

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE ANTIOXIDANTES NAS ADAPTAÇÕES
NEUROMUSCULARES INDUZIDAS PELO TREINAMENTO DE FORÇA EM
SOBREVIVENTES DE CÂNCER DE MAMA**

FILIPE DINATO DE LIMA

BRASÍLIA, 2020

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

FILIPE DINATO DE LIMA

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE ANTIOXIDANTES NAS ADAPTAÇÕES
NEUROMUSCULARES INDUZIDAS PELO TREINAMENTO DE FORÇA EM
SOBREVIVENTES DE CÂNCER DE MAMA**

Tese apresentada como requisito parcial
para a obtenção do Título de Doutor em
Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Martim Francisco Bottaro Marques

BRASÍLIA, 2020

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus por sua graça imerecida e cuidado ao longo de toda a minha vida. Tudo o que há de bom, todo talento ou capacidade para fazer algo bom vêm de Deus, que é sempre presente. Somente a Ele toda a glória!

Agradeço à minha mãe Doranice Dinato e a meu pai Paulo Lima por todo o amor e carinho. Mãe, em toda a minha vida eu serei guiado pelo seu exemplo de luta e amor por mim e por todos os alunos que você já teve.

Agradeço à minha esposa querida Ana Luiza Dinato, que esteve ao meu lado em todos os momentos, por mais difíceis que fossem. Aprendemos juntos como ser um só e estamos construindo uma família linda. Alguns amigos nos disseram que era loucura nos casarmos no meio do doutorado. Eles estavam certos! Mas eu não mudaria absolutamente nada do que vivemos nesse período. Te amo!

Agradeço ao professor Dr. Martim Bottaro pela orientação ao longo da construção da tese e por todos os ensinamentos na pesquisa e na docência. Tenho-o como exemplo de pesquisador e de orientador. Admiro muito sua carreira acadêmica, mas admiro ainda mais a sua paciência e dedicação para sentar-se ao lado de um orientando e ler parágrafo por parágrafo de um artigo. Quando eu crescer, quero ser como você!

Agradeço todos os amigos que estão ou que passaram pelo Laboratório de Pesquisa em Treinamento de Força da UnB ao nos últimos quatro anos. Agradeço os ensinamentos, as conversas, os desabafos e a parceria nessa jornada.

Agradeço em especial aos meus amigos que carregaram junto comigo a responsabilidade de desenvolver um grupo de treinamento para sobreviventes de câncer de mama. Sandro Nobre Chaves, Jonathan Sarandy e Lucas Ugliara vocês foram os pilares de sustentação do nosso grupo. Sem a energia e a dedicação de vocês, nada do que fizemos seria possível. Serei grato ao longo de toda a vida. Contem sempre comigo para o que precisarem. Agradeço também aos demais amigos que passaram pelo projeto e nos ajudaram durante algum tempo.

Agradeço à Liga de Combate ao Câncer da UnB por todos os aprendizados e vivências. Tenho orgulho de ter participado de uma liga acadêmica que não mede esforços para fazer o bem para o paciente oncológico. Agradeço em especial à professora Dra. Paula Elaine Diniz do Reis pelo exemplo de dedicação e de carinho pelos alunos e pelos pacientes. A senhora é uma pessoa e uma professora incrível!

Aos professores que, gentilmente, aceitaram o convite para compor a banca examinadora da presente tese de doutoramento Dr. Claudio Battaglini, Dr. Ricardo Jacó de Oliveira, Dr. Maurílio Tiradentes Dutra e Dr. Rodrigo Souza Celes.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e do Programa de Pós-Graduação em Educação Física da UnB, e aos funcionários da Faculdade de Ciências da Saúde e da Faculdade de Educação Física da UnB.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudos concedida ao longo do Curso.

À Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAP-DF) pelo suporte para a realização da pesquisa.

À farmácia de manipulação Farmacotécnica por fornecer a suplementação de vitaminas C e E.

Ao Laboratório Sabin pelo apoio nas análises sanguíneas.

Por fim, agradeço e dedico este trabalho a cada sobrevivente que participou da pesquisa. Conviver com vocês e ser contagiado pela alegria e pelo amor que vocês têm pela vida me transformou. Obrigado pela confiança e pela dedicação aos treinos.

RESUMO

Introdução: O treinamento de força (TF) e a suplementação de antioxidantes são estratégias utilizadas separadamente para combater efeitos colaterais tardios e persistentes relatados por sobreviventes de câncer de mama (SCM), como a fadiga e a perda de tecido muscular. Entretanto, a utilização combinada destas duas estratégias poderia promover benefícios adicionais para o SCM. **Objetivo:** Investigar o efeito da suplementação das vitaminas C e E nas adaptações neuromusculares induzidas pelo TF em SCM. **Métodos:** 25 SCM foram aleatoriamente alocadas em um dos dois grupos: 1) vitaminas (VIT; n = 12; 51,00 ± 9,03 anos) e 2) placebo (PLA; n = 13; 48,23 ± 8,34 anos). Ambos os grupos foram submetidos a um protocolo de 10 semanas de TF, com duas sessões semanais, contendo seis exercícios. O grupo VIT foi submetido a suplementação com vitaminas C (500mg/dia) e E (400UI/dia), enquanto o grupo PLA foi submetido a suplementação com povidona (1g/dia). Antes e depois do protocolo de TF, foram avaliadas cinco dimensões da fadiga percebida, através do inventário multidimensional de fadiga (IMF-20), a espessura muscular dos extensores do joelho, em um ultrassom B-mode, o pico de torque (PT), a capacidade de trabalho (CT) neuromuscular e o índice de fadiga (IF), em um dinamômetro isocinético, e a concentração sanguínea de IGF-1. **Resultados:** Quatro dos cinco domínios da fadiga percebida e o IF reduziram significativamente ($p \leq 0,05$) em ambos os grupos, sem diferença entre eles. O PT aumentou significativamente ($p \leq 0,05$) em ambos os grupos, sem diferença entre eles. A espessura muscular aumentou em VIT (+11,56%; $p < 0,001$), mas não em PLA ($p = 0,105$). Da mesma forma, o IGF-1 se elevou significativamente apenas em VIT ($p = 0,049$), mas não em PLA ($p = 0,507$). A CT aumentou em ambos os grupos ($p \leq 0,05$), mas com uma maior magnitude ($p = 0,035$) em VIT (22,44%) do que em PLA (12,45%). **Conclusão:** A suplementação de antioxidantes não acrescenta efeitos positivos no aumento da força muscular e na redução da fadiga induzidos pelo TF, mas potencializa os ganhos de espessura muscular, IGF-1 e capacidade de trabalho em SCM.

Palavras-chave: Câncer de mama; treinamento de força; suplementação de antioxidantes, fadiga relacionada ao câncer, função muscular.

ABSTRACT

Introduction: Strength training (ST) and antioxidants supplementation are both strategies to counteract late and persistent side effects reported by breast cancer survivors (BCS), such as fatigue and loss of muscle tissue. However, the combinations between both strategies could produce additional benefits to BCS. **Purpose:** To investigate the effect of vitamins C and E supplementation in neuromuscular adaptations induced by ST in BCS. **Methods:** 25 BCS were randomly allocated in one of two groups: vitamins (VIT; n = 12; 51.00 ± 9.03 years); or placebo (PLA; n = 13; 48.23 ± 8.34 years). Both groups performed a 10-week ST protocol, twice a week, containing six exercises. VIT was supplemented with vitamins C (500mg/day) and E (400UI/day) and PLA with polydextrose (1g/day). At the beginning and at the end of training period, perceived fatigue was assessed using five dimensions of multidimensional fatigue inventory (MFI-20). Knee extensors muscle thickness was assessed with a B-mode ultrasound. Peak torque (PT), work capacity (WC) and fatigue index (FI) were assessed with an isokinetic dynamometer, and the blood concentration of IGF-1 was measured. **Results:** Four of five perceived fatigue's domains and FI reduced significantly ($p \leq 0.05$) in both VIT and PLA, without differences between them. PT increased significantly ($p \leq 0.05$) in both VIT and PLA, without differences between them. Knee extensors muscle thickness increased in VIT ($p < 0.001$), but not in PLA ($p = 1.105$). Also, IGF-1 increased in VIT ($p = 0.049$), but not in PLA ($p = 0.507$). WC increased significantly ($p \leq 0.05$) in both groups, with a greater magnitude ($p = 0.035$) in VIT (22.44%) than PLA (12.45%). **Conclusion:** Antioxidants supplementation does not add any positive synergistic effect to ST in muscle strength and fatigue. However, it improves the ST-induced adaptations in muscle thickness, IGF-1 and WC.

Keywords: Breast cancer; strength training; antioxidants supplementation; cancer related fatigue; muscle function.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 DESENHO EXPERIMENTAL DO ESTUDO.....	28
FIGURA 2 FLUXOGRAMA DE ALOCAÇÃO DAS PARTICIPANTES AO LONGO DO ESTUDO.	30
FIGURA 3 VOLUME TOTAL DE TREINO POR SEMANA.	40
FIGURA 4 CONCENTRAÇÃO SANGUÍNEA DE VITAMINAS C (A) E E (B), EXPRESSAS EM MÉDIA E DESVIO PADRÃO, ANTES (PRÉ) E DEPOIS (PÓS) DO PROTOCOLO EXPERIMENTAL.....	41
FIGURA 5 FADIGA GERAL (A), FADIGA FÍSICA (B), FADIGA MENTAL (C), REDUÇÃO DA ATIVIDADE (D) E REDUÇÃO DA MOTIVAÇÃO (E) EXPRESSAS EM MÉDIA E DESVIO PADRÃO, ANTES (PRÉ) E DEPOIS (PÓS) DO PROTOCOLO EXPERIMENTAL.	44
FIGURA 6 PICO DE TORQUE (A), CAPACIDADE DE TRABALHO (B), ESPESSURA MUSCULAR (C), ÍNDICE DE FADIGA (D) E IGF-1 (E) EXPRESSAS EM MÉDIA E DESVIO PADRÃO, ANTES (PRÉ) E DEPOIS (PÓS) DO PROTOCOLO EXPERIMENTAL.	47

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E ANTROPOMÉTRICAS DE AMBOS OS GRUPOS, EXPRESSAS EM MÉDIA \pm DESVIO PADRÃO, E P-VALOR.	38
TABELA 2 INGESTÃO ALIMENTAR DE AMBOS OS GRUPOS ANTES, DURANTE E NA ÚLTIMA SEMANA DO PROTOCOLO DE TF.	39
TABELA 3 DOMÍNIOS DA FADIGA AUTO-PERCEBIDA ANTES (PRÉ) E APÓS (PÓS) O PROTOCOLO EXPERIMENTAL EM AMBOS OS GRUPOS, EXPRESSOS EM MÉDIA \pm DESVIO PADRÃO, VARIAÇÃO PERCENTUAL E TAMANHO DO EFEITO.	43
TABELA 4 VARIÁVEIS NEUROMUSCULARES ANTES (PRÉ) E APÓS (PÓS) O PROTOCOLO EXPERIMENTAL EM AMBOS OS GRUPOS, EXPRESSOS EM MÉDIA \pm DESVIO PADRÃO, VARIAÇÃO PERCENTUAL E TAMANHO DO EFEITO.	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMPK	Proteína quinase ativada por AMP
CM	Câncer de mama
CT	Capacidade de trabalho
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EROs	Espécies reativas de oxigênio
ES	<i>Effect size</i>
FG	Fadiga geral
FRC	Fadiga relacionada ao câncer
GH	Hormônio do crescimento
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência
IF	Índice de fadiga
IGF-1	Fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1
IL-1b	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6
IMF-20	Inventário multidimensional de fadiga de 20 itens
INCA	Instituto Nacional do Câncer
PCR	Proteína c-reativa
PLA	Grupo placebo
PT	Pico de torque
SCM	Sobreviventes de câncer de mama
TF	Treinamento de força
TNF-a	Fator de necrose tumoral alfa
VIT	Grupo vitamina

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
1.1. OBJETIVO	12
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	13
2.1. CÂNCER – CONCEITUAÇÃO E FUNDAMENTAÇÃO.....	13
2.2. EFEITOS COLATERAIS TARDIOS E PERSISTENTES	17
2.3. CÂNCER DE MAMA E SUPLEMENTAÇÃO DE ANTIOXIDANTES.....	20
2.4. CÂNCER DE MAMA E TF	22
2.5. SUPLEMENTAÇÃO DE ANTIOXIDANTES E TF	24
3. MATERIAIS E MÉTODOS	27
3.1. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	27
3.2. AMOSTRA	28
3.3. ANAMNESE E AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA	30
3.4. REGISTRO ALIMENTAR DE 3 DIAS	31
3.5. PROTOCOLO DE TREINAMENTO DE FORÇA	31
3.6. PROTOCOLO DE SUPLEMENTAÇÃO	32
3.7. PARÂMETROS BIOQUÍMICOS.....	33
3.8. FADIGA AUTO-PERCEBIDA.....	34
3.9. ESPESSURA MUSCULAR	34
3.10. DESEMPENHO NEUROMUSCULAR ISOCINÉTICO	35
3.11. ANÁLISE ESTATÍSTICA	37
4. RESULTADOS	38
5. DISCUSSÃO	48
6. CONCLUSÃO.....	55
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56
APÊNDICE A – ANAMNESE.....	73
ANEXO A – QUESTIONÁRIO DE PRONTIDÃO PARA A ATIVIDADE FÍSICA.....	76
ANEXO B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	77
ANEXO C – INVENTÁRIO MULTIDIMENSIONAL DE FADIGA (IMF-20).....	79

1. INTRODUÇÃO

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que compartilham algumas características e mecanismos, como a proliferação celular desordenada, a disfunção nos mecanismos reguladores do crescimento celular e a capacidade de invasão de tecidos vizinhos (1, 2). Em função da proliferação celular desordenada e da falha nos mecanismos de controle celular, o câncer promove o surgimento de massas teciduais, denominadas tumores (3). Apesar das características e dos mecanismos compartilhados, os cânceres são classificados de acordo com o tecido no qual se originou a doença (4). Nesse sentido, o câncer de mama (CM) é classificado como um carcinoma, por se originar em células epiteliais a partir da proliferação ductal (4, 5).

A incidência de cânceres tem aumentado exponencialmente em função dos hábitos populacionais e da exposição a fatores de risco, tanto nos países desenvolvidos quanto nos países em desenvolvimento (6, 7). Estima-se que a partir de 2025, 20 milhões de novos casos de câncer sejam diagnosticados por ano em todo o mundo (8). Dentre estes, o CM é o câncer mais prevalente em mulheres, tanto no Brasil (9) quanto no mundo (8). 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 2020, aproximadamente 30% de todos os casos de câncer diagnosticados em mulheres.

O aumento da incidência de CM se relaciona diretamente com as modificações nos hábitos populacionais que ocorreram nos últimos tempos. O acúmulo acentuado de gordura corporal, a ingestão excessiva de álcool, o uso prolongado de anticoncepcionais e a inatividade física são fatores de risco que aumentam direta e indiretamente o risco de se desenvolver o CM (10-17). Este aumento do risco de CM pode ser explicado pelos prejuízos fisiológicos causados pela exposição aos fatores de risco, como a inflamação sistêmica persistente (18-21), um desequilíbrio entre agentes oxidantes e antioxidantes (22, 23) e uma exposição prolongada ao hormônio estrogênio (24-26).

Apesar do aumento exponencial na incidência de cânceres, nota-se também um aumento da taxa de sobrevivência e uma redução da taxa de mortalidade (27). De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a crescente população de sobreviventes requer uma atenção especializada em função dos efeitos adversos

ocasionados pela doença e pelo tratamento, que podem perdurar por vários anos (8). Um dos efeitos colaterais mais debilitantes, a perda de tecido muscular esquelético se caracteriza por uma perda progressiva de massa muscular que prejudica a capacidade funcional do sobrevivente (28). Esta condição é causada pelo aumento da degradação proteica e pela inibição da síntese proteica (29, 30). Desta forma, a perda de tecido muscular relacionada ao câncer é consequência de uma cascata de eventos deletérios que compreendem o aumento de citocinas pró inflamatórias, a redução da secreção de hormônios anabólicos, o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e, como consequência, a disfunção mitocondrial (31-34).

Por volta dos anos 2000, estudos sugeriram o Treinamento de Força (TF) como uma intervenção capaz de atenuar os efeitos colaterais tardios de sobreviventes de CM (35). De forma geral, a inclusão do TF em um programa de treinamento promove o aumento da força e da massa muscular, reduz a fadiga relacionada ao câncer (FRC) e aprimora a qualidade de vida e a capacidade funcional dos sobreviventes (36-45). Esses efeitos podem ser explicados pelas adaptações fisiológicas e morfológicas induzidas pelo TF (46), como a redução da concentração de citocinas pró-inflamatórias, a redução do estresse oxidativo e a regulação das funções neuroendócrinas (47-52).

Além do TF, outras estratégias têm sido utilizadas com o objetivo de atenuar ou reverter os efeitos colaterais tardios e persistentes do CM, como o aumento no consumo de micronutrientes antioxidantes (53, 54). Nesse sentido, a ingestão de agentes antioxidantes não-enzimáticos, como o ácido ascórbico (vitamina C) e o α -tocoferol (vitamina E), pode atenuar o estresse oxidativo ao neutralizar as espécies reativas, protegendo as estruturas celulares e reduzindo o efeito carcinógeno da inflamação sistêmica (55-57). Diversos autores sugerem que a suplementação de vitaminas antioxidantes promove efeitos positivos em sobreviventes de câncer (58-60). De acordo com Fuchs-Tarlovsky (59), a suplementação de vitaminas C e E pode reduzir a toxicidade do tratamento e atenuar as reações adversas das medicações, aumentando a taxa de sobrevida. Na mesma linha, Thyagarajan-Sahu and Sahu (60) sugerem que a suplementação de vitaminas antioxidantes desempenha um papel fundamental na regulação do sistema imune, devendo ser prescrita como tratamento adjuvante.

Por outro lado, a eficácia da suplementação de antioxidantes parece variar de acordo com as doses administradas e interagir com outras intervenções, como o

próprio TF (61-63). A interação entre o TF e a suplementação de antioxidantes foi investigada em indivíduos saudáveis e apresenta resultados conflitantes (64-72). Enquanto Bobeuf et al. (65), Theodorou et al., (68) e Yfanti et al., (69) demonstraram que a suplementação de antioxidantes não afeta as adaptações neuromusculares induzidas durante o TF, Bobeuf et al., (66) e Bjornsen et al., (64), Dutra et al., (70) e Dutra et al., (71) demonstraram que os ganhos de força e/ou hipertróficos foram atenuados em indivíduos saudáveis que suplementaram antioxidantes. De maneira geral, a atenuação dos ganhos de massa muscular pode ser justificada pela inibição da produção de EROs provenientes do TF. As espécies reativas produzidas durante o TF sinalizam vias hipertróficas e aumentam a secreção de hormônios anabólicos, otimizando o desenvolvimento muscular (73, 74).

Entretanto, todos os estudos que investigaram a interação entre o TF e a suplementação de antioxidantes foram aplicados em jovens saudáveis ou idosos. Apenas um estudo investigou a interação entre o treinamento físico e a suplementação de antioxidantes na capacidade antioxidante de ratos com câncer. Gueritat et al., (75) demonstrou que a combinação entre treinamento físico e suplementação de antioxidantes não aumentou a concentração de agentes antioxidantes enzimáticos e não-enzimáticos. Entretanto, o estudo de Gueritat et al., (75) utilizou o treinamento aeróbico e mensurou apenas a capacidade antioxidante enzimática e não-enzimática de ratos.

Assim, não é do nosso conhecimento a existência de estudos que tenham avaliado o efeito da suplementação de antioxidantes associada ao TF em sobreviventes de câncer de mama. Considerando que a literatura expõe o elevado estresse oxidativo em sobreviventes de CM (32, 76) e que o estado oxidante-antioxidante inicial pode influenciar os efeitos da suplementação de antioxidantes (62), parece inadequado extrapolar os resultados de investigações realizadas em jovens saudáveis ou idosos para a população oncológica. Desta forma, faz-se necessário investigar o efeito da suplementação de antioxidantes nas adaptações neuromusculares induzidas pelo TF em sobreviventes de câncer de mama a fim de confirmar a eficácia destas intervenções e compreender possíveis interações entre elas.

