



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

Campus Presidente Prudente

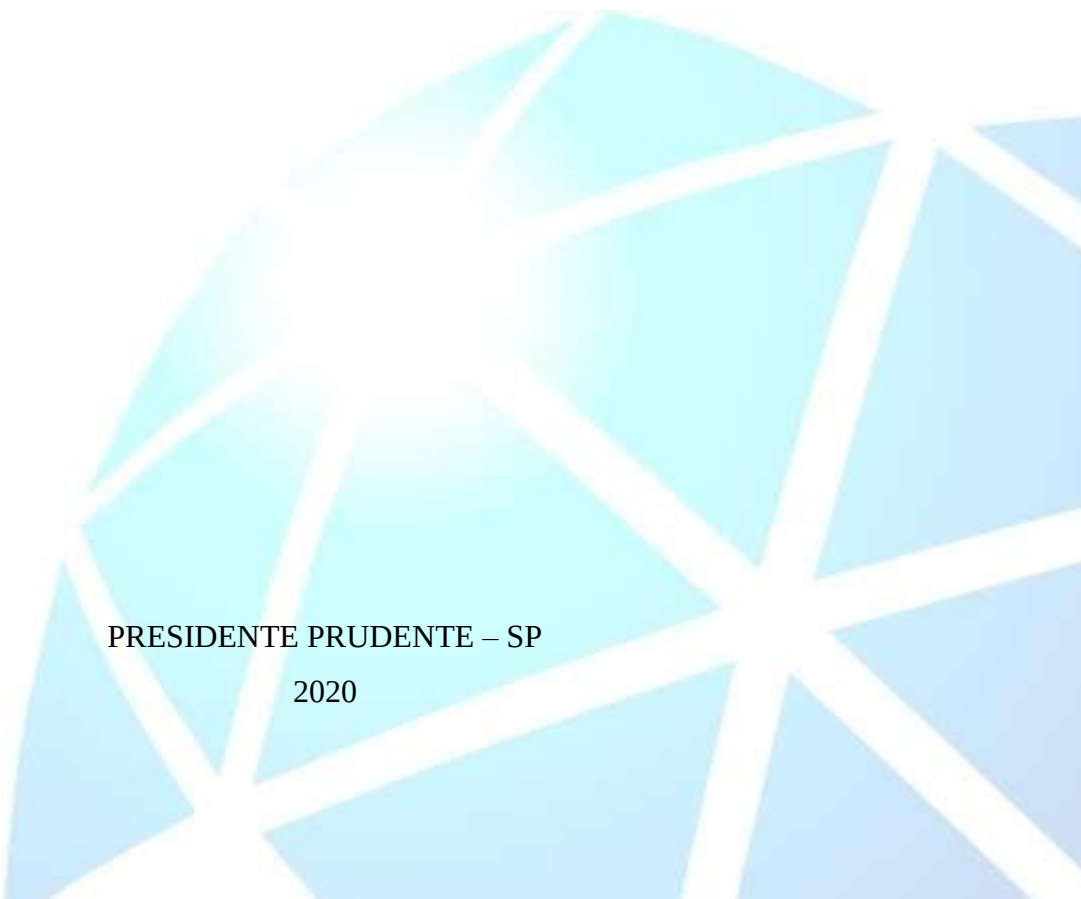
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA MOTRICIDADE
(ATIVIDADE FÍSICA, SAÚDE E EDUCAÇÃO)**

**EFEITOS DO TREINAMENTO AERÓBIO PRESENCIAL E
ACOMPANHADO À DISTÂNCIA (*HOME-BASED*) EM MULHERES NO
TRATAMENTO HORMONAL PARA O CÂNCER DE MAMA**

ANDRÉA DIAS REIS

PRESIDENTE PRUDENTE – SP

2020



ANDRÉA DIAS REIS

**EFEITOS DO TREINAMENTO AERÓBIO PRESENCIAL E
ACOMPANHADO À DISTÂNCIA (*HOME-BASED*) EM MULHERES NO
TRATAMENTO HORMONAL PARA O CÂNCER DE MAMA**

Tese apresentada à Faculdade de Ciências e Tecnologia do Campus de Presidente Prudente, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Ciências da Motricidade, área de concentração Atividade Física, Saúde e Educação e linha de pesquisa Capacidade Funcional Relacionada à Saúde.
Orientador: Prof. Dr. Ismael Forte Freitas Júnior

PRESIDENTE PRUDENTE – SP

2020

R375e Reis, Andréa Dias

Efeitos do treinamento aeróbio presencial e acompanhado à distância (home-based) em mulheres no tratamento hormonal para o câncer de mama / Andréa Dias Reis. -- Presidente Prudente, 2021
129 p. : il., tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp),
Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente
Orientador: Ismael Forte Freitas Júnior

1. Saúde. 2. Neoplasias da mama. 3. Metabolismo, câncer e exercício. 4. Desempenho físico funcional. 5. Qualidade de vida. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus Presidente Prudente

Título da Tese: Efeitos do treinamento aeróbio presencial e acompanhado à distância (*home-based*) em mulheres no tratamento hormonal para o câncer de mama.

Autora: Andréa Dias Reis.

Orientador: Prof. Dr. Ismael Forte Freitas Júnior.

Banca Examinadora de defesa de doutorado em Ciências da Motricidade:

Titulares:

Prof. Dr. Ismael Forte Freitas Júnior (Orientador)

Departamento de Educação Física / UNESP – Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente.

Prof. Dr. Fabrício Azevedo Voltarelli (Membro externo) (Componente da qualificação)

Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde / UFMT – Universidade Federal de Mato Grosso – Faculdade de Medicina

Prof. Dr. Giuliano Tavares Tosello (Membro externo) (Componente da qualificação)

Departamento de Medicina / UNOESTE – Universidade do Oeste Paulista.

Prof. Dr. Waldecir Paula Lima (Membro externo)

Departamento de Humanidades / IFSP - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo.

Prof. Dr. Luís Alberto Gobbo (Membro interno)

Departamento de Educação Física / UNESP – Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente.

Suplentes:

Prof. Dr. Raul Cavalcante Maranhão (Membro externo)

Departamento de Análises Clínicas e Toxicológica / USP – Universidade de São Paulo - Faculdade de Ciências Farmacêuticas.

Prof. Dr. Diego Giulliano Destro Christofaro (Membro interno)

Departamento de Educação Física / UNESP – Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente.

Presidente Prudente – SP, 18 de dezembro de 2020.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho, assim como a trajetória que percorri para alcançar o possível título de doutora, primeiramente a Deus, pois Ele renova minhas forças, me dá paz para enfrentar as adversidades e graça na jornada. Também dedico esse trabalho a minha família, meus pais (Miriam Dias Reis e José Gilberto Reis) por terem se dedicado a minha educação e ensinar princípios de vida, aos meus irmãos, cunhada e sobrinhos (Andressa Dias Reis, Nicolle Dias Reis, André Vinícius Dias Reis, Claudia Maria Pereira Soares, Rebeka Pereira Dias Reis, Sarah Pereira Dias Reis e Isaque Pereira Dias Reis) por serem meus amigos e melhor companhia, mesmo que por vezes de forma remota.

Em especial, dedico este trabalho a todas as mulheres que participaram desta pesquisa, como também a todas as pacientes com câncer de mama que tive a oportunidade de trabalhar anteriormente ao doutorado. Pessoas que me fizeram observar a vida por outros aspectos e quem me impulsam a crescer nesta área de conhecimento.

AGRADECIMENTOS

À Deus, minha fonte de inspiração, alegria e refúgio.

Ao meu orientador, professor Ismael Freitas Júnior pela oportunidade e confiança em desenvolver meu doutorado na Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), obrigada por todos os conselhos acadêmicos e crescimento na Educação Física.

A Thaís Reis por me encontrar e direcionar a UNESP.

Agradeço as agências de fomento que sustentaram a realização desta pesquisa. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de financiamento 001. Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ) pela bolsa de doutorado, número do processo 169862/2017-8, para que pudesse desenvolver esta pesquisa. A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo financiamento do projeto regular, número do processo 2018/08032-2.

Ao programa de Pós-Graduação em Ciências da Motricidade, UNESP, professores, servidores e coordenadores por todo suporte de aprendizado.

As mulheres participantes deste estudo, vocês fazem a diferença na minha vida acadêmica e pessoal.

Aos médicos do Hospital Regional e Santa Casa de Misericórdia e ao grupo amigas do peito de Presidente Prudente - SP, que me liberaram a lista de pacientes para realização desta pesquisa. Também quero agradecer a dois médicos essenciais para esta pesquisa, Dra Maria Assunção e Dr. Giuliano Tosello.

A todos os integrantes do Centro de Estudos e Laboratório de Avaliação e Prescrição da Atividade Motora (CELAPAM), em especial a todos do Projeto Ação e Saúde, que compôs esta pesquisa. Preciso destacar os componentes que me auxiliaram nas responsabilidades das intervenções, Luciana Sato, Diego Moreira, João Fortaleza, em especial Marcos Pavoni e a Êmili Barros que foram essenciais para a pesquisa ocorrer. Êmili Barros obrigada por todos os momentos de amizade desta jornada.

Ao Laboratório de Metabolismo e Lípidos do Instituto do Coração (INCOR) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP), na liderança do professor Raul Maranhão, obrigada pela oportunidade de realizar o estágio de doutorado e oportunidade das análises lipídicas. Também quero agradecer a dois componentes desse laboratório, fundamentais para todo esse processo, ao Pedro Senger e Fátima Freitas.

Ao laboratório UNILAB de Presidente Prudente - SP, a Márcia pela liderança e direcionamento da coleta sanguínea para esta tese.

Ao Laboratório de Fisiologia Celular do Exercício (LaFiCE), em especial o professor Fábio Lira por todo direcionamento com os integrantes e contribuição no conhecimento e nas análises sanguíneas. Não posso deixar de citar três membros desse laboratório que me ajudaram muito, a Paula Monteiro, Caique Figueiredo e Thaislane Santos.

A todos os professores desta banca de defesa de doutorado, obrigada pelas correções e sugestões para melhoria deste trabalho.

Aos professores e servidores do Departamento de Educação Física, da Faculdade de Ciência e Tecnologia (FCT), UNESP, professores Camila Buonani, Luís Gobbo, Rômulo Araújo, Jamile Codogno, Diego Leite, Irineu Tuim e Luiz Rogério e Jaqueline Castilho, obrigada pelo apoio e experiência profissional. Obrigada aos professores Marcela de Castro e Fabrício Rossi, que também conheci por meio da UNESP.

As pessoas que me estimularam e incentivaram a ter o crescimento do doutorado em uma nova Instituição de Pesquisa, professores Francisco Navarro, Bianca Ramallo, Zartu Cavalcante e Alcione Miranda e amigos Josimar Aquino e Ana Marques.

A todos que foram meus professores, ao professor João Batista que me ajudou ampliar o conhecimento no tratamento oncológico e cuidados paliativos.

As amigas Luciana Dias, Isabelle Martins, Bruna Aragão e Elaine Dornelas que me ajudaram com revisões da tese, além de todo o apoio pessoal.

Aos amigos de longa jornada Thiago Reis, Dayse Santos, Geisyane Franco, Liudes Kampos, Theciana Silveira, Getúlio Vitorino e Verônica Silveira. Aos profissionais companheiros Paula Teixeira, Joelmara Furtado, Renata Rodrigues, Tamires Santos, Franci Andrade, Surama Silva, Poliane Alvares, Jurema Lopes, Leandro Pimentel e André Fernandes.

As pessoas que tive a honra de conhecer e me auxiliam em Presidente Prudente-SP, Lia Barbosa, Loyanne Ferreira, Gabriel dos Reis, pastores Rita Rubia e Tércio Rúbia.

Em especial, a minha família (pais, irmãos, cunhada e sobrinhos, aos quais dediquei este trabalho) que são base para a vida e ao suporte de Ivone Dian, Mércia Ferreira, Marisa Neves, José Reis Filho e Janete Reis, dentre muitas pessoas que não consigo citar todos os nomes, que me ajudaram de forma direta ou indireta, obrigada.

Epígrafe

“[...] Se cheguei até aqui foi porque me apoiei no ombro de gigantes. [...]”

Isaac Newton

*“[...] E a paz que excede todo o entendimento, guardará os vossos corações e os vossos
pensamentos em Cristo Jesus. [...]”*

Filipenses 4.7

RESUMO

Introdução: O tratamento do câncer de mama (CM), apesar de combater o tumor e melhorar a sobrevida de pacientes, causa efeitos adversos como toxicidade, dispneia, dor, fadiga e prejuízos à capacidade funcional (CF) e à qualidade de vida (QV). Em especial, o tratamento hormonal (TH) com Tamoxifeno (Tmx) e Inibidores de Aromatase (IA) que, além dos efeitos adversos apontados, também causam alteração na composição corporal (CCp) e no perfil lipídico (PL). Em contraponto, o treinamento aeróbio (TA) na modalidade *home-based* (HB) tem sido utilizado para minimizar esses efeitos, porém, ainda não está totalmente elucidada qual a real adaptação que o TA promove na CCp e PL de mulheres em TH. **Objetivo:** Comparar os efeitos do TA na modalidade presencial e *home-based* sobre variáveis de transferência lipídica para HDL, PL, glicemia, insulinemia, biomarcadores metabólicos (adiponectina e leptina), composição corporal, nível de atividade física, consumo alimentar, capacidade funcional e capacidade cardiorrespiratória, dor e qualidade de vida de mulheres que utilizam Tmx e IA para tratamento do CM. **Método:** Participaram do estudo 59 mulheres, na faixa etária de 30 a 75 anos, que foram alocadas em 4 grupos: mulheres em TH na modalidade presencial (MP) (HMP) (n=11) e HB (HHB) (n=14), mulheres sem câncer (SC) na MP (SCMP) (n=15) e HB (SCHB) (n=19). O TA teve duração de 24 semanas, com 3 sessões/semana, intensidade equivalente a 50-89% da frequência cardíaca máxima. As modalidades HB e MP seguiram o mesmo protocolo de TA, como também a recomendação dietética realizada uma vez por semana. As avaliações foram realizadas antes da intervenção, após 12 e 24 semanas de TA e após 12 semanas do término das intervenções, conforme a descrição: transferência lipídica (TL) para HDL *in vitro*; PL (colesterol total, *High Density lipoprotein* (HDL-C), não-HDL, *Low Density Lipoproteins* (LDL-C) e triglicérides (TG)), glicemia e insulinemia (kit colorimétrico enzimático); Marcadores metabólicos (Adiponectina e leptina) (ELISA); CCp foi estimada por impedância bioelétrica; Nível de atividade física (NAF) por acelerômetros; CF e capacidade cardiorrespiratória (CCr) por teste de caminhada de 6min e teste ergométrico, respectivamente; Dor, QV e consumo alimentar (CA) por meio de questionários e registro alimentar, respectivamente. Os dados foram analisados por meio da ANOVA de medidas repetidas no *software* SPSS 25.0, com α de 5%. **Resultados:** A TL de colesterol estratificado ($p=0,048$) e esterificado ($p=0,028$) reduziu após 24 semanas apenas no HHB. O PL não apresentou alterações significativas nos grupos, porém houve algumas tendências de redução para os seguintes marcadores: Colesterol total para mulheres SC, TG para o grupo HHB e SCMP, além de níveis menores de glicose no HHB. Não houve alteração significativa para marcadores metabólicos, CCp e dor, porém foram encontradas respostas positivas para CA, CF, CCr, QV ($p<0,05$) e tempo sedentário (min/sem) ($\eta^2=0,447$). **Conclusões:** O treinamento HB apresentou resultados semelhantes (glicemia, insulinemia, biomarcadores metabólicos, CCp, NAF, CA, CCr e dor) e superiores (CF e QV) ao MP. Apesar desses resultados positivos proporcionados no HB, a resposta do TA a TL para HDL não foi suficiente para reverter os efeitos deletérios do Tmx e dos IA. Sendo assim, o TA na modalidade HB é uma estratégia efetiva e não farmacológica para melhora do CA, CF, NAF, CCr e QV de mulheres em TH para CM.

Palavras-chave: Neoplasias da mama; Exercício; Lipídeos; Composição Corporal; Desempenho físico funcional; Qualidade de vida; Saúde.

ABSTRACT

Introduction: The treatment of breast cancer (BC), despite fighting against the tumor and improving the survival of patients, causes adverse effects such as toxicity, dyspnea, pain, fatigue and impaired functional capacity (FC) and quality of life (QL). In particular, hormone treatment (HT) with Tamoxifen (Tmx) and Aromatase Inhibitors (AI), in addition to the adverse effects mentioned, they also cause changes in body composition (BCp) and lipid profile (LP). In contrast, aerobic training (AT) in home-based mode (HB) has been used to minimize these effects. However, the real adaptation of what AT promotes in the BCp and LP of women in HT.

Objective: To compare the effects of AT in the face-to-face and home-based modality on lipid transfer variables for HDL, LP, blood glucose, insulinemia, metabolic biomarkers (adiponectin and leptin), body composition, level of physical activity, food consumption, functional capacity and cardiorespiratory capacity, pain and quality of life of women using Tmx and AI to treat BC.

Method: 59 women participated in the study, aged between 30 and 75 years old, who were allocated in 4 groups: women in HT in the face-to-face modality (FF) (HFF) (n= 11) and HB (HHB) (n= 14), women without cancer (WC) in FF (WCFF) (n= 15) and HB (WCHB) (n= 19). The AT lasted 24 weeks, with 3 sessions/week, intensity equivalent to 50-89% of the maximum cardiac frequency. HB and FF modalities followed the same AT protocol, as well as the dietary recommendation made once a week. The evaluations were carried out before the intervention, after 12 and 24 weeks of AT, and after 12 weeks after the end of the interventions, according to the description: lipid transfer (LT) to HDL in vitro; LP (total cholesterol, high density lipoprotein (HDL-C), non-HDL, low density lipoproteins (LDL-C) and triglycerides (TG)), glycemia and insulinemia (enzyme colorimetric kit); Metabolic markers (adiponectin and leptin) (ELISA); BCp was estimated by bioelectrical impedance; Physical activity level (PAL) by accelerometers; FC and cardiorespiratory capacity (CrC) by 6-minute walk test and exercise test, respectively; Pain, QL and food consumption (FCn) through questionnaires and food records, respectively. Data were analyzed using repeated measures ANOVA using SPSS 25.0 software, with α of 5%. Results: TL of stratified ($p= 0.048$) and esterified ($p= 0.028$), cholesterol decreased after 24 weeks only in HHB. The LP did not show significant changes in the groups, however, there were some reduction trends for the following markers: Total cholesterol for women WC, TG for the group HHB and WCFF, in addition to lower glucose levels in HHB. There was no significant change for metabolic markers, BCp and pain, but positive responses were found for FCn, FC, CrC, QL ($p<0.05$) and sedentary time (min/week) ($\eta^2= 0.447$). **Conclusion:** The HB training showed similar results (glycemia, insulinemia, metabolic biomarkers, BCp, PAL, FCn, CrC and pain) and superior (FC and QL) to the FF. Despite these positive results provided in HB, the response from AT to LT to HDL was not sufficient to reverse the deleterious effects of Tmx and AI. Thus, AT in HB modality is an effective and non-pharmacological strategy for improving the FCn, FC, PAL, CrC and QL of women in HT for BC.

Keywords: Breast neoplasms; Exercise; Lipids; Body composition; Functional physical performance; Quality of life; Health.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Tipos de crescimento celular.....	24
Figura 2 -	Representação esquemática do papel postulado do exercício na mudança do equilíbrio do eixo inflamação-imune no câncer.....	45
Figura 3 -	Desenho de estudo: Intervenções com o treinamento aeróbio presencial e <i>home-based</i> em mulheres em tratamento hormonal do câncer de mama e mulheres sem câncer.....	53
Figura 4 -	Fluxograma do estudo: recrutamento, randomização, intervenção, avaliações e análises.....	68
Gráfico 1 -	Transferência lipídica para HDL após treinamento aeróbio em mulheres com hormonioterapia e sem câncer de mama (n=35).....	77
Gráfico 2 -	Metabolismo e inflamação após treinamento aeróbio em mulheres com hormonioterapia e sem câncer de mama (n=35).....	78
Quadro 1 -	Protocolo de Treinamento Aeróbio.....	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características clínicas das participantes em tratamento hormonal (n=14)...	69
Tabela 2 -	Características sociais e clínicas das participantes em tratamento hormonal e sem câncer de mama (n=59).....	70
Tabela 3 -	Características sociais e clínicas das participantes que permaneceram em toda a pesquisa versus as desistências (n=59).....	71
Tabela 4 -	Características clínicas, funcionais e morfológicas das participantes em tratamento hormonal e sem câncer de mama (n=59).....	72
Tabela 5 -	Características clínicas, funcionais e morfológicas das participantes que permaneceram em toda a pesquisa versus as desistências (n=59).....	72
Tabela 6 -	Efeito do treinamento aeróbio sob a transferência lipídica para HDL, perfil lipídico, glicemia e insulinemia de mulheres com hormonioterapia e sem câncer de mama (n=35).....	74
Tabela 7 -	Efeito do treinamento aeróbio sob o metabolismo, inflamação e composição corporal de mulheres com hormonioterapia e sem câncer de mama (n=35).....	75
Tabela 8 -	Efeito do treinamento aeróbio sob o nível de atividade física e consumo alimentar de mulheres com hormonioterapia e sem câncer de mama (n=35)	80
Tabela 9 -	Efeito da intervenção na capacidade funcional e cardiorrespiratória de mulheres com hormonioterapia e sem câncer de mama (n=59).....	82
Tabela 10 -	Capacidade funcional e cardiorrespiratória de mulheres com hormonioterapia e sem câncer de mama (n=59) que realizaram a intervenção, análise de seguimento.....	83
Tabela 11 -	Efeito da intervenção na dor e qualidade de vida de mulheres com hormonioterapia e sem câncer de mama (n=59).....	85
Tabela 12 -	Dor e qualidade de vida de mulheres com hormonioterapia e sem câncer de mama (n=59) que realizaram a intervenção, análise de seguimento.....	86

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

ABESO	Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica
ACSM	<i>American College of Sports Medicine</i>
AKT	<i>Serine/threonine kinase</i>
Apo	Apolipoproteínas
ATX	<i>Autotaxin</i>
BIA	<i>Body impedance analysis</i>
BPI	<i>Brief Pain Inventory</i>
C	Colesterol total
CA	Consumo alimentar
CCp	Composição corporal
CCr	Capacidade cardiorrespiratória
CELAPAM	Centro de Estudos do Laboratório de Avaliação e Prescrição da Atividade Motora
CETP	<i>Cholesteryl ester transfer protein</i>
CF	Capacidade funcional
CM	Câncer de mama
COX2	<i>Ciclooxygenase 2</i>
CV	Coeficiente de variação
CVIM	Contração voluntária isométrica máxima
DEXA	Técnica da absorptiometria de raios-X de dupla energia
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FC	Frequência cardíaca
FCT	Faculdade de Ciências e Tecnologia
FCmáx	Frequência cardíaca máxima
GPS	<i>Global positioning system</i>
HB	<i>Home-based</i>
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
HHB	Hormonioterapia home-based
HIF1α	<i>Hypoxia-inducible factor 1 alpha</i>
HMP	Hormonioterapia modalidade presencial

IA	Inibidores de aromatase
IDL	<i>Intermediary density lipoprotein</i>
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor 1</i>
IL	<i>Interleukin</i>
IMC	Índice de massa corporal
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
INCOR	Instituto do Coração
IR	<i>Insulin receptors</i>
IR-A	<i>Insulin receptor alpha</i>
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
JAK-STAT	<i>Janus kinase/signal transducers and activators of transcription</i>
KBr	Brometo de potássio
LaFiCE	Laboratório de Fisiologia Celular do Exercício
LCAT	<i>Cholesterol acyltransferase</i>
LDL-C	<i>Low density lipoproteins</i>
LPA	<i>Lysophosphatidate</i>
LPS	<i>Lipopolysaccharid</i>
METs	Equivalente metabólico da tarefa
MG	Massa gorda
MLG	Massa livre de gordura
MP	Modalidade presencial
MAPK	<i>Mitogen-activated protein kinase</i>
MM	Massa magra
mTOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
NAF	Nível de atividade física
NF-κB	<i>Nuclear factor κB</i>
NK	<i>Natural killer</i>
NM	Teste Naughton modificado
PAD	Pressão arterial diastólica
PAR-Q	Questionário de Prontoidão para Atividade Física
PAS	Pressão arterial sistólica
PI3K	<i>Phosphoinositide3kinas</i>
PL	Perfil lipídico

PLTP	<i>Phospholipid transfer protein</i>
PSE	Percepção subjetiva de esforço
PTEN	<i>Phosphatase and tensin homologue</i>
PRRs	<i>Pathogen recognition receptors</i>
QV	Qualidade de vida
RCQ	Razão cintura/quadril
SC	Sem câncer
SCHB	Sem câncer de mama home-based
SCMP	Sem câncer de mama modalidade presencial
SERMS	<i>Selective estrogen receptor modulators</i>
SF-36	<i>Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey</i>
SHBG	<i>Sex hormone binding globulin</i>
TA	Treinamento aeróbio
TC6'	Teste de caminhada de seis minutos
TG	Triglicerídeos
TGF-β	<i>Transforming growth factor-β</i>
TH	Tratamento hormonal
TL	Transferência lipídica ou Transferência para lípidos
Tmx	Tamoxifeno
TNF-α	<i>Tumor necrosis factor alpha</i>
UNESP	Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
VHL	<i>Von Hippel-Lindau</i>
VLDL	<i>Very low density lipoprotein</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
%G	Percentual de gordura corporal

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	17
2.	REVISÃO DE LITERATURA.....	21
2.1	Câncer de mama.....	21
2.1.1	Epidemiologia e fatores de risco do câncer de mama.....	21
2.1.2	Etiologia e tratamentos para o câncer de mama.....	23
2.1.3	Hormonioterapia e efeitos adversos do tratamento anticâncer.....	27
2.2	Efeitos do treinamento aeróbio (presencial e <i>home-based</i>) no tratamento anticâncer.....	29
2.3	Metabolismo, câncer e exercício.....	33
2.3.1	Composição corporal e metabolismo.....	33
2.3.2	Inflamação.....	36
2.3.3	Perfil lipídico e transferência para HDL.....	39
2.3.4	Resposta do exercício físico no metabolismo.....	43
3.	JUSTIFICATIVA.....	49
4.	OBJETIVOS.....	50
4.1	Objetivos gerais	50
4.2	Objetivos específicos.....	50
5.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	51
5.1	Amostra e local do estudo.....	51
5.2	Randomização e cálculo amostral.....	52
5.3	Aspectos éticos.....	52
5.4	Desenho do estudo.....	53
5.5	Variáveis.....	54
5.5.1	Caraterização amostral.....	54
5.5.1.1	Variáveis clínicas do tratamento oncológico.....	54
5.5.1.2	Variáveis sociais e clínicas.....	54
5.5.1.3	Variáveis morfológicas.....	55
5.5.2	Desfechos Primários.....	55
5.5.2.1	Coleta de sangue.....	55
5.5.2.1.1	Transferência lipídica para HDL.....	56

5.5.2.1.2	Perfil lipídico, glicemia e insulinemia.....	57
5.5.2.1.3	Biomarcadores metabólicos.....	57
5.5.2.2	Composição corporal.....	58
5.5.3	Variáveis de confusão.....	59
5.5.3.1	Nível de atividade física.....	59
5.5.3.2	Consumo alimentar.....	60
5.5.4	Desfechos secundários.....	60
5.5.4.1	Capacidade funcional.....	60
5.5.4.2	Capacidade cardiorrespiratória.....	61
5.5.4.3	Dor.....	62
5.5.4.5	Qualidade de vida.....	62
5.6	Intervenções.....	62
5.6.1	Treinamento aeróbio.....	62
5.6.1.1	Modalidade Presencial.....	63
5.6.1.2	Modalidade <i>Home-based</i>	64
5.6.2	Reeducação alimentar.....	64
5.7	Análise estatística.....	65
6	RESULTADOS.....	67
6.1	Desfechos primários.....	73
6.2	Variáveis de confusão.....	79
6.3	Desfechos secundários.....	81
7	DISCUSSÃO.....	87
7.1	Desfechos primários.....	88
7.2	Variáveis de confusão.....	92
7.3	Desfechos secundários.....	93
7.4	Limitações e pontos fortes, implicações clínicas.....	97
8	CONCLUSÕES.....	99
9.	REFERÊNCIAS.....	100
10.	ANEXOS.....	115
11.	APÊNDICES.....	126

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CM) possui uma elevada incidência em todo o mundo, sendo o tipo de câncer com maior prevalência entre mulheres (INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA - INCA, 2019; WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, 2020a). A estimativa mundial de casos novos de CM de 2018 a 2040 é de aproximadamente 3,1 milhões (WHO, 2020b), sendo que no Brasil é estimado 66.280 casos novos ao ano do período de 2020 a 2022 (INCA, 2019).

O câncer resulta do acúmulo de alterações genéticas e epigenéticas, sendo definida como uma doença de ácido desoxirribonucleico (*Deoxyribonucleic Acid* - DNA) (TAKESHIMA; USHIJIMA, 2019). A inflamação crônica é uma das principais alterações epigenéticas para risco de desenvolvimento do câncer (TAKESHIMA; USHIJIMA, 2019), ao passo que as condições inflamatórias ocorrem antes das alterações malignas (MANTOVANI et al., 2008), bem como após o diagnóstico do câncer (GUIDA, et al. 2019), o que propicia um ambiente tumoral. Esse microambiente tumoral é influenciado por fatores de crescimento circulantes, citocinas pró-inflamatórias, células imunológicas, hormônios de crescimento metabólico (insulina, glicose e leptina) e fatores angiogênicos (GATTI-MAYS et al., 2019; CUI et al., 2014; KOELWYN et al., 2015).

Os principais tratamentos para combater o câncer são: cirurgia, radioterapia e quimioterapia, contudo, dependendo do tipo de tumor, os tratamentos podem ser utilizados em conjunto ou isolados (INCA, 2020). A hormonioterapia é considerado um tratamento sistêmico (INCA, 2020), com uso de substâncias semelhantes ou bloqueadoras de hormônios, eficaz nas neoplasias que expressam receptores de estrogênio e progesterona por meio do exame de imuno-histoquímica (REY-VARGAS et al., 2020). Esse tratamento é utilizado por um longo período de tempo, média de cinco a dez anos (EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP et al., 2011), devido a melhoria de sobrevida global, sobrevida livre de doença local e a distância de recidiva tumoral (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019a; REY-VARGAS et al., 2020).

A maioria dos tumores mamários, aproximadamente 60 a 80% (GENAZZANI, 2002), possui receptores positivos para estrogênio (ER+), logo as classes de tratamento hormonal (TH) mais utilizadas são os inibidores de Aromatase (IA) e o Tamoxifeno (Tmx), uma vez que ambos agem no ER+ (LEAL; CUBERO; GICLIO, 2010). Os IA bloqueiam a enzima Aromatase (BUCH et al., 2018; SMITH; DOWSETT, 2003; LEAL; CUBERO; GICLIO, 2010), no período de pós-menopausa essa enzima que representa 95% da fonte de

produção de estrogênio, especialmente da conversão no tecido adiposo subcutâneo, por isso os IA são superiores ao Tmx no período da pós-menopausa (LEAL; CUBERO; GICLIO, 2010). Contudo, o Tmx é um SERMS (*Selective estrogen receptor modulators*), que desempenha afeito antiestrogênico ao ligar-se as células do tecido mamário (SMITH; DOWSETT, 2003; LEAL; CUBERO; GICLIO, 2010).

Embora comprovada a eficácia do TH adjuvante, muitos pacientes apresentam efeitos adversos e não conseguem aderir ou persistir no tratamento (MURPHY et al., 2012). As decorrências do tratamento podem ser: toxicidade (QIAN et al., 2020), artralgia (ROMERO et al., 2020), hipertensão arterial sistêmica, osteopenia/osteoporose, dispneia, aumento da atividade da fosfatase alcalina, dores, aumento e/ou perda de peso corporal, fogachos, fadiga, mudança de humor, depressão, retenção hídrica, alteração no ciclo menstrual, sangramento vaginal, câncer de colo de útero, náusea, faringite (LEAL; CUBERO; GICLIO, 2010), além de alterações nos níveis plasmáticos de lipoproteínas (WASAN et al., 1997) e aumento das concentrações de insulinemia e glicose circulante (BUCH et al., 2018).

Além dos efeitos adversos causados pelo TH, outros efeitos também são relatados em decorrências de outros tratamentos anticâncer, como quimioterápicos, radioterapia e mastectomia. Dentre estes, estão presentes: fadiga (com consequente redução nos níveis de inatividade física), sarcopenia e alteração do apetite (BUCH et al., 2018), toxidade (DAVIS; PANIKKAR, 2019; DAVIS; PANIKKAR, 2019), insatisfação com o tratamento, dor e inchaço nos seios, retração na pele e toxidade na pele, caracterizado como vermelhidão, bolhas e ulcerações leves (BATHILY et al., 2019), dor crônica, cicatrizes, deficiências de ombro e braço, alterações anatômicas da cintura escapular, implicações para a função sexual (LOVELACE; MCDANIEL; GOLDEN, 2019), capacidade funcional (CF) prejudicada (GUIDA, et al. 2019) e piora da qualidade de vida (QV) (BRETT et al., 2018).

Entretanto, o treinamento aeróbio (TA), definido como treinamento cardiorrespiratório tem sido utilizado para amenizar efeitos adversos em pacientes com CM, pois pode promover melhorias no sistema cardiovascular e redução de peso corporal (BATTAGLINI et al., 2014), sendo esse um modelo de treino recomendado para pacientes com CM (IRWIN et al., 2012; BATTAGLINI et al., 2014).

A recomendação de TA para sobreviventes de diferentes tipos cânceres é a prática de exercícios de intensidade moderada em 150 minutos por semana ou 75 minutos de intensidade vigorosa ou a combinação de ambos, entretanto, se for impossível realizar o exercício, recomenda-se que o paciente seja o mais ativo possível (IRWIN et al., 2012). A maioria dos protocolos de TA é descrita quando o exercício é realizado em cicloergômetro,

entretanto, exercícios como caminhada se resumem à descrição da intensidade subjetiva, como: caminhada rápida, ritmo próprio, baixo a moderado ou exercício incremental (BATTAGLINI et al., 2014).

O TA pode ser realizado à distância *home-based* (HB) (NYROP et al., 2017; ROGERS et al., 2009), sendo desenvolvido em domicílio ou na comunidade, assim como em ambientes mistos (BLUETHMANN et al., 2015). Essa modalidade também necessita de uma melhor descrição nas variáveis de treino (intensidade, volume e frequência), expondo como é realizado o acompanhamento da intervenção e se há comparação com a modalidade presencial (MP) em intensidade equivalentes (HIRSCHEY et al., 2018; NYROP et al., 2017; LAHART et al., 2016; SCHWARTZ, 1999).

O modelo de treino HB tem sido uma estratégia de intervenção visando maior adesão à prática de atividade física ou treinamento físico (SCHAFFER et al., 2019; WONG; MCAULEY; TRINH, 2018), especialmente para pacientes que possuem acesso limitado às instalações de exercício, como nos casos de dificuldades de transporte ou agendamento (PINTO et al., 2005). A modalidade de treinamento HB pode ser realizada com equipamentos tecnológicos e tecnologias vestíveis (DONG et al., 2019; HIRSCHEY et al., 2018; SCHAFFER et al., 2019), sendo o uso dessas tecnologias vestíveis a maior tendência para a prática de exercícios físicos em 2020 (THOMPSON, 2019).

No que se refere ao modelo HB, a caminhada em intensidade moderada tem sido a preferência de sobreviventes de CM (WONG; MCAULEY; TRINH, 2018). Além da preferência pela modalidade, os resultados têm sido positivos, pois melhorias ocorrem para a capacidade cardiorrespiratória (CCr) (ROGERS et al., 2009), nível de atividade física (NAF) (LAHART et al., 2016; HARRIGAN et al., 2016; GOKAL et al., 2016), reeducação alimentar (HARRIGAN et al., 2016), CF (NYROP et al., 2017; BASEN-ENGQUIST et al., 2006) e QV (LAHART et al., 2016; VALLANCE et al., 2007).

Contudo, efeitos advindos do TA, independente da modalidade, pode não resultar em perda de peso corporal (MURTEZANI et al., 2014; BASEN-ENGQUIST et al., 2006; MATTHEWS et al., 2007), entretanto, outros estudos demonstram melhorias (BRUNO et al., 2016; LAHART et al., 2016) para a composição corporal (CCp) e metabolismo em mulheres com CM. Foi observado ganho de peso corporal em alguns estudos (BUCH et al., 2018; GIBB et al., 2019), o qual pode estar associado ao tratamento anticâncer (BUCH et al., 2018; GIBB et al., 2019), ao envelhecimento (BUCH et al., 2018), bem como ao desenvolvimento do câncer na pós-menopausa, que está associado ao excesso de gordura e a piores prognósticos (DEMARK-WAHNEFRIED et al., 2018).

O TH com Tmx e IA, além das alterações na CCp (LEAL; CUBERO; GICLIO, 2010), também causam modificações no perfil lipídico (PL) (WASAN et al., 1997; GIBB et al., 2019), tais como aumento do *Low Density Lipoproteins* (LDL) e TG (MARKOPOULOS; TSAROUCHA; GOGAS, 2010), resistência à insulina (GIBB et al., 2019), aumento de *High Density Lipoprotein* (HDL) - Triglicerídeos (TG) e redução de transferência para lípides (TL) (WASAN et al., 1997). Esses marcadores estão relacionados a piores prognósticos cardiovasculares (WASAN et al., 1997; OLIVEIRA; FARIA, 2011; FRANSSEN et al., 2011).

No entanto, os efeitos do exercício aeróbio, apesar de melhorar a TL (VAISBERG et al., 2012; DA SILVA et al., 2019), ainda são desconhecidos nesse sentido em mulheres em TH para o CM. Diante do exposto, emergem as seguintes investigações: O TA pode amenizar ou melhorar o PL e o metabolismo de mulheres em TH com CM? O efeito do TA em mulheres no TH pode ser equivalente a mulheres sem câncer (SC)?

