.

Legenda:

CM: Câncer de mama;

EF: exercício físico;

CA: Quimioterapia doxorrubicina-ciclofosfamida neoadjuvante;

AET: treinamento aeróbico;

CA+AET: Quimioterapia doxorrubicina-ciclofosfamida neoadjuvante + treinamento aeróbico;

QTneo: quimioterapia neoadjuvante;

QTneo + BC: quimioterapia neoadjuvante + bootcamp

2.5 Avaliação da qualidade metodológica

A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada, visto que, há a possibilidade de apresentarem fontes de viés. Sendo assim, dois avaliadores independentes avaliaram a qualidade metodológica dos estudos usando a ferramenta da Colaboração *Cochrane* (Tabela 3).

Essa ferramenta foi desenvolvida por metodologistas, revisores e autores de revisões sistemáticas entre os anos de 2005 e 2007. É composta por sete domínios (geração da sequência aleatória, ocultação da alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfecho, desfechos incompletos, relato de desfecho seletivo e outras fontes de vieses) e os domínios avaliados devem ser classificados como baixo risco de viés, alto risco de viés ou risco de viés incerto (*The Cochrane Collaboration*, 2011).

O estudo foi realizado no Departamento de Fisioterapia da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional (EEFFTO) da Universidade Federal de Minas Gerais.

3 RESULTADOS

Foram encontrados 240 estudos no total. Sendo 59 MEDLINE; 1 BVS; 11 CINAHL; 41 Cochrane; 35 EMBASE; 18 Scopus e 75 Web of Science. Após análise e seleção com base nos critérios de inclusão e exclusão, apenas dois estudos foram analisados nesta revisão. Conforme estabelecido pelo Colegiado de Graduação em Fisioterapia da UFMG, estes resultados serão apresentados de maneira mais detalhada a seguir, sob a forma de artigo a ser submetido em periódico da área de oncologia.

3.1 Artigo

TÍTULO: Efeitos do exercício físico nos fatores tumorais em mulheres com câncer de mama em quimioterapia neoadjuvante: uma revisão sistemática.

AUTORES: Ana Silvia Makluf, Alexandre de Almeida Barra, Mariana Arduino Antunes, Rayane Almeida, Danielle Gomes Pereira, Elyonara Mello Figueiredo.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia mais prevalente entre mulheres na população mundial e brasileira. Estima-se que em 2020 haverá 66.280 novos casos e 16.927 óbitos no Brasil (INCA, 2020). Entre 2004 e 2014, 135.432 mortes e 475.339 hospitalizações foram registradas, representando um custo de U\$137.54 milhões para o sistema público de saúde brasileiro (Figueiredo *et al.*, 2018). Além do alto custo financeiro para o sistema de saúde, o tratamento do câncer de mama leva a incapacidades que limitam as mulheres para as atividades diárias e para o trabalho. Assim, passam a depender de auxílios de terceiros para seu sustento e para dar continuidade ao tratamento (Frazão *et al.*, 2013).

A quimioterapia neoadjuvante (QTneo) é uma abordagem sistêmica relativamente recente para o tratamento do câncer de mama localmente avançado. Ela reduz o tamanho do tumor possibilitando cirurgia mais conservadora. Além disso, permite avaliar a sensibilidade do tumor à QT, fornecendo informação prognóstica para o tratamento sistêmico. Especificamente

nos tumores triplo negativo a baixa resposta patológica à QTneo pode identificar pacientes com risco de metástase no seguimento. Nesses, estão ausentes os três biomarcadores mais utilizados para classificação dos tumores mamários (proteína *human epidermal growth factor receptor-type 2* (HER2), e os receptores de estrogênio e de progesterona), sendo esses tumores mais agressivos. Além disso, a imuno-histoquímica identifica quando o tumor é HER2+, ou seja, quando possui a proteína HER2 em excesso, indicando grande potencial de crescimento e desenvolvimento do tumor, sendo então mais invasivo (Hoff *et al.*, 2013; Shien & Iwata, 2020). O diagnóstico precoce e as novas possibilidades terapêuticas têm sido responsáveis pela diminuição do risco de recorrência local da doença, evolução metastática e melhora da sobrevida dessas mulheres.

Entretanto, o avanço no tratamento e o aumento da sobrevida não tem garantido a funcionalidade e qualidade de vida na mesma proporção (Lôbo *et al.*, 2014). Prejuízos funcionais como o linfedema, síndromes dolorosas e perda da amplitude de movimento do membro superior homolateral à cirurgia são frequentemente observados. Além disso, mulheres apresentam sintomas de ansiedade, fadiga, insônia, distúrbios da imagem corporal e da função sexual, que afetam negativamente sua qualidade de vida. A abrangência e gravidade dessas incapacidades foram descritas no %Core Set de Mama+ por meio da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF), evidenciando o impacto negativo do tratamento do câncer de mama na funcionalidade das mulheres (Lôbo *et al.*, 2014).

Sabe-se que 50% a 90% das pessoas com câncer sofrem com a fadiga, definida como um cansaço físico, emocional e cognitivo, que não se relaciona de maneira proporcional aos níveis de atividades realizadas (Campos *et al.*, 2011). Mudanças no estilo de vida e a inclusão do exercício físico na rotina dessas mulheres têm sido cada vez mais discutidas (Bodai & Tusso, 2015). Compreende-se como exercício físico %um subconjunto de atividades físicas planejado, estruturado e repetitivo e que tem como objetivo final ou intermediário a melhoria ou manutenção da aptidão física+(Caspensen *et al.*, 1985).

Crescentes evidências demonstram o valor do exercício físico e seus efeitos positivos tanto na prevenção, quanto na redução da mortalidade e incapacidades

de mulheres com câncer de mama. Há forte evidência de que o exercício físico atua sobre efeitos adversos do tratamento oncológico como ansiedade, depressão, fadiga, função física, redução de linfedema e melhora da qualidade de vida, segundo levantamento da *American College of Sports Medicine* (ACSM) (Bodai & Tuso, 2015; Lahart *et al.*, 2018; Campbell *et al.*, 2019).

Estudos sugerem que a prática do exercício físico por mulheres com câncer de mama gera adaptações na fisiologia tumoral por meio da modificação do ambiente tumoral (Koelwyn *et al.*, 2017) (Figura 1). O efeito do exercício físico tem sido investigado em mulheres em tratamento por quimioterapia (QT) adjuvante, mas ainda é pouco estudado em vigência da QTneo, na qual a quimioterapia é realizada antes das mulheres serem submetidas à cirurgia (Bodai & Tuso, 2015).

Estudos em modelos animais têm investigado a influência da prática de exercício físico associado à QTneo, hipotetizando que as modificações fisiológicas podem influenciar direta e positivamente na biologia tumoral (Jones *et al.*, 2005; Betof *et al.*, 2015). Os estudos que documentaram a influência do exercício físico sobre mecanismos tumorais durante a QTneo são principalmente em modelos animais (Loughney *et al.*, 2016). Considerando os já conhecidos benefícios do exercício físico para a funcionalidade e qualidade de vida, somado aos resultados positivos do exercício físico associado a QTneo em modelos animais (Parry & Hayward, 2015), é possível que esses efeitos positivos sejam observados também em mulheres. Por se tratar de uma população muito específica e os parâmetros de exercício físico recomendados para pacientes com câncer serem gerais (Campbell *et al.*, 2019), é necessário ainda aprofundar na investigação de tais parâmetros para a prescrição efetiva e segura de exercício físico a mulheres com câncer de mama em vigência de QTneo.