1.1.OBJETIVO

Investigar o efeito da suplementação das vitaminas antioxidantes ácido ascórbico (vitamina C) e α -tocoferol (vitamina E) nas adaptações neuromusculares induzidas pelo TF em sobreviventes de câncer de mama.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. CÂNCER – CONCEITUAÇÃO E FUNDAMENTAÇÃO

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças progressivas e complexas. De forma geral, tais doenças se caracterizam pela proliferação celular desordenada, pela disfunção nos mecanismos de indução à apoptose e pela capacidade de invasão a tecidos e órgãos vizinhos (1, 2). Apesar da capacidade de se iniciar em quase todos os tecidos, sua classificação ocorre especificamente em função do local afetado (4). Considerado pela Organização Mundial da Saúde como uma epidemia, o câncer é a maior causa de morbidade e mortalidade no mundo, com mais de 14 milhões de novos casos diagnosticados e oito milhões de mortes relacionadas com a doença por ano (8). Somente nos Estados Unidos, estima-se que 1.806.590 casos de câncer sejam diagnosticados em 2020 (77). No Brasil, o INCA estima que aproximadamente 625 mil novos casos sejam diagnosticados por ano de 2020 a 2022.

O aumento da incidência de câncer parece estar relacionado às alterações nos hábitos da população e à potencialização dos fatores de risco, com as maiores taxas de incidência presentes em países desenvolvidos ou em desenvolvimento (6, 7, 78). Estima-se que a partir de 2025 sejam diagnosticados por ano aproximadamente 20 milhões de novos casos de câncer em função do aumento no índice de desenvolvimento humano em uma perspectiva global, e das modificações nos hábitos de vida ocasionadas por esse desenvolvimento (8).

Dentre os diversos tipos de câncer, o CM é o mais prevalente entre as mulheres, tanto em âmbito global (8) quanto no Brasil (9). Estima-se que mais de 300 mil casos de CM tenham sido diagnosticados nos Estados Unidos 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 (79). No Brasil, estima-se que mais de 60 mil casos de CM tenham sido diagnosticados anualmente entre 2018 e 2019, correspondendo a 29,5% de todos os cânceres em mulheres (80). Entre 2020 e 2022, o INCA estima que 29,7% de todos os casos de câncer diagnosticados em mulheres sejam CM, totalizando aproximadamente 66 mil novos casos por ano.

A fisiopatologia do câncer é caracterizada por uma mutação ou por uma ativação anormal dos genes que controlam o crescimento e a divisão celulares. Há portanto aparente “imortalidade” da célula neoplásica, em função da incapacidade de inibição da divisão celular, dos danos nos mecanismos de controle do crescimento celular e indução da apoptose, além da proliferação descontrolada e independente da célula danificada (1, 3). Em seu livro *The Biology of Cancer*, Weinberg (4) diferencia células saudáveis e células cancerosas da seguinte maneira:

Células normais são cuidadosamente programadas para participar da construção de diversos tecidos que tornam possível a sobrevivência do organismo. Células cancerosas possuem uma programação bem diferente e direcionada. Parecem estar motivadas a exercer apenas um objetivo: fazer mais cópias de si mesmas (p. 26).

Em função da proliferação celular descontrolada e de deficiências na inibição da divisão celular, o câncer promove a formação de aglomerados de células cancerosas denominados tumores (3). Os tumores são originados de células saudáveis e se diferenciam de acordo com a sua origem. De forma específica, o CM se origina em células epiteliais, a partir da proliferação ductal e da estimulação de diversos fatores carcinogênicos, sendo definido como um carcinoma (4, 5).

A patogênese do câncer 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 (81). Os proto-oncogenes são genes saudáveis que controlam o crescimento celular, sujeitos a mutação. Quando mutados, os proto-oncogenes se transformam nos genes responsáveis pela característica de malignidade do câncer – os oncogenes (82).

Recentemente, uma nova teoria tem ganhado força a partir da observação de uma subclasse de células malignas denominadas células-tronco tumorais (21). Assim como as células-tronco saudáveis, as células-tronco tumorais apresentam propriedades que as distinguem das células diferenciadas, tais como: a auto renovação e a formação de novas células que mantém as mesmas características biológicas a partir da divisão celular; a capacidade de desenvolver múltiplas linhagens de células diferenciadas; o grande potencial de proliferação e inibição da apoptose; e a habilidade de migração, gerando metástases (83, 84).

Assim como a ativação de oncogenes em células diferenciadas, o “gatilho” para a formação das células-tronco tumorais a partir de células-tronco saudáveis ainda não está completamente definido e parece ser multifatorial, de ordem genética e/ou ambiental (5). A exposição a quadros de inflamação crônica está relacionada com a geração de células tumorais, posto que diversas reações mutagênicas são estimuladas pela secreção de citocinas pró-inflamatórias e pela mobilização de macrófagos (18-21). Além disso, a mobilização de macrófagos atua na carcinogênese promovendo a formação de novos vasos sanguíneos que irrigarão o tumor, protegendo as células tumorais da ação do sistema imune, causando a invasão tecidual e a metástase (19, 21, 85).

Adicionalmente, a intensa 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 (86). Apesar da capacidade dos EROs de danificar macromoléculas biológicas como cadeias lipídicas ou proteicas e até o próprio DNA, organismos saudáveis possuem um equilíbrio entre agentes oxidantes e antioxidantes, denominado estado redox (87). A própria produção de EROs regula a concentração de agentes antioxidantes enzimáticos, como as enzimas superóxido dismutase, catalase e glutathione redutase, e não-enzimáticos, como vitaminas C e E, ubiquinol, glutathione e flavonoides (86-88).

Entretanto, a produção excessiva e persistente de EROs desequilibra a balança entre agentes oxidantes e antioxidantes, causando um quadro denominado estresse oxidativo (89). De acordo com Choudhari, Chaudhary (22), o estresse oxidativo atua consistentemente nos múltiplos eventos que determinam o desenvolvimento de um tumor, tanto na fase de iniciação quanto nas fases de promoção e progressão deste tumor. A atuação das EROs na fase inicial se dá pela mutação do DNA de uma célula saudável durante um processo normal de divisão celular (23). Na fase de promoção, as EROs atuam na modulação de genes que estimulam a proliferação da célula danificada e/ou de genes que inibem a divisão celular, como o p53. Após o desenvolvimento da neoplasia maligna, a produção de EROs promove sistemicamente a instabilidade gênica nos tecidos adjacentes, aumentando o potencial metastático (22).

Outro agente neoplásico determinante no desenvolvimento do CM, o hormônio estrogênio, parece estimular 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) (25, 26). De forma complementar, a sinalização proveniente dos receptores de estrogênio estimula a proliferação celular através da ativação de fatores de transcrição no DNA e na mitocôndria, potencializa a secreção de fatores de crescimento e inibe a apoptose celular (26). Conseqüentemente, a exposição prolongada ao estrogênio, seja pela menarca precoce ou pela menopausa tardia, além da utilização de estrogênio exógeno, aumentam substancialmente o risco de se desenvolver o CM (24).

A partir do entendimento dos agentes carcinogênicos, parece claro então que hábitos que potencializem o estresse oxidativo, a inflamação sistêmica e a produção de estrogênio sejam considerados fatores de risco para o desenvolvimento do CM. O sobrepeso e a obesidade, por exemplo, podem aumentar em até 36% o risco de desenvolvimento de CM e em mais de 40% a mortalidade após o diagnóstico de CM (10, 11, 13, 14).

Após a menopausa, o tecido adiposo se torna responsável por grande parte da produção de estrogênio. Além disso, é responsável por aumentar a conversão de hormônios andrógenos em estrógenos pela atividade da enzima aromatase, aumentando o risco de CM em uma proporção direta com a quantidade de gordura corporal (90, 91). Além disso, o tecido adiposo produz citocinas pró-inflamatórias denominadas adipocinas, aumentando a inflamação sistêmica e promovendo um desequilíbrio metabólico que reduz a produção energética e a oferta de oxigênio. Conseqüentemente, o quadro inflamatório favorece a produção de EROs e o estresse oxidativo, promovendo danos estruturais e funcionais nas células (92-94).

Além da própria obesidade, alguns hábitos podem contribuir direta e indiretamente para a incidência de CM, como a inatividade física e a ingestão excessiva de álcool, aumentando a carcinogênese e o acúmulo de gordura. A atividade física é um potente agente anti-inflamatório e antioxidante, além de regular a liberação hormonal, a atividade metabólica e o acúmulo de gordura (95-97), reduzindo o risco de CM (98, 99). Por sua vez, mulheres menos ativas possuem um maior risco de desenvolvimento de CM quando comparadas a mulheres mais ativas (16, 17). Da mesma forma, mulheres que consomem bebidas alcoólicas possuem maior risco de CM do que mulheres que não consomem álcool. De acordo com um consistente estudo epidemiológico (12), a cada 10 gramas de álcool consumidos por

dia, o risco de se desenvolver o CM aumenta em 7,1%, em função de modificações no ambiente molecular, metabólico e fisiológico que induzem a carcinogênese (15).

Os processos de iniciação e promoção da neoplasia maligna ocorrem em função de modificações persistentes no ambiente molecular que danificam as estruturas do DNA de células diferenciadas e/ou não-diferenciadas (5, 18, 21, 83, 84). Após a instauração e o desenvolvimento do tumor, uma série de alterações fisiológicas são induzidas pelo próprio tumor e pelo tratamento, seja ele quimioterápico ou radioterápico. Essas alterações causam diversos efeitos colaterais debilitantes, que se iniciam durante o tratamento e podem se prolongar por mais de 10 anos, reduzindo a qualidade de vida de sobreviventes de CM (29, 76, 100-104).

2.2. EFEITOS COLATERAIS TARDIOS E PERSISTENTES

Apesar do aumento acelerado das taxas de incidência de câncer nos últimos cinco anos, a taxa de sobrevivência aumentou de 30% para aproximadamente 80% nos países desenvolvidos (8, 27). Esta taxa é um indicador chave para avaliar a eficiência geral de um sistema de saúde ao lidar com o câncer (105). A redução da mortalidade pode ser justificada pelo desenvolvimento de métodos de detecção mais eficazes, permitindo o diagnóstico precoce, e pelo aprimoramento no tratamento de diversos tipos de câncer (106). Nesse sentido, a prevenção de uma série de fatores de risco (107) associada a detecção precoce e a um tratamento eficaz têm aumentando exponencialmente a população de sobreviventes.

De acordo com a Organização Mundial na Saúde em sua publicação World Cancer Report 2014 (8):

A crescente população de sobreviventes requer acompanhamentos e cuidados especializados. As inovações nas pesquisas clínicas são necessárias para garantir o aperfeiçoamento do prognóstico e a redução da ocorrência e da severidade dos efeitos colaterais tardios induzidos pelo tratamento (p. 69).

Um dos efeitos colaterais mais prevalentes, a FRC é reportada em até 90% dos sobreviventes, dependendo do tipo de câncer e do tratamento (108, 109). 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 (110). Esta condição clínica multifatorial pode se manifestar na sobrevivente de CM por diversos anos após o término do tratamento, exigindo uma atenção especial visando a manutenção dos aspectos físico, cognitivo e emocional (111, 112).

Apesar do caráter multifatorial da FRC, diversos mecanismos específicos são relacionados com a sua ocorrência e severidade. O desequilíbrio do sistema imune induzido pelo câncer e pelo tratamento promove uma secreção acentuada de citocinas pró-inflamatórias (76). As concentrações de IL-1 β , IL-6, TNF- α e PCR possuem uma estreita relação com a ocorrência e com a severidade da FRC, por agir no sistema nervoso central e periférico, na eritropoiese e na ação de fatores de crescimento (76, 113-116). Além disso, de acordo com Cleeland et al., (117), a concentração periférica de citocinas pró-inflamatórias se relaciona com a fadiga por ativar as vias aferentes primárias, promovendo sensação de desconforto e redirecionando o fluxo sanguíneo.

A inflamação crônica e persistente em sobreviventes de câncer afeta sistemas de regulação neuroendócrina, incluindo o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (114). Desta forma, as alterações na secreção do hormônio adrenocorticotrófico e cortisol promovem um prejuízo das funções metabólicas e induzem a FRC (103, 118). Adicionalmente, a ineficiência metabólica causada pelo câncer promove o aumento da requisição energética, a diminuição da oferta de substratos, a disfunção mitocondrial e a produção exagerada de íons de hidrogênio (104, 119).

De acordo com Saligan et al., (76), a fisiopatologia da FRC pode ser definida então como uma cascata de eventos complexa que compreende a produção de citocinas pró-inflamatórias, a disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, a desregulação endócrina e metabólica, a alteração do ritmo circadiano e as consequentes anormalidades na função neuromuscular. Por sua vez, os mecanismos fisiológicos que induzem a FRC estão relacionados com outros efeitos colaterais, como a perda de tecido muscular e a redução de força muscular (29, 102).

A perda de tecido muscular em função do câncer e do seu tratamento, acompanhada ou não pela redução de gordura corporal, ocorre em função de um desequilíbrio negativo no balanço energético e na síntese proteica e de anormalidades metabólicas, causando um prejuízo funcional progressivo (28). Nesse sentido, o desequilíbrio no balanço energético está relacionado à redução da ingestão ou da

biodisponibilidade de nutrientes, resultantes da anorexia, da absorção inadequada de nutrientes e/ou de uma obstrução mecânica do trato alimentar (120, 121). Por sua vez, as anormalidades metabólicas estão relacionadas à produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, à estimulação de fatores catabólicos e inibição de fatores anabólicos, e à desregulação do sistema neuroendócrino (120, 122).

Assim como a FRC, a perda de tecido muscular esquelético relacionada ao câncer é causada por uma complexa cascata de eventos sequenciais, que induzem a perda de tecido muscular esquelético. Esta cascata compreende o aumento de citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-1 e TNF- α , a redução da produção de leptina e de hormônios anabólicos como o hormônio do crescimento, a testosterona e o IGF-1, além da resistência à insulina e do aumento na secreção de grelina, induzindo a proteólise e inibindo a síntese proteica (31). Tais fatores são associados a secreção tumoral do fator de indução à proteólise, inibindo a translação proteica inicial e potencializando a degradação tecidual (29, 30, 123).

Adicionalmente, o funcionamento adequado das mitocôndrias parece ser determinante no gerenciamento de todos os fatores relacionados com a perda de tecido muscular. De acordo com Carson, Hardee (32), a função mitocondrial não está envolvida apenas na produção de adenosina trifosfato, mas também no processo intracelular de regulação da apoptose, da autofagia, da síntese e degradação proteica. Consequentemente, a disfunção mitocondrial parece desempenhar um papel central e fundamental na redução do tecido muscular esquelético, posto que em um ambiente caquético há a inibição da biogênese mitocondrial, a estimulação da apoptose e o aumento da produção de EROs, promovendo um estresse oxidativo substancial (32-34).

Desta forma, o aumento excessivo na produção de EROs favorece as modificações na expressão gênica que potencializam a apoptose e o catabolismo, promovendo a morte mitocondrial e a atrofia muscular (32, 124). A função deletéria das EROs no metabolismo celular, associada à capacidade de danificar macromoléculas biológicas como cadeias lipídicas ou proteicas (86-88), confere ao estresse oxidativo um papel relevante nos efeitos colaterais tardios e persistentes. Em diversas doenças, a produção exagerada de EROs pode aumentar a susceptibilidade a proteólise, danificar a membrana plasmática e o retículo sarcoplasmático, alterando a concentração de cálcio, além de danificar os lisossomos e causar um extravasamento de enzimas catabólicas nas células musculares (125).

Nesse sentido, diversas estratégias de intervenção têm sido propostas com o objetivo de reduzir os efeitos colaterais tardios e persistentes, melhorando a qualidade de vida dos sobreviventes de câncer (126, 127). Dentre as diversas modalidades de intervenção direcionadas aos sobreviventes de câncer de mama, destacam-se intervenções nutricionais, como a suplementação de antioxidantes (60), e o engajamento em programas de exercícios físicos, como o TF (35).

2.3. CÂNCER DE MAMA E SUPLEMENTAÇÃO DE ANTIOXIDANTES

O peso corporal, a prática de atividade física e os hábitos alimentares são os fatores modificáveis mais determinantes na prevenção do câncer. Consumir alimentos saudáveis, praticar atividade física e manter uma baixa quantidade de gordura corporal reduzem substancialmente o risco de se desenvolver uma neoplasia maligna (128). Mesmo após o diagnóstico, uma dieta saudável e equilibrada contribui positivamente para o prognóstico e pode prevenir efeitos colaterais adversos causados durante o tratamento (57). De acordo com a American Cancer Society, o câncer causa profundas alterações fisiológicas que afetam a metabolização dos nutrientes, o que requer maior atenção aos hábitos nutricionais para prevenir a formação de um tumor secundário (129).

Algumas estratégias têm sido propostas visando detectar déficits nutricionais, reestabelecer a ingestão adequada de macro e micronutrientes, e melhorar a qualidade de vida do sobrevivente de câncer (53). A inclusão de alimentos ricos em fitoquímicos, vitaminas e compostos biológicos que atuam como agentes antioxidantes não enzimáticos podem ser benéficos, por regular processos moleculares como o metabolismo carcinogênico, a inflamação sistêmica, a secreção hormonal, o ciclo de crescimento e diferenciação celular, e a reparação do DNA (54).

Os antioxidantes não enzimáticos são substâncias predominantemente ingeridas através da alimentação que atuam na neutralização de espécies reativas, atenuando o estresse oxidativo e protegendo as estruturas celulares (55, 56). Dentre os antioxidantes não enzimáticos usualmente suplementados para reduzir o estresse oxidativo, destacam-se o β -caroteno, o ácido ascórbico (vitamina C), o α -tocoferol (vitamina E), minerais como selênio, zinco e cobre, os flavonoides, e o licopeno (55).

As recomendações acerca da suplementação de antioxidantes no contexto do câncer ainda são controversas. Rock, Doyle (129) e Kushi, Doyle (128) afirmam que

a suplementação de vitaminas deve ser evitada durante a quimioterapia e a radioterapia por apresentar interação com os medicamentos, fortalecendo o tumor e reduzindo a resposta ao tratamento. Afirmam ainda que a suplementação de antioxidantes não demonstrou reduzir o risco de câncer ou a sua recorrência. Logo, sobreviventes de câncer devem optar por consumir frutas e vegetais ricos em antioxidantes, evitando a suplementação em doses elevadas (128, 129).

Por outro lado, Limon-Miro et al., (57), Arends et al., (61) e Robien et al., (130) recomendam a suplementação de antioxidantes por sobreviventes de câncer quando a ingestão através da alimentação for insuficiente ou quando estes sobreviventes apresentarem déficits específicos na capacidade antioxidante. Limon-Miro et al., (57) acrescenta ainda que a suplementação de vitaminas A, C e E por sobreviventes de CM pode atenuar o efeito carcinógeno da inflamação sistêmica, proteger contra a peroxidação lipídica e reduzir o risco de mortalidade.

Apesar da controvérsia nas recomendações acerca da suplementação de antioxidantes, uma grande variedade de suplementos que contêm antioxidantes é ingerida por sobreviventes de câncer. Miller et al., (131) verificaram que de uma amostra de 753 sobreviventes de cânceres de mama, próstata e cólon, 60% ingeria produtos multivitamínicos e/ou multiminerais, 37% ingeria vitamina E e/ou cálcio, e 30% ingeria antioxidantes.