Sendo assim, investigamos neste estudo o efeito do TA em pacientes com CM em TH, com Tmx e IA, em especial a resposta ao PL e variáveis do metabolismo, pois, apesar desses achados não estarem totalmente elucidados, o TA é benéfico ao sistema cardiovascular de mulheres com CM (ROGERS et al., 2009). O TA é investigado por meio da modalidade HB em mulheres no TH, sendo este comparado à prescrição de treinamento nas mesmas variáveis (intensidade, volume e frequência) com a MP de mulheres tanto em TH, quanto mulheres SC.

As hipóteses deste estudo são: a) O TA na modalidade HB proporciona respostas equivalentes às MP, no que se refere às variáveis CCp, PL, TL para HDL, inflamação, CCr, CF, dor e QV em mulheres em TH, com Tmx e IA para CM; b) O efeito do TA pode ser benéfico em mulheres com hormonioterapia, ao ponto desses benefícios se aproximarem ao de mulheres SC e c) O TA concomitante à reeducação alimentar pode minimizar o ganho de peso em mulheres no TH.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Câncer de mama

2.1.1 Epidemiologia e fatores de risco do câncer de mama

O câncer é um problema de saúde pública devido ao elevado número de casos novos. Uma incidência de 18 milhões de casos novos de câncer (exceto câncer de pele não melanoma) no mundo foi estimada no ano de 2018, sendo o câncer de pulmão o mais incidente (2,1 milhões), seguido pelo CM (2,1 milhões), cólon e reto (1,8 milhão) e próstata (1,3 milhão). Quando analisada a estimativa somente em mulheres, o CM se torna o mais incidente (24,2%), seguido do câncer de cólon e reto, (9,5%), pulmão (8,4%) e colo do útero (6,6%) (INCA, 2019; BRAY et al., 2018).

Apesar de o CM não ter alta incidência em homens, porém foram estimados no ano de 2019, nos Estados Unidos, 2.670 casos novos de CM em homens e 268.600 de casos novos, em mulheres (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019b). O CM é tipo de câncer de maior prevalência em mulheres no mundo, com um impacto de aproximadamente 2,1 milhões de mulheres por ano (WHO, 2020a).

A estimativa mundial de casos CM incidentes de 2018 a 2040 é de aproximadamente 3,1 milhões, em mulheres de todas as idades (WHO, 2020b). Somente no Brasil esta estimativa é de 66.280 para cada ano do triênio 2020-2022 (INCA, 2019). Na região sudeste do país é estimado 36.470 casos novos em 2020, sendo 18.280 no estado de São Paulo (INCA, 2019). A Rede Regional de Atenção à Saúde 11, corresponde a cidade de Presidente Prudente, onde teve estimativa para 247 casos novos de CM em mulheres no ano de 2010 (FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DE SÃO PAULO, 2014).

Assim como o crescente número de casos novos de CM, também é elevado número de mortes entre mulheres. No ano de 2018 foi estimado que 627.000 mulheres morreram de CM, aproximadamente 15% de todas as mortes por câncer em mulheres (WHO, 2020a), no Brasil a principal causa de morte por câncer entre mulheres, também foi o CM, cerca de 17.572 óbitos no ano de 2018, o que correspondem a 16,4% dentre os tipos de câncer acometidos em mulheres (INCA, 2020).

Apesar dessa alta letalidade por câncer (WHO, 2020a; INCA, 2020), a principal causa de morte em pacientes com CM primário e idade acima de 65 anos é devido as doenças

cardiovasculares (FU, et al. 2017), sendo a doença cardiovascular a principal causa de morte em todo o mundo (WHO, 2020c).

Contudo, tem-se observado uma modificação entre as taxas de mortalidade, ao decorrer dos anos 2000 a 2015 no Brasil as taxas de mortalidade por doenças do aparelho circulatório tiveram diminuição progressiva e acentuada, a redução foi mais acentuada para mortalidade precoce em mulheres, correspondente a idade de 30 a 69 anos, enquanto a mortalidade por neoplasias teve manutenção ou leve aumento da mortalidade (MARTIN et al., 2020). Outra redução encontrada no Brasil foi das taxas de mortalidade por doenças infectoparasitárias, enquanto as taxas de mortalidade por neoplasias também aumentaram ao longo das últimas décadas, correspondente aos anos de 1930 a 2017 (INCA, 2020).

As taxas de CM crescem em quase todas as regiões do mundo, em regiões desenvolvidas essas taxas são mais elevadas, porém cerca de 58% das mortes ocorrem em países menos desenvolvidos (WHO, 2020e). Diferenças na incidência do CM entre países desenvolvidos e em desenvolvimento podem ser explicadas pelo efeito da dieta, combinados com o primeiro parto tardio, paridade mais baixa e amamentação mais curta (WHO, 2020d; PETO, 2001)

Na maioria das mulheres não é possível identificar os fatores de risco para o CM, quando detectado, os fatores reprodutivos estão mais associados ao desenvolvimento de CM, como a exposição prolongada a estrógenos endógenos (menarca precoce e menopausa tardia) e idade tardia do primeiro parto, além uso de hormônios exógenos, como usuários de terapia contraceptiva oral e terapia de reposição hormonal (WHO, 2020d; LACEY et al., 2009). Histórico familiar, mutações no BRCA1, BRCA2 e p53 (WHO, 2020d; LACEY et al., 2009; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER - IARC, 2008; INCA, 2019) e envelhecimento (INCA, 2020) também estão associados ao risco de desenvolver CM. Entretanto a amamentação tem efeito protetor (WHO, 2020d; LACEY et al., 2009; IARC, 2008; INCA, 2020), assim como a prática de atividade física (INCA, 2020).

Fatores externos, modificáveis, como uso de álcool, sobrepeso ou obesidade e inatividade física estão relacionadas a 21% de todas as mortes por CM em todo o mundo (WHO, 2020d; DANAIE et al., 2005). Entretanto, quando analisado por fator econômico, países de renda alta a proporção foi maior (27%) e os principais determinantes foram sobrepeso ou obesidade e países de renda baixa e média teve proporção menor (18%) e o maior determinante foi a inatividade física (WHO, 2020d; DANAIE et al., 2005).

O CM quando detectado mais precoce, tende a obter resultados melhores no tratamento e na sobrevivência de pacientes (WHO, 2020a). Os métodos utilizados na triagem para

detecção do CM são: mamografia¹, exame clínico² e auto-exame da mama (WHO, 2020a). Também podem auxiliar na identificação do CM, sinais e sintomas, como: secreção sanguínea do mamilo, inversão ou alteração no peso das mamas, coceira intermitente nas mamas, dor nas mamas, mesmo sem caroço e nódulos indolores (BONSU; NCAMA, 2019).

2.1.2 Etiologia e tratamentos para o câncer de mama

O câncer é uma doença antiga, sendo supostamente encontrado em fóssil de dinossauro (EKHTIARI et al., 2020). O termo câncer foi utilizado a primeira vez por Hipócrates, considerado o pai da medicina, que viveu entre 460 a 377 a. C (INCA, 2020). De origem do grego, denominado *karkínos*, que significa caranguejo. Esta doença é considerada um conjunto de mais de cem doenças, que possuem aspecto em comum um crescimento desordenado da célula, que podem invadir tecidos e órgãos (INCA, 2020).

O câncer é considerado uma doença de DNA, pois se resulta do acúmulo de alterações genéticas e epigenéticas, sendo as alterações genéticas induzidas pelo envelhecimento e produtos químicos mutagênicos, como luz ultravioleta e outros fatores e as alterações epigenéticas derivadas principalmente do envelhecimento e inflamação crônica (TAKESHIMA; USHIJIMA, 2019). O acúmulo de alterações em células normais mediante a exposições anteriores e histórico de vida pode provocar uma metilação aberrante de DNA, que combinado a mutações pontuais gera um maior risco de desenvolver câncer ou múltiplos cânceres, considerado como campo de cancerização (TAKESHIMA; USHIJIMA, 2019). O descontrole sobre tipos únicos ou mistos de morte celular reguladora (apoptose, necroptose, dentre outras) também está ligado ao ambiente cancerígeno (TANG et al., 2019).

O processo de detecção, sinalização e regulação de reconhecimento patógeno é essencial para a eliminação de neoplasias (CUI et al., 2014; PALUDAN; REINERT, HORNUNG, 2019). As respostas induzidas pelo perigo de ameaças microbiana ou ambiente cancerígeno, incluem: expressão de interferons tipo I e tipo III, indução de genes pró-inflamatórios, ativação de cascatas de inflamassoma, início da autofagia e envolvimento das vias de morte, sendo um dos principais sinais de perigo a localização subcelular anormal de DNA (PALUDAN; REINERT; HORNUNG, 2019).

A reprodução de células normais pode gerar erros que danificam o DNA, na célula normalmente acontece a reparação desse dano ou morte celular, o que não acontece nas células

¹ Exame com raio X de baixa energia

² Exame realizado por um profissional de saúde treinado

cancerosas, todavia as células cancerosas se dividem e geram novas células com o mesmo dano no DNA, sendo assim ocorre a mutação (INCA, 2020). O processo de formação do câncer é denominado de carcinogênese ou oncogênese, que é composto em três fases: 1) Estágio de iniciação: células sofrem danos genético; 2) Estágio de promoção: células mutadas são estimuladas por novas alterações em seu material genético; 3) Estágio de progressão: células irreversíveis e crescimento descontrolado (INCA, 2020).

As células crescem de forma controlada e autolimitado em tecidos normais que formam organismos, crescimentos como hiperplasia, metaplasia e displasia, entretanto em células neoplásicas o crescimento continua, mesmo após cessar estímulos que o provocam, o que caracteriza uma independência das células cancerígenas (INCA, 2020). O crescimento do câncer, quando ocorre somente na camada de tecido na qual se originou é denominado câncer não invasivo ou carcinoma *in situ*, porém quando esse crescimento invade outras camadas celulares do órgão, que prosseguem para corrente sanguínea ou linfática, com capacidade de disseminar para outras tecidos é chamado de câncer invasivo e as novas regiões da doença são denominados de metástases (INCA, 2020) (Figura 1).

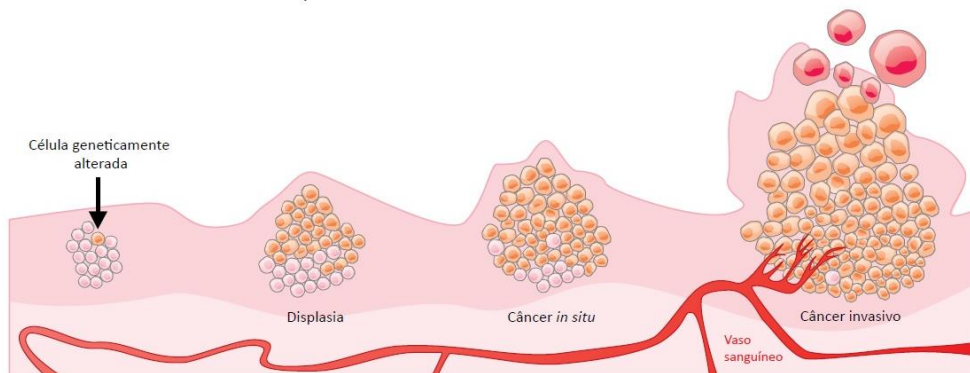


Figura 1. Tipos de crescimento celular

Fonte: Ilustração de Mariana F. Teles, INCA, 2020

A metástase ocorre quando as células tumorais circulantes saem da circulação usando o mecanismo de extravasamento, identificado como angiopelose, que podem correr tanto como clusters, quanto como células individuais (ALLEN et al., 2019), o extravasamento por aglomerados exibem uma capacidade aumentada de formar tumores em locais distantes, desmontado em alguns cânceres, como melanoma e cervical (ALLEN et al., 2019).

O tipo histológico de CM mais comum em mulheres é o carcinoma de células epiteliais, podem se apresentar com carcinomas *in situ* ou invasores (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019c; INCA, 2019). O carcinoma *in situ* ou intraductal (câncer não invasivo ou pré-invasivo) é menos frequente nas mulheres (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019c;

INCA, 2019), porém o mais comum são os carcinomas invasivos ou infiltrantes, invasivo representa cerca de 70 a 80% de todos os cânceres de mama (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019c).

Os carcinomas ductais são o tipo histológico mais frequentes e sua nova nomenclatura é carcinomas do tipo não especial (ERBER; HARTMANN, 2020). Estes representam mais de 80% dos carcinomas de mama (INCA, 2020). Os demais são: carcinomas lobulares, tubulares, cribriformes, dentre outros (GOBBI, 2012). Os carcinomas mamários também são classificados conforme o seu perfil molecular, sendo denominados como luminais A e B, HER2 e basal (ERBER; HARTMANN, 2020; GOBBI, 2012), de acordo com a identificação de receptores de estrogênio e progesterona, assim como a produção de proteína HER2 (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019e), empregado na prática clínica por meio do exame de imuno-histoquímica (REY-VARGAS et al., 2020; ERBER; HARTMANN, 2020).

Há outros tipos especiais de carcinomas invasivos, sendo estes: triplo negativo³ e inflamatório⁴. Os cânceres de mama mais raros são Doenças de Paget da mama⁵, Angiossarcoma⁶ e filoide⁷ (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019c).

As neoplasias são classificadas por estadiamento patológico, denominado TNM: T=Tumor primário; N= Linfonodos regionais e M= Metástase a distância, esses parâmetros recebem graduações histopatológicas de GX a G4 (GX=menor a G4=maior) para diferenciação do tumor da célula normal (INCA, 2004). A classificação TNM auxilia no planejamento de tratamento oncológico (INCA, 2004). As principais formas de tratamento para o câncer são cirurgia, radioterapia e quimioterapia, dependendo do tipo de tumor os tratamentos podem ser utilizados em conjunto (INCA, 2020).

As principais cirurgias para retirada do tumor mamário são cirurgias conservadoras da mama, também denominada de quadrantectomia, mastectomia parcial ou segmentar e tumorectomia, que corresponde a retirada de uma porção da mama, já a mastectomia consiste na retirada de toda a mama (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019d). Há também a possibilidade de serem retirados tecidos próximos, como também linfonodos, nesse caso é denominado de mastectomia radical (PLESCA et al., 2016) e quando preservado os dois músculos peitorais é chamado de mastectomia radical modificada (PLESCA et al., 2016).

³ Câncer agressivo, corresponde a 15% de todos os cânceres de mama

⁴ Câncer incomum, corresponde a 1% a 5% de todos os cânceres de mama

⁵ Câncer que inicia nos ductos, seguido da pele mamária e atinge a aréola

⁶ Câncer que inicia nas células que revestem os vasos sanguíneos ou linfáticos, pode envolver o tecido ou pele da mama

⁷ Câncer que desenvolve no tecido conjuntivo (estroma) da mama

Entretanto a reconstrução da mama pode ser realizada no mesmo momento que se retira o tumor (reconstrução imediata) ou após (reconstrução tardia) (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019d).

A radioterapia é um tratamento local ou locorregional, com a finalidade de irradiar áreas do organismo humano, prévia e cuidadosamente demarcadas, esse tratamento se difere quanto a sua finalidade, sendo classificados como: 1) curativa: quando é o principal tratamento, não necessita estar associado a outro tipo de tratamento; 2) pré-operatória (prévia ou citorreduzora): tratamento antecede a cirurgia, com intuito de reduzir o tumor e facilitar o procedimento operatório; 3) pós-operatória ou pós-quimioterapia (profilática): tratamento após outros tratamentos, com a finalidade de esterilizar possíveis focos microscópicos do tumor; 4) paliativa: finalidade de tratamento local do tumor primário ou de metástase, utilizadas em circunstâncias como redução de dor (antiálgica) e controlar sangramentos (anti-hemorrágica) (INCA, 2020).

A quimioterapia é uma forma de tratamento sistêmico administrado em intervalos regulares, esse tratamento também se difere quanto a sua finalidade, sendo: 1) prévia, neoadjuvante ou citoreduzora: utilizada na redução de tumores locais e regionalmente avançados, com finalidade de tornar os tumores ressecáveis ou melhora do prognóstico; 2) adjuvante ou profilática: indicada após tratamento cirúrgico curativo, porém o paciente não apresenta qualquer evidência de neoplasia maligna detectável; 3) curativa: quando é o principal tratamento, não necessita estar associado a outro tipo de tratamento; 4) controle temporário de doença: indicada para sólidos, avançados ou recidivados ou neoplasias hematopoéticas de evolução crônica, com finalidade de aumentar sobrevida; e 5) paliativa: utilizada para palição de sinais e sintomas que comprometem a CF do paciente, a administração é de duração limitada, devido a incurabilidade do tumor (INCA, 2020).

A hormonioterapia também é considerado um tratamento sistêmico (INCA, 2020; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019a), com finalidade de melhorar a sobrevida global, sobrevida livre de doença local e a distância de recidiva tumoral (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019a; REY-VARGAS et al., 2020), tratamento que consiste no uso de substâncias semelhantes ou bloqueadoras de hormônios, com a finalidade de tratamento das neoplasias dependentes de hormônios (INCA, 2020) e eficaz nas neoplasias que expressam receptores de estrogênio e progesterona no exame de imuno-histoquímica (REY-VARGAS et al., 2020).

2.1.3 Hormonioterapia e efeitos adversos do tratamento anticâncer

A hormonioterapia é uma terapia adjuvante que auxilia a reduzir o risco de recidiva tumoral, em alguns casos pode ser utilizada antes mesmo da cirurgia, como forma neoadjuvante (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019a). A terapia hormonal é usada por longo período, geralmente cinco anos, porém sua utilização pode ser indicada por até 10 anos, devido a eficácia do tratamento anticâncer, reincidência tumoral e por aumentar a sobrevivência de pacientes com receptor hormonal positivo (EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP et al., 2011)

As células de CM são testadas para ver se possuem proteínas que são receptores de estrogênio ou progesterona, sendo denominados de receptores positivos e negativos quando há ausência de proteínas receptores (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019e), conforme a classificação: ER+= receptores de estrógenos; PR+= receptores de progesterona; HR+= contém um ou ambos receptores; HR-= não possui receptor desses hormônios; triplo-negativo= não possuem ER+, PR+ e produzem pouca proteína HER2 (HER2-) e triplo-positivo= contém ER+, PR+ e HER2+.

Os cânceres HR- são mais comuns em mulheres que não tiveram menopausa e tendem a desenvolver mais rápido do que os cânceres HR+ (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019e). Portanto essa classificação auxilia na tomada de decisão do fármaco, que pode reduzir níveis hormonais ou bloquear ação dos hormônios nas células cancerígenas, o que corresponde ao TH (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019e). Os IA e o Tmx agem no ER+ (LEAL; CUBERO; GICLIO, 2010), sendo que a maioria dos cânceres de mama, aproximadamente 60 a 80% expressão ER+ (GENAZZANI, 2002), logo as duas classes de hormonioterápicos são frequentemente utilizadas para o tratamento do CM.

Os IA inibem a produção de estrogênio ao bloquear a enzima de Aromatase, uma enzima responsável pela conversão de andrógenos em estrógenos (BUCH et al., 2018; SMITH; DOWSETT, 2003; LEAL; CUBERO; GICLIO, 2010). A Aromatase pertence à família dos citocromos P450, resultante do gene CYP19, ela possui elevada expressão em placenta, células da granulosa dos folículos ovarianos, tecidos não glandulares (gordura subcutânea, músculo, fígado, cérebro e tecido mamário), no período de pós-menopausa, representa 95% da fonte de produção de estrogênio, especialmente da conversão no tecido adiposo subcutâneo, por isso os IAs são mais indicados no período de pós-menopausa (LEAL; CUBERO; GICLIO, 2010).

O Tmx pertence a classe de fármacos SERMS e age ao ligar com o receptor tumoral para estradiol, ação do Tmx depende do microambiente no qual atua, pois pode ter função

antagonista competitiva do estrogênio no tecido mamário, também pode exibir uma função agonista parcial do estrogênio (SMITH; DOWSETT, 2003; LEAL; CUBERO; GICLIO, 2010).

Os IA são considerado mais eficaz, quando comparado ao Tmx para pacientes no período da pós-menopausa, pois os IA não possuem efeito agonista parcial do estrogênio, consequentemente não apresenta efeitos adversos como aumento do risco de câncer de endométrio e tromboembolismo (LEAL; CUBERO; GICLIO, 2010), como também os IA possuem fármacos de terceira geração, como o Letrozol, Anastrozol⁸ e Exemestano⁹, esses fármacos são mais utilizados (BUCH et al., 2018), pois possuem maior especificidade e quase nenhum efeito sobre os níveis basais de cortisol e aldosterona (LEAL; CUBERO; GICLIO, 2010), porém o uso dos IA por período prolongado pode aumentar a toxicidade terapêutica (QIAN et al., 2020).

Apesar da eficácia dos hormonioterápicos, muitos pacientes não conseguem aderir ou persistir no tratamento por causa dos efeitos adversos (MURPHY et al., 2012). Os IA possuem adversos variados, tais como: artralgia (ROMERO et al., 2020), aumento do peso corporal, dores e hipertensão, osteopenia/osteoporose, dispneia, aumento da fosfatase alcalina, fogachos, fadiga, mudança de humor, depressão (LEAL; CUBERO; GICLIO, 2010) Assim como o uso do Tmx pode acarretar em fogachos, retenção hídrica, alteração ciclo menstrual, amenorreia, corrimento vaginal, sangramento vaginal, câncer de colo de útero, náusea, mudança de humor, depressão, fraqueza, faringite e perda de peso (LEAL; CUBERO; GICLIO, 2010), além de alterações nos níveis plasmáticos de lipoproteínas (WASAN et al., 1997).

Outros tratamentos anticâncer ou combinações entre eles, também resultam em efeitos adversos, como o tratamento dos IA e quimioterápicos que podem aumentar a insulinemia e glicemia, possivelmente causados pelo ganho de peso e alterações da CCp decorrente desses tratamentos (BUCH et al., 2018). O tratamento quimioterápico isolado pode proporcionar fadiga, inatividade física, sarcopenia e alteração do apetite (BUCH et al., 2018), assim como toxidade (DAVIS; PANIKKAR, 2019), que também pode ser consequência do tratamento com radioterapia, seguido da mastectomia (REMICK; AMIN, 2019).

A radioterapia isolada para tratamento do CM pode causar retração e toxidade na pele, edema e dor nos seios, além de insatisfação com o tratamento (BATHILY et al., 2019) e as cirurgias podem gerar sequelas, como dor crônica, cicatrizes, deficiências de ombro e braço, alterações anatômicas da cintura escapular e implicações para a função sexual (LOVELACE; MCDANIEL; GOLDEN, 2019). Esses efeitos adversos tem um impacto de moderado a alto na

⁸ Fármaco não esteroideais, ligação irreversível com a molécula de Aromatase

⁹ Fármaco esteroideais, ligação reversível com a molécula de Aromatase

QV, o que compromete negativamente a adesão no tratamento oncológico (BRETT et al., 2018), assim como dificulta a permanência no tratamento anticâncer (MURPHY et al., 2012) e compromete sobreviventes de CM (CHANG et al., 2019).

A CF prejudicada em indivíduos com câncer, pode ser decorrente da idade, saúde e ausência em consultas ambulatoriais (GUIDA, et al. 2019). Sobreviventes de câncer apresentam clinicamente condições crônicas de fragilidade, sarcopenia, comprometimento cognitivo e disfunção cardíaca precoce ou com acentuada sobrecarga, quando comparado a indivíduos com idade semelhante sem diagnóstico ou tratamento para o câncer, esses fatores também podem acarretar em alterações no processo de envelhecimento, como envelhecimento com mudanças de fases e/ou acentuado e envelhecimento acelerado (GUIDA, et al. 2019).

2.2 Efeitos do Treinamento aeróbio (presencial e home-based) no tratamento anticâncer.

O TA ou treinamento cardiorrespiratório tem sido o modelo de treino recomendado para pacientes com câncer (ACMS, 2012; BATTAGLINI et al., 2014), o que pode estar relacionado com a menor instabilidade proporcionada no treinamento (ACMS, 2015), assim como a redução da frequência cardíaca e pressão arterial, em consequência do aumento da conduta cardiovascular em esforço¹⁰ (ROMERO; MINSON; HALLIWILL, 2017), equivalente a melhorias no sistema cardiovascular, outro aspecto para a escolha dessa modalidade é a propensão na redução de peso corporal (BATTAGLINI et al., 2014).

Intervenções que visem a perda de peso acima de 3% do peso corporal inicial em pacientes com câncer estão associadas a redução de fatores de risco cardiovascular (DEMARK-WAHNEFRIED et al., 2015). O aumento do exercício melhora sintomas do tratamento do câncer e comorbidades associadas, por exemplo doenças cardiovasculares em pacientes ou sobreviventes (DEMARK-WAHNEFRIED et al., 2015), a prática do exercício também não impede a continuação do tratamento anticâncer, mesmo em diferentes volumes de treinamentos (COURNEYA et al., 2013).

O TA em mulheres com CM, demonstra ter efeitos superiores ao treinamento combinado (aeróbio mais força) para funções da QV (COURNEYA et al., 2013), pois 150 minutos de TA por semana (HIGH) podem ter efeito superior para dor no questionário de QV, quando comparado com a prática de exercícios aeróbicos vigorosos em 75 minutos por semana

¹⁰ Redução da resistência vascular e aumento do volume de ejeção

(STAN) e treinamento combinado, aeróbio (STAN) mais nove exercícios de força diferentes¹¹ a 60% a 75% estimado de uma repetição máxima, com séries de 10 a 12 repetições em até 105 minutos por semana (COMB), ambas modalidades foram realizadas presenciais (COURNEYA et al., 2013). Assim como o TA no grupo HIGH foi semelhante a COMB, ambos superiores a STAN (COURNEYA et al., 2013).

A melhora da QV oriunda da caminhada moderada, pode estar relacionada com a proteção ao declínio da função cognitiva percebida, uma vez que essa função é prejudicada com o tratamento anticâncer e altera a QV dos pacientes (GOKAL et al., 2018). Outro aspecto que pode auxiliar na melhora da QV de pacientes com CM é a redução de efeito adverso do tratamento anticâncer, como a fadiga, mediadora da QV (SCHWARTZ, 1999), o que pode ser explicado à função que o exercício aeróbio em proporcionar uma menor fadiga central dessas pacientes (COURNEYA et al., 2013), pois com o exercício há uma relação entre CCr e QV (COURNEYA et al., 2003).

A melhor aptidão cardiovascular pode reduzir a mortalidade por câncer, independente da adiposidade (SCHMID; LEITZMANN, 2015), o aumento dessa capacidade ainda que relativamente modesto pode ter um impacto clínico para mudança de comportamento em mulheres com CM (CARTER et al., 2016), mas também há possibilidade de ser um preditor de prognóstico, quando houver melhora na recuperação da frequência cardíaca (KNOBF et al., 2017), pois esse é um indicador de função autonômica cardíaca (LAKOSKI et al., 2015).

A CCr em pacientes com CM pode aumentar ao realizarem TA em média de 105 minutos por semana, quando comparado a grupo controle, que não realiza treinamento físico (COURNEYA et al., 2003). Essas alterações na CCr ocasionadas no TA podem ocorrer por meio de alterações cardiovasculares como: redução da resistência vascular, aumento do volume de ejeção (ROMERO; MINSON; HALLIWILL, 2017), com o aumento da conduta vascular em esforço, pois as redes neurais medulares e mecanismos de reflexo sensorial regulam a ventilação alveolar para manter homeostase dos gases sanguíneos (PETERS; SHEEL, 2019), essas adaptações ocasionam um menor esforço fisiológico sobre a carga de trabalho, o que pode auxiliar na melhor CF (CARTER et al., 2016).

A melhora de sintomas endócrinos é superior no TA, pois grupo HIGH (150min por semana), possui resposta semelhante a COMB (aeróbio mais força), quando comparados a STAN (75 min de TA por semana) (COURNEYA et al., 2013). Esse efeito do exercício pode ser explicado com o aumento da produção hipotalâmica e periférica de β -endorfina, o

¹¹ Exercícios: extensão de pernas, rosca direta, leg press, panturrilha, supino torácico, remada sentada, extensão de tríceps, rosca direta e rosca direta modificada

consequentemente equilibra o centro termorregulador e reduz ondas de calor (DALEY et al., 2014).

Por outro lado a CCp não demonstra diferença quanto aos tipos de treino, pois STAN, HIHG e COMB foram semelhantes para a CCp, no peso corporal (kg), massa magra (kg), massa gorda (kg) e peso gordo (%) (COURNEYA et al., 2013). Assim como não houve mudança significativa para peso corporal, índice de massa corporal (IMC) e soma de dobras cutâneas, quando comparado TA supervisionado (média de 105 minutos por semana), com grupo controle, sem treinamento físico (COURNEYA et al., 2003), o que pode estar pertinente a análise generalizada de diferentes características físicas e clínicas de pacientes (DEMARK-WAHNEFRIED et al., 2018)

Os protocolos de TA possuem base na recomendação para sobreviventes de diferentes tipos de cânceres, que indica a prática de exercícios aeróbios de intensidade moderada em 150 minutos por semana ou 75 minutos de intensidade vigorosa ou a combinação de ambos, se exercício for impossível, recomenda que o paciente seja o mais ativo possível (IRWIN et al., 2012). Um estudo de revisão demonstra que a maioria dos protocolos de TA para pacientes com câncer no ano de 1989 a 1999 consistiu na duração de 6 a 24 semanas (média de 11 semanas) de intervenção, 3 a 5 sessões (média de 3,7 sessões) por semana, com sessões de 15 a 45min (média 27 min) e intensidade de 60% -85% da frequência cardíaca de reserva (BATTAGLINI et al., 2014).

Os protocolos de TA isolados ou combinados para pacientes com câncer durante os anos de 2000 a 2006 foram realizados com intensidades, como: 50 a 75% da frequência cardíaca de reserva e 50 a 80% da frequência cardíaca de pico, também foi utilizada a taxa de esforço percebido entre 11 a 15 (BATTAGLINI et al., 2014). Contudo durante os anos de 2007 a 2013 a intensidade foi de 40 a 90% do VO_{2pico} , como também de 40 a 85% da frequência cardíaca máxima (FCmáx) (BATTAGLINI et al., 2014).

Apesar da descrição de protocolo de TA, muitos estudos que descreveram esses protocolos foram realizados em cicloergômetros, porém os estudos com caminhada tiveram descrição da intensidade subjetiva, como caminhada rápida, ritmo próprio, baixo a moderado ou exercício incremental (BATTAGLINI et al., 2014).

Além da carência na descrição de protocolo no TA, os estudos na modalidade HB necessitam da descrição de como foi realizado o acompanhamento da intensidade de treino e a equivalência da prescrição com a MP (HIRSCHEY et al., 2018; NYROP et al., 2017; LAHART et al., 2016; SCHWARTZ, 1999), pois muitos resultados do TA na modalidade HB são oriundos de intervenções com entregas panfletos, informações em Disco Digital Versátil, livros ou

ligações, sem nenhum controle de intensidade em sessão de treino a distância (HIRSCHEY et al., 2018; NYROP et al., 2017; LAHART et al., 2016; SCHWARTZ, 1999).

Embora o treinamento HB possa ser realizado somente com recomendações, há estudos com supervisões contínuas ou ainda interação de ambas (BLUETHMANN et al., 2015). O HB ou ambiente doméstico é definido como um modelo de treino que pode ser realizado em domicílio ou na comunidade e ambientes mistos (BLUETHMANN et al., 2015), sendo uma estratégia de intervenção para maior adesão a prática de atividade física ou treinamento físico (SCHAFFER et al., 2019; WONG; MCAULEY; TRINH, 2018), principalmente para pacientes que possuem acesso limitado às instalações de exercício, devido à dificuldade de transporte ou agendamento (PINTO et al., 2005).

A modalidade de treinamento HB pode ser realizada com equipamentos tecnológicos, como aplicativos em smartphone (DONG et al., 2019; SCHAFFER et al., 2019), ou softwares em relógios (HIRSCHEY et al., 2018; SCHAFFER et al., 2019), ou ainda jogos eletrônicos, monitores de frequência cardíaca, pedômetros e acelerômetros, dentre outros equipamentos (SCHAFFER et al., 2019). O uso dessas tecnologias vestíveis, que possibilita o controle virtual ou online para realização de treinamento físico tem crescido ao longo dos anos, o que resultou em primeiro lugar entre as tendências mundiais para a prática de exercícios físicos em 2020 (THOMPSON, 2019).

A modalidade HB tem sido muito utilizada no TA, com corridas ou caminhadas para pacientes com CM (NYROP et al., 2017; HARRIGAN et al., 2016; GOKAL et al., 2016; VALLANCE et al., 2007; MATTHEWS et al., 2007), sendo o modelo HB, a caminhada e a intensidade moderada a preferência de sobreviventes de CM para participação em atividade física (WONG; MCAULEY; TRINH, 2018).

A intervenção aeróbia na modalidade HB tem conquistado resultados positivos em pacientes com CM para a CCr (ROGERS et al., 2009), NAF (LAHART et al., 2016; HARRIGAN et al., 2016; GOKAL et al., 2016; ROGERS et al., 2009; VALLANCE et al., 2007; MATTHEWS et al., 2007), reeducação alimentar (HARRIGAN et al., 2016), CF (NYROP et al., 2017; BASEN-ENGQUIST et al., 2006; PINTO et al., 2008; MATTHEWS et al., 2007; PINTO et al., 2005; SCHWARTZ, 1999) e QV (LAHART et al., 2016; VALLANCE et al., 2007; BASEN-ENGQUIST et al., 2006).

Por outro lado, efeitos do treinamento aeróbico na modalidade HB parecem não alterar a dor em pacientes com CM tanto em tratamento de radioterapia (DODD et al., 2010), quando no uso de IA (NYROP et al., 2017), mas esse resultado é favorecido com o treinamento combinado (BOING et al., 2020; REIS et al., 2018).

O TA na modalidade HB ou interação com presencial tem obtido melhor CCp em mulheres com CM (BRUNO et al., 2016; LAHART et al., 2016; HARRIGAN et al., 2016; ROGERS et al., 2009), pois pode reduzir a massa gorda e insulinemia, concomitante ao aumento da massa magra de membros inferiores em sobrevivente do câncer, não obesas e sem resistência a insulina (BRUNO et al., 2016), assim como reduzir massa corporal, IMC, LDL e TG em sobreviventes de CM (LAHART et al., 2016).

Porém a melhora da CCp em pacientes com câncer por meio do TA, ainda não é precisa (BOING et al., 2020; SHEPPARD et al., 2016; SCHWARTZ, 1999), como controversa (MURTEZANI et al., 2014; BASEN-ENGQUIST et al., 2006; MATTHEWS et al., 2007; PINTO et al., 2005), pois mulheres sobreviventes de CM não tiveram alteração para o IMC, circunferência do quadril e da cintura, apesar da melhoria da CF e QV (BASEN-ENGQUIST et al., 2006) e mulheres sobreviventes de CM com sobrepeso e obesidade tiveram pouca redução de peso corporal, embora tiveram aumento do NAF e melhor CCr (SHEPPARD et al., 2016), o que remete a necessidade da melhor compreensão da CCp em pacientes com CM para verificar os efeitos do treinamento físico.

2.3 Metabolismo, câncer e exercício

2.3.1 Composição corporal e metabolismo

A obesidade é analisada há muitos anos na história, há registros desde Hipócrates (460-370 aC) ao descrever o balanço energético (equilíbrio entre a ingestão alimentar e prática de exercício) (HASLAM, 2007), assim como há registros da definição do câncer (INCA, 2020; HASLAM, 2007), contudo em 1811 Robert Thomas descreveu a ligação entre obesidade e câncer (HASLAM, 2007).

Os cânceres que se desenvolvem em mulheres com obesidade são biologicamente diferentes dos cânceres em mulheres eutróficas, devido a regulação e expressão gênica alterada (DEMARK-WAHNEFRIED et al., 2018). O desenvolvimento de CM na pós-menopausa está associado ao excesso de gordura, além disso a piores prognósticos, como aumento no risco relativo de mortalidade em mulheres com CM e obesidade, tanto no período de pós-menopausa, quanto pré-menopausa, mulheres com CM e sobrepeso também possuem risco de mortalidade, embora o aumento relativo é menor (DEMARK-WAHNEFRIED et al., 2018). O risco de mortalidade por obesidade ou sobrepeso em mulheres com CM é favorável para pacientes com ER+ (DEMARK-WAHNEFRIED et al., 2018).

O tratamento com IAs e quimioterápicos tendem a aumentar o peso e alterar a CCp, principalmente do tecido adiposo e ainda com tendência a perda da massa muscular, que é definido como a obesidade sarcopênica, outro agravante é que mulheres em pré-tratamento já possuem o peso elevado, correspondente ao IMC $>25\text{kg/m}^2$, o que aumentado pode gerar um risco no CM (BUCH et al., 2018), a magnitude desse risco relativo é de 10 a 12%, com grau de evidência forte para mulheres com CM, na pós-menopausa (FRIEDENREICH; RYDER-BURBIDGE; MCNEIL, 2020). A mudança de peso na quimioterapia pode ser consequência dos efeitos adversos como fadiga, inatividade física, sarcopenia e alteração do apetite (BUCH et al., 2018).

Há uma diversidade de características sociodemográficas e clínicas entre sobreviventes do câncer, como: idade, gênero, raça/etnia, localização geográfica, tipo e estágio do câncer, subtipo molecular, tempo de sobrevivência, comorbidade e estado funcional, porém esses são aspectos específicos para o controle do peso em intervenções com atividade física (DEMARK-WAHNEFRIED et al., 2018). O tempo de tratamento anticâncer e o tipo de moduladores seletivos do receptor de estrógeno são outros aspectos específicos para controle da alteração do peso corporal em pacientes com câncer (DEMARK-WAHNEFRIED et al., 2015).

Além do aumento de peso em decorrência do tratamento adjuvante do CM, a idade é outro fator, especialmente na transição da menopausa, pois mulheres durante a meia-idade possuem um ganho de peso de aproximadamente 0,4-0,7 kg / ano (BUCH et al., 2018). O ganho de peso em mulheres em pós menopausa, pode ocorrer mesmo seguido de intervenção aeróbia que reduz peso corporal, como consequência de reduções da atividade física moderada a vigorosa, aumento no consumo energético, ingestão de gordura e tempo sedentário, além de retardo do ponto médio do tempo de sono, resultado esse demonstrado em um estudo multicêntrico com participantes inicialmente randomizadas em ensaio clínico de CM (NEIL et al., 2019).