Desse modo, o presente estudo objetivou revisar sistematicamente a literatura para identificar os efeitos do exercício físico no tamanho do tumor, no ambiente tumoral e na funcionalidade de mulheres com câncer de mama que estão sendo submetidas à QTneo.

Além disso, investigar se essas mulheres aderem à prática de exercício físico, se é uma prática segura, e documentar os parâmetros de prescrição do exercício físico realizados (modalidade, frequência, intensidade e duração) por mulheres em tratamento de câncer de mama em vigência de QTneo.

METODOLOGIA

Este estudo foi registrado no PROSPERO sob o código CRD42020168358 e desenvolvido de acordo com as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

Foi realizado um levantamento bibliográfico utilizando as bases de dados eletrônicas MEDLINE via *PubMed*, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), CINAHL, *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), EMBASE, *Scopus* e *Web of Science*. Não houve restrição de idioma, data de publicação e tipo de estudo, sendo utilizados os seguintes descritores: *%Breast Cancer+ OR %Breast Tumor+ AND %Neoadjuvant Chemotherapy" OR Antitumor OR Chemotherapeutic AND Exercise OR Exercise Training*. Foram incluídos os estudos que reportaram o efeito do exercício físico (qualquer modalidade) associado à QTneo, sobre o tumor e sobre a funcionalidade de mulheres adultas (>18 anos) com câncer de mama de qualquer tipo e/ou estadiamento. Foram excluídos estudos de mulheres com câncer de mama que recebiam tratamento de QT adjuvante, estudos que comparassem um grupo de mulheres com câncer de mama que recebia tratamento de QT a um grupo que realizava exercício isolado, estudos que não investigassem os mecanismos do exercício sobre os fatores tumorais e estudos com animais (Figura 2).

Dois revisores independentes, utilizando esses critérios de inclusão e exclusão previamente definidos, selecionaram os artigos. Não houve conflito de interesse ou discordância entre os revisores nesta etapa. A extração dos dados foi realizada de acordo com o seguinte: (1) autores e ano de publicação: sem restrição; (2) características dos estudos: ensaio clínico aleatório em humanos; (3) características da amostra: mulheres com câncer de mama, qualquer faixa etária, que estivessem em tratamento com QTneo; (4) métodos: desenho do estudo, alocação, grupo controle, cegamento, tempo de seguimento; (5) intervenção:

mulheres em QTneo e realizando exercício físico; (6) resultados: desfechos reportados nos artigos originais. A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada utilizando o Cochrane Risk of Bias Tool, disponível no *Review Manager* (Figura 3).

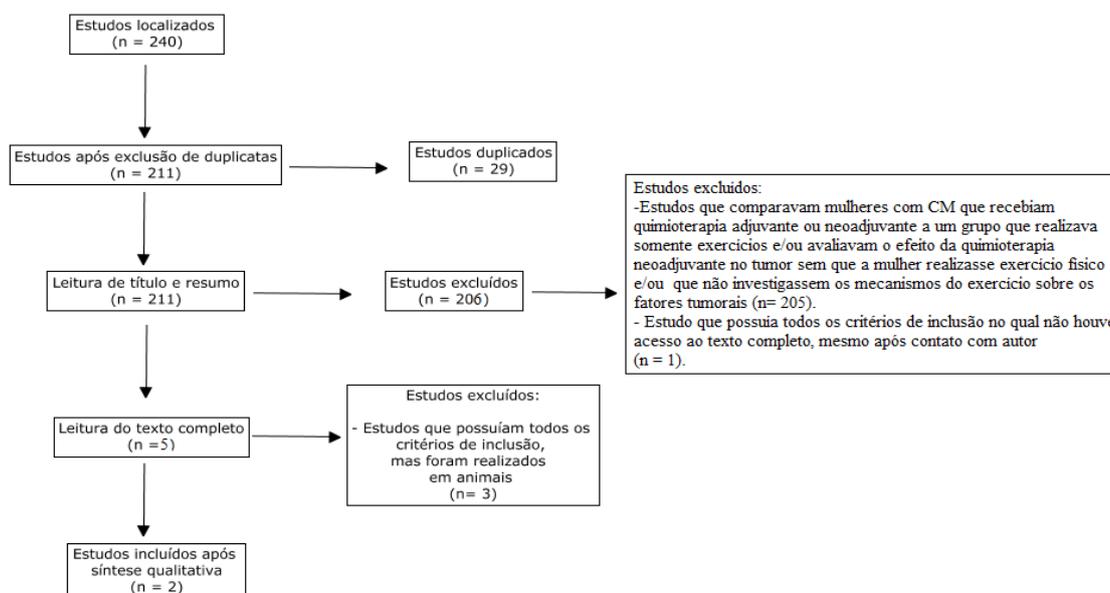


Figura 2 - Fluxograma processo seleção estudos TCC. Fonte: Próprio autor.

RESULTADOS

Foram incluídos nesta revisão dois estudos comparando a prática do exercício físico em mulheres com câncer de mama recebendo QTneo, com um grupo de mulheres recebendo apenas QTneo. Unindo os dois estudos, trinta mulheres realizaram exercício aeróbio de moderada/alta intensidade (55% a 100% do VO₂máx (volume de oxigênio máximo)), treino funcional e exercícios resistidos de membros superiores e inferiores, com duração variando de 30 a 60 minutos, três vezes por semana, sob supervisão, por 12 semanas. A idade média das participantes, era entre 46 e 51,8 anos, tumor em estágio II-III, HER+ ou tumores operáveis em estágio IIB-IIIC já agendadas para QTneo de primeira linha. As características das participantes dos dois estudos estão detalhadas na Tabela 2.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Jones 2013	+	+	-	+	+	+	
Roshni Rao 2012	+	+	-	+	+	+	

Figura 3 - Risco de viés dos estudos investigados. Fonte: Próprio autor.

Tabela 2 - Características dos participantes dos estudos. Fonte: Próprio autor.

Estudos	<i>RAO, et al., (2012)</i>		<i>JONES et al., (2013)</i>	
	Controle	Intervenção	Controle	Intervenção
N	5	5	10	10
Idade (anos)	51.4*	59.8*	46 ± 11	51 ± 6
IMC (Kg/m²)	36.59*	30.57*	28 ± 9	29 ± 5
Comorbidades (n)	-	-	HAS: 4 Hiperlipidemia: 3 Outras comorbidades (ex., osteoartrite, diabetes tipo 2, etc.): 2	HAS: 1 Hiperlipidemia: 1 Outras comorbidades (ex., osteoartrite, diabetes tipo 2, etc.): 4

Tamanho inicial do tumor (cm)	4.88*	5.06*	Tumor menor que 2 cm: 3 Tumor entre 2 e 5 cm: 6 Tumor maior que 5 cm: 1	Tumor entre 2 e 5 cm: 5 Tumor maior que 5 cm: 5
Histologia Tumoral	Carcinoma ductal invasivo: 4 Carcinoma lobular invasivo: 1	Carcinoma ductal invasivo: 4 Carcinoma lobular invasivo: 1	Carcinoma ductal invasivo: 9 Carcinoma lobular invasivo: 1	Carcinoma ductal invasivo: 8 Carcinoma lobular invasivo: 2
IGF- 1	187,1	130,7	-	-
KI-67	42	34	-	-
PEPTÍDEO C	-	-	6,57	5,80
FLUXO SANGUÍNEO E DILATAÇÃO DA ARTÉRIA BRAQUIAL	-	-	5,2±1,7	5,7± 1,8
VEGRF-2	-	-	-1,3	-1,7
PLGF	-	-	0,05	0,05
IL-1	-	-	-12	-3
IL-2	-	-	-10	-2
VO2max	-	-	17,5 ± 4,8	19,5± 7,6

Legenda:

HAS: Hipertensão arterial sistêmica.