A American Institute for Cancer Research afirma que, em função dos resultados inconsistentes, a suplementação de antioxidantes acima dos valores diários recomendados não pode ser considerada efetiva ou segura, favorecendo inclusive as células tumorais (63). Por outro lado, Fleischauer, Simonsen (58) concluíram após investigar 385 mulheres diagnosticadas com CM pós-menopausa, que a suplementação de vitaminas C e E reduziu o risco de recorrência e a mortalidade causada pelo câncer de mama em mais de três anos. Fuchs-Tarlovsky (59) afirmam que a suplementação de antioxidantes pode reduzir a toxicidade e as reações adversas das medicações, aumentando a responsividade ao tratamento e a taxa de sobrevida. De acordo com Thyagarajan-Sahu and Sahu (60), a ação da suplementação de antioxidantes na regulação do sistema imune não pode ser negligenciada e tal estratégia deve ser considerada como um tratamento adjuvante.

A inconsistência dos resultados acerca da suplementação de antioxidantes parece ter sido esclarecida por Assi and Rebillard (62), em uma consistente e abrangente revisão de literatura. Segundo os autores, a administração de altas doses

de antioxidantes pode ser prejudicial para pacientes com câncer gastrointestinal, de cabeça e pescoço, e de pulmão, posto que estes cânceres tendem a preservar um estado antioxidante adequado. Por outro lado, pacientes que exibem um estado antioxidante insuficiente ou alta concentração de espécies reativas, como sobreviventes de câncer de mama, estão expostos a efeitos colaterais persistentes mais severos e podem se beneficiar da suplementação de antioxidantes. Ainda segundo Assi and Rebillard (62), a prática de exercícios físicos pode afetar os parâmetros antioxidantes e a inflamação sistêmica, aumentando o desempenho muscular e interagindo de forma ainda não estudada com a suplementação de antioxidantes.

2.4. CÂNCER DE MAMA E TF

Os efeitos positivos da prática de exercícios físicos por sobreviventes de câncer foram amplamente expostos e discutidos nos últimos tempos (132). A partir dos anos 2000, o TF passou a ser estudado como intervenção destinada à sobreviventes de CM, associado ou não ao treinamento aeróbico (35). A inclusão do TF em um programa de exercícios físicos para pacientes com câncer mostrou um aumento na efetividade das intervenções em aspectos psicológicos e funcionais, um aumento da força muscular e uma redução na fadiga, quando comparado ao treinamento aeróbico exclusivo (36, 38).

Entretanto, apesar do TF ser amplamente conhecido pelos seus efeitos positivos em diversos aspectos físicos, fisiológicos e funcionais (133), a aplicação da modalidade em mulheres tratadas do CM requeria uma investigação acerca da segurança, principalmente em função do risco de desenvolvimento de linfedemas (134). Os linfedemas relacionados ao câncer de mama se caracterizam pelo acúmulo crônico de fluídos nos tecidos intersticiais dos membros superiores, e ocorrem em função da danificação das vias linfáticas de drenagem pelas cirurgias ou pela radioterapia (135).

Para sanar tais dúvidas, Nelson (136) e Cheema et al., (137) publicaram consistentes revisões sistemáticas que demonstraram não haver riscos de formação de linfedemas em sobreviventes de CM que praticam TF progressivo. O aumento progressivo e gradual do volume e da intensidade de treino, executados em dias não consecutivos, com uma carga suficiente para promover adaptações musculares, não

é apenas seguro, como pode reduzir o risco de desenvolvimento de linfedemas por causas diversas (136, 137).

Diversos estudos buscaram investigar os efeitos do TF no tecido muscular esquelético, na força muscular e na fadiga de sobreviventes de câncer de mama (39-46, 97, 138, 139). Hagstrom et al., (39) demonstraram que 16 semanas de um programa de TF composto por três séries de oito a dez repetições máximas em seis exercícios diferentes foi capaz de reduzir substancialmente a FRC e aumentar a qualidade de vida de sobreviventes de CM que haviam concluído o tratamento. Por sua vez, Schmidt et al., (44) demonstraram que 12 semanas de um programa de TF composto por três séries de 8-12 repetições a 60-80% de uma repetição máxima em oito exercícios diferentes foi capaz de atenuar os efeitos do tratamento, reduzindo a fadiga e preservando uma boa qualidade de vida em pacientes com CM durante a quimioterapia.

Nesse sentido, uma recente revisão sistemática demonstrou que os estudos que aplicaram o TF exclusivo em sobreviventes de CM obtiveram como resultado um aumento substancial na força muscular (37), o que contribui substancialmente para a redução da percepção de fadiga e para o aumento da qualidade de vida (39).

Os efeitos do treino de força em sobreviventes de CM, tanto no aspecto físico quanto na percepção de fadiga e qualidade de vida dos sobreviventes, são induzidos principalmente por adaptações fisiológicas que ocorrem durante o treinamento (46). O exercício físico parece regular a função imune em sobreviventes de câncer, exercendo um papel anti-inflamatório (48). Apesar dos efeitos crônicos do exercício físico na função imune ainda serem questionáveis (140, 141), o TF progressivo e supervisionado aplicado em sobreviventes de CM atenua a inflamação nos tecidos, reduzindo a concentração das citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-6 (51).

Nesse sentido, Hagstrom et al., (49) demonstraram que uma intervenção de 16 semanas composta por 3 séries de 8 a 10 repetições máximas reduziu a expressão da citocinas TNF- α nas células Natural Killers, melhorando o perfil inflamatório e promovendo o aumento substancial da força muscular de membros inferiores. Por outro lado, apesar da relação entre a regulação da função imune e as adaptações físicas, van Vulpen et al., (142) afirmam que tanto o aumento da força muscular quanto a redução da fadiga podem estar relacionadas a outras adaptações fisiológicas, e não apenas à redução da inflamação.

A prática continuada de exercícios físicos por indivíduos saudáveis tende a aumentar os agentes antioxidantes e atenuar os agentes oxidantes, reduzindo o estresse oxidativo e favorecendo o equilíbrio do estado redox (97). Este fenômeno pode ser explicado pelo aumento na atividade da enzima superóxido dismutase e pela redução na concentração da espécie reativa dialdeído malônico induzidos pelo exercício físico (143). Semelhantemente, em sobreviventes de CM, o treinamento físico promove um aumento significativo na atividade da adiponectina, da glutathione peroxidase e do óxido nítrico, inibe os danos no DNA e contribui para o reparo das funções nucleotídicas (47, 50, 52).

Ao considerarmos o estresse oxidativo, a inflamação sistêmica e a desregulação hormonal induzida pelo câncer como agentes causadores dos efeitos colaterais (32, 76, 103, 104, 117), estratégias que busquem atenuar tais modificações podem contribuir para a qualidade de vida e a funcionalidade dos sobreviventes de CM. Logo, a prática do TF pode ser indicada no tratamento do sobrevivente de CM posto que o exercício físico age como um potente agente anti-inflamatório (49, 51) e antioxidante (144, 145).

Paradoxalmente, diversas adaptações neuromusculares em indivíduos saudáveis são induzidas pelo aumento momentâneo e transitório na produção de EROs induzida por uma sessão de treino. Durante o exercício, EROs são produzidas de fontes mitocondriais e não mitocondriais da musculatura esquelética, aumentando a ativação de receptores de hormônios anabólicos, a proliferação de células satélites, a sinalização de síntese proteica, e a ativação de receptores transcricionais (146, 147). Segundo Schoenfeld (148), além de mediar a proliferação de células satélites, as EROs produzidas durante um treino ativam a sinalização de AMPK, aumentando a resposta hipertrófica. Nesse sentido, as interações entre o treinamento físico e a suplementação de antioxidantes precisam ser estudadas, posto que estas podem variar de acordo com a população estudada.

2.5. SUPLEMENTAÇÃO DE ANTIOXIDANTES E TF

Como mostrado anteriormente, o TF promove uma série de adaptações positivas, tais como o aumento da força muscular e do tecido muscular esquelético (133). Estas adaptações são extremamente relevantes em sobreviventes de câncer em função das alterações fisiológicas e morfológicas induzidas pela doença (31, 32,

102, 120, 121). Em indivíduos saudáveis, um dos potenciais mecanismos que estimulam os ganhos de massa muscular é a produção de espécies reativas induzida pelo TF. Durante e após o exercício resistido, os macrófagos mobilizados pelo trabalho muscular produzem EROs que atuam na sinalização de vias hipertróficas e no aumento da secreção de IGF-1 (74). Dessa forma, as EROs exercem um importante papel nas adaptações fisiológicas e morfológicas, otimizando o desenvolvimento muscular (73). De acordo com Powers, Duarte (149) e Powers et al., (150), a produção de EROs induzida pelo exercício estimula a sinalização de vias hipertróficas e a expressão de PGC-1 α , promovendo biogênese mitocondrial.

Nesse sentido, a suplementação de vitaminas antioxidantes parece atenuar os efeitos do treinamento. Makanae et al., (151) demonstrou que a suplementação de ácido ascórbico (vitamina C) reduziu a sinalização de vias hipertróficas e atenuou os ganhos de tecido muscular esquelético de roedores. Em indivíduos saudáveis e idosos, poucos estudos investigaram os efeitos da suplementação de antioxidantes nas adaptações neuromusculares induzidas pelo TF (64-71). Bobeuf et al., (65), Bjornsen et al., (64), Theodorou et al., (68) e Yfanti et al., (69) encontraram um aumento na força muscular semelhante entre o grupo que realizou o TF combinado com a suplementação de antioxidantes e o grupo que realizou somente o TF. Enquanto Paulsen et al., (67) encontrou um aumento superior na força muscular no grupo que realizou apenas o TF, em comparação com o grupo combinado. Em relação à hipertrofia, Dutra et al., (70) e Dutra et al., (71) e Bjornsen et al., (64) encontraram um aumento superior na massa muscular dos indivíduos que realizaram apenas o TF, em comparação com o grupo que também ingeriu antioxidantes. Em uma recente revisão sistemática, Dutra et al., (72) afirmaram que, em indivíduos saudáveis, a associação da suplementação de vitaminas C e E com o TF não promove nenhum efeito adicional nos ganhos de força muscular, e pode, inclusive, ser prejudicial nos ganhos de massa muscular.

Em uma população oncológica, Gueritat et al., (75) investigaram os efeitos do exercício físico combinado com a suplementação de antioxidantes em ratos com tumores. Quarenta ratos Copenhagen com tumores de próstata foram submetidos a uma das três intervenções: treinamento, suplementação de antioxidante, e treinamento combinado com a suplementação de antioxidante. Seus resultados demonstraram que o grupo que apenas treinou aumentou os agentes antioxidantes enzimáticos, enquanto o grupo que apenas suplementou antioxidantes aumentou os

agentes antioxidantes não enzimáticos. Inesperadamente, o grupo que treinou e suplementou antioxidantes não apresentou aumento nos agentes antioxidantes enzimáticos ou não enzimáticos.

Entretanto, apesar do referido estudo sugerir que a combinação entre o treinamento físico e a suplementação de antioxidantes não promova adaptações positivas, o estudo foi realizado em ratos, utilizou um protocolo de treinamento aeróbico, e não avaliou os indicadores neuromusculares. Não foram encontrados estudos que investigaram a associação entre o TF e a suplementação de antioxidantes em sobreviventes de câncer. Considerando que os efeitos da suplementação de antioxidantes podem variar de acordo com o estado redox inicial (62), sobreviventes de câncer podem apresentar uma resposta diferente à suplementação de antioxidantes quando comparados com indivíduos saudáveis, posto que apresentam um elevado estresse oxidativo induzido pelo câncer e pelo tratamento (32, 76). Admite-se como hipótese que a suplementação dos antioxidantes ácido ascórbico (vitamina C) e α -tocoferol (vitamina E) aumentará a concentração dos agentes antioxidantes não enzimáticos, adicionando um efeito sinérgico ao TF e potencializando as adaptações neuromusculares nas sobreviventes de CM.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

O presente estudo se caracterizou como um ensaio clínico aleatorizado, duplo-cego, controlado por grupo placebo, cadastrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (RBR-843pth), com duração de 14 semanas. Uma visão geral dos procedimentos experimentais está exposta na Figura 1. Para analisarmos o efeito da suplementação nas adaptações neuromusculares induzidas pelo treinamento de força, as sobreviventes de câncer foram aleatoriamente divididas em dois grupos: 1) vitaminas (VIT) e 2) placebo (PLA). Na primeira semana, as voluntárias foram submetidas a avaliação antropométrica e a entrevista a fim de registrar seu histórico médico e as características da doença. Além disso, todas as voluntárias foram submetidas a coleta de uma amostra sanguínea, para análise das concentrações sanguíneas das vitaminas C e E, e do hormônio fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1 (IGF-1). Ainda na primeira semana, as voluntárias preencheram um registro alimentar de 3 dias. Na segunda semana, as voluntárias do grupo VIT iniciaram a suplementação de antioxidantes e as voluntárias do grupo PLA iniciaram a suplementação de povidexrose. Ainda na segunda semana, ambos os grupos foram submetidos a duas sessões de familiarização com o protocolo de treinamento de força e com as avaliações isocinéticas. Na terceira semana, ambos os grupos foram submetidos as avaliações pré-intervenção de percepção de fadiga, espessura muscular, força muscular isocinética, capacidade de trabalho e fadiga muscular. Da quarta a 13ª semanas, as voluntárias foram submetidas a um protocolo de TF. Durante o protocolo de TF, na sétima semana do estudo, as voluntárias preencheram um registro alimentar de 3 dias a fim de verificar o consumo alimentar. Na 14ª semana do estudo, as voluntárias foram submetidas a uma coleta de amostra sanguínea, às avaliações pós-intervenção e preencheram um registro alimentar de 3 dias.

Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semanas 4-13	Semana 14
<ul style="list-style-type: none"> • Coleta sanguínea: <ul style="list-style-type: none"> • Vitaminas C e E; • IGF-1. • Registro alimentar de 3 dias. • Aleatorização das voluntárias: <ul style="list-style-type: none"> • Grupo VIT; • Grupo PLA 	<ul style="list-style-type: none"> • Familiarização com os protocolos de teste e treino. • Início das 12 semanas de suplementação de antioxidantes (VIT) e placebo (PLA). 	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliações pré-intervenção: <ul style="list-style-type: none"> • Percepção de fadiga (IMF-20) • Espessura muscular; • Força muscular isocinética; • Capacidade de trabalho; • Fadiga muscular. 	<ul style="list-style-type: none"> • Protocolo de TF: <ul style="list-style-type: none"> • Semanas 4-8: 10-12 reps; • Semanas 9-13: 8-10 reps. • Registro alimentar de 3 dias (semana 7). 	<ul style="list-style-type: none"> • Coleta sanguínea. • Avaliações pós-intervenção. • Registro alimentar de 3 dias.

Figura 1 Desenho experimental do estudo.

3.2. AMOSTRA

A amostra do presente estudo foi composta por 25 voluntárias sobreviventes de câncer de mama, encaminhadas ao tratamento quimioterápico, radioterápico e/ou cirúrgico na rede hospitalar pública e/ou privada. Para participarem do estudo, todas as voluntárias deveriam ser do sexo feminino, ter sido diagnosticadas com câncer de mama nos estágios I a IIIC (1, 4); ter concluído os tratamentos radioterápicos e/ou quimioterápicos há pelo menos seis meses; e não estar envolvidas em programas de exercícios há pelo menos seis meses. Foram excluídas as sobreviventes que apresentaram diagnóstico de linfedema relacionado ao câncer, limitações cardiovasculares e/ou metabólicas e/ou osteomioarticulares descontroladas que pudessem comprometer a execução do protocolo de treinamento de força, ou possuíam neoplasias secundárias e/ou metástase. 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 preencheram uma anamnese completa (Apêndice A) 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 (Anexo A). Foram incluídas na análise final

apenas as voluntárias que aderiram a pelo menos 80% dos treinos e 85% da suplementação de antioxidantes (70).

O fluxograma de alocação das voluntárias ao longo de todo o estudo está descrito na Figura 2. Trinta e oito sobreviventes de câncer de mama se voluntariaram neste estudo. Destas, 33 atenderam a todos os critérios de inclusão e foram alocadas em um dos dois grupos: 1) VIT (n = 17) ou 2) PLA (n = 16). Ao longo do estudo, oito participantes foram excluídas por não comparecerem após as sessões de familiarização (n = 1) ou não concluírem o protocolo de TF (n = 7). Das voluntárias que não concluíram o protocolo de TF, duas desistiram de participar e cinco apresentaram questões de saúde que impediram a continuidade dos procedimentos, tais como hiperglicemia (n = 1), cirurgia de reconstrução da mama (n = 2), lesão no joelho (n = 1) e infecção por H1N1 (n = 1). Por fim, 25 voluntárias concluíram todos os procedimentos experimentais e foram incluídas nas análises.

Todas as voluntárias foram informadas sobre os objetivos do estudo, os procedimentos, os possíveis riscos, bem como dos benefícios do estudo, e somente foram incluídas nos procedimentos experimentais após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Todos os procedimentos executados nesse estudo atendem aos requisitos fundamentais da resolução do Conselho Nacional de Saúde 196/96 que regulamenta as pesquisas envolvendo seres humanos e foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário de Brasília (registro número 86773918.0.0000.0023) (Anexo B).

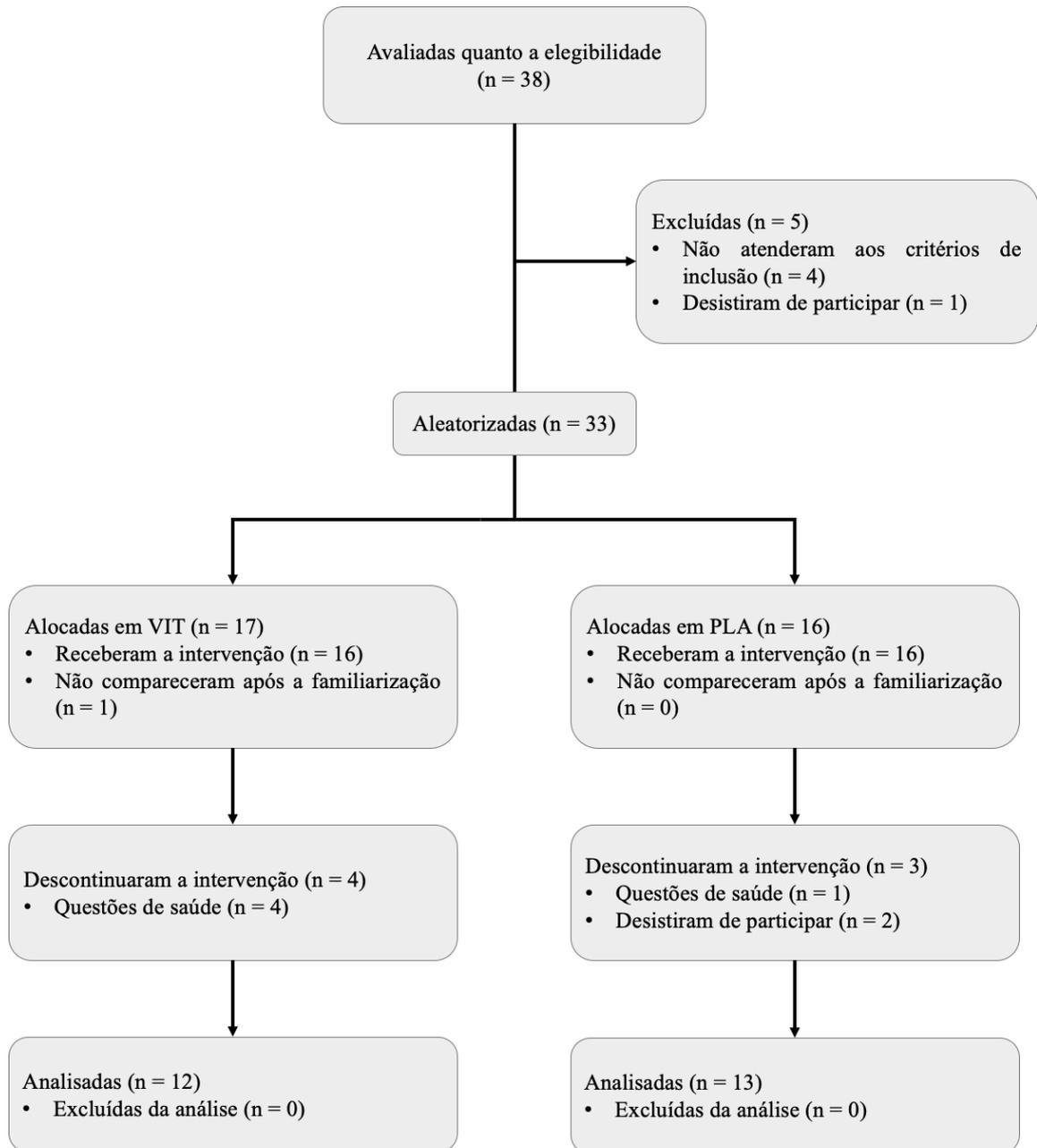


Figura 2 Fluxograma de alocação das participantes ao longo do estudo.