O aumento da adiposidade em indivíduos com câncer causa alterações, como morte de adipócitos que geram a infiltração de células inflamatórias, secreção de citocinas e fatores que estimulam o crescimento, a angiogênese, portanto pode ocasionar a metástase de células cancerosas (PALUDAN; REINERT; HORNUNG, 2019; DEMARK-WAHNEFRIED et al., 2018), assim como resistência a morte celular (PALUDAN; REINERT; HORNUNG, 2019; DEMARK-WAHNEFRIED et al., 2018; TANG et al., 2019). O acúmulo de gordura também altera a resistência a insulina, como ocasiona disglucemia, mudança nas adipocinas e aumento da inflamação, que consequentemente aumentam a sinalização por vias de crescimento

(*Phosphoinositide3kinase* - PI3K, proteínas RAS, *Janus Kinase/signal Transducers and Activators of Transcription* - JAK-STAT) e modificam o metabolismo celular (DEMARK-WAHNEFRIED et al., 2018).

As adipocinas, em especial o hormônio leptina produzido no tecido adiposo está correlacionado positivamente com a massa corporal gorda (BUCH et al., 2018), além desse hormônio ser um importante sinalizador hipotalâmico (SCHMIDT et al., 2015). A leptina é produzida em maior quantidade em adipócitos brancos e maiores (SCHMIDT et al., 2015). A resistência leptina é atenuada pela via transdutora de sinal e ativadora da transcrição (JAK-STAT), entretanto a capacidade desse hormônio em estimular a proliferação celular é realizado por meio de ativação de outras vias, como via fosfoinositídeo3quinase PI3K / (*Serine/Threonine Kinase* - AKT) e também via da proteína quinase ativada por mitogênio (*Mitogen-Activated Protein Kinase* - MAPK), sendo que a leptina pode promover a tumorigênese no CM após a menopausa, induzido pela obesidade, mesmo com um estado resistente à leptina (SCHMIDT et al., 2015).

Outro agravante para esse processo é que a leptina demonstra aumentar a expressão de Aromatase em células de câncer mamário com ER+ (SCHMIDT et al., 2015; CATALANO et al., 2003). Contudo o ambiente tumoral é multifatorial, logo possui influência de fatores crescimento quimio-promotores (IGF-1 e proteína de ligação de IGF 3 [IGFBP-3]) e de hormônios (insulina e estrogênio) (SCHMIDT et al., 2015).

No tratamento com quimioterapia adjuvante e/ou IAs não foram encontradas alterações significantes quanto aos níveis de leptina, porém níveis elevados foram encontrados em pacientes com que tiveram tratamento com Tmx e Raloxifeno (BUCH et al., 2018). Assim como, no uso de IA e Tmx houve aumento da leptina, concomitante a aumento da adiponectina antagonista, o que torna o efeito clínico confuso (BUCH et al., 2018).

O tecido adiposo é uma fonte metabolicamente ativa e um modulador inflamatório, um exemplo é a adipocina leptina, que aumenta a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL6, IL1 β e *Tumor Necrosis Factor Alpha* - TNF α), consequentemente esses marcadores induzem a ativação do fator nuclear kappa B (*Nuclear factor kB* – NF- κ B) e sinaliza o alvo mamífero da rapamicina (*Mammalian Target of Rapamycin* - mTOR) para iniciar a função de transcrição (DEMARK-WAHNEFRIED et al., 2012).

Essa cascata parece receber influência dos hormônios sexuais, como estradiol e testosterona, assim como de fatores de crescimento, principalmente o fator de crescimento endotelial vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor* - VEGF) (DEMARK-WAHNEFRIED et al., 2012). Por outro lado, o aumento da adiposidade está associado a níveis

reduzidos de Adiponectina, uma adipocina que possui ação de induzir apoptose (DEMARK-WAHNEFRIED et al., 2012), os níveis baixos de Adiponectina também estão associados a mortalidade em sobreviventes de CM (DUGGAN et al., 2011).

Apesar da adiponectina ser produzida pelo tecido adiposo branco (PARIDA; SIDDHARTH; SHARMA, 2019), níveis baixos de Adiponectina são proporcionados por lisofosfatidato (Lysophosphatidate - LPA), produzido por Autotaxina (Autotaxin - ATX), uma enzima que sinaliza por meio de seis receptores acoplados à proteína G para promoção do crescimento tumoral, metástase e resistência a quimioterapia e radioterapia, apesar de tumores mamários expressarem pouco ATX, o tumor na mama é circundado por tecido adiposo, que é a principal fonte corporal de ATX, a obesidade também aumenta o ATX (BRINDLEY et al., 2020). O aumento na produção dessa enzima oriundo do tecido adiposo inflamado pode explicar a associação entre obesidade e CM, pois tumores mamários produzem mediadores inflamatório que impulsionam a transcrição de ATX no tecido adiposo, o que gera a um ciclo inflamatório progressivo (aumento da sinalização de LPA, de mediadores e inflamatório e da ciclooxigenase-2) (BRINDLEY et al., 2020).

2.3.2 Inflamação

A inflamação crônica é um dos principais motivos para o desenvolvimento do câncer (CUI et al., 2014), pois a inflamação crônica quando causada principalmente por NF- κ B anormal ou ativação do inflamassoma está relacionada ao câncer, devido a produção de citocinas mediada por receptores de reconhecimento de patógenos (*Pathogen Recognition Receptors* - PRRs) (CUI et al., 2014). O PRRs induzem a resposta imune antitumoral, entretanto a sinalização imune inata descontrolada pode favorecer a um microambiente de proliferação cancerosa (CUI et al., 2014), por sua vez a produção de citocinas pró-inflamatórias, decorrente da via de sinalização imunológica inata, ativa o desenvolvimento da resposta imune adaptativa (PALUDAN; REINERT; HORNUNG, 2019; CUI et al., 2014).

A interação entre a resposta inata e adaptativa é vital para o desempenho do sistema imune no tratamento anticâncer (GATTI-MAYS et al., 2019). A ativação de antígenos, *Natural killer* - NK, macrófagos e interação entre células T e B por meio da liberação de citocinas combatem na destruição do tumor (GATTI-MAYS et al., 2019). As células NK e macrófagos são componentes do compartimento estromal e possuem propriedades pró ou antitumorais, o que depende de seus reguladores, como MicroRNAs (XU et al., 2019). Os macrófagos podem ser divididos em dois tipos: M1 que são denominados como macrófagos ativados ou

infamatórios e M2 macrófagos ativados alternativamente, ou cicatrizantes (BRINDLEY et al., 2020).

Os macrófagos possuem fenótipo impresso, mas com plasticidade suficiente para serem remodelados conforme a resposta as citocinas inflamatórias agudas (BRINDLEY et al., 2020). A adiponectina pode contribuir para um perfil antiinflamatório, mesmo com expressão de M1 aumentada (BRINDLEY et al., 2020), entretanto o câncer pode gerar níveis reduzidos de Adiponectina (DUGGAN et al., 2011), induzindo um ambiente inflamatório.

Citocinas como $TNF\alpha$, *Interleukin* (IL) IL-6 e PGE2 podem estimular a atividade da Aromatase em tecido adiposo mamário e o $TNF\alpha$ induz a expressão de genes de Aromatase, essa enzima aumenta a síntese de estradiol, que em tumores ER positivos pode causar proliferação de células tumorais (MERCOGLIANO et al., 2020), apesar do uso de hormonioterapia para bloquear a ligação do estrogênio, 30% de pacientes apresentam recaída, essa resistência a terapia hormonal parece ter participação do $TNF\alpha$ (MERCOGLIANO et al., 2020). Outro fator que pode agravar a inflamação nesses pacientes é a frequência de células senescentes nos tecidos, pois secretam citocinas inflamatórias (IL-1 β e IL-6) (GUIDA, et al. 2019). Essas células são aumentadas com a idade, após insultos genotóxicos e terapia sistêmica do câncer (GUIDA, et al. 2019).

Porém, alguns subgrupos de pacientes com câncer podem ser mais suscetíveis a efeitos adversos metabólicos, pois durante o tratamento com IA, poliformismos genéticos estão associados a perda de massa magra (BUCH et al., 2018), assim como esses feitos dependem do tratamento anticâncer, como o quimioterápico que aumenta IL6, mas reduz IL-10, porém o tratamento com IA e Tmx reduz o crescimento de fibroblastos 21 (FGF-21), demonstrando efeito positivo no metabolismo (BUCH et al., 2018).

Por outro lado, condições inflamatórias podem ocorrer antes que alterações malignas ocorram (MANTOVANI et al., 2008), ou ainda após diagnóstico com câncer (GUIDA, et al. 2019), propiciando um ambiente tumoral. O câncer e a inflamação estão interligados por duas vias, via intrínseca, ativada por fatores genéticos, que possuem eventos como mutação, rearranjo cromossômico ou amplificação e a inativação de genes supressores de tumor, sendo que os tumores da mama comumente são ativados por essa via (MANTOVANI et al., 2008). Há também a via extrínseca, ativada por condições inflamatórias ou infecciosas que aumentam o risco de desenvolvimento de cânceres, principalmente colón, próstata e pâncreas (MANTOVANI et al., 2008).

As duas vias se convergem, inflamação latente e ativam fatores de transcrição, em especial fator nuclear κB (NF- κB), sendo um transdutor de sinal e ativador da transição 3

(STAT3) e fator indutivo de hipóxia 1 α (*Hypoxia-Inducible Factor 1 Alpha* - HIF1 α), os fatores de transcrição administram os mediadores inflamatórios, como citocinas e *Ciclooxigenase 2* (COX2), resultante na produção de prostaglandinas (MANTOVANI et al., 2008). Essa cascata ativa leucócitos e citocinas dos mesmos fatores de transcrição inflamatórias, tanto em células de estroma, quanto células tumorais, o que resulta na maior produção de mediadores inflamatórios e microambiente inflamatório relacionado ao câncer (MANTOVANI et al., 2008).

Os mediadores inflamatórios podem ser regulados por proteínas supressoras de tumor, tais como fator de crescimento transformador (*Transforming Growth Factor- β* - TGF- β), homólogo de fosfatase e tensina (*Phosphatase and Tensin Homologue* - PTEN) e o supressor de tumor de *Von Hippel-Lindau* (VHL), o VHL tem como alvo o HIF1 α para degradação, o HIF1 α promove hipóxia, incluindo angiogênese e interage com NF- κ B, o que resulta na produção TNF- α , principal citocina inflamatória e receptor de quimiocina CXCR4, a produção de CXCR4 pode ser regulada positivamente no câncer e está relacionado a processo de metástase (MANTOVANI et al., 2008).

O TNF- α é uma citocina pró e anti-inflamatória central para o desenvolvimento de câncer, essa citocina pode ser um produto de células T e atuar sobre essas células, com efeitos divergentes, pois pode diminuir a capacidade supressiva de células T, porém também pode contribuir no desenvolvimento ou acumulação dessas células, sendo assim tratamentos que bloqueiam ou estimulam o TNF- α , via TNFR2, podem modular o equilíbrio de células T efetoras e reguladoras, impactando em doenças, como o câncer (MEHTA; GRACIAS; CROFT, 2018).

Todavia, o microambiente tumoral é responsivo e influenciado por fatores de crescimento circulante, citocinas, células imunológicas, hormônios e fatores angiogênicos (GATTI-MAYS et al., 2019; KOELWYN et al., 2015). A inflamação crônica altera esse ambiente (CUI et al., 2014), pois níveis sistêmicos elevados de citocinas pró-inflamatórias e fatores angiogênicos (fator de crescimento de hepatócitos, TNF, interleucina [IL] -6), assim como hormônios de crescimento metabólico (insulina, glicose e leptina) estão associados a maiores riscos de recorrência e mortalidade específica por câncer (KOELWYN et al., 2015).

2.3.3 Perfil lipídico e Transferência para HDL

O tratamento com IA para o CM resulta em efeitos negativos sobre o metabolismo lipídico, como aumento de insulinemia e glicemia, que pode ser resultante da falta de estrogênio

causado fora do seio, oposto ao tratamento com Tmx (BUCH et al., 2018). Entretanto o IA possuem efeito protetivo, uma vez que bloqueiam a enzima de Aromatase (BUCH et al., 2018), pois níveis elevados de estrogênio derivados da aromatização de androstenediona estão nas reservas adiposas (HARVIE; HOOPER; HOWELL, 2003), que apresentam a maior fonte de produção de estrogênio na pós menopausa (LEAL; CUBERO; GICLIO, 2010).

O aumento do peso corporal que acarreta em aumento de lipídeos circulantes, assim altera o metabolismo da glicose e consequentemente pode ocasionar aumento do número de eventos cardiovasculares e risco de diabetes mellitus (BUCH et al., 2018), assim como doenças metabólicas em geral (BUCH et al., 2018) e câncer (KOELWYN et al., 2015).

Os níveis circulantes elevados de insulina, estrogênio, fator de crescimento semelhante à insulina 1 (*Insulin-Like Growth Factor 1* - IGF-1), leptina e inflamação (marcadores como proteína C reativa) estão associados a obesidade (GOODWIN et al, 2012).

Essa cascata em pacientes com câncer pode ocorrer da seguinte forma, a insulina se liga a receptores de insulina (*Insulin Receptors* - IR), superexpressos, sendo o receptor de insulina alfa (*Insulin receptor alpha* IR-A) mais comum em pacientes com câncer, que dimeriza consigo mesma ou forma dímeros do receptor IR-A / IGF-1, os dímeros se conectam a insulina e ao IGFs-1 e -2 para sinalização mitogênica (GOODWIN et al, 2012), ou seja hiperinsulinemia, que desregula as proteínas de ligação do IGF e a globulina de ligação do hormônio sexual (*Sex Hormone Binding Globulin* - SHBG), aumentando assim os mitógenos biodisponíveis, como os hormônios esteroides sexuais e IGF-1 (DUGGAN et al., 2011; HARVIE; HOOPER, HOWELL, 2003).

A hiperinsulinemia possui uma associação à regulação negativa do SHBG (DUGGAN et al., 2011; HARVIE; HOOPER; HOWELL, 2003) e a redução da porcentagem de estradiol ligado a SHBG ou aumento de estradiol livre se associa a maior incidência de CM em mulheres na pós-menopausa (NACHTIGALL, 1999). Essa associação ocorre, pois o SHBG se conecta a células de tecidos responsivos a esteroides e por meio de monosfosfato de adenosina cíclico reduz a proliferação de algumas células de CM (NACHTIGALL, 1999).

A energia via insulina, fosforização do IR ou IR/IGF-1 está associada a resultados piores no CM (GOODWIN et al, 2012). Assim como o excesso de insulina tem sido associado a piores prognóstico de câncer, uma vez que ocorre sobrepeso ou obesidade (DEMARK-WAHNEFRIED et al., 2012), logo o acúmulo de lipídios acarreta danos clínicos a esses pacientes.

Os lipídes clinicamente mais relevantes são: a) fosfolipídios: constituem a estrutura de membranas celulares; b) colesterol: predecessor de hormônios esteroides, vitamina D e de

ácidos biliares, como também constituem membranas de células com fluidez e possuem ação de ativar enzimas; c) triglicérides (TG): constituído com três ácidos graxos mais uma molécula de glicerol, sendo um armazenamento energético depositado em tecido adiposo e muscular e d) ácidos graxos: possuem classificação conforme as ligações de átomo de carbono, sendo saturados¹², monoinsaturados¹³ ou poli-insaturados¹⁴ (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017).

Os lípides são transportados e solubilizados por lipoproteínas, essas substâncias são formadas por lipídios e proteínas chamadas de Apolipoproteínas (Apo), essas proteínas agem na formação intracelular das partículas lipoproteicas, como as Apos B100 e B48 e atuam na ligação de receptores de membrana, como Apos B100 e E e ou de cofatores enzimáticos, como Apos CII, CIII e AI (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017).

As lipoproteínas geralmente são hidrofóbicas e estão classificadas em dois grupos: a) lipoproteínas ricas em TG tendo origem no intestino, são maiores, menos densas e representadas pelos quilomícrons e as Lipoproteínas de Densidade Muito Baixa (*Very Low Density Lipoprotein* - VLDL) e b) lipoproteínas ricas em colesterol (C), como o LDL e HDL (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017). Há também a Lipoproteínas de Densidade Intermediária (*Intermediary Density Lipoprotein* - IDL) e Lipoproteína (a) (Lp(a)), resultante de ligação entre LDL e Apo (a) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017).

As lipoproteínas no plasma trocam constantemente de lípidos, essa troca nas lipoproteínas é mediada por proteína de transferência de colesteriléster (*Cholesteryl Ester Transfer Protein* - CETP) (TAVONI et al., 2019; MARQUES et al., 2018), como também por proteína de fosfolípido (*Phospholipid Transfer Protein* - PLTP) (TAVONI et al., 2019), assim como ação das proteínas, a composição e concentração de lipoproteínas podem afetar na sua ação de receber e doar lipídeos (LO PRETE et al., 2009).

O HDL é formado em compartimento intravascular, o que difere das outras classes de lipoproteínas, que são sintetizadas no fígado e células intestinais (LO PRETE et al., 2009). Então no plasma a Apo AI (sintetizada pelo fígado ou intestino delgado) recebe fosfolipídios e colesterol de membranas celulares e de lipoproteínas que contêm Apo B, o que resulta em HDL discoidal, convertido para HDL maior, logo um HDL esférico por meio da esterificação de

¹² sem dupla ligação de carbono. Exemplos: láurico, mirístico, palmítico e esteárico

¹³ Exemplo: ácido oleico

¹⁴ Exemplos: ômega 3 e 6

colesterol livre pela Lecitina, ou seja colesterol aciltransferase (*Cholesterol Acyltransferase* - LCAT), que utiliza a apo A1 como cofator (LO PRETE et al., 2009).

A influência mútua do HDL esférico com CETP, transfere colesterol esterificado HDL para lipoproteína contendo Apo B (MARQUES et al., 2018; LO PRETE et al., 2009), essa adesão de proteínas à superfície das lipoproteínas pode ser influenciada por funções ateroprotetoras da lipoproteína, como antioxidante, antiinflamatória, antiapoptótica, vasodilatadora, antitrombótica e antiinfeciosa (LO PRETE et al., 2009). Contudo, o colesterol transportado é absorvido no fígado e excretado pela bile. Logo o HDL constantemente é remodelado por TL, sendo esses fundamentais para ação das lipoproteínas na esterificação e transporte reverso de colesterol (LO PRETE et al., 2009), assim como fundamentais para maturação do HDL e funcionamento do metabolismo (TAVONI et al., 2019).

A maior TL para HDL é um indicativo de maior funcionalidade HDL, pois desenvolve função antiaterogênica, consequentemente um marcador cardioprotetor (LO PRETE et al., 2009). Métodos em vitro tem sido utilizado para realizar a transferência não esterificado e esterifica em HDL, onde ocorre a transferência simultânea dos quatro tipos de lípidos¹⁵ (TAVONI et al., 2019; LO PRETE et al., 2009).

No TH, o bloqueio da enzima de Aromatase utilizado nos IAs acarreta na privação de estrógenos, pois a enzima que converte andrógeno em estrógeno, logo essa privação de estrógeno após a menopausa altera o PL, como aumento do LDL e TG (MARKOPOULOS; TSAROUCHA; GOGAS, 2010), também apresentam maior percentual de gordura (%G) e resistência a insulina (GIBB et al., 2019). Contudo a resistência à insulina intestinal eleva os quilomícrons e pode diminuir a produção de HDL (HUSSAIN, 2014).

A TL é reduzida em pacientes utilizam Tmx por dois anos para tratamento do CM, mesmo ocorrendo a redução de colesterol total (C), LDL-C e aumento clínico de HDL-TG (WASAN et al., 1997). A redução da TL pode ser explicada pela redução do LDL-C, sendo esse um receptor de lipoproteína inferior para colesterol esterificado, consequentemente menos colesterol esterificado seria transferido entre LDL e HDL (TL para LDL para HDL), entretanto esse mecanismo parece incerto, pois não sabe se a redução na TL gerou redução no LDL-C. Outra explicação para a redução da TL, pode ser decorrente da concentração de enzimas ou atividades de enzimas intrínseca, como resultado de inibição competitiva ou não competitiva do Tmx (WASAN et al., 1997).

¹⁵ Fosfolípidios, colesterol livre, colesterol esterificado ou ésteres de colesterol e triacilgliceróis ou TG

Níveis elevados de HDL-TG têm sido relacionado com aumento do risco doença isquêmica (WASAN et al., 1997), assim como a redução da TL tem se associado a risco de aterosclerose (OLIVEIRA; FARIA, 2011), além de maior incidência de desfechos isquêmicos em pacientes com doença arterial coronariana (BARBOSA et al., 2019). Outro agravante para aumento de incidência em complicações cardíacas é o envelhecimento, pois causa redução na eficiência dos mecanismos de remoção de lipoproteína do plasma, lipoproteínas contendo Apo B, como VLDL e LDL (MARANHÃO; PALA; FREITAS, 2020). O que pode diminuir ainda mais a eficácia de mecanismos de remoção é o envelhecimento vir acompanhado de distúrbios metabólicos, baixo NAF e ganho de peso (MARANHÃO; PALA; FREITAS, 2020).

O ganho de peso excessivo eleva a massa e atividade de CETP, proteína também secretada pelo tecido adiposo, apesar de mais CETP em pacientes obesos há uma redução no fluxo de apolipoproteínas e fosfolipídios de quilomícrons e partículas de VLDL, esses são normalmente utilizados na maturação de HDL-C, o que prejudica para um baixo nível de HDL-C (FRANSSEN et al., 2011). Outro mecanismo que contribui para a redução do HDL-C é o aumento na massa e atividade do CETP, que simplifica de transferência de ésteres de colesterol de HDL para lipoproteínas ricas em TG (quilomícrons, VLDL) (FRANSSEN et al., 2011).

O maior CETP também causa alterações LDL, devido o aumento do VLDL e atraso na eliminação de partículas atrasadas, uma indução de troca de éster de colesterol em LDL ocorre por TGs em VLDL, partículas de LDL enriquecidas com TG são semelhantes a HDL-C, porém um substrato menor para lipólise por lipase hepática (FRANSSEN et al., 2011). Consequentemente a diminuição dos níveis de HDL-C e modificações na composição de HDL em obesos demonstram em menor função antiaterogênica (FRANSSEN et al., 2011).

A obesidade tem sido investigada ao longo do tratamento do CM (>5 anos) com piores prognósticos do câncer, sendo a insulina associada a risco elevado em mulheres com maior IMC, durante os cinco primeiros anos após o diagnóstico e a leptina por período mais prolongado, o que pode gerar implicações nos resultados de intervenções em pacientes com CM, obesos ou com sobrepeso (GOODWIN et al, 2012).

Um modelo de intervenção é o TA que ao ser realizado na intensidade vigorosa (75 minutos por semana desenvolvido em três sessões por semana, com 25 a 30 minutos de sessão) tem obtido melhor aderência para pacientes com CM em estágios mais avançados (II e III), com sobrepeso e obesidade (COURNEYA et al., 2014).

2.3.4 Resposta do exercício físico no metabolismo

O TA de intensidade moderada por meio da caminhada reduziu a insulinemia, IGF-1 e IGFBP-3 em mulheres sobreviventes de CM (IRWIN et al., 2009) e com maratona gera maior HDL-C e Apo A1, assim como maior transferência de colesterol não esterificado, fosfolipídios, triacilglicerol, entretanto o estudo foi realizado em homens sem comorbidades (VAISBERG et al., 2012).

O efeito do TA descrito em outro estudo realizado com homens jovens sem comorbidade resultou em aumento dos níveis e tamanho da partícula de HDL-C, concomitante ao aumento do VO₂pico, redução do IMC e aumento da transferência de colesterol esterificado e fosfolipídios, entretanto não houve alterações nos níveis de LDL-C, não HDL-C, assim como transferência de triacilglicerol e colesterol não esterificado (DA SILVA et al., 2019). Diante do exposto, a TL alterada por meio do TA em mulheres no TH ainda não está totalmente elucidada. No entanto, o efeito do exercício na resposta antiaterogênica, em consequência do transporte de lípidos e alterações no perfil lipídico parece variar de acordo com o nível de aptidão física (MARQUES et al., 2018).

Uma possível associação entre alterações na TL, insulina e glicose proporcionada pelo exercício em pacientes com câncer, pode ser explicada pelo efeito do exercício em remodelar os níveis de lipídios no sangue e na liberação de citocinas, criando alterações no microambiente tumoral, consequentemente amenizando efeitos pró-tumorigênicos da hiperlipidemia (BUSS; DACHS, 2018). A remodelação pode ocorrer independente de alterações na CCp, devido o aumento na sinalização de insulina pós-receptor, na proteína transportadora de glicose e mRNA, na liberação de glicose muscular, na depuração e menor liberação de ácidos graxos livres (IRWIN et al., 2009).

A prática de exercício também proporciona redução do LDL com treinamento físico, mas as modificações nos níveis de TG e HDL são substanciais, melhoram em aproximadamente 6% e 15%, respectivamente, essas modificações acontecem em especial para indivíduos que possuem níveis fora da normalidade antes da intervenção (LAVIE et al., 2015). O exercício altera favoravelmente os níveis de lipoproteínas no plasma, em especial o aumento do HDL, a melhora do PL está associada a uma menor inflamação (KOELWYN et al., 2015). Essas alterações que podem ser decorrentes da condução da CETP (FRANSSEN et al., 2011) ou PLTP (VAISBERG et al., 2012), consequentemente modificando a TL e o PL (TAVONI et al., 2019).

O exercício aumenta o HDL-C, concomitante a esse equilíbrio e de outros do PL, também pode ocorrer redução de índices de obesidade (diminuição de 1,5% do IMC e de 5% do %G), assim como redução de inflamação, menos 40 % da proteína C reativa de alta sensibilidade (LAVIE et al., 2015). A reabilitação cardíaca com o treinamento físico em pacientes com doenças coronariana proporciona redução da proteína C reativa de alta sensibilidade, o que demonstra uma associação entre o PL e a inflamação em resposta ao treinamento físico (LAVIE et al., 2015).

O exercício tem sido investigado como um possível modulador do hospedeiro, a sustentação do efeito antitumoral que o exercício provoca é realizada por meio do eixo inflamação-imune, explicado por: a) aumento da imunidade antitumoral, com alteração do início e da progressão da doença e b) diminuição da inflamação crônica (KOELWYN et al., 2015) (Figura 2).

A estrutura conceitual do aumento da imunidade antitumoral proporcionada pelo exercício no eixo imunológico da inflamação no início e na progressão do câncer é explicado por: a) redução de citocinas pró-inflamatórias (combate a inflamação crônica sustentada); b) aumento no número e função citotóxica de NK¹⁶; c) aumento de respostas imunes inatas e adaptativas, após o escape imune e o subsequente crescimento tumoral (combate a células mutas e resistente a morte por células imunológicas) e d) aumento no número de células dendríticas, que ativadas podem recrutar antígenos tumorais expostos, consequentemente apresentam os antígenos às células T para gerar uma resposta imune adaptativa (resposta antitumoral) em tumores com baixa imunogenicidade (resposta adaptativa pré-existente), pois há falta de reconhecimento de antígenos tumorais, o que torna o tumor invisível a infiltração de células T (KOELWYN et al., 2015) (Figura 2).

Apesar de resultados iniciais promissores no efeito do exercício em efetores pró-inflamatórios do câncer, não há evidências suficientes para tirar conclusões definitivas sobre a capacidade do exercício de modular os níveis circulantes de efetores inflamatórios em qualquer cenário de câncer, assim como no aumento do número e função citotóxica de células NK e aumento no número de células dendríticas (KOELWYN et al., 2015) (Figura 2).

¹⁶ Célula imune inata, especializada na eliminação ou transformação de células infectadas



Figura 2. Representação esquemática do papel postulado do exercício na mudança do equilíbrio do eixo inflamação-imune no câncer.

Legenda: Antitumor immunity: imunidade antitumoral; Chronic inflammation: inflamação crônica.

Fonte: KOELWYN et al., 2015.

O treinamento combinado (aeróbico + força) apesar de não obter diferenças significativas para as citocinas IL-8, TNF- α , IL-6 e IL-10 em sobreviventes de CM, contudo na análise de tamanho do efeito tem demonstrado respostas positivas para inflamação (exceto para IL-6 e IL-10) (ROGERS et al., 2013). O exercício pode interferir no crescimento ou ambiente tumoral, pois promove imunidade antitumoral e estimula a liberação de miocinas do músculo esquelético, o que reduz a proliferação e aumenta a apoptose de células tumorais, o exercício também regula o receptor de estrogênio, assim como induz o aumento da perfusão por meio do aumento da densidade e maturidade dos microvasos, consequentemente diminui a hipóxia e um tumor com menor agressividade ou melhor administração de fármacos (BUSS; DACHS, 2018).

Os principais mecanismos oriundos do exercício físico que alteram o sistema imunológico em pacientes com câncer são: 1) Sistema nervoso: a) Ativação do hipotálamo-

hipófise-adrenal, liberação de cortisol e catecolaminas, que podem diminuir a produção de citocinas induzida por lipopolissacarídeos (*Lipopolysaccharid* - LPS), como TNF- α e IL-1 β e b) Aumento da atividade parassimpática, proporcionada pela atividade do nervo vago eferente que induz a ação de catecolaminas mediadoras de células T (derivados de acetilcolina no baço e liberação de acetilcolina das terminações nervosas vagais), que geram a inibição da translocação nuclear de NF- κ B e a redução de citocinas pró-inflamatórias; 2) Metabólicos: a) redução da gordura visceral, que geram diminuição de macrófagos infiltrantes no tecido adiposo e secreção de adiponectina; b) Polarização de macrófagos no tecido adiposo conduzindo a um anti-fenótipo M2 inflamatório (redução da inflamação sistêmica independente da massa gorda), como pode ocorrer quando a IL6 liberada no músculo esquelético induz a produção de citocinas anti-inflamatórias (IL-1Ra e IL-10) c) Regulação dos lipídios (aumento do HDL) (KOELWYN et al, 2015).

Entretanto no mecanismo de ativação do hipotálamo-hipófise-adrenal e liberação de cortisol e catecolaminas, o TNF- α parece resistente a LPS ou *S. aureus* enterotoxina B (SEB) (MEHTA; GRACIAS; CROFT, 2018). Também não foi encontrada alteração persistente na inflamação (IL-4 e IL-10) para prevenção de doenças crônicas e câncer (CONROY et al., 2016), porém a CCp, como o IMC pode ser um potencial moderador para inflamação na resposta ao TA, com realização de 225 minutos por semana (CONROY et al., 2016).

O aumento da CCp está associado aumento da inflamação, dislipidemia, alterações nas adipocinas e no metabolismo celular, além de resistência a insulina, consequentemente causam mudanças na característica do câncer (DEMARK-WAHNEFRIED et al., 2018). A insulina está associada ao risco de câncer, uma possível explicação é que esse hormônio se ligue aos receptores de IGF, assim estimula a proliferação de células do CM (KANG et al., 2017).

A perda de peso proporcionada pelo exercício pode causar redução nos níveis de insulina em sobrevivente de CM (KANG et al., 2017), mas independente da perda de gordura, o exercício pode causar diminuir os níveis séricos de insulina, consequentemente aumentar a quantidade e a atividade dos transportadores de glicose tanto nos músculos, quanto no tecido adiposo (FRIEDENREICH et al., 2011).

Um marcador emergente da insulina é a razão Adiponectina / Leptina, biomarcador de risco de CM, possui resultado positivo ao aumentar com o TA em mulheres após a menopausa (FRIEDENREICH et al., 2011). Tanto a Adiponectina, quanto a leptina tem sido associadas a resistência a insulina e obesidade (FRIEDENREICH et al., 2011). A Adiponectina não tem mostrado diferença significativa em resposta ao treinamento em sobreviventes com CM, são observados apenas potenciais clínicos (KANG et al., 2017), essas alterações podem ser

dificultadas na associação entre obesidade e câncer, devido o aumento da ATX (BRINDLEY et al., 2020). Adiponectina por ser uma adipocina produzido predominantemente no tecido adiposo, sua alteração com o exercício é viabilizada com a redução do peso corporal ou da adiposidade central (FRIEDENREICH et al., 2011).

O tecido adiposo é o principal determinante de concentrações de leptina, uma vez que esse hormônio tem produção predominante na adipócitos brancos, além da associação na maior produção de leptina em indivíduos obesos, esses indivíduos podem ser insensíveis à leptina endógena, que pode ser causado por mecanismo como: transporte por meio da barreira hematoencefálica defeituoso, atenuação de sinalização por meio da inativação da via JAK-STAT, estresse do retículo endoplasmático e inflamação, consequentemente essas alterações resultam em um estado de resistência à leptina e maior quantidade de leptina liberado pelo tecido adiposo (SCHMIDT et al., 2015).

O exercício por meio da redução de adiposidade ou CCp demonstra reduzir os níveis de leptina circulante, porém as evidências são limitadas em pacientes com CM (SCHMIDT et al., 2015). Por outro lado, o gasto de energia por meio do exercício, independente da perda de gordura pode melhorar a regulação de leptina (SCHMIDT et al., 2015), assim como o exercício físico e a dieta também modelam a resistência à leptina (PAZ-FILHO; MASTRONARDI; LICINIO, 2015)

O exercício combinado com a perda de peso tem sido mais eficaz para melhoria da sensibilidade a insulina, consequentemente um protetor para Diabetes, entretanto o exercício demonstra mais impacto em indivíduos que possuem tolerância a glicose prejudicada, sendo superior o treinamento combinado (aeróbico + força), quando comparado a TA sozinho ou com maior intensidade (COURNEYA; FRIEDENREICH, 2011).

A redução de peso corporal com o aumento da atividade física tem sido associada a melhor níveis de leptina, insulinemia, C, LDL, concentrações séricas de SHBG, estradiol, além de alterações favoráveis para autoestima e depressão (DEMARK-WAHNEFRIED et al., 2012), ao oposto a hiperinsulinemia desregula a SHBG e proteínas de ligação do IGF, o que resulta em mitógenos biodisponíveis, como os hormônios esteroides sexuais e IGF-1 (DUGGAN et al., 2011; HARVIE; HOOPER; HOWELL, 2003) e demonstram efeitos do exercício na perda de peso como um modular hormonal e anticâncer.

Contudo, a perda de peso em sobreviventes de CM parece limitada (DEMARK-WAHNEFRIED et al., 2012) ou não ocorrer (MATTHEWS et al., 2007). Os fatores que parecem contribuir em resultados positivos são intervenções de longa duração e uma forte confiança em teoria comportamental, desenvolvida durante a intervenção, juntamente com

aconselhamento individualizado, sessões em grupos e materiais personalizados enviados por correios, essas são estratégias utilizadas para provocar mudanças de hábitos (DEMARK-WAHNEFRIED et al., 2012).

3. JUSTIFICATIVA

O CM é um problema de saúde pública, devido à elevada prevalência e quantidade de óbitos, principalmente em mulheres. Adicionado a esses fatores, o tratamento anticâncer que pode ser realizado por meio da cirurgia, radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia podem provocar efeitos adversos, como fadiga, dor, toxicidade, comprometimento do sistema cardiovascular, aumento de inflamação sistêmica, prejuízo na TL, além de efeitos psico-comportamentais, como depressão e ansiedade.

Tais efeitos adversos prejudicam o cotidiano de mulheres com CM, no entanto, o tratamento oncológico além de combater a célula tumoral também aumenta a expectativa de vida dessa população. O TH com IA ou Tmx, indicado para pacientes que possuem receptores positivos de estrogênio, age sobre a inibição ou redução de estrógeno, consequentemente impedindo a evolução ou recidiva tumoral. As pacientes com CM convivem simultaneamente com o TH e com seus efeitos adversos, os quais podem ser severos e, dessa forma, impedir a adesão ou permanência do uso desses fármacos.

A prática de exercícios físicos tem sido utilizada para minimizar estes efeitos adversos, sendo o TA o mais utilizado para pacientes com câncer, o que pode estar relacionado com a segurança e melhoria do sistema cardiovascular. A melhora da aptidão cardiovascular proporcionada pelo TA, ainda que sem alterações na CCp, diminui o risco de mortalidade nesses pacientes. Contudo, a adesão e preferência na prática de exercícios pode aumentar com a modalidade HB, também conhecida como treinamento a distância.

Com o avanço tecnológico, o treinamento HB tem sido a principal tendência mundial, também empregado em pacientes com CM, devido os resultados positivos, como diminuição dos efeitos adversos do tratamento anticâncer e a possibilidade de maior adesão, que pode ser facilitada ao sanar as dificuldades de agendamento e transporte dos pacientes. Entretanto, muitos estudos somente indicam recomendação fornecidas em folhetos ou telefones para a prática das atividades. A literatura carece da descrição dos protocolos e a forma de acompanhamento na progressão da intensidade do modelo de treino HB.

Além disso, o TA na modalidade HB tem melhorado a CCr, NAF, reeducação alimentar, CF e QV. Porém, pouco se sabe sobre a resposta metabólica em mulheres no TH. Sendo assim, nosso estudo compara efeitos do TA, modelo presencial com HB, ambos supervisionados e acompanhados na prescrição de treinamento, além do caráter inédito do nosso estudo em analisar o efeito do TA em mulheres em TH para o CM, comparado com mulheres SC na resposta metabólica, por meio da avaliação na TL, PL e inflamação.

4.OBJETIVOS

4.1 Objetivos gerais

Comparar os efeitos do TA presencial e acompanhado à distância (*home-based*) sobre os desfechos primários (TL para HDL, PL, glicemia e insulinemia, biomarcadores metabólicos e CCp), variáveis de confusão (NAF e CA) e desfechos secundários (CF e CCr, dor e QV) em mulheres que utilizam TH, com Tmx ou IA, para tratamento de CM.