*: Dispersão não relatada no estudo revisado.

As variáveis avaliadas nos estudos foram categorizadas: 1) exercício físico relacionado ao ambiente tumoral (IGF-1, Peptídeo-C, fluxo da artéria braquial, VEGRF-2, PLGF, IL-1, IL-2), 2) exercício físico relacionado ao tumor (tamanho

tumoral, Ki-67), 3) exercício físico relacionado ao fatores pessoais (capacidade cardiorrespiratória (CCR) e IMC. Os fatores que apresentaram diferença estatisticamente significantes entre os grupos foram: VEGRF-2, PLGF, IL-1, IL-2, Ki-67, CCR e IMC.

A adesão das participantes ao exercício físico foi de 80,0% e 82,0% nos estudos de Rao *et al*, 2012 e Jones *et al*, 2013, respectivamente. Em Jones *et al*., 34,0% das sessões planejadas sofreram adaptações na intensidade do exercício devido a náuseas, cansaço/fadiga e mal estar sentido pelas mulheres. Para otimizar a adesão à prática de exercício físico, as participantes puderam escolher se realizariam o exercício físico em casa, sob a supervisão de um *personal trainer*, ou se deslocariam a um local estabelecido e participaram de uma sessão de exercício físico em grupo, aberta ao público. Ambos os estudos concluem que a prática de exercício físico é segura, embora Jones (2013) tenham relatado efeitos adversos como náuseas, cansaço/fadiga e mal estar, que levaram à redução nas doses dos exercícios inicialmente prescritos.

Os protocolos envolveram exercícios aeróbicos de média a alta intensidade (55,0% a 100,0% do VO₂máx por meio de treino intervalado após 6 semanas de intervenção) e treino resistido muscular de membros superiores e inferiores com inclusão de carga aleatória (resistência oferecida com bolas, bandas elásticas e pesos de aproximadamente 2,5Kg), sem realizar teste de RM. Durante a prática do exercício físico foi respeitada a tolerância individual de acordo com a percepção subjetiva do esforço; um total de 48 sessões de exercícios foram prescritas, três vezes por semana (RAO, R.; *et al*. 2012, Jones *et al*, 2013).

Os resultados de todas as variáveis investigadas nos estudos revisados estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3 - Variáveis e resultados dos estudos. Fonte: Próprio autor.

VARIÁVEIS DOS ESTUDOS REVISADOS E RESPECTIVAS DEFINIÇÕES CONCEITUAIS			INTERPRETAÇÃO DAS VARIÁVEIS	GRUPO CONTROLE Pós-intervenção	GRUPO INTERVENÇÃO Pós-intervenção	P VALOR
EXERCÍCIO	FÍSICO	NO	O aumento dos	171,0	160,0	P=0,31

AMBIENTE TUMORAL	valores indica redução da resistência à insulina			
IGF- 1 - proteína marcadora de redução de níveis de glicose no sangue, redução lipídica e desenvolvimento muscular				
PEPTÍDEO C - reflete a produção de insulina e atua como anti-inflamatório	O aumento dos valores indica redução da resistência à insulina	4,74	4,55	P=0,85
FLUXO SANGUÍNEO E DILATAÇÃO DA ARTÉRIA BRAQUIAL - Mede a função endotelial vascular	O aumento dos valores indica que houve maior angiogênese	5,7 ±2,7	6,4 ± 1,3	P=0,27
VEGRF-2 - Fator endotelial vascular, são um mitogênico para células endoteliais e um indutor da angiogênese	O aumento dos valores indica que houve maior angiogênese	2,2	-1,3	P<0,05*
PLGF - células progenitoras endoteliais	O aumento dos valores indica que houve maior angiogênese	0,04	0,07	P=0,04*
IL-1 - citocina produzida pela atividade dos macrófagos e um importante mediador da resposta inflamatória	O aumento dos valores indica que houve maior angiogênese	-16	-11	P=0,01*
IL-2 - citocina mediadora da imunidade	O aumento dos valores indica que houve maior angiogênese	-4	-8	P=0,02*
EXERCÍCIO FÍSICO NO TUMOR	Se houver redução dos valores indica redução do tumor	29	7	P=0,35
KI-67 - Proteína associada à proliferação celular				

TAMANHO DO TUMOR	Se houver redução dos valores indica redução do tamanho tumoral	3,16	2,59	P= 0,76
SISTEMA CARDIORRESPIRATÓRIO	Se houver aumento dos valores indica melhora da capacidade cardiorrespiratória	16 (4,0)	22,1 (7,0)	P=0,04 *
VO2MAX - Volume de Oxigênio máximo				
FATORES PESSOAIS	A redução do índice indica a redução da gordura corporal	35,8	28,0	P=0,03 *
IMC - Índice de Massa Corporal Modificação do IMC comparando ambos os grupos				

Grau da evidência

Para avaliar o grau da evidência do efeito do exercício físico sobre as variáveis investigadas, a ferramenta GRADE, (<https://cebgrade.mcmaster.ca/Intro/index.html>) foi utilizada. O GRADE utiliza dados de média e intervalo de confiança e é baseado na extração dos dados, feita pelos autores, que avaliam: risco de viés, inconsistência dos dados, taxa de evidência indireta (se os dados respondem diretamente a pergunta da revisão sistemática), imprecisão, viés de publicação, efeito de grande magnitude, potenciais fatores de confusão, gradiente dose resposta. Os resultados estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4 - Grau de evidência GRADE do efeito do exercício físico sobre os desfechos tumorais. Fonte: Próprio autor.

Nº estudos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Desenho do estudo	ECR	ECR	ECR	ECR	ECR						
Risco de viés	N sério	N sério	N sério	N sério	N sério						
Inconsistência	N sério	N sério	N sério	N sério	N sério						
Indirectness	N sério	N sério	N sério	N sério	N sério						
Imprecisão	Sério	Sério	Sério	Sério	Sério						
Outcome	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1)	Peptídeo C	Diâmetro da artéria braquial (Função endotelial)	VEGF	PLGF	Interleucina IL-1	Interleucina IL-2	Ki-67	Tamanho Tumoral	VO2 máximo	IMC
Nº pacientes Qtneo	5	5	10	10	10	10	10	5	5	10	5
Nº pacientes QTneo + EF	5	5	10	10	10	10	10	5	5	10	5
Efeito absoluto médio e IC (95 %)	165,5 (160,9 / 170)	4,64 (0,12 / 9,12)	6,05 (1,594 / 10, 506)	-1,75 (-6,206 / 2,706)	0,055 (-4,401 / 4,511)	-4 (0,456 / 8,456)	-12 (-7,544 / 16,456)	18 (13,476 / 22, 524)	2,875 (-1,649 / 7,399)	19,05 (14,594 / 23,506)	31,9 (27,376 / 36,424)
Qualidade da evidência	 BAIXA ^{b,d}	 BAIXA ^{b,d}	 BAIXA ^{b,d}	 BAIXA ^{b,d}	 BAIXA ^{b,d}	 BAIXA ^{b,d}	 BAIXA ^{b,d}	 MODERADA	 BAIXA ^{b,d}	 BAIXA ^{b,d}	 BAIXA ^{b,d}
Importância	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I

Legenda:

N sério: Não sério;

ECR: ensaio clínico randomizado;

IC: Intervalo de confiança;

I: importante.