3.3. ANAMNESE E AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

A anamnese para determinação das características clínicas das voluntárias foi realizada a partir de um questionário (Apêndice A). A estatura das voluntárias foi mensurada com um estadiômetro com resolução de 0,1 cm, da marca Sanny, modelo Professional Sanny (campo de medição de 40 cm a 210 cm). A massa corporal foi

mensurada por uma balança digital com capacidade de 200 kg e resolução de 50 g, da marca Ramuza, modelo ISR 10.000. A partir da determinação de estatura e massa corporal, foi calculado o índice de massa corporal (IMC), através da razão entre a massa e o quadrado da estatura.

3.4. REGISTRO ALIMENTAR DE 3 DIAS

O registro alimentar de três dias foi utilizado com o objetivo de investigar possíveis diferenças na ingestão alimentar que pudessem influenciar as adaptações neuromusculares, tanto entre grupos quanto ao longo dos procedimentos experimentais. Este instrumento utiliza o registro auto relatado de todos os alimentos ingeridos, suas porções e horários de consumo em três dias da semana, sendo dois dias de segunda a sexta, e um dia entre sábado e domingo. O registro alimentar de três dias foi realizado em três momentos no estudo: antes do início do protocolo de TF (Pré), na quarta semana do protocolo de TF (Intra) e na última semana do protocolo de TF (Pós). Um nutricionista devidamente registrado no Conselho Regional de Nutrição do Distrito Federal instruiu as voluntárias na forma correta de registrar o horário da refeição, além dos alimentos consumidos e suas porções.

Foram extraídas informações sobre o consumo energético total, a quantidade de carboidratos, proteínas, gorduras e vitaminas C e E. Os cálculos de consumo foram feitos de acordo com a base de dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística e da Tabela Brasileira de Composição de Alimentos. As voluntárias foram instruídas a evitar o consumo de suplementos alimentares que pudessem influenciar o ganho de massa muscular, suplementos ergogênicos e alimentos ricos em vitaminas C e E. Posto que as maiores fontes de vitaminas C e E são frutas e vegetais, todas as voluntárias receberam uma lista de substituição de alimentos, a fim de evitar qualquer prejuízo nutricional e ajudar a manter uma boa condição de saúde, mesmo com a ingestão restrita de frutas e vegetais.

3.5. PROTOCOLO DE TREINAMENTO DE FORÇA

As voluntárias foram submetidas a um protocolo de TF, adaptado de Hagstrom, Marshall (49), composto por duas sessões semanais, com os 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 cinco semanas, cada exercício foi composto por três séries de 10 a 12 repetições máximas. Nas cinco 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 intensidade do exercício foi acompanhada a partir da escala de percepção subjetiva de esforço no exercício resistido (Omni-Res). As voluntárias realizaram todas as séries em uma intensidade superior a 8 (difícil). Durante o treinamento, as voluntárias foram instruídas a executar as fases concêntrica e excêntrica em aproximadamente dois segundos, sem pausa entre as fases. Além disso, foram instruídas a realizar todas as séries até a falha volitiva. Ao longo da série, a carga foi ajustada a fim de manter o número de repetições correspondente ao designado para cada bloco. O intervalo entre as sessões de treino foi de, no mínimo, 48 horas e, no máximo, 96 horas. Em todas as sessões de TF, as voluntárias foram divididas em duplas ou trios, e estes foram supervisionados por profissionais de educação física experientes. Em todos os dias de treino, a quantidade de repetições realizadas e a carga de cada série foi anotada, e o volume total de treino da semana foi calculado de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{Volume Total de Treino} = \text{séries} \times \text{repetições} \times \text{carga}$$

Antes do início das 10 semanas de TF, as voluntárias foram submetidas a uma semana de familiarização com o protocolo de TF. As duas sessões de familiarização foram compostas por duas séries de 10 a 12 repetições submáximas, nos mesmos exercícios, com intervalo de recuperação de 120 segundos entre as séries e entre os exercícios. Assim como no protocolo de treinamento, as voluntárias foram instruídas a executar as fases concêntrica e excêntrica em aproximadamente dois segundos, sem interrupção entre elas. Durante as sessões de familiarização, a intensidade foi monitorada pela escala de Omni-Res, com a intensidade ajustada entre 6 (um pouco difícil) e 8 (difícil).

3.6. PROTOCOLO DE SUPLEMENTAÇÃO

Conforme exposto na revisão de literatura, a eficiência da suplementação de antioxidantes em sobreviventes de câncer parece depender de uma quantidade ideal ingerida, com riscos à saúde quando esta ingestão ultrapassa valores seguros recomendados (62). A suplementação de vitamina C superior a 500 mg/dia, por exemplo, aumenta o risco de recorrência do câncer, enquanto a suplementação de até 500 mg/dia não apresenta qualquer risco à saúde do sobrevivente (58). Considerando os valores máximos seguros de ingestão das vitaminas C e E propostos por Padovani, Amaya-Farfán (152) e as recentes recomendações acerca da suplementação de antioxidantes em sobreviventes de câncer (61), o grupo VIT foi submetido a suplementação diária de 500mg de vitamina C e 400UI de vitamina E.

A dose diária foi composta por duas capsulas contendo, cada uma, 250mg de ácido ascórbico e 200UI de α -tocoferol. Por sua vez, a dose diária do grupo PLA foi composta por duas capsulas contendo, cada uma, 500 mg de polidextrose, um polissacarídeo sintetizado pela polimerização randômica da glicose, incolor, estável, sem sabor residual, que não é absorvido pelo intestino e é excretado pelas fezes (153). As capsulas de vitaminas e polidextrose apresentavam cor, tamanho e forma idênticos, garantindo a característica cega do estudo. A suplementação de antioxidantes ou placebo se iniciou na segunda semana e continuou até a 13ª semana do estudo, com duração total de 12 semanas. Ao final do protocolo de suplementação, as voluntárias devolveram os recipientes e as capsulas restantes foram contadas, a fim de verificar a adesão a suplementação. Para serem incluídas na análise final, as voluntárias deveriam ter atingido, no mínimo, 85% de adesão a suplementação (70). Além disso, as voluntárias foram orientadas a evitar o consumo de cafés, chás, bebidas alcoólicas, além de frutas e sucos ricos em antioxidantes.

A característica duplo-cega do estudo foi garantida através da atribuição de um código para as capsulas de vitamina e um código para as capsulas de placebo pelo laboratório farmacêutico. Estes códigos foram revelados ao final do estudo tanto para as voluntárias quanto para os pesquisadores, permitindo assim a análise dos resultados. Todas as cápsulas (vitaminas e placebo) foram fornecidas por uma farmácia de manipulação de Brasília-DF (Farmacotécnica®).

3.7. PARÂMETROS BIOQUÍMICOS

Amostras de sangue venosas foram obtidas duas vezes durante o estudo (na primeira e na 14^a semana do protocolo experimental). A coleta foi realizada por um técnico treinado, em veias da fossa antecubital do braço do lado no qual não foi feito o esvaziamento linfonodal. As amostras foram imediatamente enviadas para análise em um laboratório de Brasília (Sabin Medicina Diagnóstica®). Foram analisadas as concentrações de ácido ascórbico, de α -tocoferol e de IGF-1. As concentrações de ácido ascórbico e de α -tocoferol foram quantificadas a fim de mensurar o efeito da suplementação de vitaminas antioxidantes no sistema antioxidante não-enzimático (55). As amostras de sangue para análise do ácido ascórbico plasmático foram coletadas em tubos com heparina Vacutainer® e analisadas por meio da cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). As amostras de sangue para análise do α -tocoferol e do IGF-1 no sangue foram coletadas em tubos secos Vacutainer®. A concentração de α -tocoferol foi analisada por meio da HPLC, enquanto a concentração de IGF-1 foi analisada por meio da Quimioluminescência. As voluntárias foram orientadas a se abster da prática de exercícios físicos e da ingestão de bebidas alcoólicas 24 horas antes da coleta sanguínea. O jejum não foi obrigatório.

3.8. FADIGA AUTO-PERCEBIDA

A fadiga auto-percebida foi avaliada antes e depois da intervenção, pelo Inventário Multidimensional de Fadiga (IMF-20) (Anexo C), validado para a população brasileira (154). Este instrumento foi desenhado para avaliar diferentes níveis de fadiga entre indivíduos, entre grupos e/ou entre diferentes condições, podendo ser aplicado a diversas populações (155). Trata-se de um questionário com 20 itens que se relacionam a cinco dimensões da fadiga experimentada 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.

3.9. ESPESSURA MUSCULAR

A espessura muscular (EM) foi analisada antes e depois dos protocolos de TF e suplementação a partir de dados coletados com a ultrassonografia, por meio do

aparelho B-Mode (Philips-VMI, Ultra Vision Flip, modelo BF, Lagoa Santa, MG, Brasil). Um transdutor de 7,5 MHz foi posicionado sobre a pele perpendicularmente ao tecido avaliado, com um gel condutor hidrossolúvel, promovendo a redução dos efeitos de interferência da superfície dérmica. O fio do transdutor foi posicionado perpendicularmente a base e sustentado a 30 cm da mesma. Desta forma, nenhuma força de compressão adicional foi realizada no tecido, evitando alterações de forma.

A EM dos extensores do joelho (reto femoral e vasto intermédio) foi mensurada no membro dominante a 50% da distância entre o trocanter maior e o epicôndilo lateral do fêmur, na linha média da face anterior da coxa direita. Uma fita anecoica foi posicionada transversalmente a fim de garantir a precisão da medida em todos os momentos de avaliação. Todas as imagens coletadas com o ultrassom foram analisadas no software Image-J (versão 1.49, National Institute of Health, Washington, D.C., EUA). A partir das imagens coletadas, a espessura muscular dos extensores do joelho foi calculada em triplicata considerando a distância aferida entre a interface tecido adiposo subcutâneo – músculo e a interface fêmur – músculo. Para a análise estatística, a média das três distâncias mensuradas foi calculada e considerada como espessura muscular dos extensores do joelho. O mesmo pesquisador captou as imagens e as avaliou tanto na coleta pré-intervenção quanto na coleta pós-intervenção.

Antes das mensurações da espessura muscular, as voluntárias permaneceram em repouso durante 10 minutos, a fim de se evitar um eventual inchaço muscular em função de atividade prévia. A avaliação pós-intervenção foi realizada cinco dias após a última sessão de treino.

3.10. DESEMPENHO NEUROMUSCULAR ISOCINÉTICO

O desempenho muscular isocinético foi avaliado antes e depois do protocolo de TF através da mensuração de três variáveis: pico de torque isocinético (PT), capacidade de trabalho muscular (CT) e índice de fadiga (IF). Todas as variáveis de desempenho muscular foram avaliadas nos extensores do joelho da perna dominante em um dinamômetro isocinético Biodex System III (Biodex Medical, Inc., Shirley, NY, USA). Os participantes foram posicionados no banco do dinamômetro com cintos afivelados no tórax, pelve e coxa para minimizar movimentos corporais auxiliares, os quais poderiam afetar a realização das avaliações dos extensores do joelho da perna

dominante. O epicôndilo lateral do fêmur da perna dominante foi alinhado ao eixo de rotação do dinamômetro isocinético, permitindo a flexão e extensão do joelho de forma confortável e livre. Após o correto posicionamento, foram registradas a altura do banco, profundidade do banco, distância do dinamômetro, altura do dinamômetro, inclinação do encosto e comprimento do braço de força, para a padronização da posição do indivíduo. A correção da gravidade foi obtida pela mensuração do torque exercido pelo conjunto braço de força e perna do voluntário, em 30° de extensão (0° corresponde a extensão completa) e com a perna relaxada. Os dados do pico de torque foram automaticamente ajustados pela gravidade pelo software Biodex Advantage (Biodex Medical, Inc., Shirley, NY, USA). A calibração do dinamômetro Biodex foi realizada de acordo com as especificações do fabricante.

Após o posicionamento adequado, as voluntárias foram submetidas a uma série de aquecimento composta por 10 extensões isocinéticas de joelho em uma velocidade angular concêntrica de 120°/s. Após o aquecimento, as voluntárias realizaram duas séries de quatro extensões isocinéticas máximas do joelho em uma velocidade angular concêntrica de 60°/s para determinação do PT. O maior valor atingido nas duas séries foi determinado como PT para fins estatísticos. Para determinação da CT, as voluntárias realizaram uma série de 30 extensões isocinéticas máximas do joelho em uma velocidade angular concêntrica de 120°/s. O intervalo de recuperação entre cada série executada no dinamômetro isocinético foi de 120 segundos. A amplitude de movimento utilizada em todas as séries foi ajustada em 85° de extensão e flexão, se iniciando em 90° e finalizando em 5° (0° corresponde a extensão completa). O IF foi calculado pela redução percentual do torque produzido nas 30 repetições, de acordo com a seguinte equação, onde o pico de torque é o maior torque atingido durante a série, e o torque mínimo é a média do torque atingido nas últimas três repetições:

$$FI = \frac{(\text{pico de torque} - \text{torque mínimo})}{\text{pico de torque}} * 100$$

Entre 48 e 96 horas antes da avaliação isocinética para determinação do PT, da CT e do IF, todas as voluntárias foram submetidas a uma sessão de familiarização no dinamômetro isocinético, composta por uma série de 10 extensões isocinéticas do

joelho a 120°/s e uma série de quatro extensões isocinéticas do joelho a 60°/s, com dois minutos de intervalo entre as séries.

3.11. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados são apresentados no trabalho em média e desvio padrão. A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. A comparação das características físicas e clínicas entre os dois grupos foi analisada através do teste T independente. As variáveis consumo alimentar, volume de treino, vitamina C, vitamina E, percepção de fadiga, PT, CT, IF, espessura muscular e concentração de IGF-1 foram analisadas por uma análise de variância de modelo misto, com dois fatores (grupo x tempo). O ajuste de Bonferroni foi utilizado para determinação das diferenças pontuais. O tamanho do efeito das análises de variância (η_p^2) foi calculado e reportado. Além disso, o tamanho do efeito intra-grupo (ES - Cohen's d) foi calculado para todas as variáveis dependentes, a fim de estimar a magnitude das diferenças de acordo com os seguintes critérios: < 0,20 trivial; 0,20 – 0,50 pequeno; 0,50 – 0,80 médio; 0,80 – 1,20 grande; 1,20 – 2,00 muito grande. O ES foi calculado de acordo com a equação a seguir:

$$ES = \frac{\text{média pré} - \text{média pós}}{\text{desvio padrão médio}}$$

Todas as análises foram realizadas no software estatístico Statistical Package for Social Sciences (SPSS, IBM, Armonk, New York, EUA), versão 21.0. O nível de significância adotado em todos os testes foi de 5% ($p \leq 0,05$).

4. RESULTADOS

As características físicas e clínicas de ambos os grupos estão expostas na Tabela 1. Não houve diferença significativa ($p < 0,05$) entre os grupos na idade, massa corporal, estatura, índice de massa corporal, e número de sessões de quimioterapia e radioterapia. Houve diferença significativa entre os grupos na idade no diagnóstico ($p = 0,047$).

Tabela 1 Características clínicas e antropométricas de ambos os grupos, expressas em média \pm desvio padrão, e p-valor.

	VIT (n = 12)	PLA (n = 13)	p-valor
Idade (anos)	51,00 \pm 9,03	48,23 \pm 8,34	0,433
Massa corpora; (kg)	68,08 \pm 10,57	70,45 \pm 9,92	0,570
Estatuta (m)	1,61 \pm 0,07	1,58 \pm 0,05	0,182
IMC (kg/m ²)	26,27 \pm 4,19	28,20 \pm 3,48	0,221
Idade no diagnóstico (anos)	46,50 \pm 8,37	39,38 \pm 8,59	0,047
Estágio TNM			
IA (%)	1 (8,34%)	0	
IB (%)	1 (8,34%)	1 (7,69%)	
IIA (%)	3 (25,0%)	2 (15,38%)	
IIB (%)	4 (33,34%)	4 (30,77%)	
IIIA (%)	1 (8,34%)	3 (23,08%)	
IIIB (%)	2 (16,67%)	0	
IIIC (%)	0	3 (23,08%)	
Tratamentos			
Quimioterapia (%)	12 (100%)	12 (92,31%)	
Radioterapia (%)	11 (91,67%)	11 (84,62%)	
Mastectomia (%)	12 (100%)	12 (92,31%)	
Hormonioterapia (%)	8 (66,67%)	8 (61,54%)	
Sessões de QT (média \pm DP)	13,00 \pm 4,13	11,38 \pm 5,84	0,436
Sessões de RT (média \pm DP)	26,75 \pm 9,22	23,54 \pm 18,42	0,592

IMC: índice de massa corporal; QT: quimioterapia; RT: radioterapia.

Os registros alimentares de cada grupo nos três momentos de avaliação estão expostos na Tabela 02. Não houve diferença significativa entre os grupos ou entre os momentos em nenhuma variável estudada ($p > 0,05$).

Tabela 2 Ingestão alimentar de ambos os grupos antes, durante e na última semana do protocolo de TF.

	VIT (n = 12)			PLA (n = 13)		
	Pré	Intra	Pós	Pré	Intra	Pós
Calorias (Kcal)	1681±541	1607±598	1602 ± 445	1703±486	1713 ± 428	1729 ± 383
Carboidratos (g)	203 ± 71	201 ± 79	205 ± 44	209 ± 47	205 ± 37	224 ± 50
Proteínas (g)	77 ± 16	76 ± 17	67 ± 21	73 ± 20	77 ± 22	75 ± 17
Gorduras (g)	62 ± 30	56 ± 29	57 ± 27	64 ± 28	65 ± 25	59 ± 20
Vitamina C (mg)	106 ± 74	378 ± 645	203 ± 213	83 ± 71	129 ± 104	120 ± 81
Vitamina E (mg)	4,9 ± 2,7	4,7 ± 2,0	6,0 ± 4,5	4,2 ± 1,4	5,0 ± 2,5	5,0 ± 1,9

O volume total de treino semanal de cada grupo ao longo das 10 semanas de TF está exposto na Figura 3. A análise do volume total de treino semanal apresentou um efeito significativo para tempo ($F = 76,615$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,769$), mas não para grupo ($F = 0,836$; $p = 0,370$; $\eta_p^2 = 0,035$). Não houve interação significativa grupo X tempo ($F = 0,400$; $p = 0,934$; $\eta_p^2 = 0,017$). O volume total de treino semanal aumentou substancialmente ($p \leq 0,05$) ao longo das semanas, sem diferença significativa entre os grupos em nenhum momento ($p > 0,05$).