2.2 Objetivos específicos

- ✓ Avaliar se há diferença após 24 semanas de TA nos desfechos primários, comparando os resultados das mulheres sob TH com mulheres SC;
- ✓ Avaliar a magnitude das possíveis adaptações nos desfechos primários, comparando os dois grupos de treinamento (presencial e HB);
- ✓ Analisar os desfechos secundários nas duas modalidades de treinamento após 12 e 24 semanas, mais de 12 semanas de seguimento e comparar se houve diferença estatística entre as mulheres que fazem de TH e mulheres SC;
- ✓ Analisar a influência dos fatores de confusão, como NAF e CA, sobre as adaptações nas variáveis de interesse nos dois grupos de treinamento.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Amostra e Local do estudo

Participaram do estudo um total de 59 mulheres sob TH para o CM (n=25) e mulheres SC (n=34), na faixa etária de 30 a 75 anos. O acesso às mulheres com CM foi realizado por meio de vínculos com os hospitais que possuem tratamento oncológico, os quais disponibilizaram registros com números de telefone de pacientes do sexo feminino com CM, que estavam em TH.

O convite a mulheres com CM para participar do estudo foi realizado por meio de médicos mastologistas da cidade de Presidente Prudente - SP, os quais já colaboraram em outros estudos do Centro de Estudos e Laboratório de Avaliação e Prescrição de Atividade Motora (CELAPAM) da Faculdade de Ciências e Tecnologia (FCT) da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), pois os mesmos possuem cadastro, contato e acompanhamento direto com as mulheres com este diagnóstico.

Também foram utilizados registros telefônicos arquivados no laboratório, assim como meio de divulgação do estudo por mídias sociais, a fim de facilitar a inclusão das mulheres com e sem CM.

Os critérios de inclusão para as mulheres com CM foram os seguintes:

- 1) Diagnóstico da doença;
- 2) Estar realizando tratamento para o CA adjuvante e/ou neoadjuvante com Tmx ou IA;
- 3) Não apresentar limitações físicas ou algum problema de saúde que impeça a realização das avaliações e dos treinamentos físicos;
- 4) Possuir atestado médico para realizar o teste ergométrico e participar do treinamento físico;
- 5) Não ter praticado treinamento físico nos últimos três meses.

Mulheres SC tiveram os seguintes critérios de inclusão:

- 1) Não ter diagnóstico de nenhum tipo de câncer;
- 2) Não utilizar Tmx ou IA;
- 3) Não apresentar limitações físicas ou algum problema de saúde que impeça a realização das avaliações e dos treinamentos físicos;
- 4) Possuir atestado médico para realizar o teste ergométrico e participar do treinamento físico;
- 5) Não ter praticado treinamento físico nos últimos três meses.

Os critérios para desligamento do programa de treinamento físico foram: 1) Não participar no mínimo 70% do treinamento físico; 2) Não comparecer às atividades da modalidade correspondente; 3) Não comparecer às avaliações físicas.

O presente estudo foi realizado no Departamento de Educação da Física da FCT, UNESP da cidade de Presidente Prudente, no Estado de São Paulo.

5.2 Randomização e Cálculo amostral

Todos os participantes foram codificados às cegas e alocados 1:1, com limites de série em um gerador de sequência aleatória, tanto na randomização de mulheres em TH do CM, quanto mulheres SC (RANDOM, 2018).

O tamanho da amostra foi calculado com o software estatístico G-power 3.1 (Düsseldorf, Alemanha), por meio do teste ANOVA de Medidas repetidas com interações, contendo um tamanho de efeito 0,80 (COHEN, 1988; PAULO, 2019), probabilidade de erro α 0,05, potência (probabilidade de erro $1-\beta$) 0,8, número de grupos 4, mensurações 4, correlação entre medidas repetidas 0,5 e correção de não esfericidade 1. O cálculo indicou 8 participantes para cada grupo, porém foi adotado uma perda amostral de 25%, sendo assim o mínimo foi 10 mulheres por grupo, equivalendo uma amostra de 40 mulheres.

5.3 Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCT da UNESP, sob protocolo número 78971417.9.0000.5402 (Anexo A), conforme os procedimentos da Declaração de Helsinque. Todas as participantes foram informadas sobre o objetivo e os procedimentos da pesquisa, também tiveram uma explicação completa do estudo com um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice B) informado por escrito e assinado por cada participante interessada.

A pesquisa também foi aprovada pelo Registro de Ensaio Clínicos (clinicaltrials.gov), sob o número de registro NCT03494400 (Anexo B), assim como foi aprovado como projeto regular na Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), sob o número do processo 2018/08032-2 (Anexo C). As participantes também preencheram o Questionário de Prontidão para Atividade Física (PAR-Q) (Anexo D) para realização do TA.

5.4 Desenho do estudo

As participantes sob TH do CM, como também mulheres SC foram alocadas em quatro grupos, conforme as modalidades de treinamento físico: presencial (MP) e realizado a distância, HB:

HMP - Hormonioterapia Modalidade Presencial;

HHB - Hormonioterapia *Home-based*;

SCMP - Sem Câncer de Mama Modalidade Presencial;

SCHB - Sem Câncer de Mama *Home-Based*.

Todas as participantes tiveram acesso à palestra presencial contendo informações de saúde fornecida por uma equipe multidisciplinar e o período de treinamento físico foi concomitante à reeducação alimentar fornecida uma vez por semana por uma nutricionista.

O protocolo de TA teve duração de 24 semanas, sendo duas modalidades de treinamento: MP - realizado em esteira ergométrica; HB – realizado em ambiente a escolha das participantes; a supervisão presencial do HB foi a cada 14 dias na FCT, da UNESP, Campus Presidente Prudente - SP (Figura 3).

As avaliações ocorrerão antes de iniciar (Basal) a intervenção, após 12 e 24 semanas de TA. Também houve avaliações após as 36 semanas (24 semanas de intervenção mais 12 semanas de seguimento), *follow-up*, onde as mulheres não tiveram acompanhamento ou supervisão de TA (Figura 3).

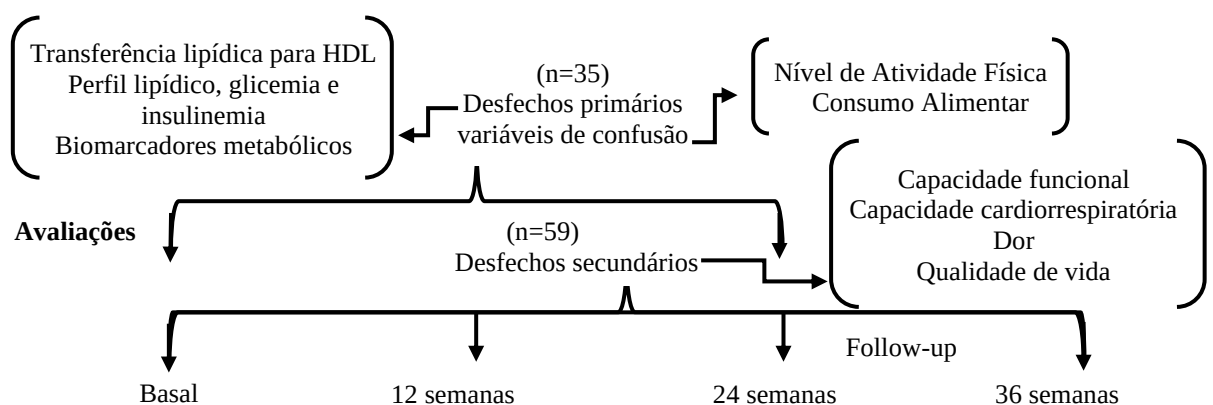


Figura 3. Desenho de estudo. Intervenções com o treinamento aeróbio presencial e *home-based* em mulheres em tratamento hormonal do câncer de mama e mulheres sem câncer.

Legenda: As avaliações foram realizadas em quatro tempos: Basal (antes do treino), após 12 e 24 semanas de intervenção e após 36 semanas (24 semanas de intervenção mais 12 semanas sem intervenção), denominado follow-up. A avaliação dos desfechos primários (transferência lipídica para HDL, perfil lipídico, inflamação e composição corporal) e variáveis de confusão (nível de atividade e ingestão alimentar) foram no momento basal e após 24 semanas e a avaliação dos desfechos secundários (capacidade funcional, capacidade cardiorrespiratória, nível de atividade física, dor e qualidade de vida) foram nos quatro tempos.

Fonte: Próprio autor.

5.5 Variáveis

As avaliações morfológicas e funcionais foram realizadas no CELAPAM por uma equipe treinada durante seis meses. As avaliações iniciaram com uma anamnese (Apêndice A), que também foi utilizada para confirmação dos critérios de inclusão; após, foram realizadas as avaliações com intervalos de 48h quando havia esforço físico, sendo essas avaliações: antropométricas, CCp, teste de Caminhada de seis minutos (TC6'), teste de Naughton Modificado (NM), NAF, CA, intensidade da dor, QV, além das avaliações bioquímicas. As avaliações foram categorizadas em: 1) Desfechos primários: PL, marcadores metabólicos, TL e CCp; 2) Variáveis de confusão: NAF e CA; 3) Desfechos secundários: CF, CCr, NAF, dor e QV.

5.5.1 Caracterização amostral

5.5.1.1 Variáveis clínicas do tratamento oncológico

As características clínicas (tipo de câncer, hormonioterapia e cirurgia, tratamento de quimioterapia e radioterapia, tempo de hormonioterápico e estadiamento) das mulheres em TH foram verificadas por exames disponibilizados pelas participantes e/ou preenchimento da anamnese, realizada antes do período de intervenção.

A fadiga foi avaliada pelo Pictograma da Fadiga (Anexo E), instrumento validado no Brasil, ilustrado e de fácil aplicabilidade, o qual permite comparações entre populações, bem como entre indivíduos com diferentes doenças (MOTAL; PIMENTA; FITCH, 2009). O Pictograma de Fadiga possui duas questões que avaliam intensidade e o impacto da fadiga, sendo que ambas as questões são escalas ordinais com cinco ilustrações legendadas e não possuem ponto de corte (MOTAL; PIMENTA; FITCH, 2009).

5.5.1.2 Variáveis sociais e clínicas

As características sociais e clínicas (renda familiar/integrantes no lar, vínculo empregatício, cor da pele, grau de instrução, situação conjugal, residir no estado de São Paulo, tabagismo, consumo de bebida alcoólica, doenças crônica (exceto câncer), problemas cardíacos e respiratórios, uso de medicamentos, idade, idade da menarca e menopausa) de todas as participantes foram registradas por meio da anamnese, também no momento basal.

5.5.1.3 Variáveis morfológicas e funcionais

A composição corporal antes da intervenção também foi obtida por da técnica da Absorciometria de Raio-x de Dupla Energia (DEXA). As mulheres foram posicionadas em decúbito dorsal, em temperatura ambiente controlada de 20 a 25 °C, conforme o protocolo do fabricante do equipamento (marca Lunar DPX-NT, General Electric Healthcare, Little Chalfont, Buckinghamshire, Reino Unido, software versão 4.7).

As variáveis mensuradas do DEXA, para caracterização da amostra neste estudo, foram: massa total, massa magra (MM), massa gorda (MG), massa de pernas e de tronco, %G e densidade mineral óssea. A reprodutibilidade das variáveis %GC, MG e massa livre de gordura, mensuradas no DEXA, tem sido relatada com o coeficiente de variação (CV) de aproximadamente 0,8 a 1,6% para adultos (KNAPP et al., 2015). Mulheres na menopausa, avaliadas no mesmo equipamento deste estudo, tiveram um CV teste-reteste de 1,48% para medição da %GC (BUONANI, 2019).

A força de contração voluntária isométrica máxima (CVIM) foi registrada com dados brutos por meio de uma célula de carga (Cefise n2000 pro 2.0). Os músculos extensores do joelho foram avaliados com as participantes em posição sentada, joelho flexionado a 90° e braços cruzados no peito, enquanto os músculos flexores do joelho foram avaliados em decúbito ventral e joelho flexionado a 90° (MAFFIULETTI et al., 2016). As participantes escolheram o membro preferido para realização dos movimentos e elas foram instruídas a realizarem as contrações o mais rápido possível, com incentivo até 5 segundos e descanso de 90 segundos. Três dados brutos de cada movimento foram verificados, sendo adicionado um quarto registro para substituição, no caso de um CV de 5% entre os resultados, o maior resultado foi registrado para análise dos dados (WALKER et al., 2014).

5.5.2 Desfechos Primários

5.5.2.1 Coleta de sangue

As participantes receberam recomendação para realizarem jejum durante 12 horas antes do exame de sangue, o qual foi realizado em um laboratório específico (UNILAB, Presidente Prudente, São Paulo, Brasil), que atende os critérios de controle de qualidade em coletas de sangue (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003). O sangue foi retirado por enfermeiras

com coleta feita em tubo de vácuo contendo gel separador sem anticoagulante, seguido de centrifugação por 10 minutos a 3.000 rpm para separação de soro e plasma.

O plasma e o soro foram pipetados para alocar 50µL e 200µL em tubos plásticos, do tipo Eppendorfs®, seguidos de inserção de códigos referentes à amostra para armazenamento no freezer a -70°C. Alguns tubos plásticos foram descongelados no dia da análise dos biomarcadores metabólicos, que foi realizado no Laboratório de Fisiologia Celular do Exercício (LaFiCE) da FCT, UNESP. Os demais tubos plásticos foram deslocados em gelo seco por meio de uma transportadora de material biológico (Biotransportes, São Paulo, SP) para análise de TL no Laboratório de Metabolismo e Lípides do Instituto do Coração (INCOR) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP). Porém, o PL, glicemia e insulinemia foram analisadas no mesmo dia e no Laboratório da coleta sanguínea.

5.5.2.1.1 Transferência Lipídica para HDL

O ensaio de transferência foi realizado por meio de uma nanopartícula lipídica artificial preparada segundo a técnica descrita por Ginsburg et al. (1992), modificada por Maranhão et al. (1993). Para essa técnica, foi utilizado um frasco, no qual foram pipetados 40mg de fosfatidilcolina, 20mg de oleato de colesterol, 1mg de trioleína e 0,5mg de colesterol. Posteriormente, foram adicionados à mistura de lípidos os isótopos ³H-éster de colesterol e ¹⁴C-fosfatidilcolina ou ³H-triglicérides e ¹⁴C-colesterol livre. Após a adição de 10 mL de tampão tris-HCl 0,01M, pH 8, a mistura de lípidos foi emulsificada por irradiação ultrassônica, com utilização do equipamento Branson, modelo 450A (Arruda Ultra-Som, São Paulo, Brasil) potência 125 watts, durante 3 horas, sob atmosfera de nitrogênio, com temperatura variando entre 51 a 55°C.

A solução lipídica foi purificada em duas etapas de ultracentrifugação (Optima™ XL-100K Ultracentrifuge, rotor SW-41, Beckman, EUA). Após a primeira etapa (200.000 g por 30 minutos a 4°C), 1mL do sobrenadante foi aspirado e desprezado. Ao restante do material foi adicionado brometo de potássio (KBr), ajustando-se a densidade para 1,21g/mL. Após a segunda centrifugação (200.000 g por 2 horas a 4°C), a nanoemulsão lipídica artificial foi recuperada no topo do tubo por aspiração. O excesso de KBr foi removido por diálise em tampão tris HCl 0,01 M, pH 8. Finalmente, a nanoemulsão foi esterilizada por filtração em membrana Milipore de 0,22 µm de porosidade sob fluxo laminar e armazenada a 4°C por até 15 dias (GINSBURG et al., 1992; MARANHÃO et al., 1993).

O ensaio de TL seguiu a descrição de Lo Prete (2009), sendo realizado em uma alíquota de 200 µL de plasma que foi incubada com 50 µL da nanoemulsão, marcada com radioativos, a 37°C, sob agitação, durante 1 hora. Em seguida, foram adicionados 250 µL de reagente precipitante (0,2% dextran/0,3 mol/L MgCl₂), seguida de agitação por 30 segundos e centrifugação por 10 minutos, a 3000 rotações por minuto. O infranadante, contendo a nanopartícula e as lipoproteínas plasmáticas que possuem apo-B, foi desprezado. O sobrenadante, contendo a HDL foi submetido à contagem da radioatividade em contador beta (Liquid Scintillation Analyzer-TRI-CARB2100TR, PerkinElmer, Massachusetts, EUA), correspondente à TL radioativos da nanoemulsão lipídica para a HDL das participantes. A percentagem de transferência de cada um dos lípides radioativos foi calculada, considerando como 100% a radioatividade total utilizada na incubação.

5.5.2.1.2 Perfil lipídico, glicemia e insulinemia

O soro foi utilizado para dosagem do PL (C, HDL-C, LDL-C, não-HDL e TG), glicemia e insulinemia por meio de um kit colorimétrico enzimático, que foi processado no aparelho Autohumalyzer A5 (Human Gesellschaft; Biochemica € und Diagnostica mbH, Wiesbaden, Alemanha) (HUMAN; JONES, 2004).

O PL, glicemia e i insulinemia em jejum foram classificados regular quando: C <190 mg/dL; HDL-C >40 mg/dL; Indivíduos de baixo risco cardiovascular o LDL-C deve ser < 130 mg/dL e o não HDL-C < 160 mg/dL; TG <150 mg/dL; Glicemia 65,0 a 99,0 mg/dL; Insulinemia 2,6 a 24,9 mcUI/mL (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017).

5.5.2.1.3 Biomarcadores metabólicos

A análise de biomarcadores metabólicos (Adiponectina e leptina) foram realizadas por meio da técnica de ensaio imunoenzimático ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay - ELISA), com registro das absorbâncias identificado na leitora de microplacas (marca SpectraMax plus 384 Absorbance Microplate Reader, San Diego, California, USA), que contém um filtro de 450 nm. Todas as análises foram realizadas em monocelata.

As adipocinas foram analisadas por meio da expressão do plasma, com kits comerciais ELISA da empresa Thermo Fisher Scientific (Bender MedSystems GmbH e Invitrogen Corporation), sendo esses: Kit ELISA para Adiponectina Humana (Bender MedSystems GmbH, Vienna, Austria), com sensibilidade 0,012ng/mL e faixa de ensaio 0,23-

15ng/mL, Kit ELISA Humano Leptina (Invitrogen Corporation, Camarillo, CA. USA), com sensibilidade <3,5pg/mL e faixa de ensaio: 15,6-1000pg/mL. Também foi verificado a razão Adiponectina / Leptina (FRIEDENREICH et al., 2011). Todos os resultados foram transformados para unidade de medida ng/mL.

5.5.2.2 Composição Corporal

A composição corporal na caracterização amostral foi obtida por meio do cálculo de IMC [$\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{estatura (m}^2\text{)}$] (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA - ABESO, 2016). O peso foi aferido com as mulheres em pé no centro da plataforma da balança eletrônica (Filizzola PL 150, Filizzola® Ltda, Brasil), com precisão de 0,1kg e capacidade máxima de 180kg. As participantes foram posicionadas de costa para a balança sem se mexer, com o peso distribuído igualmente entre os pés. As medidas foram aferidas duas vezes consecutivas e obtida a média, sendo descartados valores com diferenças maiores que 1,0 kg (FREITAS JÚNIOR, 2018).

A estatura foi aferida com as mulheres em pé na base do estadiômetro (Sanny®, São Paulo, Brasil), com precisão em 0,1 cm e extensão de 2,20 m. As participantes foram posicionadas de costas para o aparelho e tocando as escápulas, os glúteos e os calcanhares no suporte vertical fixo do estadiômetro. A cabeça também tocou o estadiômetro, com a posição no plano de Frankfurt e olhar fixo para o horizonte. Os braços, mãos e ombros permanecem livremente descontraídos e o peso distribuído igualmente entre os pés. As mulheres permaneceram imóveis e respirando normalmente para registro da estatura. As medidas foram aferidas três vezes e obtida a média, sendo descartados valores com diferenças maiores que 1cm (FREITAS JÚNIOR, 2018).

As circunferências da cintura e do quadril foram mensuradas para verificar a Razão Cintura-Quadril (RCQ), por meio de fita métrica (Sanny; American Medical do Brasil Ltda, São Bernardo do Campo, Brasil) de precisão 0,1 cm com as participantes em pé, músculos descontraídos e pés unidos. A circunferência da cintura foi mensurada com a fita métrica posicionada na menor circunferência entre a última costela e crista ilíaca e a circunferência do quadril com a fita posicionada na maior circunferência a nível do glúteo máximo. As medidas foram avaliadas três vezes, não consecutivas no mesmo local e obtida a média (FREITAS JÚNIOR, 2018). O resultado do cálculo da RCQ (cm/cm) $\geq 0,82\text{cm/cm}$ foi considerado como risco elevado em mulheres de 50 a 59 anos (LOHMAN; ROCHE; MARTORELLI, 1988).

O equipamento de impedância bioelétrica (Body Impedance Analysis - BIA Analyzer, Nutritional Solutions, Harrisville, MI, EUA) foi utilizado para obter a resistência e a reatância. As participantes foram avaliadas deitadas em maca isolada de condutores elétricos, em decúbito dorsal com as pernas abduzidas em ângulo de 45°. Imediatamente após a limpeza da pele com álcool, quatro eletrodos foram colocados na superfície da mão e do pé direito. As participantes foram instruídas a urinar antes da avaliação, abster-se de ingerir alimentos ou bebidas 4 horas antes do teste, evitar exercícios físicos extenuantes por pelo menos 24 horas, abster-se de consumir bebidas com cafeína ou alcoólicas por pelo menos 48 horas e evitar o uso de diuréticos nos sete dias anteriores à coleta de dados (MALECKA-MASSALSKA et al., 2012; FREITAS JÚNIOR, 2018).

Os dados do analisador BIA foram utilizados para calcular a massa livre de gordura (MLG) (kg) e MG (kg) (%) por meio dos cálculos: $MLG (kg) = ((0.47 * ((estatura(cm) ^2) / resist\acute{e}ncia)) + (0.17 * peso(kg)) + (0.03 * reat\acute{a}ncia) + 5.7)$; $MG (kg) = (peso (kg) - MLG(kg))$ e $MG (\%) = ((peso (kg) - MLG (kg)) / peso (kg) * 100)$ (LOHMAN, 1996; SEGAL et al., 1998). A obesidade foi determinada com o $MG \% \geq 25$ (NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES, 2017)

5.5.3 Variáveis de confusão

5.5.3.1 Nível de atividade física

O NAF foi mensurado por um sensor de movimento tipo acelerômetro triaxial marca Actigraph, modelo GT3X (Actigraph LLC, Pensacola, FL), validado, que registra os movimentos nos três planos ortogonais: vertical, horizontal anteroposterior e médio-lateral (AADLAND; YLVISÅKER, 2015). As mulheres posicionaram o acelerômetro do lado direito na linha da crista ilíaca, próximo ao quadril (AADLAND; YLVISÅKER, 2015; JONSSON et al. 2019). Os aparelhos foram leves e pequenos, que registram variações de aceleração, com magnitudes de aproximadamente 0,05 e 2,5G ($g=9,8m/s^2$) e uma faixa de frequência de 0,25 a 2,5 Hertz.

As participantes receberam folder informativo, além de esclarecimento de como utilizar o acelerômetro, elas foram informadas para permanecer com o aparelho durante o dia inteiro, no período de vigília e retirá-los quando houvesse contato com água (AADLAND; YLVISÅKER, 2015). As mulheres receberam o aparelho para utilização por sete dias, dos quais, no mínimo quatro dias necessitaram ser válidos (três dias semanais e um dia de final de

semana) (MIGUELES et al., 2017), com uso de 10h por dia (SASAKI; SILVA; DA COSTA, 2018). O resultado geral na semana foi dividido pela quantidade de dias válidos e multiplicado por sete.

O NAF foi analisado conforme a recomendação de Freedson et al. (1998) para acelerômetro triaxial, sendo classificado como: atividade física leve (<3.00 Equivalente metabólico da tarefa - METs) inferior a 1951 *counts/min*; atividade física moderada (3.00-5.99 METs) entre 1952 e 5724 *counts/min*; atividade física vigorosa (6,00-8,99 METs) entre 5725 a 9498 *counts/min*; e atividade física muito vigorosa (9 METs) superior a 9499 *counts/min*. Além dessa classificação, o NAF habitual também foi expresso por atividade moderada-vigorosa (MVPA), sendo contabilizado atividades moderadas, mais vigorosas e muito vigorosas, correspondente (3.00-9 METs) a ≥ 1952 *counts/min*.

Um intervalo de tempo, denominado de Epoch, sendo de 60 segundos foi escolhido para inserção na programação do acelerômetro, devido a relação da baixa intensidade e longa duração (TROST et al., 2005). O Epoch sumariza a amostra de dados brutos, mensurado em counts por minutos (SASAKI; SILVA; DA COSTA, 2018). O software utilizado para análise do acelerômetro foi o ActiLife6 - Data Analysis Software da Actigraph.

5.5.3.2 Consumo alimentar

O CA foi mensurado inicialmente por meio de um Registro Alimentar 24h (Anexo F), aplicado por três dias: dois dias não consecutivos da semana e um dia do final de semana), o qual continha a descrição de todos os alimentos ingeridos durante o dia e a especificação da quantidade destes alimentos medidos por gramas. A aplicação do Registro alimentar foi realizada por uma nutricionista (THOMPSON; BYERS 1994). O software Avanutri Revolution Package versão 4.0 (Avanutri informática Ltda, Rio de Janeiro, Brasil) foi utilizado para calcular macro e micro nutrientes.

5.5.4 Desfechos Secundários

5.5.4.1 Capacidade Funcional

O TC6' foi aplicado em um corredor de 30 metros delimitados por dois cones. As participantes foram orientadas a andar na maior velocidade possível durante os seis minutos do teste, como também receberam frases de incentivo dos examinadores para que mantivessem o

ritmo de caminhada e no final do teste houve o registro da distância percorrida (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2002).

As avaliadas tiveram mensuração da frequência cardíaca (FC) por meio de frequencímetro (HR102, Marca Oregon Scientific, IDT Technology Limited, China), como também pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) com monitor de pressão arterial automático (marca Omron Healthcare, Inc., Intellisense, modelo HEM 742 INT, Bannockburn, Illinois, USA), além da percepção subjetiva de esforço (PSE) com escala de 6 a 20 (Borg). As variáveis hemodinâmicas (FC, PAS, PAD e PSE) foram mensuradas cinco minutos antes da realização do teste, em repouso, imediatamente após o teste e após cinco minutos ao finalizar o teste, em repouso. Todas as medidas foram mensuradas com as participantes sentadas em uma cadeira (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2002; AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE - ACSM, 2014).

5.5.4.2 Capacidade Cardiorrespiratória

O NM foi realizado em um laboratório climatizado (temperatura ambiente controlada de 20 a 25 °C) por meio de uma esteira ergométrica (Inbrasport ATL 2000, com capacidade máxima de 180 kg, 0-26% de inclinação e velocidade de até 24 km/h) no LaFiCE. O teste de rampa teve aumento incremental da velocidade e inclinação, com duração de dois minutos para cada estágio (ACSM, 2014). As variáveis hemodinâmicas e a PSE também foram aferidas a cada 15 segundos antes da mudança de estágio e ao encerrar o teste.

As participantes não realizaram aquecimento, pois o primeiro estágio era realizado em dois minutos com 1,6 km/h, sem inclinação, conforme o protocolo de NM (Anexo G). O teste foi finalizado quando as mulheres atingiram 85% da FC_{máx} prevista pela idade ou apresentassem sinais para interrupção do teste (ACSM, 2014; ROGERS et al, 2012), esse momento foi denominado como parada do teste e imediatamente após elas realizaram a recuperação na mesma intensidade do primeiro estágio.

Os sinais para interrupção do teste foi realizado quando as participantes apresentaram um dos sintomas a seguir: Início de angina ou de sintomas semelhantes à angina; Queda na PAS $\geq$ 10 mmHg com aumento da taxa de trabalho ou se a PAS cair abaixo do valor obtido na mesma posição antes da testagem; Aumento excessivo na PA: pressão sistólica >250 mmHg e/ou pressão diastólica >115 mmHg; Encurtamento na respiração, respiração ofegante, câibras nas pernas ou claudicação; Sinais de baixa perfusão: tontura, confusão, ataxia, palidez, cianose, náuseas ou pele fria e úmida; Incapacidade de aumento da FC com a elevação da

intensidade do exercício; Mudança notável no ritmo cardíaco por palpação ou auscultação; O participante pede para parar; Manifestações físicas ou verbais de fadiga grave; Problemas no equipamento de testagem (ACSM, 2014).

5.5.4.3 Dor

A dor foi avaliada pelo Inventário Breve de dor, *Brief Pain Inventory* (BPI) (Anexo H), instrumento multidimensional e validado para o português, que possui duas dimensões: intensidade da dor e impacto da dor vida dos pacientes (FERREIRA et al. 2011). Os escores de cada dimensão foram avaliados individualmente e calculados pela média total das questões integrantes, cada escore no inventário varia de 0 (não interfere/sem dor) a 10 (pior dor possível), com os pontos de corte: 1 a 4 = dor leve, 5 a 7 = dor moderada e 8 a 10 = dor grave (FERREIRA et al. 2011). O BPI possui item que pontua regiões de dor, como também o uso de medicamentos ou tratamento para dor, ambos foram quantificados (FERREIRA et al. 2011).

5.5.4.4 Qualidade de vida

A QV foi avaliada por meio do *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey* (SF-36) (Anexo I), questionário validado na versão brasileira, composto por 36 itens que são divididos em dois componentes e oito dimensões: 1) Componente físico: CF, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde; 2) Componente mental: vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. A questão dois do questionário não compõem nenhuma dimensão, pois é que um item comparativo de saúde (CICONELLI, 1999). A análise de cada dimensão foi obtida por meio de cálculos com codificação e transformação para uma escala de 0 (pior estado de saúde) a 100 (melhor estado de saúde) (WARE; KOSINSKI; KELLE, 1994).

5.6 Intervenções

5.6.1 Treinamento Aeróbio

A intervenção por meio do protocolo de TA teve duração de 24 semanas, com 150 minutos de atividade moderada à vigorosa realizado em três sessões por semana, com dias não consecutivos (segunda-feira, quarta-feira e sexta-feira). A prescrição do treinamento seguiu a recomendação mundial de atividade física para saúde de adultos entre 18 a 64 anos de idade, a

qual indica 150 minutos acumulativos por semana de atividade aeróbia moderada ou 75 minutos de atividade aeróbia vigorosa realizado em sessões de, pelo menos, 10 minutos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010). A intensidade moderada foi equivalente a 50 a 69% da $FC_{\text{máx}}$ ou 11 a 12 de PSE e a intensidade vigorosa de 70 a 89% $FC_{\text{máx}}$ ou 13 a 16 de PSE (STRATH et al., 2013). O protocolo de TA foi progressivo para obtenção de maior carga e consequentemente melhores adaptações fisiológicas e metabólicas (LANCHA JÚNIOR; LANCHA, 2015).

A intensidade do TA foi controlada pela $FC_{\text{máx}}$ de acordo com a idade (220 anos - idade) (KARVONEN, 1957; ACSM, 2014; SHEFFIELD; MALOOF; SAWYER, 1978), por meio de um monitor de FC (HR102, Marca Oregon Scientific, IDT Technology Limited, China). A PSE também foi registrada no final de cada sessão de treinamento para avaliar a intensidade (ACSM, 2014). As participantes passaram pelo processo de adaptação na intervenção do TA, além de três estágios progressivos, conforme o protocolo apresentado no Quadro 1.

Quadro 1. Protocolo de Treinamento Aeróbio

Fases	Semanas	Duração da sessão (min)	$FC_{\text{máx}}$ (%)	PSE (níveis)
Adaptação	1-2	30min	50 a 60	11-12 (leve-leve)
Fase 1	3-4	40min	50 a 69	11-12 (leve-leve)
Fase 2	5-12	50min	60 a 70	12-13 (leve -ligeiramente forte)
Fase 3	13-24	50min	70 a 89	13-16 (ligeiramente forte - forte)

$FC_{\text{máx}}$ = Frequência Cardíaca Máxima; PSE= Percepção Subjetiva de Esforço

5.6.1.1 Modalidade Presencial

O TA na MP foi realizado em esteira ergométrica (Movimento, LX-160, Equipamento de Fitness, Pompéia, São Paulo, Brazil) em ambiente fechado na temperatura de 20 a 28°C, da FCT da UNESP, Campus Presidente Prudente. A intensidade do TA, na MP foi conforme as progressões de carga do Quadro 1. As participantes escolheram um horário para realização do TA, na MP, conforme a distribuição nos três turnos: matutino (8:00 às 11:00 horas), vespertino (15:00 as 18:00 horas) e noturno (18:00 as 20:00 horas), elas foram acompanhadas e supervisionadas por profissionais de Educação Física do CELAPAM.

5.6.1.2. Modalidade *Home-based*

Os exercícios físicos referentes à modalidade HB foram realizados em diferentes ambientes, como em praças públicas, locais de lazer públicos, ruas e/ou até mesmo dentro de suas residências, sendo escolhido pela participante (ERIKSEN et al., 2017). A intensidade de cada sessão de treino, assim como os ajustes do TA, deram-se por meio da $FC_{\text{máx}}$ e PSE (ACSM, 2014; STRATH et al., 2013; DODD et al., 2010), pois o mesmo protocolo utilizado para os grupos MP foi aplicado para os grupos HB (Quadro 1). Também, houve monitoramento e avaliação presencial a cada 14 dias por uma especialista em exercícios físicos da equipe visando o ajuste do TA.

As participantes foram incentivadas e supervisionadas a distância para caminhar ou correr pelo menos três vezes por semana, e cada participante escolheu o dia e horário para realização de cada sessão de TA. A distância foi verificada por meio do *Global Positioning System (GPS)* de um aplicativo de celular (Runtastic, Pasching, Áustria, 2009) e encaminhado por *WhatsApp Messenger* (WhatsApp Inc., Mountain View, CA, EUA). O aplicativo *Runtastic* foi validado para controle da FC ao demonstrar eficácia, quando comparado ao eletrocardiograma, porém possui baixa precisão para indivíduos com ritmo cardíaco irregular, como fibrilação atrial (PIPITPRAPAT, et al., 2018).

5.6.2 Reeducação Alimentar

A reeducação alimentar foi realizada concomitante ao TA para melhor qualidade alimentar, pois esses programas combinados têm evidência com alto grau para perda de peso corporal em pacientes com sobrepeso ou obesidade (ABESO, 2016). As participantes receberam recomendações dietéticas uma vez por semana durante toda intervenção aeróbia, por meio do telefone ou celular, com duração média de trinta minutos e por reuniões presenciais com duração média de uma hora.

A nutricionista forneceu informações de consumo e preparo dos alimentos, além de estratégias para mudança de hábitos, tais como escolher alimentos de qualidade e econômicos, preparar e adaptar as refeições de acordo com o valor energético e os nutrientes. Além disso, as participantes também aprenderam a importância do consumo de alimentos com fontes de fibras, vitaminas e minerais, como forma de prevenção para doenças cancerígenas (SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE, 2014; DOYLE et al. 2006; WORLD CANCER

RESEARCH FUND / AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, 2007; ACSM, 2015).

5.7. Análise estatística

A estatística utilizada para descrever as variáveis numéricas foram média $\pm$ desvio-padrão e para as variáveis dicotômicas e ordinais frequência absoluta (frequência relativa). A Análise de Intenção de Tratar (*Intention-to-Treat* - ITT) foi utilizada para dados faltosos, com imputação do valor bruto da primeira avaliação física repetida para onde houve ausência de dados, abordagem que contém estimativas de rigor científico (ALSHURFA et al., 2012).

A análise da caracterização amostral iniciou com o teste de Shapiro-Wilk para verificar normalidade, nas variáveis paramétricas foi aplicado o teste de Levene para verificar a homogeneidade das variâncias. O teste de T de Student Independente foi aplicado nas variáveis homogêneas¹⁷ e o teste de Welch foi aplicado para as variáveis não homogêneas¹⁸. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar as variáveis não paramétricas e ordinais¹⁹. O teste de Qui-Quadrado foi utilizado para as variáveis dicotômicas²⁰ e teste Exato de Fisher para variáveis dicotômicas, porém com frequência menor que cinco²¹ (MOTULSKY, 1995).

O teste de ANOVA de uma via foi aplicado para comparação entre os quatro grupos do momento basal, nas variáveis paramétricas²² e o teste de Kruskal-Wallis para as variáveis não paramétricas e ordinais²³.

Todos os desfechos primários (TL para HDL, PL, marcadores metabólicos e CCp), variáveis de confusão (NAF e CA) e desfechos secundários (CF, CCr, dor e QV) foram verificados por meio da análise de variância para medidas repetidas (ANOVA bidirecional) (grupo x tempo x interação), seguidos do teste de *Post-Hoc* Sidak. Todos os desfechos e

¹⁷ Variáveis: Tabela 5: idade, idade da menarca e menopausa, peso, IMC, extensor e flexor de joelho, %G, MM, MG, de perna e total e densidade mineral óssea

¹⁸ Variáveis: Tabela 5: massa de tronco

¹⁹ Variáveis: Tabela 1: estadiamento, tempo de hormonioterapia; Tabela 3: renda familiar/integrantes no lar e grau de instrução

²⁰ Variáveis: Tabela 2: vínculo empregatício; Tabela 3: Vínculo empregatício, doenças crônicas (exceto câncer), consumo de bebida alcoólica e medicamentos

²¹ Variáveis: Tabela 1: tipo de câncer e hormonioterapia, quimioterapia e radioterapia, tipo de cirurgia e fadiga; Tabela 2: consumo de bebida alcoólica, doenças crônicas (exceto câncer) e uso de medicamentos; Tabela 2 e 3: cor da pele, situação conjugal, residir no estado de São Paulo, tabagismo, problemas cardíacos e respiratórios

²² Variáveis: idade e idade da menarca, IMC, flexor de joelho, %G, MM, MG, de pernas, de tronco e total

²³ Variáveis: Tabela 2: renda familiar/integrantes no lar e grau de Instrução; Tabela 4: idade da menopausa, peso, extensor de joelho e densidade mineral óssea

variáveis de confusão foram estimados pelo teste de esfericidade W de Mauchly e quando necessário foram utilizadas as correções de Greenhouse-Geisser e Huynh-Feldt (FIELD, 2005).

A análise do delta percentual ($\Delta\%$) foi calculado por meio da fórmula: $\Delta\% = [(\text{valor final} - \text{valor inicial}) / \text{valor inicial} * 100]$. A comparação entre grupos foi analisada por meio do teste de ANOVA de uma via nas variáveis de TL para HDL e teste de Kruskal- Wallis para os marcadores metabólicos (MOTULSKY, 1995).