Risco de viés É avaliado através do *Review Manager* (randomização, alocação, cegamento dos participantes e avaliadores, análise de intenção de tratar e viés de publicação).

Inconsistência É avalia se os resultados foram inconsistentes ao longo do estudo.

Indirectness É quando os resultados têm uma evidência indireta baseada na população.

Imprecision É tamanho amostral pequeno, <300 participantes incluídos na soma total dos estudos = sério. OBS: Todas as variáveis da tabela tiveram um *downgrade* devido a imprecisão dos dados (amostra muito pequena), somente o Ki-67 teve uma evidência moderada, pois o intervalo de confiança se aproximou da média.

Importância É como ainda não há um consenso sobre quais os mecanismos o exercício atua no ambiente tumoral consideramos todos os desfechos relevantes e importantes para explicar o papel do exercício físico sobre os fatores tumorais.

DISCUSSÃO

O presente estudo objetivou investigar o efeito do exercício físico sobre fatores tumorais e sobre a funcionalidade de mulheres com câncer de mama em vigência de QTneo. Após pesquisa nas principais bases de dados e aplicação dos critérios de seleção dos estudos, foram encontrados somente dois estudos que investigaram o exercício físico do exercício físico em mulheres com câncer de mama em vigência de QTneo. A maioria dos estudos sobre o tema são em modelos animais ou em mulheres em QT adjuvante (após a cirurgia) (Lahart *et al.*, 2018).

Os desfechos investigados são sobre crescimento e ambiente tumoral. Os estudos demonstram o papel do exercício físico sobre a capacidade cardiorrespiratória e índice de massa corporal, mas não avaliam se a melhora da

capacidade física afeta de forma positiva o desempenho e funcionalidade dessas mulheres. Não investigam a qualidade de vida, fatores sociais e participação, ou mesmo se esses desfechos podem influenciar a evolução da doença (Dieli-Conwright *et al.*, 2018).

Na literatura está bem estabelecido que o exercício físico influencia a função vascular e adaptações na função endotelial (Jones *et al.*, 2013). O exercício físico induz o aumento do óxido nítrico (NO), um potente regulador vasomotor do fluxo sanguíneo. O NO também ativa a liberação, mobilização e circulação das células progenitoras endoteliais (CEP ϕ). Em tumores sólidos, há uma desorganização vascular e conseqüentemente hipóxia tumoral. As CEP ϕ , tem demonstrado contribuição na angiogênese de tumores sólidos (neovascularização) que, potencialmente melhora a entrega e a sensibilidade de agentes quimioterápicos (Koelwyn *et al.*, 2017).

O fator VEGFR2 representa fator endotelial vascular, é um mitogênico para células endoteliais e um indutor da angiogênese e síntese de NO (Jones *et al.*, 2013). O grupo que realizou o tratamento com a QTneo associada ao exercício físico demonstrou um aumento linear do VEGFR2. Dentre as células progenitoras endoteliais, a PLGF também aumentou no grupo intervenção. Esse resultado demonstra que a prática do exercício físico, pode favorecer a angiogênese tumoral, levando à vasodilatação, reduzindo a hipóxia e favorecer a quimiossensibilidade do tumor (Koelwyn *et al.*, 2017). Tendo em vista a dualidade da interpretação dos efeitos do exercício físico no ambiente tumoral, ainda não é possível dizer se esses são benéficos ou não na redução do tumor.

Fatores extrínsecos, como a obesidade, têm sido associados a biologia mais agressiva do câncer de mama. Tem uma influência no microambiente tumoral com sinalização proliferativa sustentada, energia celular, inflamação, angiogênese, invasão ativadora e metástase. Diferentes dados pré-clínicos e clínicos forneceram evidências indicando que a obesidade pode piorar a incidência, a gravidade e a mortalidade do câncer de mama (Barone *et al.*, 2019). O sobrepeso que ocorre em vigência do tratamento oncológico, aumenta marcadores inflamatórios como as citocinas pró-inflamatórias, incluindo fator de necrose tumoral alfa (TNF α), interleucina 6 (IL6), leptina, adipocina e proteína C-

reativa (PCR) juntamente com a diminuição de citocinas anti-inflamatórias como a adipocitina (Ramirez *et al.*, 2017). Para a interleucina (IL-1), uma citocina produzida pela atividade dos macrófagos e um importante mediador da resposta inflamatória e interleucina 2 (IL-2), uma citocina mediadora da imunidade foram observados um declínio significativo em ambos os grupos ($p=0,01$ e $p=0,02$) (Jones *et al.*, 2013).

O nível de peptídeo C (reflete a produção endógena de insulina e atua como anti-inflamatório) e o IGF-1 (proteína marcadora de redução de níveis de glicose no sangue, redução lipídica e desenvolvimento muscular) foram monitorados como indicadores de resistência à insulina e parecem ser influenciados pela prática de exercício físico. Já a resistência à insulina parece estar ligada aos mecanismos fisiopatológicos do câncer de mama (Rao *et al.*, 2012). A insulina participa no desenvolvimento dos tecidos, modificando o fator de crescimento *insulin-like growth* e afeta o grau de diferenciação dos tecidos (Koelwyn *et al.*, 2017). Desse modo, as mulheres que aderem a prática de exercício físico aumentam os níveis de peptídeo C e IGF-1 e conseqüentemente reduzem a resistência à insulina, estando isto ligado ao aumento da sobrevivência em mulheres com câncer de mama. Os mecanismos pelos quais o exercício físico afeta o microambiente tumoral, ainda estão sendo investigados.

O Ki-67 humano é uma proteína associada a proliferação celular e tem um valor preditivo significativo para avaliar risco de recorrência e taxa de sobrevivência em pacientes com câncer. Pós QTneo, o Ki-67 menor que 12% está relacionado com redução das taxas de recorrência da doença. No estudo de Rao, observa-se redução do Ki-67 em ambos os grupos controle e intervenção, porém essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,14$) (Rao *et al.*, 2012). O resultado numérico pós intervenção do Ki-67 não foi um desfecho significativo no estudo, o que impossibilitou estabelecer uma relação positiva entre a alteração do valor do Ki-67 ao protocolo de QTneo e exercício físico. Já era esperado que o grupo que recebesse apenas a QTneo teria uma redução do marcador, no entanto, teorizava-se que o grupo que recebesse QTneo associado ao exercício físico poderia ter uma redução maior nesses valores, indicando redução do tumor e, conseqüentemente, favorecendo o exercício. Entretanto esse desfecho foi o único que apresentou um grau de evidência moderada, testado através da

ferramenta da *Cochrane GRADE*, pois os valores do intervalo de confiança se aproximaram da média.

O exercício físico produz um efeito sistêmico e há a hipótese de que haja uma redução tumoral após o tratamento quimioterápico e a realização de um protocolo de exercícios. Foi observada uma redução do tamanho tumoral em ambos grupos controle e intervenção, porém esses valores não foram estatisticamente significativos ($p=0,76$) (Rao *et al.*, 2012).