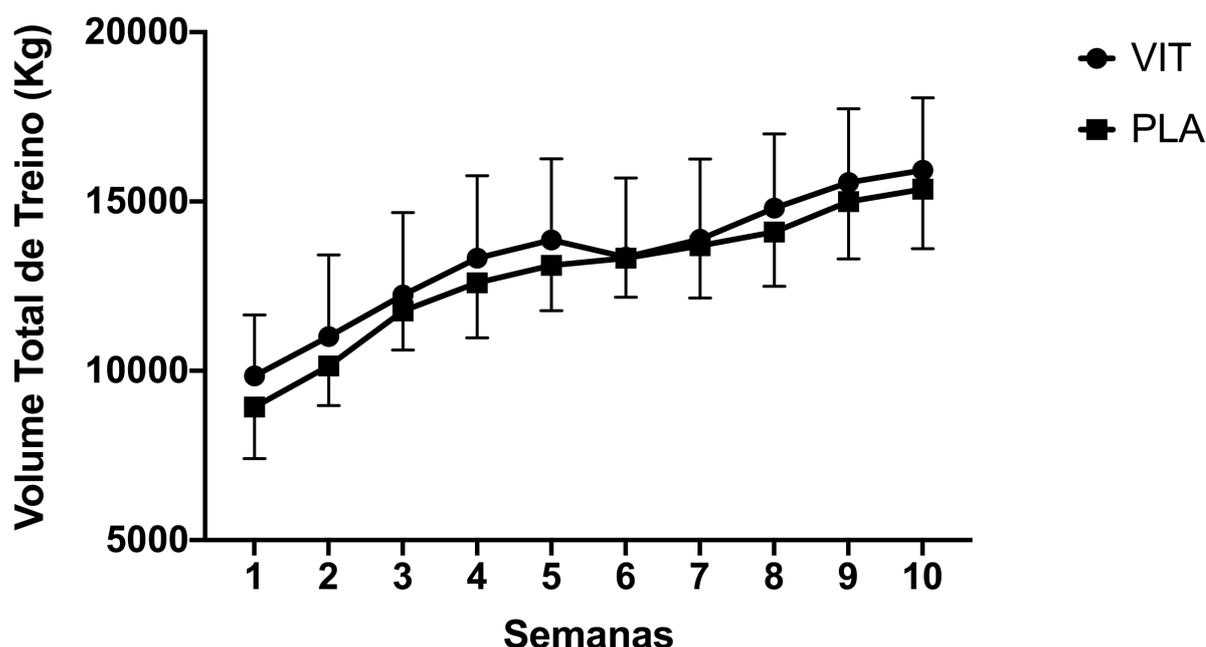


Figura 3 Volume total de treino por semana.

As concentrações de vitamina C e vitamina E em ambos os grupos, antes e depois do protocolo de suplementação estão expostas na Figura 4. A análise da concentração de vitamina C não apresentou um efeito significativo para tempo ($F = 0,124$; $p = 0,728$; $\eta_p^2 = 0,005$) ou para grupo ($F = 0,508$; $p = 0,483$; $\eta_p^2 = 0,022$). Também não houve interação significativa Grupo X Tempo ($F = 3,819$; $p = 0,063$; $\eta_p^2 = 0,142$). Não houve diferença entre os grupos em nenhum momento ($p > 0,05$). Não houve diferença entre os momentos pré e pós intervenção no grupo VIT ($0,87 \pm 0,44$ vs. $1,13 \pm 0,61$ mg/dL; $\Delta = +29,89\%$; $p = 0,123$), apesar do grande aumento percentual da média. Também não houve diferença entre pré e pós intervenção no grupo PLA ($0,99 \pm 0,35$ vs. $0,81 \pm 0,36$ mg/dL; $\Delta = -18,18\%$; $p = 0,260$).

A análise da concentração de vitamina E apresentou um efeito significativo para tempo ($F = 13,685$; $p = 0,001$; $\eta_p^2 = 0,373$) e para grupo ($F = 7,701$; $p = 0,011$; $\eta_p^2 = 0,251$). Houve também uma interação significativa Grupo X Tempo ($F = 9,445$; $p = 0,005$; $\eta_p^2 = 0,837$). Não houve diferença entre pré e pós intervenção no grupo PLA ($1,17 \pm 0,23$ vs. $1,22 \pm 0,33$ mg/dL; $\Delta = +4,27\%$; $p = 0,656$). Entretanto, a concentração de vitamina E aumentou significativamente no grupo VIT ($1,20 \pm 0,37$ vs. $1,78 \pm 0,42$ mg/dL; $\Delta = +48,33\%$; $p < 0,001$). No momento pós-intervenção, a concentração de vitamina E no grupo VIT foi significativamente maior do que no grupo PLA ($p = 0,001$).

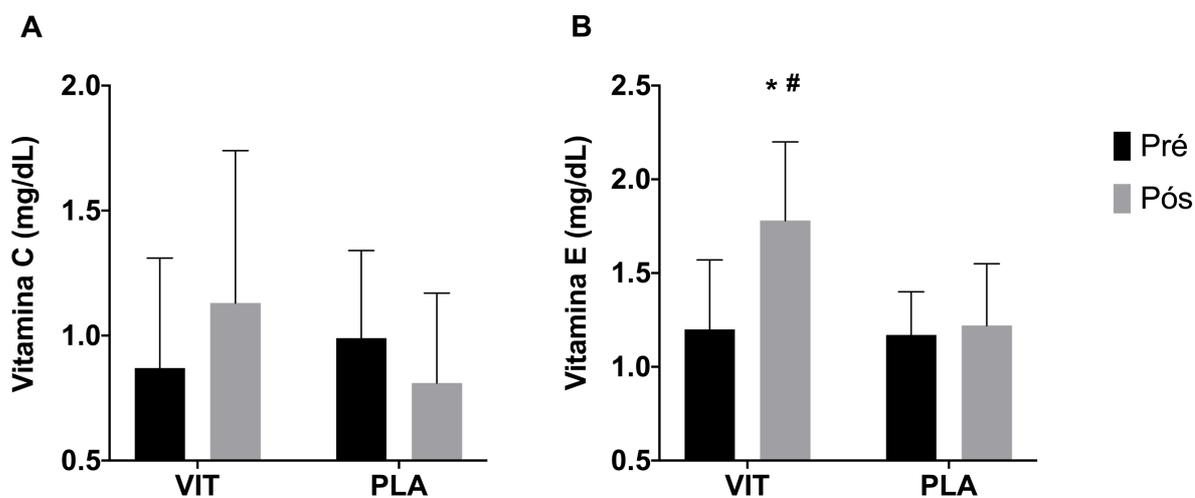


Figura 4 Concentração sanguínea de vitaminas C (A) e E (B), expressas em média e desvio padrão, antes (pré) e depois (pós) do protocolo experimental.

* Diferença significativa em relação ao momento pré ($p \leq 0,05$). # Diferença significativa em relação ao grupo PLA ($p \leq 0,05$).

Os domínios da fadiga auto-percebida em ambos os grupos antes e depois do protocolo de TF estão expostas na Tabela 3 e na Figura 5. A análise da Fadiga Geral apresentou um efeito significativo para tempo ($F = 17,895$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,438$), mas não para grupo ($F = 2,618$; $p = 0,119$; $\eta_p^2 = 0,102$). Não houve interação significativa Grupo X Tempo ($F = 0,174$; $p = 0,680$; $\eta_p^2 = 0,008$). A Fadiga Geral reduziu significativamente após o protocolo experimental tanto no grupo VIT ($p = 0,004$) quanto no grupo PLA ($p = 0,011$), sem diferença significativa entre grupos em nenhum momento ($p > 0,05$). O tamanho do efeito da redução da Fadiga Geral foi considerado grande, tanto para o grupo VIT ($ES = 0,810$) quanto para o grupo PLA ($ES = 0,811$).

A análise da Fadiga Física apresentou um efeito significativo para tempo ($F = 20,654$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,473$) e para grupo ($F = 4,912$; $p = 0,037$; $\eta_p^2 = 0,176$). Entretanto, não houve interação significativa Grupo X Tempo ($F = 0,316$; $p = 0,580$; $\eta_p^2 = 0,014$). A Fadiga Física reduziu significativamente após o protocolo experimental tanto no grupo VIT ($p = 0,011$) quanto no grupo PLA ($p = 0,001$), sem diferença significativa entre grupos em nenhum momento ($p > 0,05$). O tamanho do efeito da redução da Fadiga Física foi considerado grande, tanto para o grupo VIT ($ES = 0,803$) quanto para o grupo PLA ($ES = 1,539$).

A análise da Fadiga Mental não apresentou efeito significativo para tempo ($F = 1,429$; $p = 0,244$; $\eta_p^2 = 0,059$) ou para grupo ($F = 3,380$; $p = 0,079$; $\eta_p^2 = 0,128$). Não houve também interação significativa Grupo X Tempo ($F = 1,736$; $p = 0,201$; $\eta_p^2 = 0,070$). Não houve diferença significativa entre os grupos no momento pré ($p = 0,256$). Entretanto, a Fadiga Mental foi significativamente inferior no grupo VIT comparado ao grupo PLA, após o protocolo de TF ($p = 0,037$). O tamanho do efeito da redução da Fadiga Mental foi considerado pequeno no grupo VIT ($ES = 0,444$) e trivial no grupo PLA ($ES = 0,018$).

A análise da Redução da Atividade apresentou um efeito significativo para tempo ($F = 6,622$; $p = 0,017$; $\eta_p^2 = 0,224$), mas não para grupo ($F = 4,125$; $p = 0,054$; $\eta_p^2 = 0,152$). Não houve interação significativa Grupo X Tempo ($F = 0,129$; $p = 0,723$; $\eta_p^2 = 0,006$). Não houve diferença significativa entre grupos em nenhum momento ($p > 0,05$). Não houve diferença entre os momentos pré e pós intervenção no grupo VIT ($p = 0,138$). Entretanto, houve diferença significativa na Redução da Atividade entre os momentos pré e pós intervenção no grupo PLA ($p = 0,045$). O tamanho do efeito na Redução da Atividade foi considerado médio tanto no grupo VIT ($ES = 0,552$) quanto no grupo PLA ($ES = 0,694$).

A análise da Redução da Motivação apresentou um efeito significativo para tempo ($F = 9,487$; $p = 0,005$; $\eta_p^2 = 0,292$), mas não para grupo ($F = 0,516$; $p = 0,480$; $\eta_p^2 = 0,022$). Não houve interação significativa Grupo X Tempo ($F = 0,059$; $p = 0,810$; $\eta_p^2 = 0,003$). A Redução da Motivação reduziu significativamente após o protocolo experimental tanto no grupo VIT ($p = 0,025$) quanto no grupo PLA ($p = 0,041$), sem diferença significativa entre grupos em nenhum momento ($p > 0,05$). O tamanho do efeito na Redução da Motivação foi considerado grande tanto no grupo VIT ($ES = 0,829$) quanto no grupo PLA ($ES = 0,896$).

Tabela 3 Domínios da fadiga auto-percebida antes (pré) e após (pós) o protocolo experimental em ambos os grupos, expressos em média \pm desvio padrão, variação percentual e tamanho do efeito.

	Pré	Pós	$\Delta\%$	ES
FG (u.a.)				
VIT	10,58 \pm 3,78	7,58 \pm 3,63*	28,36	0,810
PLA	12,23 \pm 2,52	9,77 \pm 3,47*	20,11	0,811
FF (u.a.)				
VIT	9,33 \pm 4,52	6,33 \pm 2,74*	32,15	0,803
PLA	12,00 \pm 2,42	8,15 \pm 2,58*	32,08	1,539
FM (u.a.)				
VIT	8,67 \pm 3,63	7,08 \pm 3,53#	18,34	0,444
PLA	10,54 \pm 4,33	10,62 \pm 4,35	0,75	0,018
RA (u.a.)				
VIT	7,83 \pm 4,02	5,91 \pm 2,84	24,52	0,552
PLA	10,46 \pm 3,15	7,92 \pm 4,11*	24,28	0,694
RM (u.a.)				
VIT	7,25 \pm 3,22	5,08 \pm 1,83*	29,93	0,829
PLA	8,00 \pm 3,65	5,46 \pm 1,66*	31,75	0,896

FG: Fadiga Geral; FF: Fadiga Física; FM: Fadiga mental; RA: Redução da Atividade; RM: Redução da Motivação. * Diferença significativa em relação ao momento pré ($p \leq 0,05$). # Diferença significativa em relação ao grupo PLA ($p \leq 0,05$).

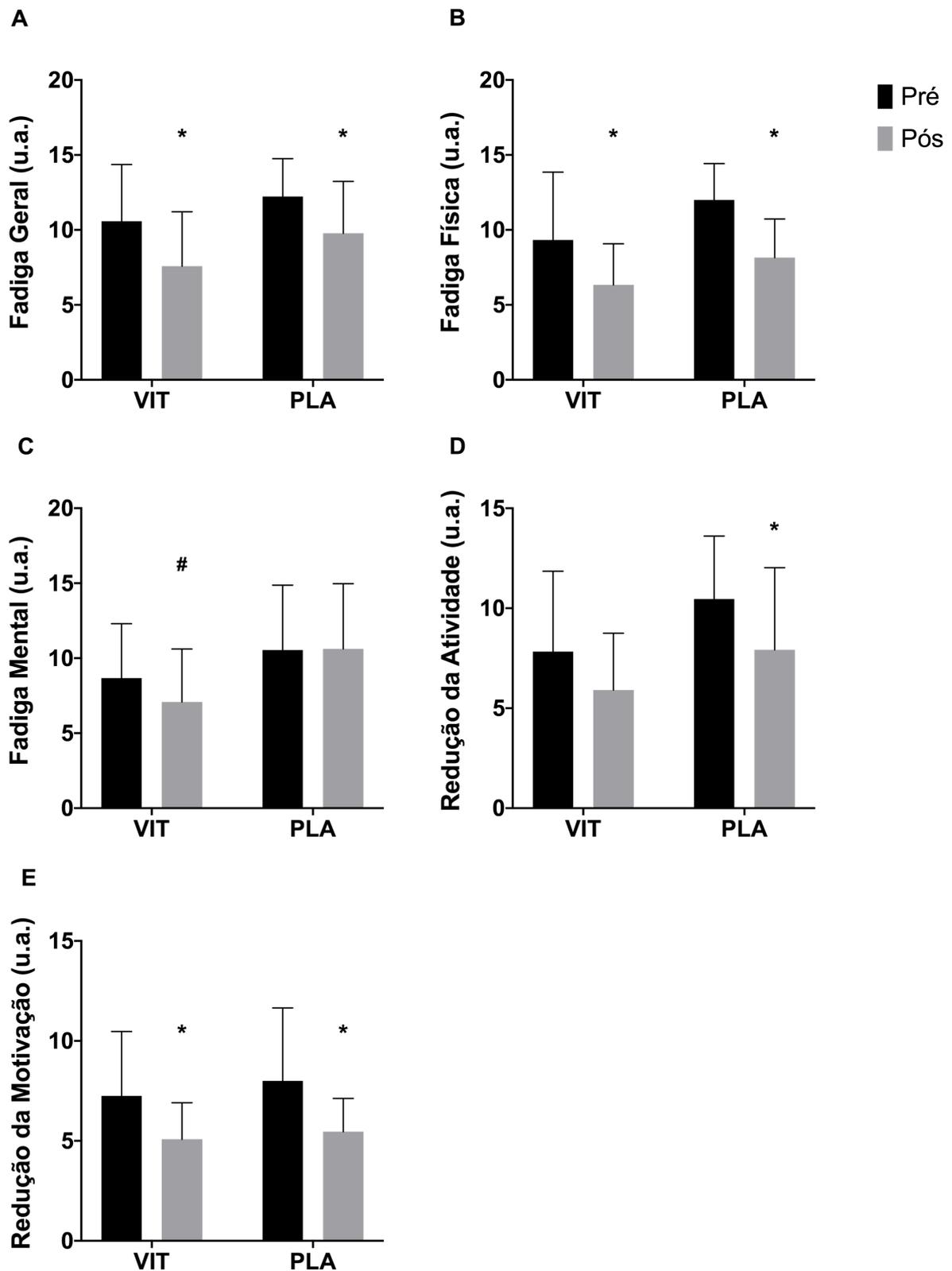


Figura 5 Fadiga Geral (A), Fadiga Física (B), Fadiga Mental (C), Redução da Atividade (D) e Redução da Motivação (E) expressas em média e desvio padrão, antes (pré) e depois (pós) do protocolo experimental. * Diferença significativa em relação ao momento pré ($p \leq 0,05$). # Diferença significativa em relação ao grupo PLA ($p \leq 0,05$).

As variáveis relacionadas as adaptações neuromusculares (PT, CT, EM, IF e IGF-1) em ambos os grupos antes e depois do protocolo de TF estão expostas na Tabela 4 e na Figura 6. A análise do PT apresentou um efeito significativo para tempo ($F = 58,443$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,718$), mas não para grupo ($F = 0,008$; $p = 0,930$; $\eta_p^2 = 0,001$). Não houve também interação significativa Grupo X Tempo ($F = 0,249$; $p = 0,622$; $\eta_p^2 = 0,011$). O PT aumentou significativamente após o protocolo de TF tanto no grupo VIT ($p < 0,001$) quanto no grupo PLA ($p < 0,001$), sem diferença entre os grupos em nenhum momento ($p > 0,05$). O tamanho do efeito do aumento do PT foi considerado médio no grupo VIT ($ES = 0,708$) e pequeno no grupo PLA ($ES = 0,455$).

A análise da CT apresentou um efeito significativo para tempo ($F = 79,427$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,775$), mas não para grupo ($F = 0,190$; $p = 0,667$; $\eta_p^2 = 0,008$). Houve interação significativa Grupo X Tempo ($F = 5,030$; $p = 0,035$; $\eta_p^2 = 0,179$). Não houve diferença significativa entre os grupos em nenhum momento ($p > 0,05$). A CT aumentou significativamente após o protocolo de TF tanto no grupo VIT ($p < 0,001$) quanto no grupo PLA ($p < 0,001$), com um aumento significativamente maior no grupo VIT em comparação com o grupo PLA ($p = 0,035$; 22.44% vs. 12.45%, respectivamente). O tamanho do efeito do aumento da CT foi considerado muito grande no grupo VIT ($ES = 1,158$) e médio no grupo PLA ($ES = 0,693$).

A análise da EM apresentou um efeito significativo para tempo ($F = 21,711$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,486$), mas não para grupo ($F = 0,144$; $p = 0,708$; $\eta_p^2 = 0,006$). Houve interação significativa Grupo X Tempo ($F = 5,381$; $p = 0,030$; $\eta_p^2 = 0,190$). Não houve diferença significativa entre os grupos em nenhum momento ($p > 0,05$). A EM aumentou significativamente após o protocolo de TF no grupo VIT ($p < 0,001$), mas não no grupo PLA ($p = 0,105$). O tamanho do efeito do aumento da EM foi considerado grande no grupo VIT ($ES = 0,811$) e pequeno no grupo PLA ($ES = 0,296$).

A análise do IF apresentou um efeito significativo para tempo ($F = 20,806$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,475$), mas não para grupo ($F = 0,001$; $p = 0,974$; $\eta_p^2 = 0,000$). Não houve também interação significativa Grupo X Tempo ($F = 1,256$; $p = 0,274$; $\eta_p^2 = 0,052$). Não houve diferença significativa entre os grupos em nenhum momento ($p > 0,05$). O IF reduziu significativamente após o protocolo de TF tanto no grupo VIT ($p = 0,026$) quanto no grupo PLA ($p < 0,001$). O tamanho do efeito da redução do IF foi considerado médio no grupo VIT ($ES = 0,516$) e grande no grupo PLA ($ES = 0,826$).

A análise do IGF-1 apresentou uma tendência de efeito significativo para tempo ($F = 3,617$; $p = 0,060$; $\eta_p^2 = 0,136$), mas não para grupo ($F = 0,181$; $p = 0,674$; $\eta_p^2 = 0,008$). Não houve também interação significativa Grupo X Tempo ($F = 0,938$; $p = 0,343$; $\eta_p^2 = 0,039$). Não houve diferença significativa entre os grupos em nenhum momento ($p > 0,05$). IGF-1 aumentou significativamente após o protocolo de TF apenas no grupo VIT ($p = 0,049$), mas não no grupo PLA ($p = 0,507$). O tamanho do efeito do aumento do IGF-1 foi considerado médio no grupo VIT ($ES = 0,520$) e trivial no grupo PLA ($ES = 0,094$).

Tabela 4 Variáveis neuromusculares antes (pré) e após (pós) o protocolo experimental em ambos os grupos, expressos em média \pm desvio padrão, variação percentual e tamanho do efeito.