O tamanho do efeito foi calculado por meio do Partial Square Eta (η^2), com a classificação: baixo (0,20 a 0,49), moderado (0,50 a 0,79) e alto ($\geq 0,80$) (COHEN, 1998). Os gráficos foram realizados no GraphPad Prism 5 software (San Diego, CA, USA) e a análise dos dados no software SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) com $\alpha=5\%$, ou seja, considerou-se estatisticamente significativo o $p < 0,05$.

6. RESULTADOS

Inicialmente, o estudo teve 66 mulheres que foram randomizadas, entretanto sete delas (3 mulheres do HMP e 4 mulheres do SCMP) desistiram do estudo, ou seja, houve 11% de perda amostral, o que resultou na participação de 59 mulheres, sendo que 25 mulheres estavam em TH para o CM e 34 mulheres não tinham CM. Este estudo contou com avaliações físicas em 12 e 24 semanas após o TA na modalidade HB e MP, ao longo de 12 semanas; 14 mulheres não realizaram as avaliações físicas, o que corresponde a aderência de 76% mulheres, sendo na MP de 38% e na HB 62%.

Entretanto, o presente estudo teve duração de 36 semanas, sendo 12 e 24 semanas de intervenção, seguido de mais 12 semanas de *follow-up*. Após 24 semanas de intervenção até o *follow-up*, 24 mulheres não realizaram as avaliações físicas, o que corresponde a uma aderência de 59% de mulheres, sendo na MP de 37% e na HB 63%. Sendo assim, as variáveis primárias e de confusão foram obtidas em 35 mulheres (14 em TH), com comparação do momento basal, 12 e 24 semanas de intervenção. Enquanto os desfechos secundários foram analisados em 59 mulheres (25 mulheres em TH), com comparação do momento basal, 12 e 24 semanas e *follow-up* (Figura 4). No que se refere às mulheres que realizaram TA na modalidade HB, aproximadamente 54% treinavam com o cônjuge, companheiro ou amigos (as), dentre outros, no período de 12 semanas, com acréscimo para 55% do período de 24 semanas até o *follow-up*.

As participantes com CM, tanto da MP como da HB, não apresentaram diferença significativa para as variáveis clínicas (Tabela 1). As participantes com CM e SC, tanto do MP quanto HB, também não apresentaram diferença significativa para as variáveis sociais, funcionais, morfológicas e clínicas (Tabelas 2 e 4). Quando comparadas as mulheres que permaneceram até o final do seguimento deste estudo com as mulheres que desistiram, não houve diferença significativa para as variáveis sociais, funcionais, morfológicas e clínicas (Tabelas 3 e 5). De tal modo, os grupos apresentaram homogeneidade no momento basal.

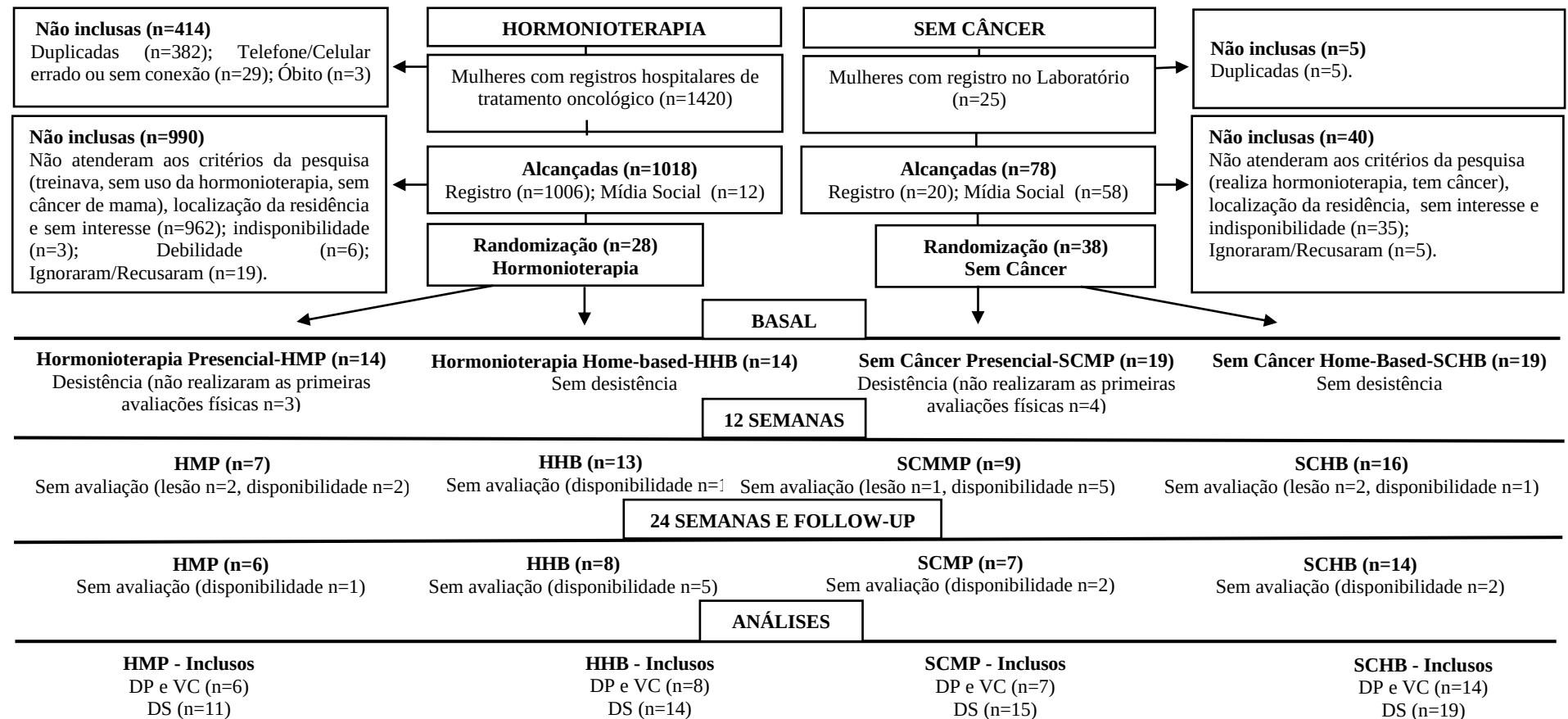


Figura 4. Fluxograma do estudo: recrutamento, randomização, intervenção, avaliações e análises.

Legenda: Desfechos primários (DP): frações de colesterol, perfil lipídico, inflamação e composição corporal; variáveis de confusão (VC): nível de atividade e ingestão alimentar; Desfechos secundários (DS): capacidade funcional, capacidade cardiorrespiratória, nível de atividade física, dor e qualidade de vida. Análise por Intenção de Tratar para os DP e VC, correspondente a amostra (n=35) que realizou exame sanguíneo no período basal, os DS foram analisadas todas as 59 participantes.

Fonte: Próprio autor.

Tabela 1. Características clínicas das participantes em tratamento hormonal (n=14).

Variáveis	HMP (n=6)	HHB (n=8)	p valor
Tipo de câncer	n (%)	n (%)	
Carcinoma ductal in situ	1 (16,7)	1 (12,5)	1,000 ²
Carcinoma invasivo sem outras especificações	5 (83,3)	6 (75,0)	
Carcinoma lobular invasivo	0	1 (12,5)	
Estadiamento			
I	0	0	0,248 ¹
II	5 (83,3)	8 (100)	
III	1 (16,7)	0	
Tipo de Hormonioterapia			
Anastrozol	2 (33,3)	0	0,123 ²
Tamoxifeno	3 (50)	3 (37,5)	
Combinação (Anastrozol +Tamoxifeno)	1 (16,7)	5 (62,5)	
Tempo de Hormonioterápico			
0 a 3 anos	3 (50)	5 (62,5)	0,652 ¹
> 3 anos a 5 anos	3 (50)	3 (37,5)	
Quimioterapia e Radioterapia			
Quimioterapia	1 (16,7)	1 (12,5)	0,767 ²
Radioterapia	3 (50)	2 (25)	
Combinação (Quimioterapia +Radioterapia)	2 (33,3)	5 (62,5)	
Tipo de cirurgia			
Quadrante	1 (16,7)	4 (50)	0,310 ²
Mastectomia	5 (83,3)	4 (50)	
Fadiga			
Intensidade			
Nada cansado	0	0	0,638 ²
Um pouquinho cansado	1 (16,7)	2 (25)	
Moderadamente cansado	2 (33,3)	3 (37,5)	
Muito cansado	1 (16,7)	1 (12,5)	
Extremamente cansado	2 (33,3)	2 (25)	
Impacto			
Faça tudo	1 (16,7)	2 (25)	0,587 ²
Faço quase tudo	1 (16,7)	2 (25)	
Faço alguma coisa	1 (16,7)	1 (12,5)	
Faço só o que tenho que fazer	3 (50)	3 (37,5)	

HMP: Hormonioterapia Presencial; HHB: Hormonioterapia Home-based; Valores expressos: frequência absoluta (frequência relativa); Testes Estatísticos: ¹Mann-Whitney, ²Exato de Fisher; p value <0.05.

Tabela 2. Características sociais e clínicas das participantes em tratamento hormonal e sem câncer de mama (n=59)

Variáveis	HMP (n=11)	HHB (n=14)	SCP (n=15)	SCHB (n=19)	p valor
Renda familiar / Integrantes no lar (R\$/n)	2188,33±2269,42	1538,46±1316,72	1258,33±719,89	1738,43±1200,72	0,672 ¹
Vínculo empregatício	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Sim	4 (36,4)	9 (64,3)	8 (53,3)	11 (57,9)	0,581 ²
Não	7 (63,6)	5 (35,7)	7 (46,7)	8 (42,1)	
Cor da pele					
Branca	9 (81,8)	6 (42,9)	11 (73,3)	7 (36,8)	0,114 ³
Parda ou Preta	2 (18,2)	5 (35,7)	3 (20)	10 (52,6)	
Amarela	0	3 (21,4)	1 (6,7)	2 (10,5)	
Grau de Instrução					
Inferior a Ensino Fundamental	1 (9,1)	1 (7,1)	4 (26,7)	2 (10,5)	0,952 ¹
Ensino Fundamental	2 (18,2)	2 (14,3)	2 (13,3)	0	
Ensino Médio Completo	3 (27,3)	4 (28,6)	1 (6,7)	11 (57,9)	
Ensino Superior Completo	5 (45,5)	7 (50)	8 (53,3)	6 (31,6)	
Situação Conjugal					
Casada	6 (54,5)	12 (85,7)	8 (53,3)	15 (78,9)	0,217 ³
Divorciada ou viúva	3 (27,3)	2 (14,3)	5 (33,3)	4 (21,1)	
Solteira	2 (18,2)	0	2 (13,3)	0	
Reside no estado de São Paulo					
Presidente Prudente	8 (72,7)	12 (85,7)	14 (93,3)	18 (94,7)	0,320 ³
Outra cidade do extremo oeste	3 (27,3)	2 (14,3)	1 (6,7)	1 (5,3)	
Tabagismo					
Sim	0	0	1 (6,7)	0	0,678 ³
Não	11 (100)	14 (100)	14 (93,3)	19 (100)	
Consumo de bebida alcoólica					
Sim	2 (18,2)	6 (42,9)	6 (40)	5 (26,3)	0,502 ³
Não	9 (81,8)	8 (57,1)	9 (60)	14 (73,7)	
Doenças crônicas (exceto câncer)					
Sim	9 (81,8)	9 (64,3)	10 (66,7)	10 (52,6)	0,476 ³
Não	2 (18,2)	5 (35,7)	5 (33,3)	9 (47,4)	
Problemas cardíacos					
Sim	1 (9,1)	1 (7,1)	0	0	
Não	10 (90,9)	13 (92,9)	15 (100)	19 (100)	0,237 ³
Problemas respiratórios					
Sim	2 (18,2)	1 (7,1)	2 (13,3)	3 (15,8)	0,914 ³
Não	9 (81,8)	13 (92,9)	13 (86,7)	16 (84,2)	
Uso de Medicamentos					
Sim	10 (90,9)	10 (71,4)	11 (73,3)	12 (63,2)	0,440 ³
Não	1 (9,1)	4 (28,6)	4 (26,7)	7 (36,8)	

HMP: Hormonioterapia Presencial; HHB: Hormonioterapia Home-based; SCP: Sem Câncer de Mama Presencial; SCHB: Sem Câncer de Mama Home-Based; Valores expressos: média ± desvio-padrão, frequência absoluta (frequência relativa); Testes Estatísticos: ¹ Kruskal-Wallis, ² Qui-Quadrado, ³ Exato de Fisher; p value <0.05.

Tabela 3. Características sociais e clínicas das participantes que permaneceram em toda a pesquisa versus as desistências (n=59).

Variáveis	Permanência (n=35)	Desistência (n=24)	p valor
Renda familiar / Integrantes no lar (R\$/n)	1797,86±1526,07	1386,90±1072,90	0,351 ¹
Vínculo empregatício	n (%)	n (%)	
Sim	18 (51,4)	14 (58,3)	0,601 ²
Não	17 (48,6)	10 (41,7)	
Cor da pele			
Branca	19 (54,3)	14 (58,3)	0,101 ³
Parda ou Preta	10 (28,6)	10 (41,7)	
Amarela	6 (17,1)	0	
Grau de Instrução			
Inferior a Ensino Fundamental	4 (11,4)	4 (16,7)	0,717 ¹
Ensino Fundamental	4 (11,4)	2 (8,3)	
Ensino Médio Completo	11 (31,4)	8 (33,3)	
Ensino Superior Completo	16 (45,7)	10 (41,7)	
Situação Conjugal			
Casada	25 (71,4)	16 (66,7)	0,671 ³
Divorciada ou viúva	7 (20)	7 (29,2)	
Solteira	3 (8,6)	1 (4,2)	
Reside no estado de São Paulo			
Presidente Prudente	33 (94,3)	19 (79,2)	0,109 ³
Outra cidade do extremo oeste	2 (5,7)	5 (20,8)	
Tabagismo			
Sim	0	1 (4,2)	0,407 ³
Não	35 (100)	23 (95,8)	
Consumo de bebida alcoólica			
Sim	11 (31,4)	8 (33,3)	0,878 ²
Não	24 (68,6)	16 (66,7)	
Doenças crônicas (exceto câncer)			
Sim	25 (71,4)	13 (54,2)	0,174 ²
Não	10 (28,6%)	11 (45,8)	
Problemas cardíacos			
Sim	2 (5,7)	0	0,509 ³
Não	33 (94,3)	24 (100)	
Problemas respiratórios			
Sim	4 (11,4)	4 (16,7)	0,704 ³
Não	31 (88,6)	20 (83,3)	
Uso de Medicamentos			
Sim	28 (80)	15 (62,5)	0,137 ²
Não	7 (20)	9 (37,5)	

Valores expressos: média ± desvio-padrão, frequência absoluta (frequência relativa); Testes Estatísticos: ¹ Mann-Whitney, ² Qui-Quadrado, ³ Exato de Fisher; p value <0.05.

Tabela 4. Características clínicas, funcionais e morfológicas das participantes em tratamento hormonal e sem câncer de mama (n=59).

Variáveis	HMP (n=11)	HHB (n=14)	SCP (n=15)	SCHB (n=19)	p valor
Idade da menarca (anos)	12,36±1,70	12,92±2,06	12,80±2,34	13,53±2,17	0,521 ¹
Idade da menopausa (anos)	44,67±5,00	44,77±4,00	46,89±5,28	46,92±6,17	0,207 ²
Idade (anos)	53,73±9,48	54,14±7,69	53,00±12,64	53,32±11,02	0,992 ¹
Peso (kg)	76,93±12,46	72,08±10,60	73,39±16,88	70,73±13,93	0,599 ²
Força					
Extensores de joelho (N)	256,55±82,79	241,92±66,31	296,50±92,74	282,98±70,45	0,196 ²
Flexores de joelho (N)	73,86±23,09	77,74±29,72	94,37±32,49	88,96±29,25	0,287 ¹
Composição corporal-DEXA					
Gordura (%)	48,05±3,65	45,45±7,74	44,17±6,94	43,22±6,83	0,275 ¹
Massa total (kg)	75,34±12,35	70,66±10,54	72,06±16,66	69,67±13,67	0,736 ¹
Massa magra (kg)	36,43±4,65	35,51±4,18	36,93±5,18	36,49±4,82	0,884 ¹
Massa gorda (kg)	36,52±8,25	32,64±9,25	32,78±11,98	30,82±9,89	0,530 ¹
Massa de pernas (kg)	25,96±5,75	24,62±5,05	25,53±8,05	24,47±6,28	0,916 ¹
Massa de tronco (kg)	36,75±5,57	34,38±5,19	34,51±7,11	33,78±6,63	0,655 ¹
Densidade Mineral óssea (g/cm ²)	1,18±0,08	1,16±0,07	1,15±0,13	1,16±0,12	0,977 ²

HMP: Hormonioterapia Presencial; HHB: Hormonioterapia Home-based; SCP: Sem Câncer de Mama Presencial; SCHB: Sem Câncer de Mama Home-Based; Valores expressos: média ± desvio-padrão, frequência absoluta; Testes Estatísticos: ¹ ANOVA de uma via e ² Kruskal-Wallis; p value <0.05.

Tabela 5. Características clínicas, funcionais e morfológicas das participantes que permaneceram em toda a pesquisa versus as desistências (n=59).

Variáveis	Permanência (n=35)	Desistência (n=24)	p valor
Idade da menarca (anos)	13,10±2,12	12,50±2,25	0,340 ¹
Idade da menopausa (anos)	46,43±4,39	45,13±5,83	0,273 ¹
Idade (anos)	57,71±8,33	56,44±8,66	0,395 ¹
Peso (kg)	70,17±12,18	73,64±15,68	0,474 ¹
Força			
Extensores de joelho (N)	256,94±69,29	258,85±79,11	0,865 ¹
Flexores de joelho (N)	80,12±29,23	75,03±23,60	0,481 ¹
Composição corporal-DEXA			
Gordura (%)	44,20±6,56	45,91±8,02	0,719 ¹
Massa total (kg)	69,17±12,17	71,88±15,38	0,562 ¹
Massa magra (kg)	35,64±3,77	35,54±5,26	0,808 ¹
Massa gorda (kg)	31,19±9,43	33,91±11,66	0,533 ¹
Massa de pernas (kg)	23,80±6,30	25,42±5,79	0,332 ¹
Massa de tronco (kg)	33,79±5,20	34,60±8,00	0,851 ²
Densidade Mineral óssea (g/cm ²)	1,15±0,12	1,15±0,10	0,527 ¹

Valores expressos: média ± desvio-padrão; Testes Estatísticos: ¹Teste de Student Independente, ²Teste de Welch; p value <0.05.

6.1 Desfechos primários

O grupo HHB apresentou redução nas transferências tanto de colesterol estratificado ($p=0,048$) (tempo: $f=10,149$; $p=0,024$; $\eta^2=0,670$), quanto não esterificado ($p=0,028$) (tempo: $f=7,165$; $p=0,044$; $\eta^2=0,589$) após 24 semanas de TA (Tabela 6). Ainda, não houve diferença em PL, glicemia e insulinemia, quando comparado mulheres com TH para o CM e mulheres SM, no MP e HB (Tabela 6). Contudo, independente da modalidade de TA foi observado nas mulheres SC uma redução do C, obtendo a classificação regular (colesterol total <190 mg/dL). O TG no grupo HHB mostrou-se reduzido e foi classificação como regular (TG <150 mg/dL); o mesmo ocorreu com o grupo SCMP, porém, não atingiu a recomendação. Os níveis de glicose foram menores no HHB, mas não o suficiente para classificar como regular (Glicemia 65,0 a 99,0 mg/dL). O PL e insulinemia já se encontravam dentro da classificação regular desde o período basal.

HMP e HHB não apresentaram alteração significativa nas variáveis de CCp de ambos mantiveram a MG (%) e IMC (Kg/m^2) classificado acima do recomendado (≥ 25); ainda, as mulheres em TH estavam com o risco alto quanto ao RCQ ($\geq 0,82\text{cm/cm}$) (Tabela 7). Adiponectina, leptina e a razão entre ambos não apresentaram diferença significativa entre os grupos (Tabela 7).

Tabela 6. Efeito do treinamento aeróbio sob a transferência lipídica para HDL, perfil lipídico, glicemia e insulinemia de mulheres com hormonioterapia e sem câncer de mama (n=35).

Tabela 3: Efeitos de treinamento aeróbico e de resistência sobre a composição corporal, perfil lipídico, glicemia e insulinemia de indivíduos com hipertensão (n=33).									
Variáveis	Grupos	Treino Presencial		Treino Home-based		p valor			ηp2
		Basal	24semanas	Basal	24 semanas	Grupo	Tempo	Interação	
Transferências Lipídicas para HDL									
Colesterol	TH	5,21±0,66	4,94±0,65	4,94±0,81	4,27±0,98 *	0,294	0,024	0,511	0,670
Esterificado (%)	SC	4,75±0,69	4,45±0,73	5,07±0,86	4,78±0,90				
Colesterol Não Esterificado (%)	TH	6,25±0,87	5,79±0,62	5,43±1,00	4,69±0,98 *	0,237	0,044	0,320	0,589
	SC	5,38±1,15	5,20±1,22	5,64±1,09	5,44±1,33				
Perfil lipídico									
Colesterol Total (mg/dL)	TH	187,33±22,38	195,50±24,94	199,38±82,14	190,25±89,57	0,479	0,055	0,135	0,555
	SC	197,86±37,57	176,86±36,41	190,86±45,89	171,43±46,85				
HDL-c (mg/dL)	TH	57,00±13,97	56,50±14,45	54,13±9,00	55,88±10,96	0,881	0,174	0,624	0,335
	SC	54,00±10,98	53,29±15,99	53,07±11,80	51,14±10,67				
LDL-c (mg/dL)	TH	104,62±27,40	114,72±29,49	117,69±69,22	108,61±80,48	0,502	0,122	0,089	0,409
	SC	115,00±40,34	97,97±36,11	114,21±42,49	96,52±43,17				
Não-HDL (mg/dL)	TH	130,33±29,54	139,00±33,76	145,25±84,00	134,38±88,24	0,570	0,114	0,119	0,423
	SC	143,86±41,80	123,57±38,58	137,79±46,53	120,29±49,56				
Triglicérides	TH	140,50±34,85	132,33±44,08	161,88±112,69	147,25±45,41	0,453	0,724	0,418	0,027
	SC	181,14±102,85	153,43±61,19	125,57±43,13	132,64±61,13				
Glicemia (mg/dL)	TH	102,42±17,87	103,65±19,82	99,01±45,90	93,73±24,35	0,645	0,491	0,821	0,099
	SC	90,89±8,95	90,13±14,98	86,32±4,39	86,13±6,99				
Insulinemia (mcUI/mL)	TH	18,93±4,43	19,50±4,81	14,478±6,23	13,73±4,78	0,187	0,586	0,850	0,063
	SC	11,53±5,54	11,21±4,90	13,14±7,11	13,39±8,06				

TH: tratamento hormonal; SC: sem câncer; η²: Eta Partial Square;

*Diferença no tempo;

Valores expressos em média ± desvio-padrão; Teste Estatístico: ANOVA de medidas repetidas; Teste de *Post-Hoc* Sidak; η² tamanho do efeito referente ao fator tempo; p value <0.05.

Tabela 7. Efeito do treinamento aeróbio sob o metabolismo e composição corporal de mulheres com hormonioterapia e sem câncer de mama (n=35).

		Treino Presencial		Treino <i>Home-based</i>		p valor			
Variáveis	Grupos	Basal	24semanas	Basal	24 semanas	Grupo	Tempo	Interação	ηp2
Adipocinas									
Adiponectina (ng/mL)	TH	1,21±0,72	0,88±0,53	1,35±1,12	0,73±0,44	0,816	0,060	0,463	0,540
	SC	1,14±0,74	1,02±0,86	1,91±1,95	0,99±0,90				
Leptina (ng/mL)	TH	16,43±5,57	19,47±5,00	10,17±3,02	12,85±4,11	0,415	0,253	0,514	0,250
	SC	14,85±9,74	15,45±11,91	17,76±7,09	17,15±8,97				
Adiponectina / Leptina (ng/mL)	TH	0,08±0,05	0,05±0,03	0,12±0,09	0,06±0,03	0,876	0,070	0,180	0,513
	SC	0,09±0,08	0,11±0,13	0,12±0,13	0,06±0,07				
Composição Corporal									
Relação cintura quadril (cm/cm)	TH	0,86±0,07	0,84±0,05	0,84±0,05	0,86±0,05	0,595	0,937	0,271	0,001
	SC	0,81±0,05	0,81±0,05	0,81±0,09	0,81±0,07				
Massa Livre de Gordura (Kg)	TH	40,67±4,03	40,47±4,75	41,19±2,76	41,17±2,84	0,957	0,826	0,955	0,011
	SC	39,37±7,58	39,48±6,97	39,46±3,71	39,27±3,36				
Massa Gorda (Kg)	TH	34,81±8,47	35,36±8,87	30,97±8,45	30,55±7,26	0,591	0,346	0,373	0,178
	SC	30,77±12,99	29,98±14,29	31,11±7,14	31,03±7,98				
Massa Gorda (%)	TH	45,61±3,94	46,13±3,54	42,28±5,45	42,15±4,46	0,155	0,219	0,337	0,283
	SC	42,70±4,94	41,68±5,94	43,61±4,39	43,55±5,47				
Índice de Massa corporal (Kg/m²)	TH	31,25±5,57	31,35±6,02	29,18±3,53	29,42±3,02	0,689	0,817	0,271	0,012
	SC	29,41±7,48	29,28±7,98	28,13±2,89	28,63±3,69				

TH: tratamento hormonal; SC: sem câncer η^2 : Eta Partial Square;

*Diferença no tempo; *Diferença do período basal do grupo correspondente;

Valores expressos em média ± desvio-padrão; Teste Estatístico: ANOVA de medidas repetidas; Teste de *Post-Hoc* Sidak; η^2 tamanho do efeito referente ao fator tempo; p value <0.05.

A TL para HDL, quando comparada entre os quatro grupos em $\Delta\%$, não apresentou diferença significativa no colesterol estratificado ($p=0,421$) ($\Delta\%$: HMP= $-4,75\pm12,11$; HHB= $-13,73\pm12,49$; SCMP= $-5,81\pm13,38$; SCHB= $-5,09\pm12,20$) e colesterol não esterificado ($p=0,472$) ($\Delta\%$: HMP= $-6,71\pm10,36$; HHB= $-13,06\pm12,79$; SCMP= $-2,27\pm18,43$; SCHB= $-2,39\pm18,33$) (Gráfico 1). Também não houve diferença entre os grupos para os marcadores metabólicos: Adiponectina ($p=0,924$) ($\Delta\%$: HMP= $-19,60\pm70,58$; HHB= $1119,33\pm3250,82$; SCMP= $1004,27\pm2728,94$; SCHB= $-1,98\pm74,41$), Leptina ($p=0,924$) ($\Delta\%$: HMP= $21,65\pm22,72$; HHB= $31,93\pm54,50$; SCMP= $14,31\pm34,98$; SCHB= $14,21\pm47,10$) e razão Adiponectina / Leptina ($p=0,843$) ($\Delta\%$: HMP= $-33,58\pm60,98$; HHB= $439,06\pm1364,63$; SCMP= $752,79\pm2056,64$; SCHB= $3,15\pm85,21$) (Gráfico 2).

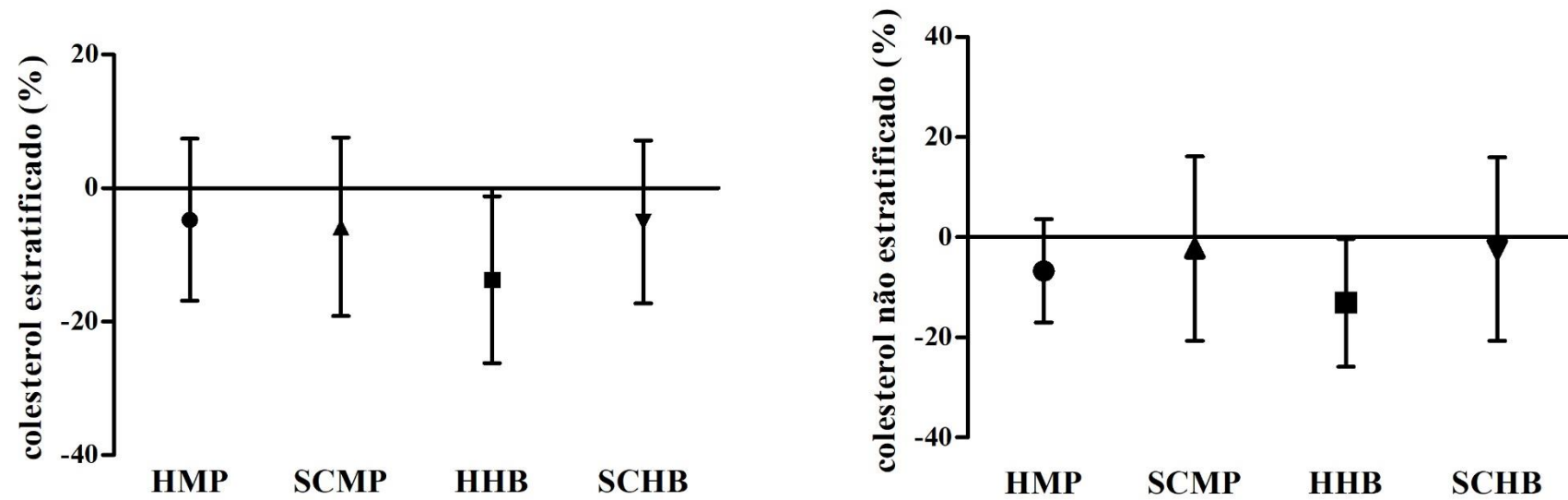


Gráfico 1. Transferência lipídica para HDL após treinamento aeróbio em mulheres com hormonioterapia e sem câncer de mama (n=35).

Nota: Dados expressos em $\Delta\%$, não houve diferença entre grupos ($p>0,05$) no teste de ANOVA de uma via.

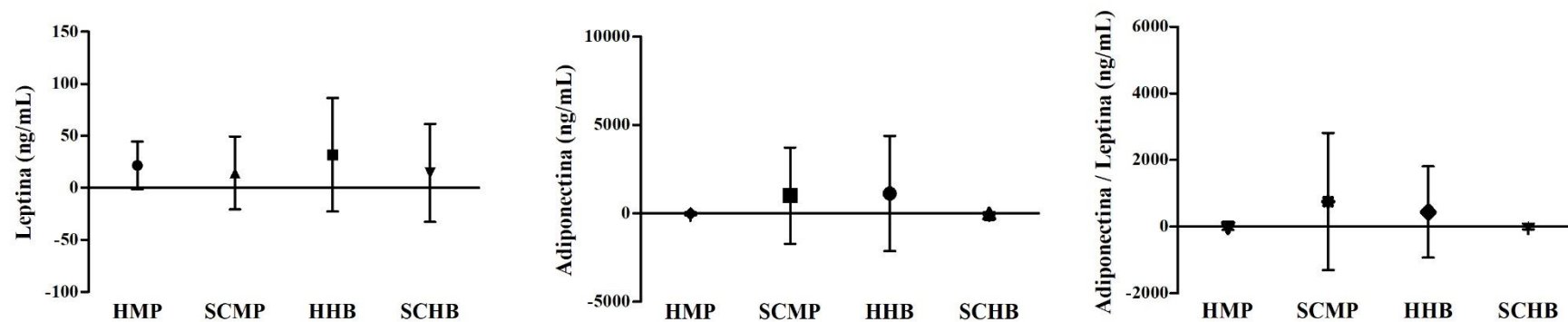


Gráfico 2. Metabolismo após treinamento aeróbio em mulheres com hormonioterapia e sem câncer de mama (n=35).

Nota: Dados expressos em $\Delta\%$, não houve diferença entre grupos ($p>0,05$) no teste de Kruskal- Wallis.

6.2 Variáveis de confusão

O NAF não apresentou alteração significativa para o teste de *Post-Hoc*, mas foi observado uma redução clínica no tempo sedentário (min/sem) ($\eta^2=0,447$) para todos os grupos, após 24 semanas de TA. No mesmo período, também houve alteração significativa para o CA, pois mulheres SC tiveram redução do consumo energético total (kcal) (tempo: $f=28,858$; $p=0,003$; $\eta^2=0,852$) tanto quando treinaram na MP ($p=0,003$) quanto HB ($p=0,040$). A ingestão de carboidratos (g) (tempo: $f=12,675$; $p=0,016$; $\eta^2=0,717$) reduziu somente no grupo SCMP ($p=0,027$) e o consumo de lipídios reduziu nos quatros grupos (tempo: $f=37,392$; $p=0,002$; $\eta^2=0,882$) após 24 semanas de TA (HMP $p=0,044$; HHB $p=0,007$; SCMP $p=0,001$ e SCHB $p=0,033$), porém, não houve alteração significativa para o teste de *Post-Hoc* no consumo de proteína (Tabela 8).

Tabela 8. Efeito do treinamento aeróbio sob o nível de atividade física e consumo alimentar de mulheres com hormonioterapia e sem câncer de mama (n=35).

Variáveis	Grupos	Treino Presencial		Treino Home-based		p valor			
		Basal	24 semanas	Basal	24 semanas	Grupo	Tempo	Interação	np2
Nível de Atividade Física									
Leve (min/sem)	TH	1022,86±432,29	973,49±390,45	1630,85±393,56	1608,26±343,54	0,130	0,350	0,149	0,367
	SC	1614,20±665,80	1426,22±460,56	1223,77±343,22	1122,95±307,22				
Moderada (min/sem)	TH	158,46±123,45	154,99±125,14	279,56±132,60	283,63±150,12	0,142	0,051	0,663	0,565
	SC	225,69±109,97	181,93±65,90	249,33±107,80	236,26±89,08				
Vigorosa (min/sem)	TH	4,95±6,21	4,97±6,17	7,02±8,40	4,88±4,53	0,831	0,708	0,350	0,031
	SC	4,58±5,75	3,35±1,86	19,16±29,22	24,19±39,60				
Muito vigorosa (min/sem)	TH	0,34±0,34	0,34±0,51	0,10±0,16	0,09±0,14	0,469	0,077	0,106	0,496
	SC	0,05±0,08	0,19±0,24	1,13±2,67	1,04±1,831				
AFMV (min/sem)	TH	163,75±124,58	160,29±126,06	286,68±140,10	288,60±153,76	0,153	0,047	0,647	0,579
	SC	230,32±114,67	185,48±66,34	269,61±118,22	261,49±111,26				
AFMV (%)	TH	3,80±2,81	3,82±2,84	4,97±2,18	5,27±2,29	0,581	0,510	0,748	0,091
	SC	3,78±1,65	3,33±0,99	4,45±2,00	4,53±1,57				
Tempo sedentário (min/sem)	TH	3263,30±1019,83	3083,42±881,54	3804,91±577,78	3351,36±428,47	0,037	0,100	0,199	0,447
	SC	4089,27±511,13	3937,71±790,73	4710,66±1757,84	4417,98±1655,52				
Tempo sedentário (%)	TH	73,33±8,71	73,31±8,64	66,56±7,18	64,23±4,70	0,488	0,760	0,198	0,020
	SC	69,55±10,28	70,84±7,53	74,54±8,15	74,83±7,29				
Consumo alimentar									
Consumo energético total (kcal)	TH	2036,15±514,27	1759,19±339,33	1972,60±339,63	1738,68±432,57	0,620	0,003	0,406	0,852
	SC	2279,78±527,63	1634,93±460,78 *	2029,29±520,80	1556,61±288,67 *				
Carboidrato (g)	TH	252,99±45,96	254,15±41,65	269,32±62,61	244,90±58,62	0,807	0,016	0,214	0,717
	SC	318,25±71,87	231,58±61,01 *	281,38±61,73	221,85±42,27				
Lipídio (g)	TH	71,36±29,92	40,35±20,94 *	60,67±18,99	49,28±25,26 *	0,504	0,002	0,513	0,882
	SC	70,67±26,21	43,79±23,19 *	64,93±25,02	42,00±15,04 *				
Proteína (g)	TH	95,48±25,23	94,85±13,96	87,33±19,29	78,90±22,46	0,265	0,010	0,695	0,767
	SC	92,69±14,62	78,63±28,62	79,85±29,72	72,80±18,15				

TH: tratamento hormonal; SC: sem câncer; AVMF: atividade física moderada-vigorosa (moderada+vigorosa+muito vigorosa);

*Diferença do período basal do grupo correspondente; np2: Eta Partial Square;

Valores expressos em média ± desvio-padrão; Teste Estatístico: ANOVA de medidas repetidas; Teste de *Post-Hoc* Sidak; np2 tamanho do efeito referente ao fator tempo; p value <0.05.

6.3 Desfechos secundários

As mulheres em TH apresentaram aumento da distância percorrida do TC6' (tempo: $f=8,912$; $p=0,002$; $\eta^2=0,471$) após 24 semanas de TA na modalidade HB ($p=0,045$); as mulheres SC apresentaram aumento na distância percorrida do TC6' quando analisados os períodos 12 a 24 semanas ($p=0,022$), bem como após 24 semanas de TA ($p=0,020$). Apesar de ter sido observada melhora clínica na distância percorrida após 12 semanas de TA para ambos os grupos da modalidade MP, as mulheres no TH tiveram menor distância percorrida quando comparadas às mulheres SC em 12 semanas ($p=0,017$). Não houve diferença significativa em relação às variáveis de FC do TC6' (Tabela 9).

Mulheres em TH tiveram aumento do estágio concluído no NM (tempo: $f=14,143$; $p<0,001$; $\eta^2=0,586$) na modalidade HB do período basal para 24 semanas ($p=0,035$) e clinicamente de 12 para 24 semanas ($p=0,048$), como também na MP do período basal para 24 semanas ($p=0,042$). Entretanto, não houve diferença significativa no teste de *Post-Hoc* para as variáveis de FC do NM (Tabela 9).

A distância percorrida (tempo: $f=11,521$; $p=0,005$; $\eta^2=0,535$) e os estágios concluídos (tempo: $f=25,386$; $p<0,001$; $\eta^2=0,717$) mantiveram os resultados do período basal para 24 semanas, assim como os valores de FC que foram demonstrados na tabela 9. Entretanto com a análise de seguimento foi possível detectar que o grupo HMP teve aumento do estágio concluído (tempo: $f=25,386$; $p<0,001$; $\eta^2=0,717$) do período basal para o *follow-up* ($p=0,028$) (Tabela 10).