O índice de massa corporal (IMC) foi avaliado através de medidas antropométricas. O IMC >25 foi utilizado como um dos critérios de inclusão em um dos estudos dessa RS, mas não havia diferença estatisticamente significativa entre os grupos controle e intervenção antes da intervenção e houve diferença significativa entre os grupos controle e intervenção ($p=0,03$) após o tratamento. Porém, quando a mudança do IMC foi avaliada individualmente, não houve diferença estatisticamente significativa. Parece haver uma relação direta entre a redução do IMC e do nível de Peptídeo C. Isso pode explicar por que o Peptídeo C não apresentou grandes decréscimos, visto que, individualmente, a redução do IMC não foi suficiente para alterar os valores (Rao *et al.*, 2012).

Mais de 50% das pacientes com câncer de mama ou em tratamento tem obesidade e sobrepeso que, frequentemente, são ocasionados pela inatividade, o que piora a inflamação crônica já característica dessa população. Este estado inflamatório crônico em mulheres com câncer de mama, pode persistir por mais de cinco anos após o término do tratamento (Ramirez *et al.*, 2017). O efeito inflamatório crônico leva ao aumento de citocinas pró-inflamatórias e fatores de crescimento circulantes no sistema, o que garante maior biodisponibilidade energética para a proliferação tumoral (Koelwyn *et al.*, 2017).

Os benefícios do exercício físico em mulheres durante o tratamento ou após remissão do câncer de mama estão relacionados com a regulação de fatores associados à síndrome metabólica, que inclui obesidade, inatividade física, aumento da resistência à insulina, elevação de marcadores inflamatórios e adipócitos que não só aumentam o risco de mortalidade por câncer de mama, mas também por outras comorbidades (Dieli-Conwright *et al.*, 2018). O exercício físico muda o perfil lipídico dessas mulheres e reduz a quantidade de estrógeno

periférico, diminuindo a taxa de recorrência e mortalidade da doença (Bodai & Tuso, 2015).

Ambos os estudos incluídos nessa RS o exercício físico foi supervisionado, o que acreditamos influenciou na taxa de adesão que ficou acima de 80%. Um estudo apresentou a particularidade de ofertar às participantes a possibilidade de realizarem o protocolo de exercício físico funcional em domicílio, com a presença de um *personal trainer*. Isso influencia diretamente na porcentagem de adesão ao protocolo, pois o deslocamento até o local onde o exercício físico é realizado se torna uma barreira para sua execução (Lund *et al.*, 2019; Adamsen *et al.*, 2006). Um protocolo de exercício físico domiciliar com a presença de um profissional difere da realidade do sistema de saúde público do Brasil, incapaz de ofertar essa modalidade. Portanto, a necessidade de deslocamento da paciente conflita com as barreiras existentes, influenciando negativamente na adesão ao exercício físico. Durante o tratamento quimioterápico, mulheres que são a principal fonte de renda do lar precisam se afastar de seus trabalhos, perdendo benefícios de auxílio transporte, alimentação e refeição, sofrendo com mudanças na condição econômica familiar e agregando gastos devido ao tratamento (Frazão *et al.*, 2013). Tudo isso se soma a precariedade do transporte público brasileiro que implementa dificuldades no deslocamento no território e aos efeitos adversos do tratamento quimioterápico como fadiga intensa, perda de peso e vômitos que fragilizam ainda mais essas mulheres, dificultando ainda mais a adesão a um protocolo de exercício físico.

Houve o aumento significativo da capacidade cardiorrespiratória após intervenção em um dos estudos (Jones *et al.*, 2013). O exercício físico é capaz de gerar modificações em diversos sistemas fisiológicos do corpo humano, ampliando a capacidade cardiorrespiratória, alterando o metabolismo e o sistema músculo-esquelético com o aumento da força e resistência (Rivera-Brown & Frontera, 2012). Quanto a prescrição do exercício físico para essa população a ACSM, 2010, recomendava exercício aeróbio pelo menos 150 minutos de intensidade moderada ou 75 minutos de intensidade vigorosa, associada ao treino resistido duas ou mais dias da semana e alongamentos diários de grandes grupos musculares, quando possível (Schmitz *et al.*, 2010). Em 2019 a ACSM publica um novo guideline para auxiliar os clínicos na prescrição do exercício, trazendo uma

reflexão sobre a frequência, intensidade, tempo e tipo de exercício (FITT). Em relação a prescrição do exercício é importante que o clínico esteja familiarizado com os efeitos colaterais do tratamento, estágio da doença e a qual tratamento a paciente está sendo submetida, que varia entre cirurgia, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia e terapias alvo. Sugere-se testes específicos para a prescrição do exercício e programas modificados baseado no estado de saúde, e efeitos colaterais relacionados ao tratamento (Campbell *et al.*, 2019).

Quanto ao tipo de exercício o treinamento aeróbio, intensidade moderada, pelo menos três vezes por semana, por pelo menos 30 minutos, de 8 a 12 semanas, associado ao treino resistido, com um volume de 8 a 15 repetições com pelo menos 60% de 1 repetição máxima (RM) mostra resultados positivos sobre sintomas experimentados pelo paciente oncológico como: ansiedade, depressão, fadiga, qualidade de vida relacionada à saúde, linfedema e função física, segundo guideline da ACSM, 2019 (Campbell *et al.*, 2019).

Mas a literatura permanece insuficiente para detalhar a prescrição do exercício físico de acordo com o tipo de câncer, tempo e ou/tipos de tratamento, e a maioria dos ensaios clínicos não observam componentes do FITT (Campbell *et al.*, 2019). Somente o estudo do Jones, et al, 2013 descreve qual o teste utilizou para prescrever a intensidade do exercício, utilizou a ergoespirometria, avaliando o VO₂máx. O estudo do Rao *et al.*, 2012; não descreveu como avaliou ou mesmo quais foram os critérios utilizados para a prescrição do exercício.

Em relação a intensidade do exercício, Jones *et al.*, 2013 trabalharam dentro de uma intensidade de 55% a 100% do VO₂máx. Foi realizado teste de função cardiopulmonar no início e no meio do protocolo, a fim de propor treinos intervalados de alta intensidade visando garantir estímulos suficientes para induzir adaptações cardiovasculares. A intensidade de 100% do VO₂máx. causa estranheza considerando-se os parâmetros de segurança para população frágil (Campbell *et al.*, 2019). Recomenda-se maior cautela na prescrição de intensidades tão altas para uma população tão frágil, pois embora o exercício físico de alta intensidade possa ser benéfico para essas mulheres, este pode desencadear o aumento da chance de efeitos adversos, exacerbação de sintomas já presentes (como fadiga), presença de eventos cardiovasculares, visto que essa

população é propensa à cardiotoxicidade devido às consequências do tratamento medicamentoso. Além disso, altas intensidades de exercício, mesmo que em treinos intervalados, requer um monitoramento muito rigoroso, presença de insumos como oxigênio, reanimadores, equipe treinada para possíveis eventos adversos, além de um profissional médico. Visando maior segurança e adesão um programa de exercício físico moderado também é importante nessa população e deveria ser considerado (WAART H.V. *et al.* 2015). A dose do exercício que inclui frequência, tempo e intensidade também deve ser considerada, uma vez que os pacientes oncológicos apresentam efeitos colaterais ao tratamento. 34% das sessões foram modificadas da programação inicial, devido a causas diversas como náusea, fadiga ou simplesmente não se sentir bem.