	Pré	Pós	$\Delta\%$	ES
PT (N.m)				
VIT	120,54 \pm 17,75	133,52 \pm 18,91*	10,77	0,708
PLA	120,56 \pm 23,41	131,95 \pm 26,57*	9,45	0,455
CT (J)				
VIT	1805,25 \pm 355,25	2210,34 \pm 344,24*†	22,44	1,158
PLA	1945,65 \pm 294,87	2187,85 \pm 396,90*	12,45	0,693
EM (mm)				
VIT	31,05 \pm 6,05	35,88 \pm 5,86*†	15,56	0,811
PLA	31,83 \pm 4,86	33,45 \pm 6,04	5,09	0,296
IF (%)				
VIT	52,72 \pm 9,32	48,41 \pm 7,25*	8,18	0,516
PLA	54,22 \pm 9,81	47,11 \pm 7,20*	13,11	0,826
IGF-1 (ng/dL)				
VIT	111,67 \pm 29,71	124,92 \pm 20,45*†	11,87	0,520
PLA	108,85 \pm 47,80	113,15 \pm 43,56	3,95	0,094

PT: Pico de Torque; CT: Capacidade de Trabalho; EM: Espessura Muscular; IF: Índice de Fadiga; IGF-1: Fator de Crescimento Semelhante a Insulina tipo 1. * Diferença significativa em relação ao momento pré ($p \leq 0,05$). † Interação significativa Grupo X Tempo ($p \leq 0,05$).

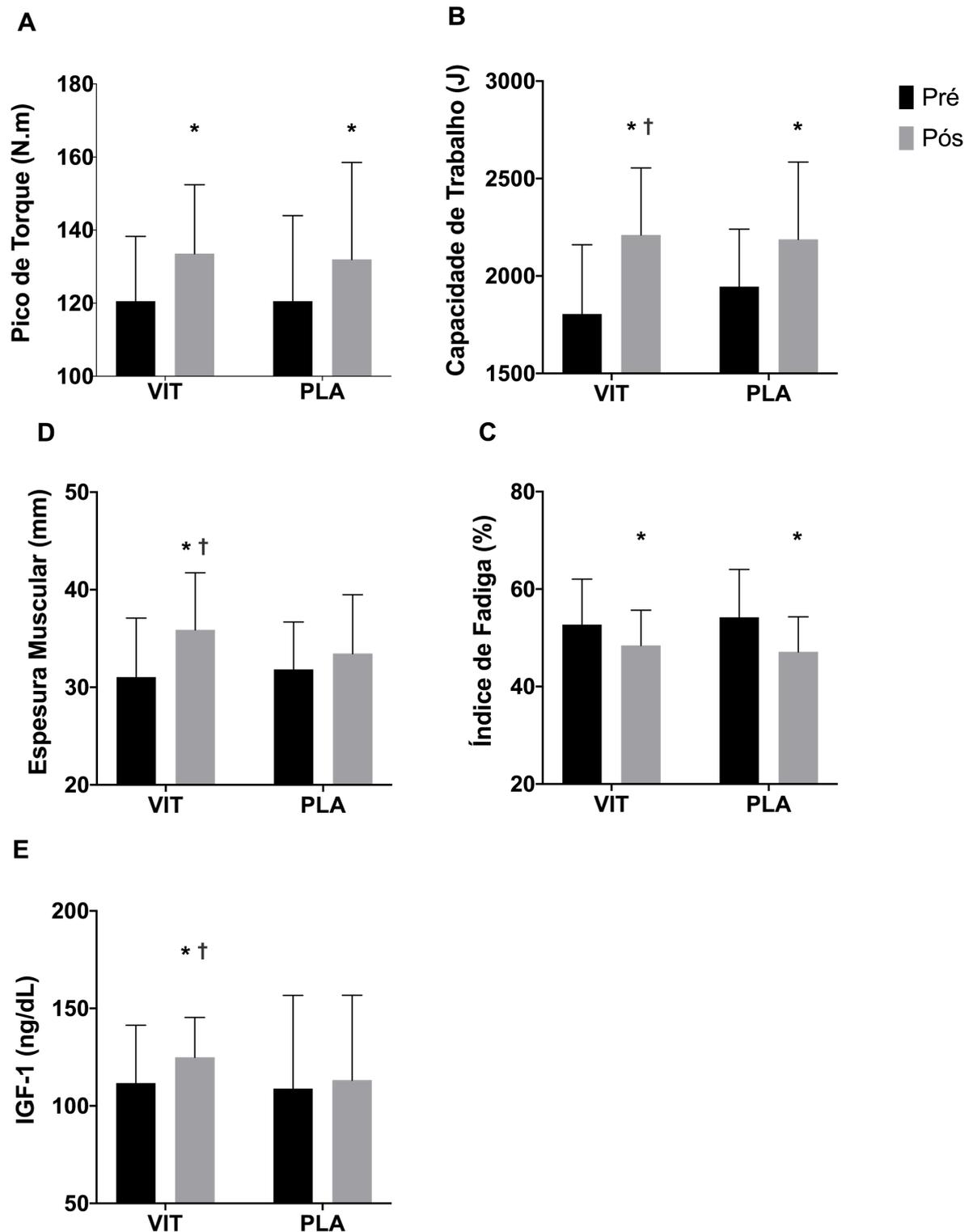


Figura 6 Pico de Torque (A), Capacidade de Trabalho (B), Espessura Muscular (C), Índice de Fadiga (D) e IGF-1 (E) expressas em média e desvio padrão, antes (pré) e depois (pós) do protocolo experimental. * Diferença significativa em relação ao momento pré ($p \leq 0,05$). † Interação significativa Grupo X Tempo ($p \leq 0,05$).

5. DISCUSSÃO

O objetivo deste ensaio clínico aleatorizado, duplo-cego, controlado por grupo placebo, foi analisar o efeito da suplementação de vitaminas antioxidantes nas adaptações neuromusculares induzidas pelo TF em sobreviventes de câncer de mama. Assumimos como hipótese que a suplementação de antioxidantes potencializaria as adaptações induzidas pelo TF nessa população, posto que sobreviventes de câncer de mama apresentam um marcante desequilíbrio do estado oxidante-antioxidante, sofrendo, entre outras coisas, com a perda de tecido muscular esquelético e com a fadiga (32, 76).

Diversos estudos investigaram o efeito da combinação do TF com a suplementação de antioxidantes em jovens saudáveis (67-71) e em idosos (64-71). Os resultados de Bobeuf et al. (65), Theodorou et al. (68) e Yfanti et al. (69) demonstraram um desenvolvimento semelhante da força e/ou da massa muscular nos grupos que apenas realizaram apenas o TF e nos grupos que realizaram o TF e a suplementação de antioxidantes. Por outro lado, os resultados de Dutra et al. (70), Dutra et al. (71), Bjornsen et al. (64) e Paulsen et al. (67) demonstraram que os grupos que realizaram apenas o TF apresentaram um maior desenvolvimento de força e/ou massa muscular em comparação com os grupos que realizaram o TF associado a suplementação de antioxidantes. Assim, em indivíduos saudáveis, a suplementação de antioxidantes parece ser prejudicial aos ganhos de força e/ou massa muscular (72) por reduzir a síntese proteica, através da inibição de expressões gênicas que promovem a hipertrofia (156). Isto porque as espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio produzidas durante o TF são importantes mensageiros para as vias de sinalização hipertrófica, para as vias de transcrição e para os fatores de crescimento (147).

Apesar da grande quantidade de estudos que investigaram o efeito da combinação do TF com a suplementação de antioxidantes na força e na massa muscular de indivíduos saudáveis jovens e idosos, apenas Dutra et al. (70) analisou tais efeitos na fadiga muscular durante o exercício. Seus resultados demonstraram que a suplementação de antioxidantes falhou em promover uma redução crônica da fadiga muscular durante o exercício e um aumento da função neuromuscular (força, capacidade de trabalho) em jovens saudáveis. De acordo com Enoka and Duchateau (157), a fadiga muscular durante o exercício, também chamada de fadigabilidade de

desempenho, pode ser influenciada pela capacidade de contração e ativação muscular, pelo fluxo sanguíneo no tecido em atividade, pela eficiência metabólica e pelos produtos desse metabolismo.

Um dos principais resultados do presente estudo demonstrou que tanto o grupo que realizou apenas o TF quanto o grupo que realizou o TF associado a suplementação de antioxidantes reduziram os domínios da fadiga percebida e a fadiga muscular durante o exercício, sem diferenças relevantes entre os grupos. O efeito do TF na fadiga percebida de sobreviventes de câncer foi amplamente descrito em estudos anteriores, tanto durante quanto após o tratamento (36, 39, 44, 46, 158, 159). De acordo com Schmidt et al. (44), 12 semanas de TF realizado duas vezes por semana durante a quimioterapia adjuvante pode reduzir a FRC e prevenir o ciclo vicioso que engloba a redução da força muscular, a redução dos níveis de atividade física, a fadiga, e o declínio do estado geral de saúde. Da mesma forma, Steindorf et al. (46) sugerem que 12 semanas de TF aumentam a qualidade de vida e reduzem a percepção de fadiga geral e física em sobreviventes de câncer de mama. Estes resultados são semelhantes aos apresentados no presente estudo, posto que o TF foi suficiente para atenuar a fadiga percebida nos domínios Fadiga Geral, Fadiga Física, Redução da Atividade e Redução da Motivação, além da fadiga muscular durante o exercício, representada pelo IF.

A redução da fadiga em sobreviventes de câncer está diretamente relacionada com as adaptações fisiológicas induzidas pelo TF (46), como o aumento da função imune e o reestabelecimento do equilíbrio pró-anti-inflamatório (160). O TF de moderada intensidade regula a inflamação sistêmica e local ao reduzir a produção persistente das citocinas IL-6 e TNF- α em sobreviventes de câncer de mama (49, 51, 161), e combate o aumento da IL-6 mesmo durante a radioterapia, evitando o estabelecimento da fadiga ou reduzindo a severidade dela (162). Além da regulação do sistema imune, o TF promove outras adaptações fisiológicas que atenuam a percepção de fadiga e a fadigabilidade da performance em sobreviventes de câncer de mama. O TF pode regular a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e a função metabólica, reduzindo a secreção de estradiol, aumentando o consumo de oxigênio, a força muscular e a capacidade antioxidante (161, 163, 164). De forma geral, as adaptações fisiológicas supracitadas podem explicar a redução da fadiga percebida e do IF vistos nesse estudo, tanto no grupo VIT quanto no grupo PLA.

Por outro lado, contrariando nossas expectativas, a suplementação de antioxidantes não apresentou um efeito benéfico adicional ao TF na redução da percepção de fadiga e do IF. Considerando que o estresse oxidativo persistente, a disfunção metabólica e a desregulação do sistema imune são todos fatores causadores da fadiga em sobreviventes de câncer (32, 76, 104, 124, 165), esperava-se que a suplementação de vitaminas C e E potencializasse o efeito do TF na percepção de fadiga e no IF de sobreviventes de câncer de mama. A suplementação de antioxidantes desempenha um importante papel na manutenção da homeostase dos sistemas durante e após o tratamento oncológico (166). A vitamina C inibe e elimina os radicais superóxido e hidroxila, e o peróxido de hidrogênio, além de proteger a membrana celular, enquanto a vitamina E opera em um ambiente lipídico, protegendo membranas e lipoproteínas contra a peroxidação lipídica (59).

Uma possível explicação para o resultado do presente estudo no que diz respeito a percepção de fadiga e ao índice de fadiga é o estado inicial de fadiga das sobreviventes. Apesar de ambos os grupos (VIT e PLA) apresentarem, no início do estudo, uma percepção de fadiga maior do que a população geral (média da fadiga geral (FG) = 8,7) (167), apenas o grupo PLA (média FG = 12,23) apresentou, em sua média, uma percepção de fadiga superior ao ponto de corte para detecção de uma alta fadiga percebida (FG > 11) (168), enquanto o grupo VIT, em sua média, apresentou uma fadiga ligeiramente inferior ao ponto de corte (média FG = 10,58).

Outro resultado importante do presente estudo foi o aumento substancial da força muscular tanto no grupo VIT quanto no grupo PLA (10,77% e 9,45%, respectivamente), sem diferença significativa entre os grupos. Dessa forma, a suplementação de antioxidantes parece não influenciar o aumento da força muscular induzido pelo TF. Este resultado concorda com o proposto por Dutra et al. (72), ao afirmar que a suplementação de antioxidantes não adiciona qualquer benefício ao TF no ganho de força muscular em indivíduos saudáveis.

Entretanto, o aumento significativo da força muscular induzido pelo TF em ambos os grupos é um resultado importante. O desenvolvimento da força muscular deve ser um objetivo fundamental de todo programa de exercícios para sobreviventes de câncer, posto que este aumento pode resultar em uma redução de até 50% do risco de mortalidade relacionada com o câncer (169). Nesse sentido, duas recentes revisões sistemáticas (37, 41) analisaram os efeitos crônicos do TF para sobreviventes de câncer, a partir de 49 artigos (considerando as duas revisões

sistemáticas). Seus resultados demonstraram que o TF é eficiente no aumento da força muscular dessa população, mas parece não ser capaz de promover o aumento da massa muscular.

No presente estudo, não houve aumento significativo de massa muscular no grupo PLA. Entretanto, o grupo VIT apresentou um aumento médio de 15,56% na espessura dos músculos extensores do joelho. De acordo com Dos Santos et al. (37), a ausência de ganhos de massa muscular nos protocolos de TF aplicados em sobreviventes de câncer pode estar relacionada com a baixa intensidade de treino usualmente empregada nas prescrições para esta população. Nesse mesmo sentido, Hanson et al. (41) afirmam que a baixa intensidade de treino associada a uma baixa frequência dos treinos reduz o volume total, contribuindo assim para a ausência de adaptações no volume muscular. Neste estudo, o TF também não foi suficiente para promover o ganho de tecido muscular esquelético no grupo PLA, corroborando com Dos Santos et al. (37) e Hanson et al. (41). Entretanto, esta ausência de adaptação hipertrófica no grupo PLA não pode ser atribuída a intensidade do exercício, posto que todas as séries eram realizadas até a falha volitiva, ou ao volume de treino, posto que não houve diferença entre os grupos no volume total de treino semanal.

Ainda de acordo com Dos Santos et al. (37) a taxa de supervisão (treinador : paciente) pode influenciar as adaptações induzidas pelo TF em sobreviventes de câncer de mama. Segundo Gentil and Bottaro (170), uma alta taxa de supervisão (1:5) garante maiores adaptações neuromusculares tanto em membros inferiores quanto em membros superiores, quando comparada com uma baixa taxa de supervisão (1:25), principalmente por garantir a realização dos exercícios em altas intensidades. Entretanto, no presente estudo, ambos os grupos foram supervisionados com uma taxa de um treinador para duas ou três sobreviventes de câncer de mama (1:2 ou 1:3).

Considerando que não houve diferença entre os grupos nas variáveis agudas de treino, como intensidade, volume total de treino e taxa de supervisão, a explicação para o ganho de massa muscular ter ocorrido apenas no grupo que suplementou as vitaminas antioxidantes parece estar relacionada mais com aspectos intrínsecos do que extrínsecos. Tal especulação pode ser fundamentada no aumento da concentração de IGF-1, que ocorreu apenas no grupo VIT. O IGF-1 é um hormônio que tem função anabólica, agindo no aumento da síntese proteica e na redução da degradação proteica, e se relaciona com a preservação do tecido muscular esquelético em sobreviventes de câncer durante o tratamento (32, 171, 172).

Na perda de tecido muscular relacionada com o câncer, em um ambiente caquético, a liberação de IGF-1 é reduzida conforme a produção de hormônios esteroides andrógenos e estrógenos diminui, assim como a sensibilidade de seus respectivos receptores nucleares (32). Adicionalmente, a concentração de IGF-1 diminui conforme a produção do hormônio do crescimento (GH) pela adenoipófise também diminui, em função de disfunções no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (171), relacionadas, entre outras coisas, a inflamação sistêmica (173).

Nesse sentido, a suplementação de antioxidantes pode ter potencializado as adaptações fisiológicas induzidas pelo TF, tais como a regulação do equilíbrio pró-anti-inflamatório e pró-anti-oxidante, favorecendo a liberação de hormônios anabólicos, como o GH e o hormônio luteinizante, e aumentando a concentração circulante de IGF-1 e hormônios anabólicos. Ainda que de forma especulativa, este mecanismo de ação das vitaminas antioxidantes na concentração sanguínea de IGF-1 contribui, ao menos parcialmente, para justificar a maior atividade anabólica e o ganho de massa muscular presente apenas no grupo VIT.

Em outro resultado relevante do presente estudo, tanto o grupo VIT quanto o grupo PLA aumentaram significativamente a CT após o TF. A CT representa a capacidade do músculo em realizar uma atividade de alta intensidade por um período prolongado ou executar múltiplas repetições (174, 175). Esta variável indica a qualidade da função muscular e metabólica em atividades glicolíticas e se relaciona tanto com os níveis de glicogênio muscular quanto com a eficiência da ação da insulina e seus receptores (175, 176). Dessa forma, o aumento da CT induzido pelo TF em sobreviventes de câncer de mama pode ser explicado pela atenuação da inflamação sistêmica e regulação da função neuroendócrina (49, 51, 161, 162), aumentando a sensibilidade a insulina e a mobilização de transportadores de glicose.

Apesar de ambos os grupos apresentarem um aumento da CT, a interação significativa Grupo X Tempo e a análise do tamanho do efeito demonstraram um aumento da capacidade de trabalho maior no grupo VIT (22,44%; ES = 1,158) em comparação com o grupo PLA (12,45%; ES = 0,693). Este resultado é contrário ao apresentado por Dutra, Alex (70) ao analisar indivíduos saudáveis. Em seu estudo, apenas o grupo que realizou o TF sem a suplementação de antioxidantes aumentou a capacidade de trabalho, enquanto o grupo submetido ao TF combinado com a suplementação de vitaminas não apresentou qualquer incremento nesta variável.

Como discutido anteriormente, a suplementação de antioxidantes por indivíduos saudáveis atenua as adaptações neuromusculares induzidas pelo treinamento de força, ao reduzir a sinalização para a síntese proteica e a expressão gênica de vias anabólicas (72, 147, 156). Além disso, em indivíduos saudáveis, a suplementação de vitaminas parece induzir um estresse antioxidante, inibindo o aumento da capacidade de trabalho por reduzir a expressão gênica de PGC-1 α , relacionada a biogênese mitocondrial (147, 149).

Em sobreviventes de câncer de mama, a alta concentração de citocinas pró-inflamatórias e a baixa eficiência de leptina reduzem a sensibilidade a insulina e a mobilização de transportadores de glicose (31, 173), afetando a capacidade metabólica. Assim, a suplementação de antioxidantes associada ao TF parece potencializar a regulação do equilíbrio pró-anti-inflamatório e da produção hormonal, aumentando a sensibilidade a insulina paralelamente ao aumento na produção de IGF-1. Tais mecanismos, além do próprio aumento da espessura muscular, podem explicar o maior aumento da CT nas sobreviventes de câncer de mama que realizaram a suplementação de antioxidantes combinada com o TF em comparação com os indivíduos que realizaram apenas o TF.

Digno de nota, a diferença na magnitude do aumento da CT entre os grupos VIT e PLA não foi acompanhada por uma diferença significativa entre os grupos no IF. Em indivíduos saudáveis, o aumento da CT e da força muscular é usualmente acompanhado por um aumento na fadiga muscular durante o exercício (70). Tal resultado pode sugerir uma maior capacidade de resistência à fadiga no grupo VIT.

O protocolo de TF utilizado nesse estudo possuiu alta intensidade, posto que as séries foram realizadas até a falha muscular. Entretanto, nenhuma voluntária que iniciou os procedimentos experimentais desenvolveu linfedema ao longo do estudo ou em função do treinamento. Este fato corrobora com estudos anteriores que afirmam que a prática de exercícios de força de alta intensidade não aumenta o risco de desenvolvimento de linfedema (177, 178), e pode inclusive prevenir a formação de linfedemas por outras causas (179).