Tabela 9. Efeito da intervenção na capacidade funcional e cardiorrespiratória de mulheres com hormonioterapia e sem câncer de mama (n=59).

			Treino Presencial		Treino Home-based			p valor			
Variáveis	Grupos	Basal	12 semanas	24semanas	Basal	12 semanas	24 semanas	Grupo	Tempo	Interação	np2
Capacidade Funcional											
Distância Percorrida (m)	TH	444,33±65,29	474,52±67,51	484,96±55,88	495,89±61,32	500,93±77,10	526,71±48,45 ^{2a}	0,166	0,002	0,190	0,471
	SC	498,10±72,53	540,10±47,65 ^{1b}	525,51±73,42	494,10±70,40	506,31±61,14	531,65±69,15 ^{4a, 4b}				
FC pré-teste (bpm)	TH	73,09±6,41	73,45±10,28	73,36±4,91	76,36±11,40	74,29±10,70	74,43±8,10	0,715	0,664	0,500	0,040
	SC	74,80±15,94	70,73±11,63	71,87±10,25	75,11±9,76	76,74±11,85	77,42±11,19				
FC imediatamente pós-teste (bpm)	TH	88,91±13,29	88,82±16,13	90,64±11,84	86,71±12,48	84,21±12,60	86,57±9,87	0,194	0,737	0,970	0,030
	SC	85,93±12,45	81,20±11,74	83,07±10,22	93,53±19,73	96,00±17,82	91,47±17,52				
FC 5min pós-teste (bpm)	TH	81,00±10,53	79,82±14,01	82,64±9,12	82,21±11,45	78,07±10,42	80,14±10,38	0,367	0,667	0,615	0,040
	SC	76,20±9,02	76,60±8,81	78,53±11,80	83,11±11,48	84,58±10,00	80,58±11,68				
Capacidade Cardiorrespiratória											
Estágios concluídos (1-13)	TH	6,09±1,45	7,27±2,05	7,18±1,72 ^{1a}	6,79±1,48	6,57±1,65	7,43±1,34 ^{2a, 2b}	0,369	<0,001	0,141	0,586
	SC	6,93±2,12	7,47±1,64	8,00±1,89	6,11±2,03	7,00±2,36	7,21±2,10				
FC pré-teste (bpm)	TH	74,27±13,05	73,91±11,62	73,82±8,70	74,07±9,22	78,29±9,49	76,00±9,53	0,246	0,264	0,931	0,125
	SC	72,73±9,79	74,20±10,07	70,87±10,66	82,05±10,48	81,37±13,55	79,00±11,62				
FC imediatamente após o teste (bpm)	TH	128,27±19,99	128,55±16,43	129,91±17,46	135,57±12,11	139,00±6,78	139,00±10,57	0,236	0,011	0,689	0,361
	SC	135,27±14,70	134,93±18,93	139,27±16,09	136,00±14,82	139,16±13,85	138,89±13,14				
FC recuperação ativa (bpm)	TH	99,91±15,35	98,18±10,66	96,36±9,95	100,21±9,78	101,50±8,16	99,86±9,37	0,653	0,006	0,790	0,404
	SC	102,00±12,89	98,47±12,35	99,93±11,69	106,84±9,43	103,37±7,72	102,26±8,75				
FC 5min pós-teste (bpm)	TH	83,36±10,23	83,18±9,55	81,27±8,11	82,50±9,97	84,79±8,76	83,57±5,92	0,570	0,323	0,753	0,107
	SC	80,60±9,34	80,07±10,24	79,47±9,63	86,05±8,36	84,58±10,34	84,16±9,40				

TH: tratamento hormonal; SC: sem câncer; np2: Eta Partial Square;

¹ Difere do grupo hormonioterapia presencial; ² Difere do grupo hormonioterapia home-based; ³ Difere do grupo sem câncer presencial; ⁴ Difere do grupo sem câncer home-based;^a Difere do tempo basal; ^b Difere de 12 semanas; ^c Difere de 24 semanas;Valores expressos em média ± desvio-padrão; Teste Estatístico: ANOVA de medidas repetidas; Teste de *Post-Hoc* Sidak; np2 tamanho do efeito referente ao fator tempo; p value <0.05.

Tabela 10. Capacidade funcional e cardiorrespiratória de mulheres com hormonioterapia e sem câncer de mama (n=59) que realizaram a intervenção, análise de seguimento.

		Treino Presencial			Treino Home-based			p valor			
Variáveis	Grupos	Basal	24semanas	Follow-up	Basal	24 semanas	Follow-up	Grupo	Tempo	Interação	ηp2
Capacidade Funcional											
Distância Percorrida (m)	TH	444,33±65,29	484,96±55,88	471,60±58,24	495,89±61,32	526,71±48,45 ^{2a}	523,74±49,27	0,239	0,005	0,815	0,535
	SC	498,10±72,53	525,51±73,42	521,53±71,47	494,10±70,40	531,65±69,15 ^{4a}	514,33±75,05				
FC pré-teste (bpm)	TH	73,09±6,41	73,36±4,91	73,91±6,88	76,36±11,40	74,43±8,10	74,57±8,67	0,653	0,438	0,341	0,079
	SC	74,80±15,94	71,87±10,25	74,87±16,57	75,11±9,76	77,42±11,19	74,63±8,06				
FC imediatamente após o teste (bpm)	TH	88,91±13,29	90,64±11,84	90,09±16,68	86,71±12,48	86,57±9,87	85,71±9,86	0,358	0,721	0,450	0,021
	SC	85,93±12,45	83,07±10,22	88,40±13,43	93,53±19,73	91,47±17,52	91,37±17,66				
FC 5min pós-teste (bpm)	TH	81,00±10,53	82,64±9,12	81,09±12,96	82,21±11,45	80,14±10,38	80,29±9,29	0,469	0,945	0,451	0,006
	SC	76,20±9,02	78,53±11,80	75,53±8,67	83,11±11,48	80,58±11,68	80,79±11,22				
Capacidade Cardiorrespiratória											
Estágios concluídos (1-13)	TH	6,09±1,45	7,18±1,72 ^{1a}	7,00±1,61 ^{1a}	6,79±1,48	7,43±1,34 ^{2a}	7,21±1,89	0,406	<0,001	0,605	0,717
	SC	6,93±2,12	8,00±1,89	7,47±2,07	6,11±2,03	7,21±2,10	7,05±2,44				
FC pré-teste (bpm)	TH	74,27±13,05	73,82±8,70	77,73±10,30	74,07±9,22	76,00±9,53	77,36±9,16	0,384	0,301	0,501	0,113
	SC	72,73±9,79	70,87±10,66	71,53±10,13	82,05±10,48	79,00±11,62	80,11±12,32				
FC imediatamente após o teste (bpm)	TH	128,27±19,99	129,91±17,46	130,27±17,91	135,57±12,11	139,00±10,57	139,93±6,25	0,264	0,008	0,782	0,479
	SC	135,27±14,70	139,27±16,09	138,73±15,26	136,00±14,82	138,89±13,14	140,68±12,17				
FC recuperação ativa (bpm)	TH	99,91±15,35	96,36±9,95	100,00±10,90	100,21±9,78	99,86±9,37	99,43±8,02	0,589	0,027	0,761	0,303
	SC	102,00±12,89	99,93±11,69	97,47±10,60	106,84±9,43	102,26±8,75	105,26±9,53				
FC 5min pós-teste (bpm)	TH	83,36±10,23	81,27±8,11	84,36±7,15	82,50±9,97	83,57±5,92	81,93±7,28	0,351	0,216	0,859	0,142
	SC	80,60±9,34	79,47±9,63	80,27±10,17	86,05±8,36	84,16±9,40	87,58±9,98				

TH: tratamento hormonal; SC: sem câncer; η²: Eta Partial Square;¹ Difere do grupo hormonioterapia presencial; ² Difere do grupo hormonioterapia home-based; ³ Difere do grupo sem câncer presencial; ⁴ Difere do grupo sem câncer home-based;^a Difere do tempo basal; ^b Difere de 24 semanas; ^c Difere de follow-up;Valores expressos em média ± desvio-padrão; Teste Estatístico: ANOVA de medidas repetidas; Teste de *Post-Hoc* Sidak; η² tamanho do efeito referente ao fator tempo; p value <0.05.

A dor não teve diferença significativa para o teste de *Post-Hoc*. Porém, a QV, na dimensão capacidade funcional (grupo: $f=4,345$; $p=0,012$; $\eta^2=0,012$), foi menor para o grupo HMP quando comparado ao grupo SCMP ($p=0,008$) e SCHB ($p=0,004$) em 12 semanas de TA. O grupo HMP também apresentou menor QV na capacidade funcional se comparado ao grupo SCHB ($p=0,018$) após 24 semanas de TA. A dimensão dor da QV (grupo: $f=3,022$; $p=0,045$; $\eta^2=0,204$) foi menor para o grupo HMP ($p=0,010$) quando comparado ao SCMP após 24 semanas de TA (Tabela 11).

A dimensão vitalidade teve interação entre grupo x tempo (interação: $f=2,688$; $p=0,022$; $\eta^2=0,068$), também apresentando menor QV para o grupo HMP quando comparado com HHB ($p=0,002$) e SCMP ($p=0,033$) após 24 semanas de TA. Nesta mesma dimensão, o grupo HHB apresentou QV clinicamente maior quando comparado ao grupo SCHB ($p=0,048$) após 24 semanas de TA (Tabela 11).

No que se refere aos aspectos sociais da QV (grupo: $f=3,703$; $p=0,022$; $\eta^2=0,028$), o grupo HHB apresentou maior QV se comparado ao grupo HMP após 12 semanas ($p=0,003$) e 24 semanas ($p=0,003$) de TA. A dimensão saúde mental denotou interação (interação: $f=2,443$; $p=0,035$; $\eta^2=0,143$), o que resultou em menor QV para o grupo HMP quando comparado ao grupo HHB ($p=0,002$) após 24 semanas de TA. O grupo HHB, nesta mesma dimensão, também apresentou melhora de 12 para 24 semanas ($p=0,005$). As demais dimensões não apresentaram diferença significativa (Tabela 11).

Na análise de seguimento, não houve diferença significativa com o teste de *Post-Hoc* para a dor. A dimensão capacidade funcional da QV manteve-se inalterada após 24 semanas de TA. Contudo, para esta mesma dimensão (grupo: $f=4,099$; $p=0,015$; $\eta^2=0,070$) o grupo HMP apresentou valores menores quando comparado ao grupo SCMP ($p=0,018$) e SCHB ($p=0,025$). As dimensões dor, vitalidade, aspectos sociais e saúde mental da QV não tiveram alteração significativa após 24 semanas de TA, como demonstrado na tabela 11. Por outro lado, na análise de seguimento, a dimensão vitalidade (grupo: $f=3,934$; $p=0,018$; $\eta^2=0,035$) foi maior para o grupo HHB se comparado a HMP ($p=0,008$) (Tabela 12).

Tabela 11. Efeito da intervenção na dor e qualidade de vida de mulheres com hormonioterapia e sem câncer de mama (n=59).

		Treino Presencial			Treino Home-based			p valor			
Variáveis	Grupos	Basal	12 semanas	24 semanas	Basal	12 semanas	24 semanas	Grupo	Tempo	Interação	η²
Dor											
Total de pontos	TH	3,55±2,54	4,73±3,17	4,45±3,17	2,43±1,79	2,64±2,24	2,36±1,65	0,022	0,512	0,408	0,065
	SC	1,87±1,25	1,93±1,28	1,67±1,40	2,32±1,73	2,26±1,88	2,58±2,80				
Quant. de tratamento ou medicamento	TH	1,55±1,57	1,73±1,62	1,82±1,47	0,93±0,83	1,14±1,10	0,57±0,85	0,197	0,468	0,413	0,073
	SC	0,87±0,83	1,13±1,55	0,87±0,83	0,89±0,94	0,95±1,08	0,95±0,91				
Dimensão intensidade	TH	3,52±2,08	3,45±2,18	4,37±2,24	2,25±1,75	2,91±2,22	2,64±1,79	0,364	0,337	0,350	0,097
	SC	2,55±1,91	2,35±2,10	2,59±2,15	3,08±2,38	3,05±2,45	2,58±2,39				
Dimensão interferência	TH	4,00±3,27	3,98±3,48	4,36±3,17	1,19±1,87	1,29±1,31	1,27±1,41	0,028	0,988	0,908	0,001
	SC	1,35±1,82	1,10±1,35	1,34±1,53	2,19±2,73	2,11±2,78	1,98±2,63				
Qualidade de Vida											
Capacidade Funcional	TH	61,82±23,16	60,45±20,55	57,73±19,02	71,43±21,34	68,57±21,16	72,50±18,58	0,012	0,882	0,742	0,012
	SC	76,00±18,05	75,33±22,08 ^{1b}	75,67±22,59	83,68±18,17	83,95±21,25 ^{1b}	86,58±17,80 ^{1c}				
Aspectos Físicos	TH	56,82±41,97	43,18±43,43	50,00±38,73	71,43±32,31	78,57±29,18	83,93±23,22	0,105	0,675	0,660	0,039
	SC	68,33±41,69	70,00±38,03	71,67±36,43	80,26±31,82	78,95±37,51	75,00±40,83				
Dor	TH	46,09±20,59	47,55±24,32	34,09±15,75	58,36±22,20	67,71±16,37	59,86±20,97	0,045	0,103	0,076	0,204
	SC	61,47±13,83	64,33±14,84	63,67±13,36 ^{1c}	60,42±24,70	60,74±26,59	65,11±24,93				
Estado Geral de Saúde	TH	73,36±17,04	72,45±17,81	68,36±16,29	82,93±15,03	82,57±19,94	85,43±09,65	0,191	0,874	0,180	0,013
	SC	69,40±22,59	71,73±23,75	67,87±22,85	80,47±16,73	80,89±14,95	83,05±16,41				
Vitalidade	TH	55,00±13,78	59,55±17,53	47,73±12,52	60,71±29,01	65,36±24,69	73,93±20,21 ^{1c, 4c}	0,064	0,494	0,022	0,068
	SC	63,00±20,94	67,00±21,36	67,67±22,27 ^{1c}	65,26±25,79	65,26±24,52	62,11±26,94				
Aspectos Sociais	TH	64,77±27,28	57,96±18,77	62,50±23,05	73,21±30,95	85,71±20,72 ^{1b}	86,61±22,71 ^{1c}	0,022	0,754	0,071	0,028
	SC	73,33±29,45	80,83±27,49	76,67±26,67	78,29±24,24	73,03±29,24	72,37±28,74				
Aspectos Emocionais	TH	63,64±43,34	51,52±43,11	51,52±43,11	73,81±43,71	80,95±33,88	92,86±14,19	0,257	0,628	0,228	0,045
	SC	66,67±45,43	68,89±46,23	73,33±38,21	68,42±42,27	66,67±43,03	80,70±48,83				
Saúde Mental	TH	61,09±15,08	65,45±20,34	60,36±16,63	71,71±26,56	76,00±17,68	84,00±12,25 ^{1c, 2b}	0,086	0,215	0,035	0,143
	SC	68,53±16,89	71,47±16,41	71,73±17,07	75,37±22,44	75,58±22,55	72,84±22,17				

TH: tratamento hormonal; SC: sem câncer; Quant: quantidade; η²: Eta Partial Square;¹ Difere do grupo hormonioterapia presencial; ² Difere do grupo hormonioterapia home-based; ³ Difere do grupo sem câncer presencial; ⁴ Difere do grupo sem câncer home-based;^a Difere do tempo basal; ^b Difere de 12 semanas; ^c Difere de 24 semanas;Valores expressos em média ± desvio-padrão; Teste Estatístico: ANOVA de medidas repetidas; Teste de *Post-Hoc* Sidak; η² tamanho do efeito referente ao fator tempo; p value <0.05.

Tabela 12. Dor e qualidade de vida de mulheres com hormonioterapia e sem câncer de mama (n=59) que realizaram a intervenção, análise de seguimento.

		Treino Presencial			Treino Home-based			p valor			
Variáveis	Grupos	Basal	24semanas	Follow-up	Basal	24 semanas	Follow-up	Grupo	Tempo	Interação	ηp2
Dor											
Total de pontos	TH	3,55±2,54	4,45±3,17	3,82±2,75	2,43±1,79	2,36±1,65	2,36±2,93	0,009	0,438	0,450	0,079
	SC	1,87±1,25	1,67±1,40	1,33±1,18	2,32±1,73	2,58±2,80	2,26±1,73				
Quant. de tratamento ou medicamento	TH	1,55±1,57	1,82±1,47	1,55±1,57	0,93±0,83	0,57±0,85	0,86±1,03	0,172	0,888	0,574	0,012
	SC	0,87±0,83	0,87±0,83	0,73±0,80	0,89±0,94	0,95±0,91	1,00±1,11				
Dimensão Intensidade	TH	3,52±2,08	4,37±2,24	4,05±2,24	2,25±1,75	2,64±1,79	1,66±1,36	0,104	0,322	0,507	0,107
	SC	2,55±1,91	2,59±2,15	2,47±2,39	3,08±2,38	2,58±2,39	3,20±2,65				
Dimensão Interferência	TH	4,00±3,27	4,36±3,17	3,74±2,89	1,19±1,87	1,27±1,41	0,69±0,79	0,019	0,552	0,767	0,058
	SC	1,35±1,82	1,34±1,53	1,37±1,84	2,19±2,73	1,98±2,63	1,92±2,43				
Qualidade de Vida											
Capacidade Funcional	TH	61,82±23,16	57,73±19,02	61,82±21,25	71,43±21,34	72,50±18,58	72,50±20,73	0,015	0,485	0,651	0,070
	SC	76,00±18,05	75,67±22,59	75,33±18,94 ^{1c}	83,68±18,17	86,58±17,80 ^{1b}	84,21±22,75 ^{1c}				
Aspectos Físicos	TH	56,82±41,97	50,00±38,73	59,09±40,73	71,43±32,31	83,93±23,22	64,29±40,09	0,246	0,825	0,556	0,008
	SC	68,33±41,69	71,67±36,43	63,33±39,94	80,26±31,82	75,00±40,83	77,63±37,17				
Dor	TH	46,09±20,59	34,09±15,75	44,36±26,36	58,36±22,20	59,86±20,97	66,57±19,29	0,062	0,168	0,037	0,174
	SC	61,47±13,83	63,67±13,36 ^{1b}	65,53±17,32	60,42±24,70	65,11±24,93	64,63±25,72				
Estado Geral de Saúde	TH	73,36±17,04	68,36±16,29	72,45±16,95	82,93±15,03	85,43±09,65	79,36±17,98	0,158	0,953	0,284	0,005
	SC	69,40±22,59	67,87±22,85	70,40±21,65	80,47±16,73	83,05±16,41	79,58±17,91				
Vitalidade	TH	55,00±13,78	47,73±12,52	50,00±12,25	60,71±29,01	73,93±20,21 ^{1b, 4b}	66,07±24,27 ^{1c}	0,018	0,612	0,059	0,035
	SC	63,00±20,94	67,67±22,27 ^{1b}	66,00±20,72	65,26±25,79	62,11±26,94	66,58±23,40				
Aspectos Sociais	TH	64,77±27,28	62,50±23,05	63,64±26,49	73,21±30,95	86,61±22,71 ^{1b}	78,57±27,49	0,035	0,317	0,271	0,109
	SC	73,33±29,45	76,67±26,67	80,83±27,90	78,29±24,24	72,37±28,74	79,61±24,37				
Aspectos Emocionais	TH	63,64±43,34	51,52±43,11	60,61±41,68	73,81±43,71	92,86±14,19	64,29±46,16	0,438	0,858	0,217	0,015
	SC	66,67±45,43	73,33±38,21	71,11±43,40	68,42±42,27	80,70±48,83	77,19±38,57				
Saúde Mental	TH	61,09±15,08	60,36±16,63	64,36±18,54	71,71±26,56	84,00±12,25 ^{1b}	77,43±18,07	0,032	0,205	0,108	0,147
	SC	68,53±16,89	71,73±17,07	70,67±16,61	75,37±22,44	72,84±22,17	75,16±23,08				

TH: tratamento hormonal; SC: sem câncer; Quant: quantidade; ηp2: Eta Partial Square;

¹ Difere do grupo hormonioterapia presencial; ² Difere do grupo hormonioterapia home-based; ³ Difere do grupo sem câncer presencial; ⁴ Difere do grupo sem câncer home-based;^a Difere do tempo basal; ^b Difere de 24 semanas; ^c Difere de follow-up;Valores expressos em média ± desvio-padrão; Teste Estatístico: ANOVA de medidas repetidas; Teste de *Post-Hoc* Sidak; ηp2 tamanho do efeito referente ao fator tempo; p value <0.05.

7. DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi comparar os efeitos do TA realizado de forma presencial (MP) ou *home-based* (HB) sobre os desfechos primários (TL para HDL, PL, glicemia e insulinemia, biomarcadores metabólicos e CCp), variáveis de confusão (NAF e CA) e desfechos secundários (CF, CCr, dor e QV) em mulheres que utilizam Tmx ou IA para tratamento de CM.

Os resultados dos desfechos primários e variáveis de confusão do presente estudo, avaliados no momento basal e após 24 semanas de TA, podem ser sumarizados em: 1) A média da massa gorda (%), IMC e RCQ mostrou-se acima do recomendado no momento basal e manteve-se após o TA; 2) Os marcadores metabólicos, PL, glicemia e insulinemia não apresentaram alterações significante após o TA. No entanto, essas mesmas variáveis, quando analisadas por subgrupo, para comparar o efeito das participantes as quais estavam acima do recomendado, apresentaram reduções clínicas para TG e glicose no HHB; 3) Após 24 semanas de TA quando verificado tempo x grupo x interação (teste ANOVA de medidas repetidas), somente o fator tempo indicou redução da transferência de colesterol, tanto esterificado quanto não esterificado, somente para mulheres em TH na modalidade HB. Contudo não fica elucidada a reposta do TA na TL para HDL, pois após 24 semanas de TA na comparação entre grupos (teste ANOVA de medidas repetidas e teste ANOVA de uma via) não houve diferença significativa; 4) As participantes, independente da modalidade ou do TH, apresentaram redução significativa no consumo de lipídios, assim como redução clínica do tempo sedentário (min/sem).

No presente estudo, os resultados de desfechos secundários foram comparados no momento basal, após 12 e 24 semanas de intervenção e mais 12 semanas de *follow-up*, sendo estes: 1) Mulheres em TH com o TA na modalidade HB após 24 semanas tiveram aumento de CF, CCr e QV (dimensões vitalidade, aspectos sociais e saúde mental) e com o follow-up melhor QV (dimensão vitalidade), contudo após 12 semanas de intervenção os resultados foram positivos para duas variáveis, CCr e QV (dimensão aspectos sociais). Além disso, o TA na MP aumentou a CCr após 24 semanas e follow-up, mas 12 semanas de TA não demonstrou nenhuma diferença significativa; 2) Mulheres em TH, quando comparado às mulheres SC após o TA, apresentaram menor CF e QV, nas dimensões capacidade funcional e dor. Por outro lado, o grupo HHB teve maior QV, na dimensão vitalidade, comparado a todos os grupos após o TA, ainda, a dimensão aspectos sociais e saúde mental foi superior em HHB quando comparado ao HMP; 3) Maior aderência ao TA proporcionada pela modalidade HB; 4) Após o *follow-up*,

mulheres em TH na modalidade HB tiveram maior QV, na dimensão vitalidade, quando comparadas às mulheres pertencentes ao grupo HMP.

7.1 Desfechos primários

Os achados do presente estudo denotaram manutenção da composição corporal por meio do TA, corroborando outros estudos (CAMPBELL et al., 2018; MURTEZANI et al., 2014). A redução de peso corporal por meio do TA parece ser limitada em sobreviventes de CM. Nesse sentido, uma recente revisão sistemática, a qual utilizou doze ensaios clínicos (publicações entre os anos de 1998 a 2017), relatou que não houve redução significativa de peso corporal em sobreviventes de CM submetidas ao TA (BEKHET et al., 2019). Uma possível explicação para isso pode ser o envelhecimento, principalmente no período de transição da menopausa, pois, durante a meia-idade, mulheres apresentam ganho de peso corporal de aproximadamente 0,4-0,7 kg / ano (BUCH et al., 2018). A grande variação entre as idades das participantes pode justificar os resultados deste estudo no que tange ao peso corporal

Os aspectos clínicos também podem competir com a alteração do peso corporal de mulheres com CM submetidas ao TA, tais como: tipo e estágio do câncer, subtipo molecular, tempo de sobrevivência, comorbidade, estado funcional (DEMARK-WAHNEFRIED et al., 2018), tratamento anticâncer e o tipo de moduladores seletivos do receptor de estrógeno (DEMARK-WAHNEFRIED et al., 2015). Outro comprometimento nessa população é o pré-tratamento anticâncer ter seu início com o peso corporal acima do recomendado (IMC >25kg/m²), o que pode agravar a atividade tumoral (BUCH et al., 2018) e ser um modulador para a inflamação na resposta ao TA (CONROY et al., 2016). Além disso, a utilização de IAs e quimioterápicos pode causar a obesidade sarcopênica (aumento do peso corporal, principalmente na forma de tecido adiposo, adicionado à tendência na perda da massa muscular) (BUCH et al., 2018). Ainda, o uso de fármacos SERMS, que inclui o Tmx, está associado à doença hepática gordurosa não alcoólica (WANG et al., 2020). Levando-se em consideração que o TH pode proporcionar uma piora para a composição corporal (BUCH et al., 2018) e que as mulheres com CM do nosso estudo estavam com o IMC acima do recomendado, a manutenção da composição corporal durante a hormonioterapia pode ser considerado um resultado positivo.

Por outro lado, há estudos que realizaram intervenções com o TA e observaram redução do peso corporal em mulheres com CM (BRUNO et al., 2016; LAHART et al., 2016). Essas alterações parecem ocorrer, em pacientes com câncer, quando as intervenções são

realizadas com longa duração, bem como quando há uma forte confiança na teoria comportamental, com variações de estratégias para mudanças de hábitos, tais como: aconselhamento individualizado, sessões em grupos e materiais personalizados enviados por correios (DEMARK-WAHNEFRIED et al., 2012).

Além disso, a utilização do treinamento físico combinado (exercícios aeróbios associados a exercícios resistidos na modalidade HB, adicionado de reeducação alimentar) favoreceu a alteração da composição corporal em sobreviventes de CM com sobrepeso e linfedema (SCHMITZ et al., 2019). Contudo, esses resultados são comparados com um grupo controle que não realizou treinamento físico ou qualquer outra intervenção para perda de peso corporal (SCHMITZ et al., 2019). Quando comparado o efeito sobre a composição corporal a partir de diferentes tipos de treinamento físico, como HIGH (150 min de TA por semana), STAN (75min de TA, intensidade vigorosa, por semana) e COMB (STAN associado a nove exercícios resistidos, com séries de 10 a 12 repetições, em 60 a 75% de uma repetição máxima, realizados em até 105 min por semana) em mulheres no tratamento quimioterápico para o CM, não houve diferença significativa entre as intervenções no que se refere ao peso corporal, massas magra e gorda, como também percentual de gordura (COURNEYA et al., 2013).

Diante dos achados encontrados, os marcadores metabólicos, como adiponectina, leptina, razão adiponectina/ leptina, perfil lipídico, glicemia e insulinemia não apresentaram alterações significativas após o TA. Esses resultados configuram uma linha tênue no que diz respeito à alteração da composição corporal nessas pacientes, uma vez que as adipocinas, em especial o hormônio leptina, é produzido em maior quantidade em adipócitos brancos e maiores (SCHMIDT et al., 2015), o que pode explicar a correlação positiva com a massa corporal gorda (BUCH et al., 2018). Esse hormônio é um importante sinalizador hipotalâmico (SCHMIDT et al., 2015) e pode promover a tumorigênese no CM após a menopausa, induzido pela obesidade, mesmo que haja um microambiente de resistência à leptina (SCHMIDT et al., 2015).

O tratamento com IA e Tmx gera um aumento na produção e secreção de leptina, mas, também, induz o aumento dos níveis de adiponectina, o que resulta em um efeito clínico-metabólico confuso (BUCH et al., 2018). Contudo, o aumento do tecido adiposo inflamado pode alterar os níveis de adiponectina e favorecer o ambiente tumoral (BRINDLEY et al., 2020), pois níveis reduzidos de adiponectina são proporcionados por LPA, em consequência da ATX expressa no tecido adiposo, que comumente circunda tumores mamários (BRINDLEY et al., 2020). Níveis baixos dessa adipocina tendem a ser encontrados em pacientes com estágios mais avançados do CM, o que resulta em fenótipos mais agressivos, comprometendo, consequentemente, a taxa de sobrevida desses pacientes (GÜVEN et al., 2018). Além disso,

níveis baixos de adiponectina são associados a inflamação crônica de distúrbios metabólicos, como diabetes *mellitus* tipo 2, aterosclerose e obesidade (CHOI; DOSS; KIM, 2020).

As participantes do presente estudo estavam com a composição corporal acima do recomendado, o que parece competir com o efeito do TA, pois os cânceres os quais se desenvolvem em mulheres com obesidade são biologicamente diferentes dos cânceres em mulheres eutróficas devido à regulação e expressão gênica alterada (DEMARK-WAHNEFRIED et al., 2018). É sabido que composição corporal inadequada está associada ao aumento da inflamação, dislipidemia, alterações nas adipocinas e no metabolismo celular, além de resistência à insulina (DEMARK-WAHNEFRIED et al., 2018); portanto, causam mudanças nas características clínicas das pacientes.

Os resultados do presente estudo corroboram com outros que também aplicaram diferentes protocolos de TA de em sobreviventes de CM tivéramos quais não observaram alteração significativa dos marcadores metabólicos, leptina e adiponectina, assim como nos níveis de glicose e insulina circulante (LOO et al., 2019); Neste estudo, as pacientes realizaram o TA por meio da dança, com duração de seis meses na intensidade de 50% a 70% da $FC_{máx}$, em frequência de duas sessões/semanal de 60min aula, adicionado a três sessões/semana de 15min aula, para alcance de 150min de atividade física moderada-vigora por semana, entretanto não houve alteração nos (LOO et al., 2019).

Nesse sentido, em outro estudo (SWISHER et al., 2015), mulheres com CM (triplo negativo) submetidas ao TA (12 semanas na intensidade de 60 a 75% da $FC_{máx}$, com frequência de três sessões/semana MP e duas sessões/semana HB, adicionado a aconselhamento nutricional) não apresentaram alteração significativa para proteína C reativa, TNF- α , IL-6, leptina, adiponectina e insulina. Ainda, Guinan et al. (2013) verificaram, em mulheres com CM, que não houve alteração significativa para os níveis de colesterol total, HLD, LDL, TG, glicose e insulina após 8 semanas de TA (35 a 85% da frequência cardíaca de reserva, com frequência de duas sessões/semanal)

Um estudo de metanálise em sobreviventes de CM, o qual avaliou o efeito do exercício físico, demonstrou que não houve alteração significativa nos níveis sanguíneos de insulina, IGF-II, IGFBP-1, leptina, adiponectina, glicose, proteína C reativa, IL-6, IL-10 e TNF- α se comparado ao grupo controle (KANG et al., 2020). Esses achados demonstram que a resposta dos marcadores bioquímicos ao TA parece comprometida quando o mesmo é realizado no final do tratamento anticâncer; porém, o oposto pode ocorrer quando o TA é realizado no início do tratamento (DEMARK-WAHNEFRIED et al., 2020; MØLLER et al., 2020).

No presente estudo, quando perfil lipídico, glicemia e insulinemia foram analisados por subgrupo, observamos que as participantes do grupo HHB que se encontravam acima do IMC recomendado apresentaram reduções clínicas para TG e glicemia, o que demonstra ajustes metabólicos apesar da redução significativa na TL para HDL. Tal achado corrobora a revisão realizado por Lavie et al (2015), os quais indicam que o treinamento físico melhora os níveis de TG (6%) e HDL (15%), quando os marcadores estão acima do recomendado.

O ganho excessivo de peso corporal pode competir com os possíveis efeitos positivos advindos do TA no que se refere ao transporte reverso de colesterol, uma vez que o acúmulo de gordura corporal eleva a massa e a atividade de CETP (FRANSSEN et al., 2011), uma proteína secretada pelo tecido adiposo (FRANSSEN et al., 2011) e mediadora da TL nas lipoproteínas (TAVONI et al., 2019; MARQUES et al., 2018). Embora na obesidade há maior quantidade e maior atividade de CETP, contudo existe uma redução no fluxo de apolipoproteínas e fosfolipídios de quilomícrons e partículas de VLDL, os quais são normalmente utilizados na maturação de HDL-C, tendo como resultado um baixo nível de HDL-C (FRANSSEN et al., 2011); tal mecânico simplifica a transferência de ésteres de colesterol de HDL para lipoproteínas ricas em TG (quilomícrons, VLDL) (FRANSSEN et al., 2011). O envelhecimento, isoladamente ou acompanhado de distúrbios metabólicos, baixo NAF e ganho excessivo de peso corporal pode diminuir ainda mais a eficácia de mecanismos de remoção de lipoproteínas (MARANHÃO; PALA; FREITAS, 2020).

Adicionado a esses fatores, o próprio TH com IA pode comprometer o metabolismo lipídico, com maior impacto no uso do IA devido à privação de estrogênio por inibição da aromatase (GIBB et al., 2019; BUCH et al., 2018; MARKOPOULOS; TSAROUCHAS; GOGAS, 2010) e/ou Tmx (WANG et al., 2020; WASAN et al., 1997). Sob esse aspecto, o IA difere da ação do Tmx, uma vez que promove efeito agonista fora da glândula mamária (BUCH et al., 2018), o qual, conseqüentemente, pode aumentar os casos de eventos cardiovasculares (KHOSROW-KHAVAR et al., 2020; BUCH et al., 2018).

Uma vez que são escassos estudos com mulheres no TH submetidas ao TA em características discutidas anteriormente, tais como peso corporal acima do recomendado, envelhecimento e TH com IA e Tmx implicam no metabolismo lipídico. As participantes do presente estudo apresentam essas características, o que auxilia na compreensão do comprometimento no transporte reverso de colesterol observado, pois o TA aplicado não foi capaz de aumentar, nas mulheres sob TH, a TL esterificada e não esterificada. Por outro lado, o inverso acontece (aumento da TL esterificada e não esterificada) em mulheres sem câncer que praticaram exercício físico, como observado no estudo de Ramos et al. (2015).

Entretanto, a redução da TL para HDL foi significativa somente para o HHB, a qual pode ser explicada, pelo menos em parte, pela intensidade autodirigida bem como consequentes oscilações na faixa de intensidade prescrita. Nesse sentido, o transporte reverso de colesterol, na ação antiaterogênica, parece variar de acordo com o nível de aptidão física (MARQUES et al., 2018) dos pacientes. Apesar disso, a comparação entre grupos não obteve diferença significativa após 24 semanas, o que pode ser consequência do tamanho amostral e o tempo de intervenção, desta forma, esse resultado não permite, a total elucidação do efeito do treinamento HB sobre a TL para HDL.

7.2 Variáveis de confusão

As potenciais variáveis de confusão do presente estudo foram o CA e o NAF. Em relação ao CA, todos os grupos denotaram redução significativa na ingestão de lipídios, corroborando um outro estudo no qual sobreviventes de CM realizaram TA concomitante à reeducação alimentar (SHEPPARD et al., 2016). Tal achado é positivo, uma vez que é sabido que ocorre aumento nos níveis de lipídios circulantes em mulheres sob tratamento hormonal (BUCH et al., 2018; WANG et al., 2020).

O comportamento sedentário é caracterizado como a realização de atividades de vigília na postura sentada, reclinada ou deitada, que tenham um gasto de energia inferior ou igual a 1,5 METs. A redução do comportamento sedentário pode ser um fator protetor para incidência de outro tipos de câncer, pois níveis altos de comportamento sedentário são associados a risco aumentado de câncer de cólon, endométrio e pulmão (FRIEDENREICH; RYDER-BURBIDGE; MCNEIL, 2020). Além disso, pode causar piores condições de saúde em pacientes com CM (PAXTON et al., 2019) e/ou portadores doenças metabólicas e cardiovasculares (LAVIE et al., 2019). O tempo de comportamento sedentário (min/sem) apresentou, no presente estudo, redução clínica em todos os grupos avaliados.

O aumento no NAF pode promover, consequentemente, reduções do comportamento sedentário, do sobrepeso, da obesidade e, ainda, do risco de desenvolvimento de câncer. Tais respostas podem ser explicadas por meio de três mecanismos relacionados ao tecido adiposo, sendo: a) melhora da funcionalidade metabólica (aumento da sensibilidade à insulina e do IGFBP-3, adicionado à redução de IGF-1 e glicose); b) redução da inflamação crônica de baixo grau (alteração de adipocinas: redução de leptina e aumento de adiponectina e alteração de citocinas inflamatórias: redução de IL-6, TNF- α , IL-1 β , proteína C reativa e amiloide A sérico); e c) redução nos níveis de hormônios sexuais biodisponíveis (redução de

andrógenos e estrógenos e aumento de SHBG) (FRIEDENREICH; RYDER-BURBIDGE; MCNEIL, 2020). Contudo, independente da alteração no tecido adiposo, uma melhor aptidão cardiovascular, promovida pelo TA, pode reduzir a mortalidade por câncer (SCHMID; LEITZMANN, 2015), sendo este considerado um desfecho com forte impacto clínico ao paciente com CM.

7.3 Desfechos secundários

No presente estudo, 24 semanas de TA na modalidade HB melhorou CF, CCr, QV, na dimensão saúde mental em mulheres sob TH, enquanto a MP melhorou apenas a CCr. Esses resultados corroboram com estudos previamente publicados (ROGERS et al., 2009; NYROP et al., 2017).

A diferença desses estudos é que os mesmos utilizaram apenas treinamento HB, investigaram somente cuidados habituais e utilizaram o questionário de Avaliação Funcional da Terapia do Câncer Geral para avaliar QV (ROGERS et al., 2009; NYROP et al., 2017); no presente estudo, utilizamos o questionário SF-36 para ampliar a comparação com mulheres SC.