A dose de exercício físico adequada a cada sujeito, é prescrita de forma individual, respeitando o momento do tratamento e os efeitos colaterais, pode favorecer a adesão ao programa. Importante ressaltar que os estudos devem descrever de forma clara os componentes do FITT, facilitando a comparação entre os estudos ou mesmo a reprodutibilidade dos parâmetros da prescrição na prática clínica.

Em relação a segurança da prática do exercício físico é preciso considerar que a maioria da evidência disponível sobre segurança e eficácia são em ensaios clínicos em mulheres com câncer de mama, com critérios específicos de elegibilidade como: idade, comorbidades, habilidade física e quando as participantes apresentam problemas de saúde são excluídas dos estudos (Campbell *et al.*, 2019). Entretanto nos dois estudos incluídos nessa RS, as participantes não apresentaram efeitos adversos, mesmo no exercício de alta intensidade, como prescrito no estudo do Jones, *et al.*; 2013, mostrando que a prática de exercício físico nesta população é segura.

O GRADE mostra que todos os fatores investigados apresentam baixa evidência, devido a imprecisão dos dados (amostra muito pequena), o único desfecho que apresenta evidência moderada foi o Ki-67, que se relaciona com a progressão tumoral.

Apesar da baixa evidência atestada pelo GRADE, os fatores que foram estatisticamente significantes nos dois estudos avaliados (VEGRF, PLGF, IL1, IL2)

estão ligados a angiogênese tumoral, sugerindo que o exercício físico modula o ambiente tumoral, melhorando a sensibilidade do quimioterápico. Fatores como capacidade cardiorrespiratória e IMC foram estatisticamente significantes, portanto, a melhora do condicionamento, parece acelerar a perda de peso, reduzindo marcadores inflamatórios, melhorando a sensibilidade à insulina e podendo reduzir a progressão tumoral.

Validade externa

O perfil clínico e demográfico dessas mulheres (Tabela 2) parece ir de encontro às mulheres atendidas nos serviços de saúde pública do nosso país. A média de idade da primeira visita ao mastologista, com diagnóstico sugestivo de câncer de mama das mulheres brasileiras é de 55,6 anos \pm 12,3 e o IMC médio é de 27 Kg/m² \pm 4.8. Entretanto, é importante ressaltar que esse perfil pode variar de acordo com a região do Brasil em que essa mulher se encontra. Em regiões com maior acesso a meios diagnósticos, os tumores são descobertos em estágios mais iniciais, enquanto nas regiões do país com menor acesso a serviços de saúde os tumores podem ser diagnosticados em estágios mais avançados e isso pode influenciar diretamente nos resultados do tratamento proposto (Muradas *et al.*, 2015; Magalhães *et al.*, 2017; Nunes *et al.*, 2013; Oliveira *et al.*, 2016; Soares *et al.*, 2012; Nunes *et al.*, 2013) .

Além disso, em relação às mulheres incluídas nos dois estudos revisados, é provável que sejam muito motivadas com o tratamento, já que se utilizou o critério de poderem se locomover de suas casas até outro município para a realização do tratamento com exercício. Ademais, podem ser ainda mulheres com bom suporte familiar, uma vez que para que a adesão ocorra a mulher precisa abrir mão também de suas atividades laborais, domésticas e familiares. Tudo isso pode influenciar a adesão das mulheres do nosso país que, muitas vezes, não possuem condições socioeconômicas, culturais e de estrutura familiar que sustentem sua participação nesse tipo de tratamento. Portanto, investigar o efeito do exercício físico no tumor e na funcionalidade de mulheres com câncer de mama submetidas à QTneo no Brasil é necessário.

Limitações do estudo

Essa RS segue rigorosamente as recomendações PRISMA, assegurando a qualidade metodológica do estudo. Uma limitação do estudo é que não foi pesquisada a literatura cinzenta *Grey literature*, ensaios clínicos não publicados ou mesmo carta de comunicação de especialistas. Mas acreditamos que as bases de dados mais acessadas e referenciadas foram pesquisadas e os artigos encontrados suficientes para sustentar essa RS. A generalização dos resultados é limitada, pois os estudos tiveram um pequeno número de participantes e foram estudos piloto.

CONCLUSÃO

Os achados dessa RS sinalizam que o exercício físico exerce uma ação positiva sobre os fatores tumorais e ambiente tumoral em mulheres com câncer de mama submetidas a QTneo, modulando fatores ligados a angiogênese. As evidências demonstram que a supervisão e/ou a realização de exercício físico domiciliar melhoram a motivação e, conseqüentemente, a adesão das participantes. Os parâmetros para prescrição do exercício físico devem ser muito bem estabelecidos, seguindo o FITT, de acordo com a condição de saúde e capacidade funcional de cada indivíduo. Apesar disso, a literatura permanece insuficiente para detalhar a prescrição do exercício físico levando em conta o tipo de câncer, tempo da doença, tipo e estágio do tratamento em que o paciente se encontra. Tendo em vista a importância de definição de parâmetros do exercício físico, os testes de capacidade física/ capacidade cardiorrespiratória são essenciais para a prática segura do exercício físico.

Os desfechos investigados nessa RS, apresentam evidência baixa/moderada avaliada pelo GRADE, devido ao pequeno número de participantes nos estudos. Os estudos investigados nesta RS não avaliaram desfechos a nível de atividade, participação e fatores contextuais, somente desfechos de estrutura e função. A prática do exercício físico melhora o CCR, reduz o IMC, alteram marcadores inflamatórios e pode reduzir a progressão tumoral, porém ainda não foi possível identificar se a melhora do condicionamento cardiorrespiratório promove melhora da funcionalidade dessas mulheres. Assim, sugere-se que futuros estudos investiguem, além dos fatores relacionados ao

tumor buscando entender se as mudanças provocadas pelo exercício físico garantem alterações em desfechos funcionais e quais parâmetros de exercício físico devem ser prescritos e incorporados nessa população.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na literatura encontram-se muitos estudos sobre o efeito do exercício físico nas mulheres em vigência de QT adjuvante, mas poucos sobre o efeito do exercício associado a QTneo. Para prescrever um protocolo de exercício físico é preciso ter certeza da sua segurança e eficácia. Sendo assim, este estudo chama atenção para uma lacuna do conhecimento a ser investigada e preenchida, já que, os estudos são muito heterogêneos, há poucos ensaios clínicos em humanos e não foram encontradas metanálises ou revisões sistemáticas sobre o assunto.

A adesão ao exercício é essencial para o sucesso dos protocolos propostos e para alcançar os objetivos de modulação tumoral sugeridos nesses estudos. Desse modo, apesar de resultados positivos em relação a essa variável, a revisão ainda não nos permite concluir que a adesão dessa população será positiva, uma vez que se elegeu critérios de adesão diferentes dos utilizados em outros estudos presentes na literatura e geralmente utilizados na clínica. É necessário não apenas que o paciente compareça à sessão, mas que alcance os parâmetros de dose de exercício previamente definidos para que haja uma medida fidedigna da adesão e que se possa generalizar os resultados de uma intervenção para aplicação na prática clínica.