Este estudo apresentou limitações. Os marcadores diretos de inflamação e estresse oxidativo não foram analisados e poderiam auxiliar na compressão dos mecanismos fisiológicos de ação tanto do TF quanto da suplementação de antioxidantes nas adaptações neuromusculares estudadas. Entretanto, a mensuração da concentração sanguínea das vitaminas C e E fornece informações valiosas

acerca dos agentes antioxidantes não-enzimáticos. Além disso, a ausência de uma prescrição nutricional padronizada pode ter permitido alguma variação na ingestão de macro e micronutrientes. Entretanto, as voluntárias foram sistematicamente instruídas a manter a ingestão alimentar habitual, e apenas evitar a ingestão de cafés, chás, bebidas alcoólicas e alimentos e bebidas ricos em antioxidantes. Além disso, a ingestão alimentar foi avaliada em três momentos por meio do registro alimentar de 3 dias e nenhuma diferença no consumo alimentar foi identificada entre os grupos ou entre os diferentes momentos de análise. Adicionalmente, a diferença na idade no diagnóstico pode ter influenciado o estado redox inicial. Entretanto, a ausência de diferenças entre os grupos em todas as variáveis dependentes, antes do início do protocolo experimental, contribui para uma maior confiabilidade dos resultados encontrados.

Por fim, ressalta-se que este estudo clínico aleatorizado, duplo-cego, controlado por grupo placebo, examinou o efeito do uso de antioxidantes na potencialização dos efeitos do TF em sobreviventes de câncer de mama, o que é algo inédito.

6. CONCLUSÃO

Em síntese, os resultados do presente estudo fornecem evidências de que a suplementação de vitaminas antioxidantes não acrescenta nenhum efeito sinérgico na redução da percepção de fadiga e da fadiga muscular, e no aumento da força muscular induzidos pelo treinamento de força em sobreviventes de câncer de mama. Entretanto, a suplementação de antioxidantes potencializa os efeitos do treinamento de força nos ganhos hipertróficos, e no aumento da produção de IGF-1 e da capacidade de trabalho. Ademais, ainda que de forma especulativa, os achados deste estudo sugerem que a suplementação de vitaminas C e E promova um ambiente fisiológico favorável para o aumento da massa muscular induzido pelo treinamento de força em sobreviventes de câncer de mama, o que não acontece usualmente sem a intervenção nutricional. Nos próximos estudos, será fundamental avaliar se os estados iniciais pro-anti-inflamatório e pró-anti-oxidante afetam a magnitude das adaptações induzidas pelo TF.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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 Morbidity and mortality weekly report*. 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. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2016;122(1):70-6.
6. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2010;60(4):207-21.
7. McGuire S. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. *Advances in nutrition (Bethesda, Md)*. 2016;7(2):418-9.
8. Stewart B, Wild CP. World cancer report 2014. World Health Organization. 2016.
9. INCA INdC-. Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro 2015.
10. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *The New England journal of medicine*. 2003;348(17):1625-38.
11. Chan DS, Norat T. Obesity and breast cancer: not only a risk factor of the disease. *Current treatment options in oncology*. 2015;16(5):22.
12. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW, Jr., et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *British journal of cancer*. 2002;87(11):1234-45.
13. Islami F, Goding Sauer A, Miller KD, Siegel RL, Fedewa SA, Jacobs EJ, et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017.

14. James FR, Wootton S, Jackson A, Wiseman M, Copson ER, Cutress RI. Obesity in breast cancer--what is the risk factor? *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2015;51(6):705-20.
15. Jung S, Wang M, Anderson K, Baglietto L, Bergkvist L, Bernstein L, et al. Alcohol consumption and breast cancer risk by estrogen receptor status: in a pooled analysis of 20 studies. *International journal of epidemiology*. 2016;45(3):916-28.
16. Lynch BM, Neilson HK, Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer prevention. *Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer*. 2011;186:13-42.
17. Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, van der Tweel I, Schuit AJ, Voskuil DW, et al. Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2007;18(1):137-57.
18. Owens TW, Naylor MJ. Breast cancer stem cells. *Frontiers in Physiology*. 2013;4.
19. Qian BZ, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell*. 2010;141(1):39-51.
20. 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 biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2015;36(7):5667-77.
21. 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.
22. Choudhari SK, Chaudhary M, Gadmail AR, Sharma A, Tekade S. Oxidative and antioxidative mechanisms in oral cancer and precancer: a review. *Oral oncology*. 2014;50(1):10-8.
23. Waris G, Ahsan H. Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions. *Journal of Carcinogenesis*. 2006;5:14.
24. Anderson KN, Schwab RB, Martinez ME. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature. *Breast cancer research and treatment*. 2014;144(1):1-10.
25. 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.

26. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2006;354(3):270-82.
27. Hori M, Katanoda K. The estimates of 5-year breast cancer prevalence in adult population in 2012. *Japanese journal of clinical oncology*. 2017;47(10):993-4.
28. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The Lancet Oncology*. 2011;12(5):489-95.
29. Al-Majid S, Waters H. The biological mechanisms of cancer-related skeletal muscle wasting: the role of progressive resistance exercise. *Biological research for nursing*. 2008;10(1):7-20.
30. Costelli P, Reffo P, Penna F, Autelli R, Bonelli G, Baccino FM. Ca(2+)-dependent proteolysis in muscle wasting. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2005;37(10):2134-46.
31. Bruggeman AR, Kamal AH, LeBlanc TW, Ma JD, Baracos VE, Roeland EJ. Cancer Cachexia: Beyond Weight Loss. *Journal of oncology practice*. 2016;12(11):1163-71.
32. Carson JA, Hardee JP, VanderVeen BN. The emerging role of skeletal muscle oxidative metabolism as a biological target and cellular regulator of cancer-induced muscle wasting. *Seminars in cell & developmental biology*. 2015.
33. McLean JB, Moylan JS, Andrade FH. Mitochondria dysfunction in lung cancer-induced muscle wasting in C2C12 myotubes. *Frontiers in Physiology*. 2014;5:503.
34. Smith IJ, Godinez GL, Singh BK, McCaughey KM, Alcantara RR, Gururaja T, et al. Inhibition of Janus kinase signaling during controlled mechanical ventilation prevents ventilation-induced diaphragm dysfunction. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2014;28(7):2790-803.
35. 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 Journal of Clinical Oncology*. 2014;5(2):177-90.
36. Battaglini C, Bottaro M, Dennehy C, Barfoot D, Shields E, Kirk D, et al. Efeitos do treinamento de resistência na força muscular e níveis de fadiga em pacientes com câncer de mama. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2006;12:153-8.

37. 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 research international*. 2017;2017:8367803.
38. Fong DY, Ho JW, Hui BP, Lee AM, Macfarlane DJ, Leung SS, et al. Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;344:e70.
39. Hagstrom AD, Marshall PW, Lonsdale C, Cheema BS, Fiatarone Singh MA, Green S. Resistance training improves fatigue and quality of life in previously sedentary breast cancer survivors: a randomised controlled trial. *European journal of cancer care*. 2016;25(5):784-94.
40. Hagstrom AD, Shorter KA, Marshall PW. Changes in unilateral upper limb muscular strength and EMG activity following a 16 week strength training intervention survivors of breast cancer. *Journal of strength and conditioning research*. 2017.
41. Hanson ED, Wagoner CW, Anderson T, Battaglini CL. The Independent Effects of Strength Training in Cancer Survivors: a Systematic Review. *Current oncology reports*. 2016;18(5):31.
42. Madzima TA, Ormsbee MJ, Schleicher EA, Moffatt RJ, Panton LB. Effects of Resistance Training and Protein Supplementation in Breast Cancer Survivors. *Medicine and science in sports and exercise*. 2017;49(7):1283-92.
43. McGuire R, Waltman N, Zimmerman L. Intervention components promoting adherence to strength training exercise in breast cancer survivors with bone loss. *Western journal of nursing research*. 2011;33(5):671-89.
44. Schmidt ME, Wiskemann J, Armbrust P, Schneeweiss A, Ulrich CM, Steindorf K. Effects of resistance exercise on fatigue and quality of life in breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: A randomized controlled trial. *International journal of cancer*. 2015;137(2):471-80.
45. Simonavice E, Liu PY, Ilich JZ, Kim JS, Arjmandi BH, Panton LB. The Effects of Resistance Training on Physical Function and Quality of Life in Breast Cancer Survivors. *Healthcare (Basel, Switzerland)*. 2015;3(3):695-709.
46. Steindorf K, Schmidt ME, Klassen O, Ulrich CM, Oelmann J, Habermann N, et al. Randomized, controlled trial of resistance training in breast cancer patients receiving adjuvant radiotherapy: results on cancer-related fatigue and quality of life. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25(11):2237-43.

47. Adraskela K, Veisaki E, Koutsilieris M, Philippou A. Physical Exercise Positively Influences Breast Cancer Evolution. *Clinical breast cancer*. 2017;17(6):408-17.
48. Fairey AS, Courneya KS, Field CJ, Bell GJ, Jones LW, Mackey JR. Randomized controlled trial of exercise and blood immune function in postmenopausal breast cancer survivors. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2005;98(4):1534-40.
49. Hagstrom AD, Marshall PW, Lonsdale C, Papalia S, Cheema BS, Toben C, et al. The effect of resistance training on markers of immune function and inflammation in previously sedentary women recovering from breast cancer: a randomized controlled trial. *Breast cancer research and treatment*. 2016;155(3):471-82.
50. Karimi N, Roshan VD. Change in adiponectin and oxidative stress after modifiable lifestyle interventions in breast cancer cases. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2013;14(5):2845-50.
51. Serra MC, Ryan AS, Ortmeyer HK, Addison O, Goldberg AP. Resistance training reduces inflammation and fatigue and improves physical function in older breast cancer survivors. *Menopause (New York, NY)*. 2018;25(2):211-6.
52. Tomasello B, Malfa GA, Strazzanti A, Gangi S, Di Giacomo C, Basile F, et al. Effects of physical activity on systemic oxidative/DNA status in breast cancer survivors. *Oncology letters*. 2017;13(1):441-8.
53. Barrera S, Demark-Wahnefried W. Nutrition During and After Cancer Therapy. *Oncology (Williston Park, NY)*. 2009;23(2 Suppl):15-21.
54. Hartmuller VW, Milner JA. Nutrition: What Do Cancer Survivors Need? *Nutrition and Cancer*. 2012;64(1):1-3.
55. Barbosa KBF, Costa NMB, Alfenas RdCG, De Paula SO, Minim VPR, Bressan J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Revista de Nutrição*. 2010;23:629-43.
56. Durackova Z. Some current insights into oxidative stress. *Physiological research*. 2010;59(4):459-69.
57. Limon-Miro AT, Lopez-Teros V, Astiazaran-Garcia H. Dietary Guidelines for Breast Cancer Patients: A Critical Review. *Advances in nutrition (Bethesda, Md)*. 2017;8(4):613-23.
58. Fleischauer AT, Simonsen N, Arab L. Antioxidant supplements and risk of breast cancer recurrence and breast cancer-related mortality among postmenopausal women. *Nutr Cancer*. 2003;46(1):15-22.

59. Fuchs-Tarlovsky V. Role of antioxidants in cancer therapy. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif). 2013;29(1):15-21.
60. Thyagarajan-Sahu A, Sahu RP. Potential Contributions of Antioxidants to Cancer Therapy. *Integrative cancer therapies*. 2017:1534735416681639.
61. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland). 2017;36(1):11-48.
62. Assi M, Rebillard A. The Janus-Faced Role of Antioxidants in Cancer Cachexia: New Insights on the Established Concepts. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2016;2016:9579868.
63. Norman HA, Butrum RR, Feldman E, Heber D, Nixon D, Picciano MF, et al. The role of dietary supplements during cancer therapy. *The Journal of nutrition*. 2003;133(11 Suppl 1):3794s-9s.
64. Bjornsen T, Salvesen S, Berntsen S, Hetlelid KJ, Stea TH, Lohne-Seiler H, et al. Vitamin C and E supplementation blunts increases in total lean body mass in elderly men after strength training. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2016;26(7):755-63.
65. Bobeuf F, Labonte M, Dionne IJ, Khalil A. Combined effect of antioxidant supplementation and resistance training on oxidative stress markers, muscle and body composition in an elderly population. *The journal of nutrition, health & aging*. 2011;15(10):883-9.
66. Bobeuf F, Labonte M, Khalil A, Dionne IJ. Effects of resistance training combined with antioxidant supplementation on fat-free mass and insulin sensitivity in healthy elderly subjects. *Diabetes research and clinical practice*. 2010;87(1):e1-3.
67. Paulsen G, Hamarsland H, Cumming KT, Johansen RE, Hulmi JJ, Borsheim E, et al. Vitamin C and E supplementation alters protein signalling after a strength training session, but not muscle growth during 10 weeks of training. *The Journal of physiology*. 2014;592(24):5391-408.
68. Theodorou AA, Nikolaidis MG, Paschalis V, Koutsias S, Panayiotou G, Fatouros IG, et al. No effect of antioxidant supplementation on muscle performance and blood redox status adaptations to eccentric training. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;93(6):1373-83.
69. Yfanti C, Tsiokanos A, Fatouros IG, Theodorou AA, Deli CK, Koutedakis Y, et al. Chronic Eccentric Exercise and Antioxidant Supplementation: Effects on Lipid

Profile and Insulin Sensitivity. *Journal of sports science & medicine*. 2017;16(3):375-82.

70. Dutra MT, Alex S, Mota MR, Sales NB, Brown LE, Bottaro M. Effect of strength training combined with antioxidant supplementation on muscular performance. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. 2018;43(8):775-81.

71. Dutra MT, Alex S, Silva AF, Brown LE, Bottaro M. Antioxidant Supplementation Impairs Changes in Body Composition Induced by Strength Training in Young Women. *International journal of exercise science*. 2019;12(2):287-96.

72. Dutra MT, Martins WR, Ribeiro AL, Bottaro M. The Effects of Strength Training Combined with Vitamin C and E Supplementation on Skeletal Muscle Mass and Strength: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Sports Medicine*. 2020;2020.

73. Jackson MJ. Free radicals generated by contracting muscle: by-products of metabolism or key regulators of muscle function? *Free radical biology & medicine*. 2008;44(2):132-41.

74. Schoenfeld BJ. Does exercise-induced muscle damage play a role in skeletal muscle hypertrophy? *Journal of strength and conditioning research*. 2012;26(5):1441-53.

75. Gueritat J, Lefeuvre-Orfila L, Vincent S, Cretual A, Ravanat JL, Gratas-Delamarche A, et al. Exercise training combined with antioxidant supplementation prevents the antiproliferative activity of their single treatment in prostate cancer through inhibition of redox adaptation. *Free radical biology & medicine*. 2014;77:95-105.

76. 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. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2015;23(8):2461-78.

77. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2020;70(1):7-30.

78. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011;61(2):69-90.

79. DeSantis CE, Ma J, Goding Sauer A, Newman LA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67(6):439-48.

80. de Oliveira Santos M. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2018;64(1):119-20.
81. Vieira SC, Lustosa AML, Barbosa CNB, Teixeira JMR, Brito L, Soares LFM, et al. *Oncologia Básica*. Teresina, MA: Fundação Quixote. 2012.
82. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. *Fisiologia médica de Ganong*: AMGH Editora; 2014.
83. Kobayashi NC, Noronha SM. Cancer stem cells: a new approach to tumor development. *Revista da Associação Médica Brasileira* (1992). 2015;61(1):86-93.
84. Jordan CT, Guzman ML, Noble M. Cancer stem cells. *The New England journal of medicine*. 2006;355(12):1253-61.
85. Polyak K. Breast cancer: origins and evolution. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117(11):3155-63.
86. Nowsheen S, Aziz K, Kryston TB, Ferguson NF, Georgakilas A. The interplay between inflammation and oxidative stress in carcinogenesis. *Current molecular medicine*. 2012;12(6):672-80.
87. Milkovic L, Siems W, Siems R, Zarkovic N. Oxidative stress and antioxidants in carcinogenesis and integrative therapy of cancer. *Current pharmaceutical design*. 2014;20(42):6529-42.
88. Kerksick CM, Zuhl M. Mechanisms of Oxidative Damage and Their Impact on Contracting Muscle. In: Lamprecht M, editor. *Antioxidants in Sport Nutrition*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis (c) 2015 by Taylor & Francis Group, LLC.; 2015.
89. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental physiology*. 1997;82(2):291-5.
90. Carmichael AR. Obesity as a risk factor for development and poor prognosis of breast cancer. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2006;113(10):1160-6.
91. McTiernan A, Rajan KB, Tworoger SS, Irwin M, Bernstein L, Baumgartner R, et al. Adiposity and sex hormones in postmenopausal breast cancer survivors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(10):1961-6.
92. Dutra MT, Avelar BP, Souza VC, Bottaro M, Oliveira RJ, Nobrega OT, et al. Relationship between sarcopenic obesity-related phenotypes and inflammatory markers in postmenopausal women. *Clinical physiology and functional imaging*. 2015.

93. Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, Esquivel-Soto J, Morales-González Á, Esquivel-Chirino C, et al. Inflammation, Oxidative Stress, and Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2011;12(5):3117-32.
94. Franco LP, Morais CC, Cominetti C. Normal-weight obesity syndrome: diagnosis, prevalence, and clinical implications. *Nutrition reviews*. 2016;74(9):558-70.
95. Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I, Beniamini Y, Rosenschein U, Sagiv M. Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. *International journal of cardiology*. 2005;100(1):93-9.
96. Reuben DB, Judd-Hamilton L, Harris TB, Seeman TE. The associations between physical activity and inflammatory markers in high-functioning older persons: MacArthur Studies of Successful Aging. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003;51(8):1125-30.
97. de Sousa CV, Sales MM, Rosa TS, Lewis JE, de Andrade RV, Simoes HG. The Antioxidant Effect of Exercise: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2017;47(2):277-93.
98. Patterson RE, Cadmus LA, Emond JA, Pierce JP. Physical activity, diet, adiposity and female breast cancer prognosis: a review of the epidemiologic literature. *Maturitas*. 2010;66(1):5-15.
99. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, Mumford JE, Afshin A, Estep K, et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;354:i3857.
100. Berger AM, Gerber LH, Mayer DK. Cancer-related fatigue: implications for breast cancer survivors. *Cancer*. 2012;118(8 Suppl):2261-9.
101. Diaz N, Menjon S, Rolfo C, Garcia-Alonso P, Carulla J, Magro A, et al. Patients' perception of cancer-related fatigue: results of a survey to assess the impact on their everyday life. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2008;10(11):753-7.
102. 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. *Journal of physiotherapy*. 2014;60(4):189-200.

103. Thornton LM, Andersen BL, Blakely WP. The Pain, Depression, and Fatigue Symptom Cluster in Advanced Breast Cancer: Covariation with the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the sympathetic nervous system. *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association.* 2010;29(3):333-7.
104. Wang XS, Woodruff JF. Cancer-related and treatment-related fatigue. *Gynecologic oncology.* 2015;136(3):446-52.
105. Allemani C, Harewood R, Johnson CJ, Carreira H, Spika D, Bonaventure A, et al. Population-based cancer survival in the United States: Data, quality control, and statistical methods. *Cancer.* 2017;123 Suppl 24:4982-93.
106. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, Cronin KA, Ma J, Ryerson B, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival. *Journal of the National Cancer Institute.* 2017;109(9).
107. Costa M, Saldanha P. Risk Reduction Strategies in Breast Cancer Prevention. *European Journal of Breast Health.* 2017;13(3):103-12.
108. Campos MPdO, Hassan BJ, Riechelmann R, del Giglio A. Fadiga relacionada ao câncer: uma revisão. *Revista da Associação Médica Brasileira.* 2011;57:211-9.
109. Kluthcovsky AC, Urbanetz AA. Fatigue and quality of life in breast cancer survivors: a comparative study. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia.* 2015;37(3):119-26.
110. Mock V, Atkinson A, Barsevick A, Cella D, Cimprich B, Cleeland C, et al. NCCN Practice Guidelines for Cancer-Related Fatigue. *Oncology (Williston Park, NY).* 2000;14(11A):151-61.
111. Bennett B, Goldstein D, Lloyd A, Davenport T, Hickie I. Fatigue and psychological distress--exploring the relationship in women treated for breast cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2004;40(11):1689-95.
112. Wang XS, Zhao F, Fisch MJ, O'Mara AM, Cella D, Mendoza TR, et al. Prevalence and characteristics of moderate-to-severe fatigue: a multicenter study in cancer patients and survivors. *Cancer.* 2014;120(3):425-32.
113. Barsevick A, Frost M, Zwiderman A, Hall P, Halyard M. I'm so tired: biological and genetic mechanisms of cancer-related fatigue. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation.* 2010;19(10):1419-27.