Em um outro estudo, Sheppard et al. (2016) observaram melhora na CCr em sobreviventes do CM (com sobrepeso e obesidade) após 12 semanas de TA na modalidade HB. Ainda sob esse aspecto, é sabido que a melhora da CCr ao TA, realizado em média de 150 minutos/semanal, é superior tanto ao treinamento combinado como ao TA realizado em menor volume e maior intensidade (média de 75 minutos/semanal em intensidade vigorosa); o mesmo ocorre no que se refere à QV (COURNEYA et al., 2013); diferentemente do presente estudo, este último citado não utilizou a modalidade HB.

O TA demonstrou melhor efeito crônico para mulheres TH na modalidade HB, pois após 24 semanas de treinamento físico houve maior CF, CCr, QV (dimensões vitalidade, aspectos sociais e saúde mental), assim como o período de follow-up melhor QV (dimensão vitalidade), entretanto após 12 semanas de intervenção os resultados foram positivos para duas variáveis CCr e QV (dimensão aspectos sociais). O mesmo ocorreu para a modalidade MP, pois com 24 semanas de treinamento físico teve maior CF e CCr, com o follow-up também houve maior CCr, enquanto com 12 semanas de TA não apresentou alterações significativas. Neste sentido, os resultados indicam que um maior tempo de intervenção pode interferir em diferentes componentes para a saúde de mulheres com CM.

O tempo de intervenção em 24 semanas neste estudo pode ter proporcionado mais respostas positivas (CF, CCr e QV) para mulheres em TH por meio do HB. Diferente de Rogers

et al., (2009) com intervenção de 12 semanas resultando em melhor CCr e QV e Nyrop et al., (2017) com intervenção de 6 semanas resultando em melhor CF, porém sem alteração na QV.

Os efeitos advindos do TA sobre CCr, CF e QV também podem ser explicados, pelo menos em parte, por meio de diversas alterações, tais como: aumento do volume de ejeção e redução da resistência vascular periférica (ROMERO; MINSON; HALLIWILL, 2017) e regulação da ventilação alveolar para manter homeostase dos gases sanguíneos (PETERS; SHEEL, 2019). Dessa forma, essas alterações proporcionam um aumento da conduta vascular em esforço (PETERS; SHEEL, 2019), adicionado à função que o exercício aeróbio pode proporcionar um melhor tratamento a fadiga central bem como dos membros inferiores das pacientes, possivelmente influenciando nas atividades de vida diária, mais do que a fadiga de membros superiores (braço) (COURNEYA et al., 2013)

As adaptações cardiovasculares oriundas do exercício físico regular proporcionam um menor esforço fisiológico sobre a carga de trabalho e, consequentemente, podem promover melhor CF (CARTER et al., 2016) e QV (ROGERS et al., 2009) em sobreviventes de CM sob TH., demonstrando relevância clínica para pacientes em tratamento hormonal, uma vez que esse tratamento pode prejudicar tanto a CF (GUIDA, et al. 2019) como piorar a QV (BRETT et al., 2018). Além disso, uma melhor CCr pode reduzir a mortalidade por câncer, independente da adiposidade (SCHMID; LEITZMANN, 2015). Ainda, o exercício físico regular pode reduzir a cardiotoxicidade causada pelo tratamento oncológico (D'ASCENZI et al., 2019), além de melhorar a QV dos pacientes (LECLERC et al., 2017; CENIK et al., 2018; D'ASCENZI et al., 2019).

Apesar dos benefícios promovidos pelo exercício físico regular às mulheres com CM, um estudo mostrou que mulheres SC submetidas ao treinamento físico combinado (exercícios resistidos mais exercícios aeróbios) apresentaram melhoras mais acentuadas de CCr e força muscular se comparadas a mulheres com CM em TH também treinadas (DE PAULO et al., 2019). No presente estudo, o TA promoveu melhoras menos acentuadas para a CF e QV, nas dimensões CF e dor dessas pacientes, quando comparadas a mulheres sem câncer. Contudo, a sensação de dor e sua interferência na vida diária não foram classificadas como moderada ou grave, tanto antes como após o TA, denotando que o treinamento pode ter sido um fator de proteção para as mulheres em TH. Tal achado é importante, pois sabe-se que esse sintoma pode ser agravado com o uso prolongado de IA (TENTI et al., 2020).

Um dos resultados mais importantes do presente estudo é que mulheres em TH após 24 semanas de TA na modalidade HB apresentaram melhor QV, na dimensão vitalidade, quando comparadas aos demais grupos. Além disso, a dimensão aspectos sociais e saúde mental

foram melhores em HHB quando comparado a HMP. Apesar do TA na modalidade HB demonstrar mais efeitos positivos que a modalidade MP para a QV em nossos resultados, em um outro estudo (HOJAN,; MOLÍNSKA-GLURA; MILECKI, 2013) somente o TA na modalidade MP promoveu efeitos positivos sobre a QV das pacientes em tratamento com Tmx para o CM, tendo melhorias nas dimensões saúde global, sintomas do TH, fadiga e dispneia (HOJAN,; MOLÍNSKA-GLURA; MILECKI, 2013), demonstrando, independentemente da modalidade, que o TA é de extrema importância para sobreviventes do CM (BEKHET et al., 2019).

O predomínio da intensidade moderada junto a realização de exercício físico ao ar livre utilizado no grupo HB do presente estudo, pode ter sido a razão das melhoras observadas na QV, ao abranger mais dimensões (aspecto sociais, saúde mental e vitalidade), quando comparado à MP. É sabido que em mulheres pós-menopausa a QV na dimensão saúde mental possui relação somente com a prática de atividade física leve, enquanto a dimensão vitalidade tem relação com diferentes intensidades de atividade física (leve, moderada e moderada vigorosa) (FELIPE et al., 2020). Em pacientes com CM, a melhora da QV por meio da caminhada moderada pode estar relacionada com a proteção ao declínio da função cognitiva percebida, uma vez que essa função é prejudicada no tratamento anticâncer e tem impacto na QV (GOKAL et al., 2018). Nessa perspectiva, a intensidade moderada na modalidade HB parece essencial para melhor QV para mulheres em TH para o CM.

Neste estudo a melhor percepção da QV pode ter sido alcançada pelo fato da modalidade HB permitir essas pacientes realizarem exercícios ao ar livre. Para sobreviventes de diferentes tipos de câncer, a preferência é pelas atividades físicas realizadas ao ar livre, seguido pelas realizadas dentro de casa e, por último, em academias, tanto para moradores de cidades pequenas, médias ou pertencentes a regiões metropolitanas (MAXWELL-SMITH et al., 2020). Uma outra vantagem inerente ao fato de o TH ser realizado em diferentes locais é que o mesmo também pode ser acompanhado por pessoas de convívio do paciente, dentre outras. Logo, passar mais tempo em locais onde possuam amigos e familiares está associado a melhor humor e níveis reduzidos de ansiedade e depressão para pacientes com CM, o oposto ocorre em relação às clínicas e aos hospitais, onde a maioria dos pacientes passa mais tempo (CAI et al., 2020). Muitos sobreviventes de câncer têm preferência pelo treinamento acompanhado por apresentar sintoma de baixa autoeficácia e baixo controle comportamental percebido (MAXWELL-SMITH et al., 2020). Nesse sentido, é possível compreender a melhoria de aspectos psíquicos e sociais para as mulheres avaliadas no presente estudo.

Outra possível explicação para a melhoria de mais dimensões da QV com a modalidade HB é o uso de aplicativo para *smartphone*, uma vez que intervenção realizada por meio dessa ferramenta tem impacto sobre aspectos psíquicos, como ansiedade e depressão em pacientes com câncer (PUZIA et al., 2020), assim como intervenção realizada com televídeo tem impacto na QV de pacientes com CM (DONG et al., 2019). Os resultados do presente estudo, somados aos estudos supracitados, sugere que intervenção com exercícios físicos baseado na internet melhora a percepção subjetiva dos pacientes com CM nos parâmetros psicológicos e aumentam a vitalidade, aspectos que podem ser alterados concomitantemente à fadiga e, conseqüentemente, melhorar a QV (DONG et al., 2019).

A melhoria da dimensão vitalidade no HHB mostrou-se superior aos demais grupos pode ser explicada, pelo menos em parte, pelo fato de o TA na modalidade HB pode minimizar efeitos adversos do tratamento oncológico, como fadiga, resistência cardiorrespiratória e problemas psicossociais (DONG et al., 2019). Além disso, o relato de preferências pela modalidade HB aponta para características qualitativas, uma vez que é permitido que o paciente autogerencie seus exercícios, o que faz com que sintam-se confortáveis para praticá-los sem a presença do profissional (desejo de autonomia), pois parâmetros sociais como influência do ambiente social, presença de pessoas, clima social, modelagem de exercício, conexão, apoio e orientação tornam-se mais evidentes (LOPEZ et al., 2020).

No presente estudo, as pacientes com CM sob TH e que foram submetidas ao TA na modalidade HB apresentaram maior aderência ao TA (importante desfecho com relevância clínica), tendo ocorrido o mesmo no *follow-up*. Acreditamos que, devido a isso, após o TA mulheres em TH na modalidade HB tiveram maior QV, na dimensão vitalidade, quando comparadas àquelas pertencentes ao HMP. Tais achados referentes à maior aderência na modalidade HB corroboram com a literatura, pois tanto essa modalidade, como a caminhada em intensidade moderada têm sido relatadas como sendo as preferidas de sobreviventes de CM (WONG; MCAULEY; TRINH, 2018), assim como a maior adesão da intensidade moderada também é para mulheres sem câncer, após a menopausa (STONE et al., 2018). Além disso, a aderência ao TA na modalidade HB é maior para mulheres que praticam exercício físico durante o tratamento quimioterápico se comparadas àquelas que iniciam o HB após esse tipo de tratamento (VINCENT et al., 2020), o que demonstra viabilidade da prática de exercício físico por modelo HB durante o tratamento anticâncer.

O treinamento físico na modalidade HB pode ser realizado e controlado por meio de equipamentos tecnológicos e/ou tecnologias vestíveis (DONG et al., 2019; HIRSCHHEY et al., 2018; SCHAFFER et al., 2019) e o uso das mesmas tem sido tendência para a prática de

exercícios físicos atualmente (THOMPSON, 2019). Além do avanço tecnológico, o qual pode explicar a maior utilização da modalidade HB para a prática de exercícios físico, esse crescimento também é proporcionado a mulheres em tratamento oncológico, pois muitos pacientes possuem acesso limitado às instalações de exercício, como nos casos de dificuldades de transporte ou agendamento (PINTO et al., 2005).

A modalidade HB proporcionou maior aderência, bem como promoveu melhor QV (prioritariamente na dimensão vitalidade) durante as 24 semanas de TA e durante o *follow-up* se comparado à MP. Além disso, o TA em HB parece, mais especificamente durante o *follow-up*, ter promovido autonomia para a prática de exercícios físicos regulares por fornecer atividade autogerida. Nesse sentido, é sabido que amenização dos sintomas do tratamento com IA bem como o aumento da CF, melhoram a QV dessa população, uma vez que a mesma torna-se mais independente no que tange às atividades de vida diária (PAULO et al., 2019).

7.4 Limitações, pontos fortes e implicações clínicas

As limitações do presente estudo devem ser consideradas, tais como a prescrição de 150min/semana visando alterações da CCp e do metabolismo, uma vez que progressões de cargas com maior volume podem ser utilizadas para alcançar adaptações metabólicas (LANCHA JÚNIOR; LANCHA, 2015). Por outro lado, um ponto forte para a análise dessas variáveis foi a inclusão de mulheres sem câncer, a qual permitiu a comparação das respostas com as mulheres com CM sob TH; no que diz respeito aos desfechos secundários houve ampliação na análise da saúde global dessas mulheres. Dessa forma, a prescrição do TA foi planejada com o intuito de interferir em variáveis com impacto sobre a sobrevivência dessa população, como por exemplo, a melhora da aptidão física e da QV (SCHMID; LEITZMANN, 2015).

Desse modo, planejamos e executamos com sucesso uma prescrição de TA que pudesse promover efeitos *a posteriori*, tais como os benefícios para a QV observados no HHB com o *follow-up*, ao contrário desse período provocar um desreino (REIS et al., 2017). Adicionado a isso, a modalidade HHB foi mais eficiente se comparado à modalidade MP no que se refere ao CF e QV; no entanto, resultados semelhantes para PL, glicemia, insulinemia, biomarcadores metabólicos e CCp, NAF, CA, CCr e dor quando as duas modalidades foram comparadas. Tais respostas confirmam que um modelo de treinamento eficaz para ser realizado em diferentes locais e horários para mulheres em TH, assim como uma maior aderência, é perfeitamente possível do ponto de vista prático e científico. Ainda, a aplicação de intensidade

moderada associada à modalidade HB promoveu maior aderência se comparado à MP, tal como previamente relatado na literatura (WONG; MCAULEY; TRINH, 2018).

A utilização da $FC_{\text{máx}}$ na prescrição no TA também é considerada uma limitação do presente estudo, pois sua variabilidade é aproximadamente de $\pm 12 \text{ bpm} \cdot \text{min}^{-1}$ (ACSM, 2014). Por outro lado, para minimizar essa questão, foi utilizada a PSE para o controle de cada sessão de treinamento; além disso, para o melhor controle de treino e aplicação prática, participantes dos grupos HB enviavam informações de cada sessão de treinamento físico via *Global Positioning System (GPS)* de app Runtastic, encaminhado por *WhatsApp Messenger*, assim como tiveram monitoramento presencial a cada 14 dias para ajustes no protocolo de TA.

O tempo de acompanhamento da intervenção (total de 9 meses, contabilizando-se o período de *follow-up*), a quantidade de variáveis avaliadas (TL para HDL, PL, glicemia e insulinemia, biomarcadores metabólicos e CCp, NAF, CA, CF, CCr, dor e QV) bem como os períodos de avaliações (basal, 12 e 24 semanas após TA, mais *follow-up*) podem ser considerados pontos fortes do presente estudo, pois foi possível notar melhores resultados após 24 semanas, demonstrando o efeito crônico do TA para mulheres com CM sob TH.

Devido à dificuldade de recrutamento de mulheres com CM em TH em uma cidade de aproximadamente 208 mil habitantes, consideramos que o tamanho reduzido da amostra caracteriza-se como uma limitação do presente estudo, porém, o tamanho do efeito médio foi predominante nas variáveis avaliadas e investigamos a viabilidade de uma intervenção. Desse modo, sugerimos estudos multicêntricos nesta população com análise de diferentes tipos e protocolos de treinamento físico, adicionado com o modelo HB, além de avaliações de adipocinas anti e pró-inflamatórias para melhor compreensão do efeito do TA, o que abrange a discussão dos mecanismos que alteram a CCp e metabolismo lipídico em mulheres em TH para o CM.

8. CONCLUSÕES

O TA realizado na modalidade HB no período de 24 semanas, com três sessões semanais e intensidade progressiva de 50 a 89% $FC_{máx}$, realizado por mulheres em TH para CM promoveu resultados semelhantes aos encontrados em MP para as variáveis do PL, glicemia, insulinemia, biomarcadores metabólicos (adiponectina e leptina), CCp, NAF, CA, CCr e dor, além de ter gerado resultados superiores no que se refere às variáveis CF e QV. Desse modo, o TA na modalidade HB resultou em melhorias significantes e clínicas do CA, CF, CCr e QV.

A despeito dos diversos resultados positivos proporcionados pelo TA, as mulheres em TH para CM apresentaram redução da TL para HDL no fator tempo, não havendo alteração significativa para as mulheres SC. A resposta do TA a TL para HDL demonstra não ser suficiente para amenizar efeitos adversos no tratamento do Tmx como pelos IA. Contudo, essa resposta não foi totalmente elucidada, pois a comparação entre grupos após 24 semanas não teve diferença significativa.

O TA concomitante à reeducação alimentar não promoveu alterações significantes para o PL, glicemia, insulinemia, CCp e adipocinas em mulheres com e sem CM, a intervenção parece fornecer uma manutenção no metabolismo corporal durante o TH. Neste sentido, esses resultados podem ser considerados positivos, uma vez que são afetados com o tratamento anticâncer.

O TA, modalidade HB demonstrou melhor efeito crônico, pois após 24 semanas de treinamento físico houve maior CF, CCr, QV (dimensões vitalidade, aspectos sociais e saúde mental) e com o follow-up também teve melhora para a QV (dimensão vitalidade), enquanto após 12 semanas de intervenção houve resultados positivos para duas variáveis, CCr e QV (dimensão aspectos sociais). Logo um maior tempo de intervenção demonstra abranger diferentes componentes de saúde em mulheres com CM.

O modelo HB pode estabelecer um impacto clínico nas atividades de vida diária e sobrevida dessas pacientes, pois mulheres em TH tiveram maior QV (dimensões aspectos sociais, saúde mental e vitalidade) com o HB, comparado ao MP, assim como resultado superior na QV (vitalidade) comparado a mulheres sem câncer, independente da modalidade. Sendo assim, tais resultados supracitados indicam que o TA na modalidade HB pode ser uma estratégia não farmacológica viável durante o uso de hormonioterápicos.

9. REFERÊNCIAS

AADLAND, E.; YLVISÅKER, E. Reliability of the Actigraph GT3X+ accelerometer in adults under free-living conditions. **PloS one**, v. 10, n. 8, p. e0134606, 2015.

ALLEN, T.A. et al. Circulating tumor cells exit circulation while maintaining multicellularity, augmenting metastatic potential. **Journal of Cell Science**, v. 132, n. 17, p. jcs231563, 2019.

ALSHURAF, M. et al. Inconsistent definitions for intention-to-treat in relation to missing outcome data: systematic review of the methods literature. **PLoS One**, v. 7, n. 11, p. e49163, 2012.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. **ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription**. 9th ed. Michigan: American College of Sports Medicine, 2014.

AMERICAN THORACIC SOCIETY et al. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 166, p. 111-117, 2002.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. **Diretrizes brasileiras de obesidade 2016 / ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica**. 4.ed. São Paulo: ABESO. Disponível em: <<https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>>. Acesso em: junho de 2017.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Hormone Therapy for Breast Cancer**. 2019a. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/hormone-therapy-for-breast-cancer.html>>. Acesso em: 19 de agosto de 2020.

_____. **Cancer facts & figures**. 2019b. Atlanta: American Cancer Society, 2019.

_____. **Types of Breast Cancer**. 2019c. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/types-of-breast-cancer.html>>. Acesso em: 18 de agosto de 2020.

_____. **Surgery for Breast Cancer**. 2019d. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/surgery-for-breast-cancer.html>>. Acesso em: 18 de agosto de 2020.

_____. **Breast Cancer Hormone Receptor Status**. 2019e. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-hormone-receptor-status.html>>. Acesso em: 19 de agosto de 2020.

BARBOSA, C.J.D.G. et al. Lipid transfer to high-density lipoproteins in coronary artery disease patients with and without previous cerebrovascular ischemic events. **Clinical cardiology**, v. 42, n. 11, p. 1100-1105, 2019.

BASEN-ENGQUIST, K. et al. Randomized pilot test of a lifestyle physical activity intervention for breast cancer survivors. **Patient education and counseling**, v. 64, n. 1-3, p. 225-234, 2006.

BATHILY, T. et al. Partial versus whole breast irradiation: Side effects, patient satisfaction and costs. **Cancer/Radiothérapie**, v. 23, n. 2, p. 83-91, 2019.

BATTAGLINI, C.L. 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 Clinic. Oncology**, v. 10, p. 9-12, 2014

BEKHET, A.H. et al. Benefits of aerobic exercise for breast cancer survivors: A systematic review of randomized controlled trials. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP**, v. 20, n. 11, p. 3197-3209, 2019.

BLUETHMANN, S.M. et al. Taking the next step: a systematic review and meta-analysis of physical activity and behavior change interventions in recent post-treatment breast cancer survivors. **Breast cancer research and treatment**, v. 149, n. 2, p. 331-342, 2015.

BOING, L. et al. Effects of exercise on physical outcomes of breast cancer survivors receiving hormone therapy—a systematic review and meta-analysis. **Maturitas**, 2020.

BONSU, A.B.; NCAMA, B.P. Recognizing and appraising symptoms of breast cancer as a reason for delayed presentation in Ghanaian women: A qualitative study. **PloS one**, v. 14, n. 1, p. e0208773, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Guia alimentar para a população brasileira**. 2. ed. 1. reimpr. Brasília : Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_alimentar_populacao_brasileira_2ed.pdf>. Acesso em: junho de 2017.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Posto de Coleta. Série A. Normas e Manuais Técnicos**. 1. ed. 1.^a reimp. Brasília: Ministério da Saúde, 2003. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/posto_de_coletas.pdf>. Acesso em: junho de 2017.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394-424, Nov. 2018.

BRETT, J. et al. Factors associated with intentional and unintentional non-adherence to adjuvant endocrine therapy following breast cancer. **European journal of cancer care**, v. 27, n. 1, p.1-9, 2018.

BRINDLEY, D.N. et al. Role of Adipose Tissue-Derived Autotaxin, Lysophosphatidate Signaling, and Inflammation in the Progression and Treatment of Breast Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 16, p. 5938, 2020.

BRUNO, E. et al. Effect of aerobic exercise intervention on markers of insulin resistance in breast cancer women. **European journal of cancer care**, v. 27, n. 2, p. e12617, 2018.

BUCH, K. et al. Effect of chemotherapy and aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of breast cancer on glucose and insulin metabolism—A systematic review. **Cancer medicine**, v. 8, n. 1, p. 238-245, 2019.

BUONANI, C. et al. Concurrent training and taurine improve lipid profile in postmenopausal women. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 25, n. 2, p. 121-126, 2019.

BUSS, L.A.; DACHS, G.U. The Role of Exercise and Hyperlipidaemia in Breast Cancer Progression. **Exercise immunology review**, v. 24, 2018.

CAI, L. et al. An integrated framework for using mobile sensing to understand response to mobile interventions among breast cancer patients. **Smart Health**, v. 15, p. 100086, 2020.

CAMPBELL, K.L. et al. Effect of aerobic exercise on cancer-associated cognitive impairment: A proof-of-concept RCT. **Psycho-oncology**, v. 27, n. 1, p. 53-60, 2018.

CARTER, S.J. et al. Lower rate-pressure product during submaximal walking: a link to fatigue improvement following a physical activity intervention among breast cancer survivors. **Journal of Cancer Survivorship**, v. 10, n. 5, p. 927-934, 2016.

CATALANO, S. et al. Leptin enhances, via AP-1, expression of aromatase in the MCF-7 cell line. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 31, p. 28668-28676, 2003.

CENIK, F. et al. First exercise group for Turkish breast cancer patients in Vienna—a pilot project to include Turkish migrants. **Disability and Rehabilitation**, v. 42, n. 1, p. 20-25, 2020.

CHANG, L. et al. Breast cancer treatment and its effects on aging. **Journal of geriatric oncology**, v. 10, n. 2, p. 346-355, 2019.

CHOI, H. M.; DOSS, H. M.; KIM, K. S. Multifaceted Physiological Roles of Adiponectin in Inflammation and Diseases. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 4, p. 1219, 2020.

CICONELLI, R. M. et al. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). **Rev bras reumatol**, v. 39, n. 3, p. 143-50, 1999.

COHEN J. **Statistical power analysis for the behavioral sciences**. 2nd ed. Michigan: Hillsdale Lawrence Erlbaum Associates, 1988.

CONROY, S.M. et al. Impact of aerobic exercise on levels of IL-4 and IL-10: results from two randomized intervention trials. **Cancer medicine**, v. 5, n. 9, p. 2385-2397, 2016.

COURNEYA, K.S.; FRIEDENREICH, C.M. **Physical Activity and Cancer**. Springer: London New York, 2011

COURNEYA, K.S. et al. Effects of exercise dose and type during breast cancer chemotherapy: multicenter randomized trial. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 105, n. 23, p. 1821-1832, 2013.

COURNEYA, K.S. et al. Predictors of adherence to different types and doses of supervised exercise during breast cancer chemotherapy. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 11, n. 1, p. 85, 2014.

COURNEYA, Kerry S. et al. Randomized controlled trial of exercise training in postmenopausal breast cancer survivors: cardiopulmonary and quality of life outcomes. **Journal of clinical oncology**, v. 21, n. 9, p. 1660-1668, 2003.

CUI, J. et al. Mechanisms and pathways of innate immune activation and regulation in health and cancer. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 10, n. 11, p. 3270-3285, 2014.

D'ASCENZI, F. et al. The benefits of exercise in cancer patients and the criteria for exercise prescription in cardio-oncology. **European journal of preventive cardiology**, p. 2047487319874900, 2019.

DA SILVA, J.L. et al. Aerobic Training in Young Men Increases the Transfer of Cholesterol to High Density Lipoprotein In Vitro: Impact of High Density Lipoprotein Size. **Lipids**, v. 54, n. 6-7, p. 381-388, 2019.

DE PAULO, T.R.S. et al. Comparing exercise responses to aerobic plus resistance training between postmenopausal breast cancer survivors undergoing aromatase inhibitor therapy and healthy women. **Disability and rehabilitation**, v. 41, n. 18, p. 2175-2182, 2019.

DALEY, A. et al. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 11, 2014.

DANAEI, G. et al. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. **The Lancet**, v. 366, n. 9499, p. 1784-1793, 2005.

DAVIS, M.P.; PANIKKAR, R. Sarcopenia associated with chemotherapy and targeted agents for cancer therapy. **Annals of palliative medicine**, v. 8, n. 1, p. 86, 2019.

DEMARK-WAHNEFRIED, W. et al. The role of obesity in cancer survival and recurrence. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 21, n. 8, p. 1244-1259, 2012.

DEMARK-WAHNEFRIED, W. et al. Practical clinical interventions for diet, physical activity, and weight control in cancer survivors. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 65, n. 3, p. 167-189, 2015.

DEMARK-WAHNEFRIED, W. et al. Randomized trial of weight loss in primary breast cancer: Impact on body composition, circulating biomarkers and tumor characteristics. **International journal of cancer**, v. 146, n. 10, p. 2784-2796, 2020.

DEMARK-WAHNEFRIED, W. et al. Weight management and physical activity throughout the cancer care continuum. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 68, n. 1, p. 64-89, 2018.

DODD, M.J. et al. A Randomized Controlled Trial of Home-Based Exercise for Cancer-Related Fatigue in Women during and after Chemotherapy with or without Radiation Therapy. **Cancer Nurs**, v. 33, n. 4, p. 245-257, 2010.

DONG, X. et al. The effects of the combined exercise intervention based on internet and social media software (CEIBISMS) on quality of life, muscle strength and cardiorespiratory capacity in Chinese postoperative breast cancer patients: a randomized controlled trial. **Health and quality of life outcomes**, v. 17, n. 1, p. 109, 2019.

DOYLE, C. et al. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 56, n. 6, p. 323-353, 2006.

DUGGAN, C. et al. Associations of insulin resistance and adiponectin with mortality in women with breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 1, p. 32, 2011.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. **The Lancet**, v. 378, n. 9793, p. 771-784, 2011.

EKHTIARI, S. et al. First case of osteosarcoma in a dinosaur: a multimodal diagnosis. **The Lancet. Oncology**, v. 21, n. 8, p. 1021-1022, 2020.

ERBER, R.; HARTMANN, A. Histology of Luminal Breast Cancer. **Breast Care**, v. 15, n. 4, p. 327-336, 2020.

ERIKSEN, A.K. et al. A lifestyle intervention among elderly men on active surveillance for non-aggressive prostate cancer: a randomised feasibility study with whole-grain rye and exercise. **Trials**, v. 18, n. 1, p. 20, 2017.

FELIPE, J. et al. Relationship of different intensities of physical activity and quality of life in postmenopausal women. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 18, p. 1-7, 2020.

FERREIRA, K.A. et al. Validation of brief pain inventory to Brazilian patients with pain. **Supportive Care in Cancer**, v. 19, n. 4, p. 505-511, 2011.

FIELD, A. Descobrimos a estatística usando o SPSS, 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.

FRANSSEN, R. et al. Obesity and dyslipidemia. **Medical Clinics of North America**, v. 95, n. 5, p. 893-902, 2011.

FREEDSON, P.S.; MELANSON, E.; SIRARD, J. Calibration of the Computer Science and Applications, Inc. accelerometer. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 30, n. 5, p. 777-781, 1998.

FREITAS JÚNIOR, I.F (org). **Padronização de medidas antropométricas e avaliação da composição corporal**, 1 ed. São Paulo: CREF4/SP, 2018.

FRIEDENREICH, C.M. et al. Changes in insulin resistance indicators, IGFs, and adipokines in a year-long trial of aerobic exercise in postmenopausal women. **Endocrine-related cancer**, v. 18, n. 3, p. 357, 2011.

FRIEDENREICH, C.M.; RYDER-BURBIDGE, C.; MCNEIL, J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. **Molecular Oncology**, 2020.

FU, J. et al. Real-world impact of non-breast cancer-specific death on overall survival in resectable breast cancer. **Cancer**, v. 123, n. 13, p. 2432-2443, 2017.

FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DE SÃO PAULO. **Caracterização da assistência oncológica nas Redes Regionais de Atenção à Saúde no estado de São Paulo. RRAS 11 – DRS Presidente Prudente (Regiões de Saúde: Alta Paulista, Alta Sorocabana, Alto Capivari, Extremo Oeste Paulista e Pontal Paranapanema)**, 2014. Disponível em: <<http://www.fosp.saude.sp.gov.br:443/boletinsRaas/Boletim-RRAS11.pdf>>. Acesso em: 12 de agosto de 2020.

HOJAN, K.; MOLÍŃSKA-GLURA, M.; MILECKI, P. Physical activity and body composition, body physique, and quality of life in premenopausal breast cancer patients during endocrine therapy—a feasibility study. **Acta Oncologica**, v. 52, n. 2, p. 319-326, 2013.

GATTI-MAYS, M.E. et al. If we build it they will come: targeting the immune response to breast cancer. **NPJ breast cancer**, v. 5, n. 1, p. 1-13, 2019.

GENAZZANI, A.R. **Hormone Replacement Therapy and Cancer. The Current Status of Research and Practice**. 1st ed. CRC Press: London, 2002.

GIBB, F.W. et al. Higher insulin resistance and adiposity in postmenopausal women with breast cancer treated with aromatase inhibitors. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 104, n. 9, p. 3670-3678, 2019.

GINSBURG, G.S.; SMALL, D.M.; ATKINSON, D. Microemulsions of phospholipids and cholesterol esters. Protein-free models of low density lipoprotein. **Journal of Biological Chemistry**, v. 257, n. 14, p. 8216-8227, 1982.

GOBBI, H. Classificação dos tumores da mama: atualização baseada na nova classificação da Organização Mundial da Saúde de 2012. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 48, n. 6, p. 463-474, 2012.

GOKAL, K. et al. Does walking protect against decline in cognitive functioning among breast cancer patients undergoing chemotherapy? Results from a small randomised controlled trial. **PloS one**, v. 13, n. 11, p. e0206874, 2018.

GOKAL, K. et al. Effects of a self-managed home-based walking intervention on psychosocial health outcomes for breast cancer patients receiving chemotherapy: a randomised controlled trial. **Supportive Care in Cancer**, v. 24, n. 3, p. 1139-1166, 2016.

GOODWIN, P.J. et al. Insulin-and obesity-related variables in early-stage breast cancer: correlations and time course of prognostic associations. **Journal of clinical oncology**, v. 30, n. 2, p. 164-171, 2012.

GUIDA, J.L. et al. Measuring aging and identifying aging phenotypes in cancer survivors. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 111, n. 12, p. 1245-1254, 2019.

GUINAN, E. et al. The effect of aerobic exercise on metabolic and inflammatory markers in breast cancer survivors—a pilot study. **Supportive care in cancer**, v. 21, n. 7, p. 1983-1992, 2013.

GÜVEN, H.E. et al. Adiponectin: A Predictor for Breast Cancer Survival?. **European journal of breast health**, v. 15, n. 1, p. 13, 2018.

HARRIGAN, M. et al. Randomized trial comparing telephone versus in-person weight loss counseling on body composition and circulating biomarkers in women treated for breast cancer: the lifestyle, exercise, and nutrition (LEAN) study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 34, n. 7, p. 669, 2016.

HARVIE, M.; HOOPER, L.; HOWELL, A.H. Central obesity and breast cancer risk: a systematic review. **Obesity reviews**, v. 4, n. 3, p. 157-173, 2003.

HASLAM, D. Obesity: a medical history. **Obesity reviews**, v. 8, p. 31-36, 2007.

HIRSCHEY, R. et al. A randomized phase II trial of MOVING ON: An intervention to increase exercise outcome expectations among breast cancer survivors. **Psycho-oncology**, v. 27, n. 10, p. 2450-2457, 2018.

HUMAN, R.P.; JONES, G.A. Evaluation of swab transport systems against a published standard. **Journal of clinical pathology**, v. 57, n. 7, p. 762-763, 2004.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER - IARC. **World cancer report 2008**. Lyon: International Agency for Research on Cancer IARC, 2008.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA - INCA. **ABC do câncer : abordagens básicas para o controle do câncer**. 6. ed. rev. atual. Rio de Janeiro: INCA, 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/abc-do-cancer-abordagens-basicas-para-o-controle-do-cancer>>. Acesso em: 25 de julho de 2020.

_____. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>>. Acesso em: 26 de julho de 2020.

_____. **TNM: classificação de tumores malignos**. 6. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2004. Disponível em: <<http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/tnm2.pdf>>. Acesso em: 28 de julho de 2020.

IRWIN, M.L. et al. **ACSM's guide to exercise and cancer survivorship**. Human Kinetics, 2012.

IRWIN, M.L. et al. Randomized controlled trial of aerobic exercise on insulin and insulin-like growth factors in breast cancer survivors: the Yale Exercise and Survivorship study. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 18, n. 1, p. 306-313, 2009.

JONSSON, M. et al. In-hospital physiotherapy and physical recovery 3 months after lung cancer surgery: a randomized controlled trial. **Integrative cancer therapies**, v. 18, p. 1534735419876346, 2019.

KANG, D-W. et al. Effects of exercise on insulin, IGF axis, adipocytokines, and inflammatory markers in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 26, n. 3, p. 355-365, 2017.

KANG, X-Y. et al. The effects of physical activity on physiological markers in breast cancer survivors: A meta-analysis. **Medicine**, v. 99, n. 20, p. e20231, 2020.

KARVONEN, M.J. et al. The effects of training on heart rate; a longitudinal study. **Annales Medicinae Experimentalis et Biologiae Fenniae**, v.35, n.3, p. 307-315, 1957.

KHOSROW-KHAVAR, F. et al. Aromatase Inhibitors and the Risk of Cardiovascular Outcomes in Women With Breast Cancer: A Population-Based Cohort Study. **Circulation**, v. 141, n. 7, p. 549-559, 2020.

KNAPP, K.M. et al. Obesity Increases Precision Errors in Total Body Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Measurements. **Journal of Clinical Densitometry**, v. 18, n. 2, p. 209-216, 2015.

KNOBF, M.T. et al. The Yale Fitness Intervention Trial in female cancer survivors: Cardiovascular and physiological outcomes. **Heart & Lung**, v. 46, n. 5, p. 375-381, 2017.

KOELWYN, G.J. et al. Exercise in regulation of inflammation-immune axis function in cancer initiation and progression. **Oncology (Williston Park, NY)**, v. 29, n. 12, 2015.

LACEY, J.V. et al. Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factors in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Cohort. **BMC cancer**, v. 9, n. 1, p. 84, 2009.

LAHART, I.M. et al. Randomised controlled trial of a home-based physical activity intervention in breast cancer survivors. **BMC cancer**, v. 16, n. 1, p. 234, 2016.

LAKOSKI, S.G. et al. Autonomic dysfunction in early breast cancer: Incidence, clinical importance, and underlying mechanisms. **American heart journal**, v. 170, n. 2, p. 231-241, 2015.

LANCHA JÚNIOR, A.H. LANCH, L.O.P. (org). **Avaliação e Prescrição de Exercícios Físicos. Normas e Diretrizes**. Manole, 1 ed, 2015.

LAVIE, C.J. et al. Exercise and the cardiovascular system: clinical science and cardiovascular outcomes. **Circulation research**, v. 117, n. 2, p. 207-219, 2015.

LAVIE, C.J. et al. Sedentary behavior, exercise, and cardiovascular health. **Circulation research**, v. 124, n. 5, p. 799-815, 2019.

LEAL, J.H.S.; CUBERO, D.; GIGLIO, A.D. Hormonioterapia paliativa em câncer de mama: aspectos práticos e revisão da literatura. **Rev Bras Clin Med**, v. 8, n. 4, p. 338-343, 2010.

LECLERC, A. et al. Multidisciplinary rehabilitation program after breast cancer: benefits on physical function, anthropometry and quality of life. **European journal of physical and rehabilitation medicine**, v. 53, n. 5, p. 633-642, 2017.

LOHMAN, T.G. **Human Body Composition**. 1st ed. Champaign: Human Kinetics, Champaign, 1996.

LOHMAN, T.G.; ROCHE, A.F.; MARTORELLI, R. (org.). **Anthropometric standardization reference manual**. Champaign: Human Kinetics, 1988. p. 131-136.

LOO, L. W.M. et al. Using a cultural dance program to increase sustainable physical activity for breast cancer survivors—A pilot study. **Complementary therapies in medicine**, v. 47, p. 102197, 2019.

LOPEZ, C.J. et al. “This is my home-based exercise”: exploring environmental influences on home-based exercise participation in oncology. **Supportive Care in Cancer**, p. 1-11, 2020.

LOVELACE, D.L.; MCDANIEL, L.R.; GOLDEN, D. Long-term effects of breast cancer surgery, treatment, and survivor care. **Journal of midwifery & women's health**, v. 64, n. 6, p. 713-724, 2019.

HUSSAIN, M. Mahmood. Intestinal lipid absorption and lipoprotein formation. **Current opinion in lipidology**, v. 25, n. 3, p. 200, 2014.

MAFFIULETTI, N.A. et al. Rate of force development: physiological and methodological considerations. **European journal of applied physiology**, v. 116, n. 6, p. 1091-1116, 2016.

MALECKA-MASSALSKA, T. et al. Bioimpedance vector pattern in women with breast cancer detected by bioelectric impedance vector analysis. Preliminary observations. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, v. 19, n. 4, 2012.