A metodologia utilizada nos estudos para descrever as intervenções não define todas as variáveis dos protocolos para que seja possível a reprodução. A diversidade de instrumentos de mensuração dos fatores tumorais e dos parâmetros de exercício utilizados entre os estudos dificulta a definição dos componentes do exercício físico mais benéfico. Como por exemplo, a utilização da percepção subjetiva de esforço para medir a intensidade dos exercícios e as adequações das sessões para limites toleráveis do paciente, além de impedir a reprodução ainda pode ocasionar uma subdose do exercício. Ademais, apenas um dos estudos apresentava como critérios de inclusão a permissão médica para a realização do exercício físico e ao final, relatou a ocorrência ou não de efeitos adversos. Apesar disso, os estudos apontam para um efeito positivo do exercício físico sobre os fatores tumorais, porém evidenciando a necessidade de mais estudos, visto que, as características clínicas das pacientes, estadiamento do

tumor, esquema de tratamento quimioterápico, tipo de drogas, intensidade, frequência e tipo de exercício são variáveis que também influenciam os fatores tumorais. Desse modo, ainda não é possível generalizar esses protocolos na prática clínica como tendo efeitos na modulação tumoral. Este estudo evidencia uma importante área da reabilitação; *exercise oncology*, que apresenta lacunas em relação a qualificação profissional e produção científica, o que impossibilita a criação de diretrizes seguras para a prescrição do exercício físico para mulheres com câncer de mama, em vigência e pós-tratamento oncológico. Um dos ensaios clínicos incluídos nessa revisão define como parâmetro exercícios aeróbicos progressivos, podendo alcançar VO₂ máximo de 100%, o que é um treinamento de alta intensidade que, se torna incompatível com a condição física e funcional das pacientes em vigência de QTneo. No entanto, observou-se modificação das sessões de acordo com a tolerância de cada paciente.

Essa RS não foi capaz de chegar a um consenso sobre qual modalidade e os parâmetros de exercício associado a QTneo são capazes de exercer efeito sobre a modulação tumoral, desse modo faz-se necessário mais estudos que investiguem qual a dose ideal de exercício físico a ser prescrita de forma segura, melhorando a quimiossensibilidade tumoral, concomitantemente a capacidade física e funcional da paciente.

REFERÊNCIAS

ADAMSEN, L., QUIST, M., MIDTGAARD, J., ANDERSEN, C., MØLLER, T., KNUTSEN, L., TVETERÅS, A., & RORTH, M. The effect of a multidimensional exercise intervention on physical capacity, well-being and quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy. **Supportive Care in Cancer**, v.14, n.2, p.116-127, 2006. <https://doi.org/10.1007/s00520-005-0864-x>

ALBERTO, C., PEREIRA, D. C., & SATO, T. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. **J Bras Pneumol**, v.33, n.4, p.397-406, 2002. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302003000300025>

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer Facts and Figures**. 2017.

BARONE, I., GIORDANO, C., BONOFILIO, D., ANDÒ, S. & CATALANO, S. The weight of obesity in breast cancer progression and metastasis: Clinical and molecular perspectives. **Seminars in Cancer Biology**, v.60, p.274-284, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.09.001>.

BAUMGARTNER, H., FALK, V., BAX, J. J., DE BONIS, M., HAMM, C., HOLM, P. J., IUNG, B., LANCELLOTTI, P., LANSAC, E., MUÑOZ, D. R., ROSENHEK, R., SJÖGREN, J., TORNOS MAS, P., VAHANIAN, A., WALTHER, T., WENDLER, O., WINDECKER, S., ZAMORANO, J. L., ROFFI, M., & BRECKER, S. J. D. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. **European Heart Journal**, v.38, n.36, 2017. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>

BETOF, A. S., LASCOLA, C. D., WEITZEL, D., LANDON, C., SCARBROUGH, P. M., DEVI, G. R., PALMER, G., JONES, L. W., & DEWHIRST, M. W. Modulation of murine breast tumor vascularity, hypoxia, and chemotherapeutic response by exercise. **Journal of the National Cancer Institute**, v.107, n.5, p.1-5, 2015. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv040>

BODAI, B. I., & TUSO, P. Breast cancer survivorship: a comprehensive review of long-term medical issues and lifestyle recommendations. **The Permanente Journal**, v.19, n.2, p.48-79, 2015. <https://doi.org/10.7812/TPP/14-241>

BRACH, M., CIEZA, A., STUCKI, G., FÜßL, M., COLE, A., ELLERIN, B. E., FIALKA-MOSER, V., KOSTANJSEK, N., & MELVIN, J. ICF Core Sets for breast cancer. **Journal of Rehabilitation Medicine**, Supplement, v.44, p.121-127, 2004. <https://doi.org/10.1080/16501960410016811>

CAMPBELL, K. L., WINTERS-STONE, K. M., PATEL, A. V., GERBER, L. H., MATTHEWS, C. E., MAY, A. M., STUIVER, M. M., STOUT, N. L., SCHMITZ, K. H., & MORRIS, G. S. An executive summary of reports from an international multidisciplinary roundtable on exercise and cancer: Evidence, guidelines, and implementation. **Rehabilitation Oncology**, v.37, n.4, p.144. 152, 2019. <https://doi.org/10.1097/01.REO.0000000000000186>

CAMPOS, M. P. DE O., HASSAN, B. J., RIECHELMANN, R., & DEL GIGLIO, A. Fadiga relacionada ao câncer: uma revisão. **Revista Da Associação Médica Brasileira**, v.57, n.2, p.211. 219, 2011. <https://doi.org/10.1590/s0104-42302011000200021>

CASPERSEN; POWELL; CHRISTENSON. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. **Public Health Rep.**, v.100, p.126. 1, 1985.

COSTA, *et al.* **Utilização de um core set da CIF para a descrição da atividade e participação de mulheres submetidas ao tratamento cirúrgico para o câncer de mama.** Universidade de Itaúna, Itaúna, Minas Gerais, Brasil. Set. 2017.

DIELI-CONWRIGHT, C. M., COURNEYA, K. S., DEMARK-WAHNEFRIED, W., SAMI, N., LEE, K., SWEENEY, F. C., STEWART, C., BUCHANAN, T. A., SPICER, D., TRIPATHY, D., BERNSTEIN, L., & MORTIMER, J. E. Aerobic and resistance exercise improves physical fitness, bone health, and quality of life in overweight and obese breast cancer survivors: A randomized controlled trial 11 Medical and Health Sciences 1117 Public Health and Health Services. **Breast Cancer Research**, v.20, n.1, p.1. 10, 2018. <https://doi.org/10.1186/s13058-018-1051-6>

FIGUEIREDO, J. O., PRADO, N. M. DE B. L., MEDINA, M. G., & PAIM, J. S. Gastos público e privado com saúde no Brasil e países selecionados. **Saúde Em Debate**, v.42(spe2), p.37. 47, 2018. <https://doi.org/10.1590/0103-11042018s203>

FILHO, G.B. **Bogliolo Patologia**: 7.ed. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan, 2006.

FRAZÃO, A., MARÍLIA, M., & SKABA, F. Mulheres com Câncer de Mama: as Expressões da Questão Social durante o Tratamento de Quimioterapia Neoadjuvante. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.59, n.3, p.427. 435, 2013.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Câncer no Brasil**. 4, 488, 2019.

http://www.inca.gov.br/cancernobrasil/2010/docs/registro_de_base_populacional_completo.pdf

JATOI; KAUFMANN; PETIT. **Atlas of breast surgery**. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006.