114. Ganz PA, Bower JE. Cancer related fatigue: a focus on breast cancer and Hodgkin's disease survivors. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2007;46(4):474-9.
115. Gutstein HB. The biologic basis of fatigue. *Cancer*. 2001;92(6 Suppl):1678-83.
116. 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. *Molecular and Clinical Oncology*. 2015;3(1):163-6.
117. Cleeland CS, Bennett GJ, Dantzer R, Dougherty PM, Dunn AJ, Meyers CA, et al. Are the symptoms of cancer and cancer treatment due to a shared biologic mechanism? A cytokine-immunologic model of cancer symptoms. *Cancer*. 2003;97(11):2919-25.
118. Schmidt ME, Semik J, Habermann N, Wiskemann J, Ulrich CM, Steindorf K. Cancer-related fatigue shows a stable association with diurnal cortisol dysregulation in breast cancer patients. *Brain, behavior, and immunity*. 2016;52:98-105.
119. Swietach P, Vaughan-Jones RD, Harris AL, Hulikova A. The chemistry, physiology and pathology of pH in cancer. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2014;369(1638):20130099.
120. Aversa Z, Costelli P, Muscaritoli M. Cancer-induced muscle wasting: latest findings in prevention and treatment. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2017;9(5):369-82.
121. Ohnuma T, Adigun R. *Cancer, Anorexia and Cachexia*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC.; 2017.
122. Anderson LJ, Albrecht ED, Garcia JM. Update on Management of Cancer-Related Cachexia. *Current oncology reports*. 2017;19(1):3.
123. Eley HL, Russell ST, Tisdale MJ. Effect of branched-chain amino acids on muscle atrophy in cancer cachexia. *The Biochemical journal*. 2007;407(1):113-20.
124. Gilliam LA, St Clair DK. Chemotherapy-induced weakness and fatigue in skeletal muscle: the role of oxidative stress. *Antioxidants & redox signaling*. 2011;15(9):2543-63.
125. Pellegrino MA, Desaphy JF, Brocca L, Pierno S, Camerino DC, Bottinelli R. Redox homeostasis, oxidative stress and disuse muscle atrophy. *The Journal of physiology*. 2011;589(Pt 9):2147-60.

126. 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017.
127. Hayes SC, Spence RR, Galvao DA, Newton RU. Australian Association for Exercise and Sport Science position stand: optimising cancer outcomes through exercise. *Journal of science and medicine in sport*. 2009;12(4):428-34.
128. Kushi LH, Doyle C, McCullough M, Rock CL, Demark-Wahnefried W, Bandera EV, et al. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2012;62(1):30-67.
129. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, Meyerhardt J, Courneya KS, Schwartz AL, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2012;62(4):243-74.
130. Robien K, Demark-Wahnefried W, Rock CL. Evidence-based nutrition guidelines for cancer survivors: current guidelines, knowledge gaps, and future research directions. *Journal of the American Dietetic Association*. 2011;111(3):368-75.
131. Miller P, Demark-Wahnefried W, Snyder DC, Sloane R, Morey MC, Cohen H, et al. Dietary supplement use among elderly, long-term cancer survivors. *Journal of cancer survivorship : research and practice*. 2008;2(3):138-48.
132. de Lima FD. Atividade física e câncer. In: Santos M, Corrêa T, Faria L, Siqueira G, Reis P, Pinheiro R, editors. *Diretrizes Oncológicas 2*. São Paulo: Doctor Press Ed. Científica; 2019.
133. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Medicine and science in sports and exercise*. 2009;41(3):687-708.
134. Demark-Wahnefried W. A weighty matter--lifting after breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2009;361(7):710-1.
135. Mortimer PS. The pathophysiology of lymphedema. *Cancer*. 1998;83(12 Suppl American):2798-802.
136. Nelson NL. Breast Cancer-Related Lymphedema and Resistance Exercise: A Systematic Review. *Journal of strength and conditioning research*. 2016;30(9):2656-65.

137. Cheema BS, Kilbreath SL, Fahey PP, Delaney GP, Atlantis E. Safety and efficacy of progressive resistance training in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*. 2014;148(2):249-68.
138. Winters-Stone KM, Dobek J, Nail L, Bennett JA, Leo MC, Naik A, et al. Strength training stops bone loss and builds muscle in postmenopausal breast cancer survivors: a randomized, controlled trial. *Breast cancer research and treatment*. 2011;127(2):447-56.
139. Wiskemann J, Schmidt ME, Klassen O, Debus J, Ulrich CM, Potthoff K, et al. Effects of 12-week resistance training during radiotherapy in breast cancer patients. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2017;27(11):1500-10.
140. Gomez AM, Martinez C, Fiuza-Luces C, Herrero F, Perez M, Madero L, et al. Exercise training and cytokines in breast cancer survivors. *International journal of sports medicine*. 2011;32(6):461-7.
141. Schmidt T, Jonat W, Wesch D, Oberg HH, Adam-Klages S, Keller L, et al. Influence of physical activity on the immune system in breast cancer patients during chemotherapy. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2018;144(3):579-86.
142. van Vulpen JK, Schmidt ME, Velthuis MJ, Wiskemann J, Schneeweiss A, Vermeulen RCH, et al. Effects of physical exercise on markers of inflammation in breast cancer patients during adjuvant chemotherapy. *Breast cancer research and treatment*. 2017.
143. Azizbeigi K, Stannard SR, Atashak S, Mosalman Haghghi M. Antioxidant enzymes and oxidative stress adaptation to exercise training: Comparison of endurance, resistance, and concurrent training in untrained males. *Journal of Exercise Science & Fitness*. 2014;12(1):1-6.
144. Schmitz KH, Warren M, Rundle AG, Williams NI, Gross MD, Kurzer MS. Exercise effect on oxidative stress is independent of change in estrogen metabolism. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2008;17(1):220-3.
145. Knop K, Schwan R, Bongartz M, Bloch W, Brixius K, Baumann F. Sport and oxidative stress in oncological patients. *International journal of sports medicine*. 2011;32(12):960-4.
146. Handayaningsih AE, Iguchi G, Fukuoka H, Nishizawa H, Takahashi M, Yamamoto M, et al. Reactive oxygen species play an essential role in IGF-I signaling

and IGF-I-induced myocyte hypertrophy in C2C12 myocytes. *Endocrinology*. 2011;152(3):912-21.

147. Merry TL, Ristow M. Do antioxidant supplements interfere with skeletal muscle adaptation to exercise training? *The Journal of physiology*. 2016;594(18):5135-47.

148. Schoenfeld BJ. The mechanisms of muscle hypertrophy and their application to resistance training. *Journal of strength and conditioning research*. 2010;24(10):2857-72.

149. Powers SK, Duarte J, Kavazis AN, Talbert EE. Reactive oxygen species are signalling molecules for skeletal muscle adaptation. *Experimental physiology*. 2010;95(1):1-9.

150. Powers SK, Radak Z, Ji LL. Exercise-induced oxidative stress: past, present and future. *The Journal of physiology*. 2016;594(18):5081-92.

151. Makanae Y, Kawada S, Sasaki K, Nakazato K, Ishii N. Vitamin C administration attenuates overload-induced skeletal muscle hypertrophy in rats. *Acta physiologica (Oxford, England)*. 2013;208(1):57-65.

152. Padovani RM, Amaya-Farfán J, Colugnati FAB, Domene SMÁ. Dietary reference intakes: aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais. *Revista de Nutrição*. 2006;19:741-60.

153. Jie Z, Bang-Yao L, Ming-Jie X, Hai-Wei L, Zu-Kang Z, Ting-Song W, et al. Studies on the effects of polydextrose intake on physiologic functions in Chinese people. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72(6):1503-9.

154. Baptista RL, 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. *Journal of pain and symptom management*. 2012;44(6):908-15.

155. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of psychosomatic research*. 1995;39(3):315-25.

156. Ismaeel A, Holmes M, Papoutsi E, Panton L, Koutakis P. Resistance Training, Antioxidant Status, and Antioxidant Supplementation. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. 2019;29(5):539-47.

157. Enoka RM, Duchateau J. Translating Fatigue to Human Performance. *Medicine and science in sports and exercise*. 2016;48(11):2228-38.

158. De Backer IC, Van Breda E, Vreugdenhil A, Nijziel MR, Kester AD, Schep G. High-intensity strength training improves quality of life in cancer survivors. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2007;46(8):1143-51.
159. Wu C, Zheng Y, Duan Y, Lai X, Cui S, Xu N, et al. Nonpharmacological Interventions for Cancer-Related Fatigue: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. *Worldviews on evidence-based nursing*. 2019;16(2):102-10.
160. Rogers LQ, Vicari S, Trammell R, Hopkins-Price P, Fogleman A, Spenner A, et al. Biobehavioral factors mediate exercise effects on fatigue in breast cancer survivors. *Medicine and science in sports and exercise*. 2014;46(6):1077-88.
161. Dieli-Conwright CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Sami N, Lee K, Buchanan TA, et al. Effects of Aerobic and Resistance Exercise on Metabolic Syndrome, Sarcopenic Obesity, and Circulating Biomarkers in Overweight or Obese Survivors of Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(9):875-83.
162. Schmidt ME, Meynkohn A, Habermann N, Wiskemann J, Oelmann J, Hof H, et al. Resistance Exercise and Inflammation in Breast Cancer Patients Undergoing Adjuvant Radiation Therapy: Mediation Analysis From a Randomized, Controlled Intervention Trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2016;94(2):329-37.
163. Jones LW, Liang Y, Pituskin EN, Battaglini CL, Scott JM, Hornsby WE, et al. Effect of exercise training on peak oxygen consumption in patients with cancer: a meta-analysis. *The oncologist*. 2011;16(1):112-20.
164. Repka CP, Hayward R. Oxidative Stress and Fitness Changes in Cancer Patients after Exercise Training. *Medicine and science in sports and exercise*. 2016;48(4):607-14.
165. Yang S, Chu S, Gao Y, Ai Q, Liu Y, Li X, et al. A Narrative Review of Cancer-Related Fatigue (CRF) and Its Possible Pathogenesis. *Cells*. 2019;8(7).
166. Ferrucci LM, McCorkle R, Smith T, Stein KD, Cartmel B. Factors related to the use of dietary supplements by cancer survivors. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, NY)*. 2009;15(6):673-80.
167. Schwarz R, Krauss O, Hinz A. Fatigue in the general population. *Onkologie*. 2003;26(2):140-4.

168. Singer S, Kuhnt S, Zwerenz R, Eckert K, Hofmeister D, Dietz A, et al. Age- and sex-standardised prevalence rates of fatigue in a large hospital-based sample of cancer patients. *British journal of cancer*. 2011;105(3):445-51.
169. Dankel SJ, Loenneke JP, Loprinzi PD. Cancer-Specific Mortality Relative to Engagement in Muscle-Strengthening Activities and Lower Extremity Strength. *Journal of physical activity & health*. 2018;15(2):144-9.
170. Gentil P, Bottaro M. Influence of supervision ratio on muscle adaptations to resistance training in nontrained subjects. *Journal of strength and conditioning research*. 2010;24(3):639-43.
171. Bing C. Insight into the growth hormone-insulin-like growth factor-I axis in cancer cachexia. *The British journal of nutrition*. 2005;93(6):761-3.
172. Costelli P, Muscaritoli M, Bossola M, Penna F, Reffo P, Bonetto A, et al. IGF-1 is downregulated in experimental cancer cachexia. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2006;291(3):R674-83.
173. Fearon KC, Glass DJ, Guttridge DC. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell metabolism*. 2012;16(2):153-66.
174. Chaves SN, Lima FDd, Bottaro M, Mota MR, Oliveira RJd. FATIGUE AND MUSCLE FUNCTION IN PROSTATE CANCER SURVIVORS RECEIVING DIFFERENT TREATMENT REGIMENS. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2019;25:498-502.
175. Ferreira DV, Gentil P, Ferreira-Junior JB, Soares SRS, Brown LE, Bottaro M. Dissociated time course between peak torque and total work recovery following bench press training in resistance trained men. *Physiology & behavior*. 2017;179:143-7.
176. Asp S, Dugaard JR, Kristiansen S, Kiens B, Richter EA. Eccentric exercise decreases maximal insulin action in humans: muscle and systemic effects. *The Journal of physiology*. 1996;494 (Pt 3):891-8.
177. Bloomquist K, Adamsen L, Hayes SC, Lilledund C, Andersen C, Christensen KB, et al. Heavy-load resistance exercise during chemotherapy in physically inactive breast cancer survivors at risk for lymphedema: a randomized trial. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2019;58(12):1667-75.
178. Hasenoehrl T, Keilani M, Palma S, Crevenna R. Resistance exercise and breast cancer related lymphedema - a systematic review update. *Disability and rehabilitation*. 2020;42(1):26-35.

179. Wanchai A, Armer JM. Effects of weight-lifting or resistance exercise on breast cancer-related lymphedema: A systematic review. *International journal of nursing sciences*. 2019;6(1):92-8.

APÊNDICE A – ANAMNESE**Nome:** _____

Telefone: _____**Data de Nascimento:** _____**Idade:** _____

1. Classificação quanto ao tumor:

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

2. Classificação quanto aos linfonodos regionais:

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

3. Classificação quanto a metástase à distância:

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

4. Estadiamento:

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

5. Data do diagnóstico: _____

6. Idade no diagnóstico: _____

7. Tipo de tratamento:

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

8. Nº de sessões de QT: _____ Nº sessões RT: _____

9. Data do término do tratamento: _____

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

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

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

12. Você sentiu algum efeito colateral durante o tratamento

- | | | |
|---------------------|-------------------------------|----------------------|
| () náusea | () alterações sexuais | () boca seca |
| () fadiga | () mucosite - ferida na boca | () nervosismo |
| () vômito | () constipação | () perda de apetite |
| () queda de cabelo | () diarreia | () coceira |
| () insônia | () falta de ar | () mudanças na pele |
| () ansiedade | () depressão | () febre e infecção |
| () outros: | _____ | |

ANEXO A – QUESTIONÁRIO DE PRONTIDÃO PARA A ATIVIDADE FÍSICA

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

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

() Sim () Não

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

() Sim () Não

3 Você sentiu dor no peito no último mês ?

() Sim () Não

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

() Sim () Não

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

() Sim () Não

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

() Sim () Não

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

() Sim () Não

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

Declaração de Responsabilidade

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

Nome: _____

Data: ____/____/2018

Assinatura

ANEXO B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE
BRASÍLIA - UNICEUB

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

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

Pesquisador: Filipe Dinato de Lima

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 86773918.0.0000.0023

Instituição Proponente: Centro Universitário de Brasília - UNICEUB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.736.464

Apresentação do Projeto:

Segundo os pesquisadores, o câncer de mama (CM) é classificado como um carcinoma, por se originar em células epiteliais a partir da proliferação ductal. A partir de 2018, estima-se que 29,5% de todos os casos de câncer diagnosticados em mulheres sejam CM, totalizando aproximadamente 59 mil novos casos por ano. Entretanto, apesar do aumento acelerado das taxas de incidência de câncer nos últimos cinco anos, a taxa de sobrevida aumentou de 30% para aproximadamente 80% nos países desenvolvidos. A crescente população de sobreviventes requer acompanhamentos e cuidados especializados, posto que o câncer e o próprio tratamento promovem uma série de alterações fisiológicas que afetam a qualidade de vida e a capacidade funcional de sobreviventes de CM. O treinamento de força é uma das estratégias mais utilizadas para atenuar os efeitos colaterais tardios e persistentes do câncer, reduzindo a fadiga e a caquexia. Além do treinamento de força, a suplementação de antioxidantes tem sido indicada para sobreviventes que apresentam um estresse oxidativo a fim de reduzir os efeitos deletérios da doença. Em indivíduos saudáveis, a suplementação de antioxidantes associada ao treinamento de força atenua os ganhos de massa muscular. Entretanto, em sobreviventes de câncer, a associação entre o treinamento de força e a suplementação de antioxidantes ainda não é estudada. Portanto, o objetivo da presente pesquisa é investigar o efeito da suplementação dos antioxidantes ácido ascórbico (vitamina C) e -tocoferol (vitamina E) nas adaptações neuromusculares induzidas pelo treinamento de força em sobreviventes de câncer de mama. Para isso, 40 sobreviventes de CM serão aleatoriamente

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

Bairro: Setor Universitário

CEP: 70.790-075

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3966-1511

E-mail: cep.uniceub@uniceub.br

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE
BRASÍLIA - UNICEUB**



Continuação do Parecer: 2.736.464

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisa atende aos requisitos éticos e o pesquisador está apto para iniciar a coleta de dados.

Considerações Finais a critério do CEP:

Protocolo previamente avaliado, com parecer n. 2.713.493/18, tendo sido homologado na 10ª Reunião Ordinária do CEP-UniCEUB do ano, em 15 de junho de 2018.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1092521.pdf	03/06/2018 22:52:22		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP.docx	03/06/2018 22:51:23	Filipe Dinato de Lima	Aceito
Folha de Rosto	FR.pdf	03/04/2018 12:18:08	Filipe Dinato de Lima	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	28/03/2018 16:19:38	Filipe Dinato de Lima	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Aceite_UNB.pdf	28/03/2018 16:19:06	Filipe Dinato de Lima	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 26 de Junho de 2018

Assinado por:

**Marilia de Queiroz Dias Jacome
(Coordenador)**

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

Bairro: Setor Universitário

CEP: 70.790-075

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3966-1511

E-mail: cep.uniceub@uniceub.br

ANEXO C – INVENTÁRIO MULTIDIMENSIONAL DE FADIGA (IMF-20)

Instruções:

Com base nas seguintes declarações, gostaríamos de ter uma idéia de como você tem se sentido **ultimamente**.

Vejamos, por exemplo, a afirmação:

"SINTO-ME DESCONTRAÍDO/A (À VONTADE)"

Se você acha que esta afirmação é **inteiramente verdadeira** e que você tem realmente se sentido descontraído/a ultimamente, coloque um X (x) no quadrado mais à esquerda, como a seguir:

sim, é verdade 1 2 3 4 5 **não, não é verdade**

Quanto mais **discordar** da afirmação, mais o X (x) deverá ser colocado na direção de "não, não é verdade". Não deixe em branco nenhuma afirmação e coloque apenas um X (x) em um único quadrado para cada afirmação.

1	Sinto-me em forma.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade
2	Fisicamente, me sinto capaz de fazer poucas coisas.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade
3	Sinto-me muito ativo/a.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade
4	Tenho vontade de fazer todo o tipo de coisas agradáveis.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade
5	Sinto-me cansado/a.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade
6	Acho que faço muitas coisas num dia.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade
7	Quando estou fazendo alguma coisa, consigo concentrar-me no que estou fazendo.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade

8	Fisicamente, aglento muita coisa.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade
9	Detesto ter coisas para fazer.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade
10	Acho que faço muito pouca coisa num dia.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade
11	Consigo me concentrar bem.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade
12	Estou descansado/a.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade
13	Tenho que em esforçar muito para me concentrar nas coisas.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade
14	Fisicamente, sinto-me em más condições.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade
15	Tenho muitos planos.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade
16	Canso-me facilmente.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade
17	Consigo fazer pouca coisa.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade
18	Não tenho vontade de fazer nada.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade
19	Distraio-me facilmente.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade
20	Fisicamente, sinto-me em excelente condição.	sim, é verdade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	não, não é verdade

Muito obrigado pela sua colaboração