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

MARANHÃO, R.C. et al. Metabolic behavior in rats of a nonprotein microemulsion resembling low-density lipoprotein. **Lipids**, v. 28, n. 8, p. 691-696, 1993.

MARANHÃO, R.C.; PALA, D.; FREITAS, F.R. Lipoprotein removal mechanisms and aging: implications for the cardiovascular health of the elderly. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity**, v. 27, n. 2, p. 104-109, 2020.

MARKOPOULOS, C.J.; TSAROUCHA, A.K.; GOGAS, H.J. Effect of aromatase inhibitors on the lipid profile of postmenopausal breast cancer patients. **Clinical Lipidology**, v. 5, n. 2, p. 245-254, 2010.

MARQUES, L.R. et al. Reverse cholesterol transport: molecular mechanisms and the non-medical approach to enhance HDL cholesterol. **Frontiers in physiology**, v. 9, p. 526, 2018.

MARTINS, W.A. et al. Trends in Mortality Rates from Cardiovascular Disease and Cancer between 2000 and 2015 in the Most Populous Capital Cities of the Five Regions of Brazil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, n. 2, p. 199-206, 2020.

MATTHEWS, C.E. et al. Evaluation of a 12-week home-based walking intervention for breast cancer survivors. **Supportive care in cancer**, v. 15, n. 2, p. 203-211, 2007.

MAXWELL-SMITH, C. et al. Psychological correlates of physical activity and exercise preferences in metropolitan and nonmetropolitan cancer survivors. **Psycho-Oncology**, 2020.

MEHTA, A.K.; GRACIAS, D.T.; CROFT, M. TNF activity and T cells. **Cytokine**, v. 101, p. 14-18, 2018.

MERCOGLIANO, M.F. et al. Tumor Necrosis Factor α Blockade: An Opportunity to Tackle Breast Cancer. **Frontiers in Oncology**, v. 10, 2020.

MIGUELES, J.H. et al. Accelerometer data collection and processing criteria to assess physical activity and other outcomes: a systematic review and practical considerations. **Sports medicine**, v. 47, n. 9, p. 1821-1845, 2017.

MØLLER, T. et al. Physical deterioration and adaptive recovery in physically inactive breast cancer patients during adjuvant chemotherapy: a randomised controlled trial. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 1-15, 2020.

MOTAL, D.D.C.F.M.; PIMENTA, C.A.M.P. ; FITCH, M.I. Pictograma de Fadiga: uma alternativa para avaliação da intensidade e impacto da fadiga. **Rev. Esc. Enferm USP**. v. 43, p. 1080-7, 2009.

MOTULSKY, H. **Intuitive Biostatistics**. Oxford: Oxford University Press, 1995.

MURPHY, C.C. et al. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. **Breast Cancer Res Treat**. v. 134, n. 2, p. 459-78, 2012.

MURTEZANI, A. et al. The effect of aerobic exercise on quality of life among breast cancer survivors: A randomized controlled trial. **J Cancer Res Ther**. v. 10, n.3, p. 658-664, 2014.

NACHTIGALL, L.E. Sex hormone-binding globulin and breast cancer risk. **Primary care update for ob/gyns**, v. 6, n. 2, p. 39-45, 1999.

NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES - Niddk. NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. **Understanding adult obesity**, 2017. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/obesity/adult/defining.html>>. Acesso em: 20 de janeiro de 2020.

NEIL, J. et al. Behavioral predictors of weight regain in postmenopausal women: exploratory results from the breast cancer and exercise trial in Alberta. **Obesity**, v. 27, n. 9, p. 1451-1463, 2019.

NYROP, K.A. et al. Randomized controlled trial of a home-based walking program to reduce moderate to severe aromatase inhibitor-associated arthralgia in breast cancer survivors. **The Oncologist**, v. 22, n. 10, p. 1238, 2017.

OLIVEIRA, H.C.F; DE FARIA, E.C. Cholesteryl ester transfer protein: the controversial relation to atherosclerosis and emerging new biological roles. **IUBMB life**, v. 63, n. 4, p. 248-257, 2011.

PALUDAN, S.R.; REINERT, L.S.; HORNUNG, V. DNA-stimulated cell death: implications for host defence, inflammatory diseases and cancer. **Nature Reviews Immunology**, v. 19, n. 3, p. 141-153, 2019.

PAULO, T.R.S. et al. The impact of an exercise program on quality of life in older breast cancer survivors undergoing aromatase inhibitor therapy: a randomized controlled trial. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 17, n.1, p. 01-12, 2019.

PARIDA, S.; SIDDHARTH, S.; SHARMA, D. Adiponectin, obesity, and cancer: Clash of the bigwigs in health and disease. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 10, p. 2519, 2019.

PAXTON, R.J. et al. Health behaviors and lifestyle interventions in African American breast cancer survivors: a review. **Frontiers in oncology**, v. 9, p. 3, 2019.

PAZ-FILHO, G.; MASTRONARDI, C.A.; LICINIO, J. Leptin treatment: facts and expectations. **Metabolism**, v. 64, n. 1, p. 146-156, 2015.

PETERS, C.M.; SHEEL, A.W. Pulmonary Physiology and Response to Exercise. **Exercise and Sports Pulmonology**, p. 3-17, 2019.

PETO, Julian. Cancer epidemiology in the last century and the next decade. **Nature**, v. 411, n. 6835, p. 390-395, 2001.

PINTO, B.M. et al. Home-based physical activity intervention for breast cancer patients. **Journal of clinical oncology**, v. 23, n. 15, p. 3577-3587, 2005.

PINTO, B.M. et al. Maintenance of effects of a home-based physical activity program among breast cancer survivors. **Supportive Care in Cancer**, v. 16, n. 11, p. 1279-1289, 2008.

PLESCA, M. et al. Evolution of radical mastectomy for breast cancer. **Journal of medicine and life**, v. 9, n. 2, p. 183, 2016.

PRETE, A.C.L. et al. In vitro simultaneous transfer of lipids to HDL in coronary artery disease and in statin treatment. **Lipids**, v. 44, n. 10, p. 917, 2009.

PUZIA, M.E. et al. Associations between global mental health and response to an app-based meditation intervention in myeloproliferative neoplasm patients. **Integrative cancer therapies**, v. 19, p. 1534735420927780, 2020.

QIAN, X. et al. Efficacy and toxicity of extended aromatase inhibitors after adjuvant aromatase inhibitors-containing therapy for hormone-receptor-positive breast cancer: a literature-based meta-analysis of randomized trials. **Breast cancer research and treatment**, p. 1-11, 2020.

RAMOS, L.R. et al. Exercise training improves plasma lipid and inflammatory profiles and increases cholesterol transfer to high-density lipoprotein in elderly women. **Journal of the American Geriatrics Society**, p. 1247-1248, 2015.

REIS, A.D. et al. Effect of exercise on pain and functional capacity in breast cancer patients. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 16, n. 1, p. 58, 2018.

REIS, A.D. et al. Effect of exercise training and detraining in autonomic modulation and cardiorespiratory fitness in breast cancer survivors. **J Sports Med Phys Fitness**, v. 57, n. 7-8, p. 1062-68, 2017.

REMICK, J.; AMIN, N.P. Postmastectomy Breast Cancer Radiation Therapy. **Europe PMN**. 2019.

REY-VARGAS, L. et al. Effect of neoadjuvant therapy on breast cancer biomarker profile. **BMC cancer**, v. 20, n. 1, p. 1-9, 2020.

ROGERS, L.Q. et al. A randomized trial to increase physical activity in breast cancer survivors. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 41, n. 4, p. 935-946, 2009.

ROGERS, L.Q. et al. Effects of a physical activity behavior change intervention on inflammation and related health outcomes in breast cancer survivors: pilot randomized trial. **Integrative cancer therapies**, v. 12, n. 4, p. 323-335, 2013.

ROGERS, Q.R. et al. Better exercise adherence after treatment for cancer (BEAT Cancer) study: Rationale, design, and methods. **Contemp Clin Trials**. v. 33, n. 1, p. 124–137, 2012.

ROMERO, S.A.D. et al. Clinical and genetic risk factors for aromatase inhibitor-associated arthralgia in breast cancer survivors. **The Breast**, v. 49, p. 48-54, 2020.

ROMERO, S.A.; MINSON, C.T.; HALLIWILL, J.R. The cardiovascular system after exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 122, n. 4, p. 925-932, 2017.

SASAKI, J.E.; SILVA, K.S.; DA COSTA, B.G.G. **Uso de acelerômetros para mensurar atividade física e comportamento sedentário: o que precisamos saber?**. Florianópolis: Midiograf, 2018.

SCHAFFER, K. et al. Systematic review of randomized controlled trials of exercise interventions using digital activity trackers in patients with cancer. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 17, n. 1, p. 57-63, 2019.

SCHMID, D.; LEITZMANN, M. F. Cardiorespiratory fitness as predictor of cancer mortality: a systematic review and meta-analysis. **Annals of oncology**, v. 26, n. 2, p. 272-278, 2015.

SCHMIDT, S. et al. The integrative role of leptin, oestrogen and the insulin family in obesity-associated breast cancer: potential effects of exercise. **Obesity reviews**, v. 16, n. 6, p. 473-487, 2015.

SCHMITZ, K.H. et al. Effect of home-based exercise and weight loss programs on breast cancer-related lymphedema outcomes among overweight breast cancer survivors: The WISER Survivor randomized clinical trial. **Jama Oncology**, v. 5, n. 11, p. 1605-1613, 2019.

SCHWARTZ, A.L. Fatigue mediates the effects of exercise on quality of life. **Quality of Life Research**, v. 8, n. 6, p. 529-538, 1999.

STONE, C.R. et al. Predictors of adherence to different volumes of exercise in the breast Cancer and exercise trial in Alberta. **Annals of Behavioral Medicine**, v. 53, n. 5, p. 453-465, 2018.

STRATH, S.J. et al. Guide to the assessment of physical activity: clinical and research applications: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 128, n. 20, p. 2259-2279, 2013.

SEGAL, K.R. et al. Lean body mass estimation by bioelectrical impedance analysis: a four-site cross-validation study. **The American journal of clinical nutrition**, v. 47, n. 1, p. 7-14, 1988.

SHEFFIELD, L.T. et al. Maximal heart rate and treadmill performance of healthy women in relation to age. **Circulation**, v. 57, n. 1, p. 79-84, 1978.

SHEPPARD, V.B. et al. The feasibility and acceptability of a diet and exercise trial in overweight and obese black breast cancer survivors: the Stepping STONE study. **Contemporary clinical trials**, v. 46, p. 106-113, 2016.

SMITH, I.E.; DOWSETT, Mitch. Aromatase inhibitors in breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 24, p. 2431-2442, 2003.

SWISHER, A. K. et al. Exercise and dietary advice intervention for survivors of triple-negative breast cancer: effects on body fat, physical function, quality of life, and adipokine profile. **Supportive Care in Cancer**, v. 23, n. 10, p. 2995-3003, 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose – 2017. **Arq Bras Cardiol**, v. 109, n. 2, supl. 1, p. 1-91, 2017. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abc/v109n2s1/0066-782X-abc-109-02-s1-0001.pdf>>. Acesso em: 20 de janeiro de 2020.

TAKESHIMA, H.; USHIJIMA, T. Accumulation of genetic and epigenetic alterations in normal cells and cancer risk. **NPJ Precision Oncology**, v. 3, n. 1, p. 1-8, 2019.

TANG, D. et al. The molecular machinery of regulated cell death. **Cell Research**, v. 29, n. 5, p. 347-364, 2019.

TAVONI, T.M. et al. Lipid transfer to HDL, CETP and HDL composition in coronary artery disease patients with or without type 2 diabetes mellitus. **European Journal of Preventive Cardiology**, p. 2047487319880364, 2019.

TENTI, S. et al. Aromatase Inhibitors—Induced Musculoskeletal Disorders: Current Knowledge on Clinical and Molecular Aspects. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 16, p. 5625, 2020.

THOMPSON, W.R. Worldwide survey of fitness trends for 2020. **ACSM's Health & Fitness Journal**, v. 23, n. 6, p. 10-18, 2019.

THOMPSON, F.E.; BYERS, Tim. Dietary assessment resource manual. **The Journal of nutrition**, v. 124, n. suppl.11, p. 2245s-2317s, 1994.

TROST, S.G.; MCIVER, K.L.; PATE, R.R. Conducting accelerometer-based activity assessments in field-based research. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 37, n. 11, p. S531, 2005.

RANDOM. **True random number servisse**. RANDOM. ORG. 2018. Disponível em: <<https://www.random.org/sequences/?mode=advanced>>. Acesso em: 15 de junho de 2018.

VAISBERG, M. et al. Lipid transfer to HDL is higher in marathon runners than in sedentary subjects, but is acutely inhibited during the run. **Lipids**, v. 47, n. 7, p. 679-686, 2012.

VALLANCE, J.K.H. et al. Randomized controlled trial of the effects of print materials and step pedometers on physical activity and quality of life in breast cancer survivors. **Journal of clinical oncology**, v. 25, n. 17, p. 2352-2359, 2007.

VINCENT, F. et al., Home-Based Physical Activity in Patients With Breast Cancer: During and/or After Chemotherapy? Impact on Cardiorespiratory Fitness. A 3-Arm Randomized Controlled Trial (APAC), **Integrative Cancer Therapies**, v.19, p.1-16, 2020.

WALKER, S. et al. Neuromuscular adaptations to constant vs. variable resistance training in older men. **International journal of sports medicine**, v. 35, n. 01, p. 69-74, 2014.

WANG, C. et al. The impact of pre-existed and SERM-induced non-alcoholic fatty liver disease on breast cancer survival: a meta-analysis. **Journal of Cancer**, v. 11, n. 15, p. 4597, 2020.

WARE, J.E.; KOSINSKI, M.; Kelle, S.K. **SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: a user's manual**. Boston (MA): The Health Institute, New England Medical Center, 1994.

WASAN, K.M. et al. Administration of long-term tamoxifen therapy modifies the plasma lipoprotein–lipid concentration and lipid transfer protein I activity in postmenopausal women with breast cancer. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 86, n. 7, p. 876-879, 1997.

PIPITPRAPAT, W. et al. The validation of smartphone applications for heart rate measurement. **Annals of medicine**, v. 50, n. 8, p. 721-727, 2018.

WONG, J.N.; MCAULEY, E.; TRINH, L. Physical activity programming and counseling preferences among cancer survivors: a systematic review. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 15, n. 1, p. 48, 2018.

WORLD CANCER RESEARCH FUND/ AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH (AICR). **Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective**. 1st ed. Washington: World Cancer Research Fund/ AICR, 2007. Disponível em: <<https://www.wcrf.org/sites/default/files/Summary-of-Third-Expert-Report-2018.pdf>>. Acesso em: junho de 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Global Recommendations on Physical Activity for Health**. Genebra: WHO, 2010. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44399/9789241599979_eng.pdf;jsessionid=CCB3C5C654F27604C6714102329E5813?sequence=1> Acesso em: março de 2017.

_____. **Breast cancer.** 2020a. Disponível em: <<<https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>>>. Acesso em: 4 de agosto de 2020.

_____. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Cancer Tomorrow.** 2020b Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/tomorrow/graphic-bar?type=0&type_sex=0&mode=population&sex=2&populations=900&cancers=20&age_group=value&apc_male=0&apc_female=0&single_unit=500000&print=0>>. Acesso em: 12 de agosto de 2020.

_____. **Cardiovascular diseases.** 2020c. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/#tab=tab_1. Acesso em: 12 de agosto de 2020.

_____. **Breast cancer: prevention and control.** 2020d. Disponível em: <<<https://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index2.html>>>. Acesso em: 7 de agosto de 2020.

_____. **Breast cancer: prevention and control.** 2020e. Disponível em: <<<https://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html>>>. Acesso em: 7 de agosto de 2020.

XU, S.J. et al. The role of miRNAs in immune cell development, immune cell activation, and tumor immunity: With a focus on macrophages and natural killer cells. **Cells**, v. 8, n. 10, p. 1140, 2019.

10. ANEXOS

Anexo A- Aprovação no Comitê de Ética

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA

DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS DO TREINAMENTO AERÓBIO EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO
Pesquisador Responsável: Ismael Forte Freitas Júnior
Área Temática:
Versão: 2
CAAE: 78971417.9.0000.5402
Submetido em: 18/12/2017
Instituição Proponente: UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO
Situação da Versão do Projeto: Aprovado
Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_1011185



LISTA DE PESQUISADORES DO PROJETO

CPF/Documento ^	Nome ^	Atribuição	E-mail ^	Currículo	Tipo de Análise ^	Ação
369.785.558-19	luciana sato de lima	Equipe do Projeto	lu_sato22@hotmail.com	Lattes CV	PROPONENTE	
037.578.573-64	ANDRÉA DIAS REIS	Assistente da Pesquisa, Contato Científico, Equipe do Projeto	adr.dea@hotmail.com	Lattes CV	PROPONENTE	
055.387.568-07	Ismael Forte Freitas Júnior	Contato Público, Pesquisador principal	ismael.freitas@pq.cnpq.br	Lattes CV	PROPONENTE	
438.292.858-33	EMILI AMICE DA COSTA BARROS	Equipe do Projeto	emilibarros95@gmail.com	Lattes CV	PROPONENTE	
418.478.608-18	Juliana Viezel	Equipe do Projeto	juliana_viezel@hotmail.com	Lattes CV	PROPONENTE	

LISTA DE COMITÊS DE ÉTICA DO PROJETO

Comitê de Ética ^	Tipo de Vínculo ^	Ação
5402 - UNESP - Faculdade de Ciências e Tecnologia do Campus de Presidente Prudente	COORDENADOR	

Anexo B- Registro de Ensaio Clínico

Browser tabs: Email - adr.dea@hotmail.com, ClinicalTrials.gov Protocol

Address bar: Seguro | https://register.clinicaltrials.gov/prs/app/template/Home.vm?uid=U0004016&ts=3&sid=S0007UYU&cx=r4ufdh

Brain And D lenceph, Nervous system stock, laboratoriospitagoras, Tornado Nosso Lar, File2HD.com, Peggo - YouTube to, IConsensodeDor onc, Porque acender uma, Outros favoritos

ClinicalTrials.gov PRS
Protocol Registration and Results System

Contact ClinicalTrials.gov PRS
Org: UEPJMF User: ADiasReis Logout
Email: adr.dea@hotmail.com [Update]
Help us improve: PRS Survey

Quick Links
[New Record](#)
[Quick Start Guide](#)
[Problem Resolution Guide](#)

Records Accounts Help

Record List

Showing: 1 record

	Protocol ID	ClinicalTrials.gov ID	Brief Title	Record Status	Last Update	Responsible Party	Problems
Open	State University of São Paulo	NCT03494400	Aerobic Training in Treatment for Breast Cancer (ATTBC)	Public	04/03/2018 20:40	Andréa Dias Reis adr.dea@hotmail.com	

KEY: Results Delayed Results PRS Review
XML Upload No longer public PRS Review Comments

Download...

U.S. National Library of Medicine | U.S. National Institutes of Health | U.S. Department of Health & Human Services

Anexo C- Projeto Regular Projeto FAPESP



FAPESP
 Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo



SAGe
 Sistema de Apoio à Gestão do Fomento

Propostas
Processos
Meus Dados
Solicitações



Consultar Processo

Para visualizar com a opção de imprimir os dados básicos do processo, selecione "Visualizar". Para acessar os documentos anexados ao processo, selecione a ficha "Documentos", clique no ícone do arquivo convertido que deseja visualizar e, após abrir o arquivo, caso deseje imprimir o documento, selecione a opção de imprimir da ferramenta de visualização. Para visualizar a(s) proposta(s) submetida(s) para o processo, selecione a opção "Proposta(s)".

 [Visualizar](#)

 [Proposta\(s\)](#)

Mais Ações ▼

Processo
Linha de Fomento
Situação
Vigência
Beneficiário
Responsável
Vínculo Institucional do Processo

[2018/08032-2](#)
 Programas Regulares / Auxílios a Pesquisa / Projeto de Pesquisa / Projeto de Pesquisa - Regular - Fluxo Contínuo
 Em Execução
 01/03/2019 a 28/02/2021
[Ismael Forte Freitas Júnior](#) 
[Ismael Forte Freitas Júnior](#)
 Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente/FCT/UNESP

Mais Informações ▼

Identificação do Processo
Dados Gerais do Projeto
R\$ / US\$
Documentos
Observações / Manifestações

Identificação
 Instituições
 Pessoas Envolvidas
 Resumo / Descrição

Título em Português	EFEITOS DO TREINAMENTO AERÓBIO SOBRE O METABOLISMO LIPÍDICO E A RESPOSTA INFLAMATÓRIA DE MULHERES EM TRATAMENTO HORMONAL PARA CÂNCER DE MAMA
Título em Inglês	Effects of aerobic training on a lipid composition and metabolism and inflammatory response in women under hormonal treatment for breast cancer

Anexo D- Questionário PAR-Q

Questionário de Prontidão para Atividade Física (PAR-Q)

Este questionário tem o objetivo de identificar a necessidade de avaliação por um médico antes do início da atividade física.

Caso você responda “**SIM**” a uma ou mais perguntas, converse com seu médico **ANTES** de aumentar seu nível atual de atividade física.

Mencione este questionário e as perguntas às quais você respondeu “**SIM**”. Por favor, assinale “**SIM**” ou “**NÃO**” às seguintes perguntas:

- 1) Algum médico já disse que você possui algum problema de coração e que só deveria realizar atividade física supervisionado por profissionais de saúde?
☐ SIM ☐ NÃO
- 2) Você sente dores no peito quando pratica atividade física?
☐ SIM ☐ NÃO
- 3) No último mês, você sentiu dores no peito quando praticou atividade física?
☐ SIM ☐ NÃO
- 4) Você apresenta desequilíbrio devido à tontura e/ou perda de consciência?
☐ SIM ☐ NÃO
- 5) Você possui algum problema ósseo ou articular que poderia ser piorado pela atividade física?
☐ SIM ☐ NÃO
- 6) Você toma atualmente algum medicamento para pressão arterial e/ou problema de coração?
☐ SIM ☐ NÃO
- 7) Sabe de alguma outra razão pela qual você não deve praticar atividade física?
☐ SIM ☐ NÃO

Termo de Responsabilidade para Prática de Atividade Física

Estou ciente de que é recomendável conversar com um médico antes de aumentar meu nível atual de atividade física, por ter respondido “**SIM**” a uma ou mais perguntas do “Questionário de Prontidão para Atividade Física” (PAR-Q).

Assumo plena responsabilidade por qualquer atividade física praticada sem o atendimento a essa recomendação.

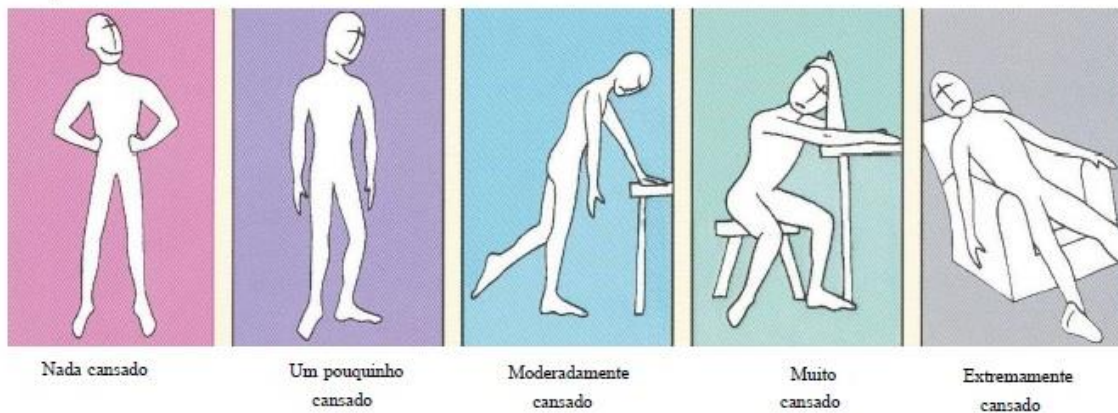
Data, _____, Nome completo _____

Assinatura: _____

Anexo E- Avaliação da Fadiga

Pictograma de Fadiga

Quanto cansado você se sentiu na última semana?



Quanto a sensação de cansaço te impede de fazer o que você quer fazer?

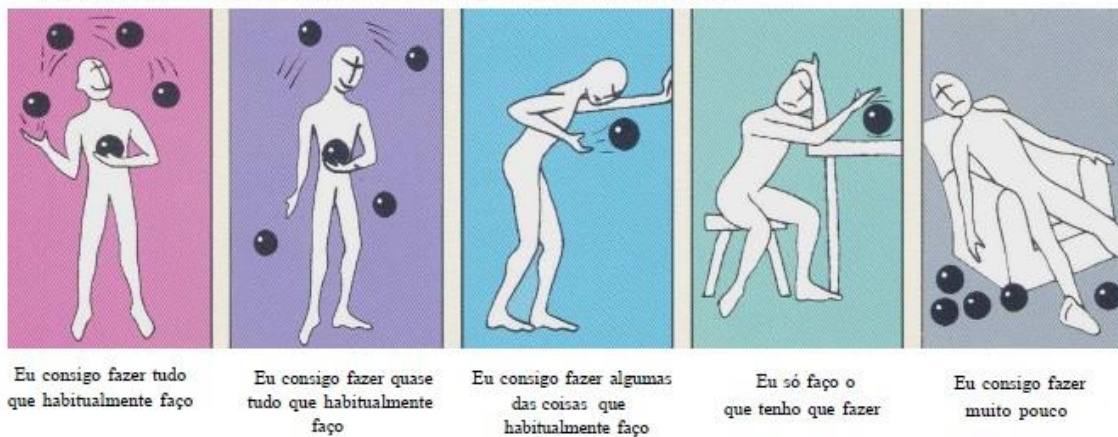


Figura 1 - Pictograma de Fadiga

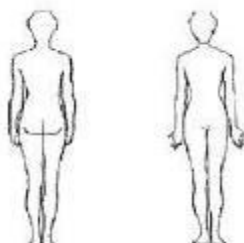
Anexo G- Protocolo de Naughton Modificado

Protocolo de Naughton Modificado (ACSM, 2014)			
Estágio	Tempo (min)	Velocidade (mph = km/h)	Inclinação (GR%)
I	2	1 = 1,6	0
II	2	1,5 = 2,4	0
III	2	2 = 3,2	3,5
IV	2	2 = 3,2	7
V	2	2 = 3,2	10,5
VI	2	3 = 4,8	7,5
VII	2	3 = 4,8	10
VIII	2	3 = 4,8	12,5
IX	2	3 = 4,8	15
X	2	3 = 4,8	17,5
XI	2	3 = 4,8	20
XII	2	3 = 4,8	22,5
XIII	2	3 = 4,8	25

Anexo H- Inventário Breve de Dor

INVENTÁRIO BREVE DE DOR (BPI)

1. Durante a vida, a maioria das pessoas apresenta dor de vez em quando (cefaleia, dor de dente). Você teve hoje, dor diferente dessas?
(1) Sim (2) Não
2. Marque sobre o diagrama, com um X, as áreas onde você sente dor, e onde a dor é mais intensa.



3. Circle o número que melhor descreve a pior dor que você sentiu nas últimas 24 horas.

Sem dor	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pior do possível
---------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	------------------

4. Circle o número que melhor descreve a dor mais fraca que você sentiu nas últimas 24 horas.

Sem dor	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pior do possível
---------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	------------------

5. Circle o número que melhor descreve a média de sua dor.

Sem dor	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pior do possível
---------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	------------------

6. Circle o número que mostra quanta dor ocorre agora.

Sem dor	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pior do possível
---------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	------------------

7. Que tratamentos ou medicações você esta recebendo para dor?

Sem dor	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pior do possível
---------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	------------------

8. Nas últimas 24 horas, qual a intensidade de melhora proporcionada pelos tratamentos ou medicações. Circle a porcentagem que melhor demonstra o alívio que você obteve.

Sem alívio	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Maior alívio
------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------

9. Circle o número que descreve como, nas últimas 24 horas, a dor na sua:

Atividade Geral

Não interferiu	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Interferiu completamente
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------------

Humor

Não interferiu	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Interferiu completamente
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------------

Habilidade de Caminhar

Não interferiu	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Interferiu completamente
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------------

Trabalho

Não interferiu	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Interferiu completamente
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------------

Relacionamento com outras pessoas

Não interferiu	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Interferiu completamente
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------------

Sono

Não interferiu	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Interferiu completamente
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------------

Apreciar a vida

Não interferiu	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Interferiu completamente
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------------

Anexo I- Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey (SF-36)

Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

11. APÊNDICES

Apêndices A- Anamnese

ANAMNESE

FICHA DE IDENTIFICAÇÃO

NOME: _____
 IDADE: _____ DATA DE NASCIMENTO: _____ TELEFONE: _____
 ESTADO CIVIL: () SOLTEIRA () CASADA () VIÚVA () DIVORCIADA
 ENDEREÇO: _____
 ESCOLARIDADE: _____ RENDA FAMILIAR: _____
 QUANTAS PESSOAS MORAM COM VOCÊ: _____ TRABALHA: _____
 TEMPO DE SERVIÇO: _____ TURNO: _____
 FUNÇÃO: _____ SETOR: _____
 TEM FILHOS? _____ QUANTOS? _____ MENSTRUA? _____
 JÁ ENGRAVIDOU? () SIM () NÃO
 IDADE DA PRIMEIRA GESTAÇÃO: _____ NÚMERO DE GESTAÇÕES: _____
 IDADE DA MENARCA (PRIMEIRA MESTRUAÇÃO): _____ IDADE DA MENOPAUSA: _____
 CICLO MESTRUAL: () INEXISTENTE () REGULAR () IRREGULAR

PATOLOGIA

DIAGNÓSTICO: _____ TEMPO DE DIAGNÓSTICO: _____
 ESTADIAMENTO: () GRAU I () GRAU II () GRAU III () GRAU IV
 REALIZAVA EXAMES ANTES DO DIAGNÓSTICO? _____ PERIODICIDADE: _____
 REALIZAVA O AUTOEXAME? _____ PERIODICIDADE: _____
 ESTÁGIO DO TRATAMENTO: _____
 QUAIS ETAPAS DO TRATAMENTO JÁ ENCERROU? () IMUNOTERAPIA
 () RADIOTERAPIA () QUIMIOTERAPIA () HORMONIOTERAPIA () FISIOTERAPIA
 TEVE RECIDIVA DO CÂNCER? () SIM () NÃO TEVE METÁSTASE? () SIM () NÃO
 QUAIS EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO E DA PRÓPRIA DOENÇA TÊM OBSERVADO:

 QUAIS REMÉDIOS UTILIZA: _____
 POSSUI OUTRAS DOENÇAS: _____

Cirurgia

JÁ FEZ CIRURGIA NA MAMA? _____ TEMPO DE CIRURGIA? _____
 QUAL LADO DO MEMBRO FOI RETIRADO?
 () DIREITA () ESQUERDA () AMBOS OS LADOS
 TIPO DE CIRURGIA:
 () MASTECTOMIA TOTAL () MASTECTOMIA RADICAL () QUADRANTECTOMIA
 FEZ RECONSTITUIÇÃO DA MAMA? () SIM () NÃO

Hormonioterapia

QUAL FÁRMACO UTILIZA?
 () TAMOXIFENO () INIBIDOR DE AROMATASE, QUAL? _____ () OUTRO,
 QUAL: _____ HÁ QUANTO TEMPO UTILIZA O FÁRMACO? _____

ETIOPAGENIA

ALGUM FAMILIAR JÁ TEVE CÂNCER? _____ QUANTOS: _____ QUAL
 CÂNCER: _____ COR DA SUA PELE: _____

EXERCÍCIO FÍSICO

JÁ REALIZOU EXERCÍCIO FÍSICO _____ QUAL(IS): _____
 QUANTO TEMPO: _____ QUANTAS VEZES POR SEMANA: _____
 HÁ QUANTO TEMPO NÃO REALIZA EXERCÍCIO FÍSICO: _____
 VOCÊ GOSTA DE REALIZAR EXERCÍCIOS FÍSICOS: _____ QUAIS: _____

Apêndices B- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título da Pesquisa: Efeitos do treinamento aeróbico em tratamento para câncer de mama: ensaio clínico randomizado.

Coordenador responsável: Prof. Dr. Ismael Forte Freitas Júnior

Pesquisadora responsável: Msa. Andréa Dias Reis

As informações contidas neste documento, fornecidas por *ISMAEL FORTE FREITAS JÚNIOR* e *ANDRÉA DIAS REIS*, têm por objetivo permitir o pleno conhecimento da natureza dos procedimentos para que você, voluntariamente, participe desta pesquisa.

- 1) **Natureza da pesquisa:** Esta pesquisa tem como objetivo geral comparar os efeitos do treinamento aeróbico presencial e acompanhado à distância (*home-based*) sobre variáveis da composição corporal, biomarcadores pró e anti-inflamatórios, perfil lipídico, glicose e insulina, medidas antropométricas, nível de atividade física, sono, dor, qualidade de vida, ansiedade, depressão, imagem corporal e fadiga de mulheres que utilizam hormonioterapia, com Tamoxifeno ou Inibidor de Aromatase, para tratamento de câncer de mama e mulheres sem câncer.
- 2) **Participantes da pesquisa:** Poderão fazer parte desta pesquisa mulheres que utilizam hormonioterapia com Tamoxifeno ou Inibidor de Aromatase e mulheres sem câncer.
- 3) **Envolvimento na pesquisa:** Ao participar deste estudo você estará ciente de que poderá fazer parte do grupo que realizará treinamento aeróbico no laboratório ou acompanhado a distância em ambientes variados, como: praça, quarteirões, ruas ou no próprio domicílio (*home-based*), pois a seleção será por meio de sorteio. Em ambos os grupos haverá a aplicação de questionários com perguntas referentes ao nível de atividade física habitual, hábitos alimentares, dor, qualidade de vida, ansiedade, depressão, imagem corporal e fadiga, além da realização de três momentos de avaliações da composição corporal, capacidade cardiorrespiratória, força e flexibilidade, realização de medidas antropométricas, nível de atividade física, sono e análises sanguíneas realizadas em um laboratório especializado (INLAB). No caso do grupo que realizará exercício no laboratório, além das avaliações, este grupo estará em um programa de exercícios que será desenvolvido por profissionais e estagiários da Educação Física, e que terá por objetivo a promoção e manutenção da saúde cardíaca, respiratória, além de provavelmente amenizar ou reduzir os efeitos adversos do tratamento de câncer, como dor, ansiedade, depressão e melhoria da qualidade de vida. Já no grupo acompanhado a distância desenvolverá o mesmo treinamento, porém em ambientes variados, onde poderá escolher o local mais acessível, como casa, praça, rua, dentre outros, o treino será acompanhado por meio de um aparelho telefônico e cada 14 dias você deverá realizar o mesmo treinamento supervisionado pela equipe de profissionais e estagiários de Educação Física para correção e ajustes do treinamento. O treinamento aeróbico será o mesmo, a diferença é o ambiente, portanto o objetivo será o mesmo. Ambos os grupos receberão palestras abordando aspectos de saúde, treinamento físico e cuidados com câncer desenvolvidos por uma equipe multidisciplinar, além de recomendações nutricionais específicas pacientes com câncer.
- 4) **Sobre as coletas:** As perguntas dos questionários serão realizadas pelos pesquisadores e respondidas pela própria voluntária; a composição corporal, os testes físicos e a avaliação dos hábitos alimentares serão realizadas por profissionais habilitados, e aplicados nas dependências do Departamento de Educação Física da UNESP de Presidente Prudente; as coletas de sangue serão realizadas por profissionais especializados do Laboratório UNILAB, na cidade de Presidente Prudente.

5) **Riscos e desconforto:** Os procedimentos utilizados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética na Pesquisa com Seres Humanos conforme a resolução n.466/12 do Conselho Nacional de Saúde- Brasília-DF. Efeitos adversos como dores, fraqueza, indisposição e desconforto poderão ocorrer devido as reações adversas do tratamento do câncer de mama e a realização do exercício físico, teste cardiorrespiratório e exame sanguíneo, entretanto poderão ser aliviados com os benefícios do treinamento físico.

6) **Benefícios:** Ao participar desta pesquisa você terá acesso a informações relacionadas ao seu estado de saúde, sem nenhum custo; além disso, os participantes dos grupos poderão usufruir de melhoras no estado geral de saúde, como melhor condicionamento físico e qualidade de vida, além de menor fadiga, dor e ansiedade. Adicionalmente, espera-se que os resultados obtidos ampliem o conhecimento sobre os efeitos do exercício físico para a saúde da mulher que faz tratamento para o câncer de mama com Tamoxifeno e Inibidores de Aromatase e da mulheres sem câncer.

7) **Confidencialidade:** Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Os seus dados serão identificados com um código, e não com o seu nome, sendo que apenas os membros da pesquisa terão conhecimentos dos dados, assegurando-lhe, portanto, sua privacidade.

8) **Pagamento:** Você não terá nenhum tipo de despesa ao participar desta pesquisa, bem como nada será pago pela participação.

9) **Liberdade de recusar ou retirar o consentimento:** Você tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem penalizações. Em casos de dúvidas ou denúncias você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética (CEP) da Universidade Estadual Paulista (UNESP), localizado UNESP/FCT- Departamento de Educação Rua Roberto Simonsen, 305 CEP: 19060-900 Presidente Prudente – SP. Coordenadora: Profa. Dra. Edna Maria do Carmo - Telefone: (18) 3229-5526.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para permitir a sua participação nesta pesquisa. Portanto, preencha os itens que seguem:

Eu, _____, portadora do RG: _____, após leitura e compreensão destas informações, entendo que minha participação é voluntária, e que posso sair a qualquer momento do estudo, sem prejuízo algum. Confiro que recebi cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo.

Presidente Prudente, ____ de _____ de _____.

Assinatura do participante

Andréa Dias Reis - **Pesquisadora Responsável**

Orientador: Prof. Dr. Ismael Forte Freitas Júnior

CONTATOS:

Andréa Dias Reis - Celular: (98) 98722 5070 / (98) 98200 8090. Prof. Dr. Ismael Forte Freitas Júnior - Telefone: (18) 3229 5711. Comitê de Ética em Pesquisa da UNESP: Secretária: Michele Celene Martinez de Souza Reboló- Telefone: (18) 3229-5315. E-mail: cep@fct.unesp.br