JONES, L. W., EVES, N. D., COURNEYA, K. S., CHIU, B. K., BARACOS, V. E., HANSON, J., JOHNSON, L., & MACKEY, J. R. Effects of exercise training on antitumor efficacy of doxorubicin in MDA-MB-231 breast cancer xenografts. **Clinical Cancer Research**, v.11, n.18, p.6695-6698, 2005. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-0844>

JONES, L. W., FELS, D. R., WEST, M., ALLEN, J. D., BROADWATER, G., BARRY, W. T., WILKE, L. G., MASKO, E., DOUGLAS, P. S., DASH, R. C., POVSIC, T. J., PEPPERCORN, J., MARCOM, P. K., BLACKWELL, K. L., KIMMICK, G., TURKINGTON, T. G., & DEWHIRST, M. W. Modulation of circulating angiogenic factors and tumor biology by aerobic training in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. **Cancer Prevention Research**, v.6, n.9, p.925-937, 2013. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-12-0416>

KOELWYN, G. J., QUAIL, D. F., ZHANG, X., WHITE, R. M., & JONES, L. W. Exercise-dependent regulation of the tumour microenvironment. **Nature Reviews Cancer**, v.17, n.10, p.620-632, 2017. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.78>

LAHART, I. M., METSIOS, G. S., NEVILL, A. M., & CARMICHAEL, A. R. Physical activity for women with breast cancer after adjuvant therapy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2018. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011292.pub2>

LÔBO, S. A., CARVALHO FERNANDES, A. F., DE ALMEIDA, P. C., DE LIMA CARVALHO, C. M., & SAWADA, N. O. Qualidade de vida em mulheres com neoplasias de mama em quimioterapia. **ACTA Paulista de Enfermagem**, v.27, n.6, p.554-559. <https://doi.org/10.1590/1982-0194201400090>

LOUGHNEY, L., WEST, M. A., KEMP, G. J., GROCCOTT, M. P. W., & JACK, S. Exercise intervention in people with cancer undergoing neoadjuvant cancer treatment and surgery: A systematic review. **European Journal of Surgical Oncology**, v.42, n.1, p.28-38, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.09.027>

LUND, Linnea Waldorff; AMMITZBØLL, Gunn; HANSEN, Dorte Gilså; ANDERSEN, Elisabeth Anne Wreford; DALTON; Susanne Oksbjerg. Adherence to a Long-Term Progressive Resistance Training Program, Combining Supervised

and Home-Based Exercise for Breast Cancer Patients During Adjuvant Treatment. **Acta Oncol.**, v.58, n.5, p.650-657, 2019. doi: 10.1080/0284186X.2018.1560497. Epub 2019 Jan 30.

MAGALHÃES, G., BRANDÃO-SOUZA, C., FUSTINONI, S. M., MATOS, J. C. DE, & SCHIRMER, J. Perfil clínico, sociodemográfico e epidemiológico da mulher com câncer de mama Clinical, sociodemographic and epidemiological profile of woman with breast cancer. **Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental Online**, v.9, n.2, 473, 2017. <https://doi.org/10.9789/2175-5361.2017.v9i2.473-479>

MURADAS, R. R., DE CAMPOS VELHO, M. T. A., DOS SANTOS RIESGO, I., BRUM, A. D., ROSSI, R. M., PIOVEZAN, J. M., & LACERDA, M. Clinical and mammographic profile of patients with breast cancer surgically treated. **Revista Da Associação Médica Brasileira**, v.61, n.3, p.220-226, 2015. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.61.03.22>

NUNES, B. A. P., SIQUEIRA, S. L., PEREIRA, S. M., PACHECO, T. J., & PESSANHA, THALLYENE DE OLIVEIRA MENDONÇA, S. B. Perfil epidemiológico dos pacientes diagnosticados com câncer de mama em Campos dos Goytacazes (RJ), Brasil. **Rev Bras Mastologia**, v.22, n.4, p.117-123, 2013.

OLIVEIRA, T. DA S. G., NERIS, R. R., SANTOS, L. N. T., TEICEIRA, R. G., & ANJOS, A. C. Y. Perfil de mulheres com câncer de mama tratadas com quimioterapia. **Rev Enferm UFPE onLine**, v.10, n.11, p.4097-4103, 2016. <https://doi.org/10.5205/reuol.9881-87554-1-EDSM1011201635>

OMS. **Classificação Internacional da Funcionalidade Incapacidade e Saúde: atividades e participação factores ambientais**. Organização Mundial de Saúde, 2008. p.1. 217.

PARRY, T. L., & HAYWARD, R. Exercise training does not affect anthracycline antitumor efficacy while attenuating cardiac dysfunction. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v.309, n.6, R675- R683, 2015. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00185.2015>

PEREZ, I. E., TAVERAS ALAM, S., HERNANDEZ, G. A., & SANCASSANI, R. **Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction: An Overview for the Clinician**. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*, 13. 2019. <https://doi.org/10.1177/1179546819866445>

RAMIREZ, R. N., EL-ALI, N. C., MAGER, M. A., WYMAN, D., CONESA, A., & MORTAZAVI, A. Dynamic Gene Regulatory Networks of Human Myeloid

Differentiation. **Cell Systems**, v.4, n.4, p.416-429.e3, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2017.03.005>

RAO, R., CRUZ, V., PENG, Y., HARKER-MURRAY, A., HALEY, B. B., ZHAO, H., XIE, X. J., & EUHUS, D. Bootcamp during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: A randomized pilot trial. **Breast Cancer: Basic and Clinical Research**, v.6, n.1, p.39. 46, 2012. <https://doi.org/10.4137/BCBCR.S9221>

RIVERA-BROWN, A. M., & FRONTERA, W. R. Principles of exercise physiology: Responses to acute exercise and long-term adaptations to training. **PM and R**, v.4, n.11, p.797. 804, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2012.10.007>

ROSA, Daniela Dornelles. **Manual de estadiamento do câncer / America Joint Committee on Cancer**. 6.ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.

SCHMITZ, K. H., COURNEYA, K. S., MATTHEWS, C., DEMARK-WAHNEFRIED, W., GALVÃO, D. A., PINTO, B. M., IRWIN, M. L., WOLIN, K. Y., SEGAL, R. J., LUCIA, A., SCHNEIDER, C. M., VON GRUENIGEN, V. E., & SCHWARTZ, A. L. 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. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181e0c112>

SERRA, K. P., RAMALHO, S., TORRESAN, R., VASSALLO, J., SARIAN, L. O. Z., SILVA, G. R. DE P., & DERCHAIN, S. Nova classificação dos carcinomas da mama: Procurando o luminal a. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia**, v.36, n.12, p.575. 580, 2014. <https://doi.org/10.1590/SO100-720320140005158>

SHIEN, T., & IWATA, H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v.50, n.3, p.225. 229, 2020. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz213>

SOARES, P. B. M., FILHO, S. Q., SOUZA, W. P. DE, MARTELLI, D. R. B., & SILVEIRA, M. F. Características das mulheres com câncer de mama assistidas em serviços de referência do Norte de Minas Gerais Characteristics of women with breast cancer seen at reference services in the North of Minas Gerais. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.15, n.3, p.595. 604, 2012.

THORAT MA, BALASUBRAMANIA, R. Breast cancer prevention in high-risk women. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**. v.65, p.18-31, 2020. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.11.006. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31862315.