



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE BIOCENCIAS

LABORATÓRIO DE IMUNOPATOLOGIA KEIZO ASAMI

PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA APLICADA À SAÚDE

TAYRINE ORDONIO FILGUEIRA

**EFEITO DO RESVERATROL COMBINADO AO EXERCÍCIO FÍSICO
DOMICILIAR SOBRE O PERFIL INFLAMATÓRIO E APTIDÃO FÍSICA EM
SOBREVIVENTES DE CÂNCER DE MAMA:** Estudo clínico randomizado e cego

Recife

2019

TAYRINE ORDONIO FILGUEIRA

**EFEITO DO RESVERATROL COMBINADO AO EXERCÍCIO FÍSICO
DOMICILIAR SOBRE O PERFIL INFLAMATÓRIO E APTIDÃO FÍSICA EM
SOBREVIVENTES DE CÂNCER DE MAMA:** Estudo clínico randomizado e cego

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia aplicada à Saúde, Centro de biociências da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Biologia aplicada à Saúde.

Área de Concentração: Ciências Biológicas 1

Orientador: Profº. Dr. Fabrício Oliveira Souto

Coorientador: Profº. Dr. Tony Meireles dos Santos

Recife

2019

Filgueira, Tayrine Ordonio

Efeito do resveratrol combinado ao exercício físico domiciliar sobre o perfil inflamatório e aptidão física em sobreviventes de câncer de mama: estudo clínico randomizado e cego / Tayrine Ordonio Filgueira - 2019.

89 folhas: il., fig., tab.

Orientador: Fabrício Oliveira Souto

Coorientador: Tony Meireles dos Santos

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-Graduação em Biologia aplicada à Saúde. Recife, 2019.

Inclui referências e apêndices.

1. Câncer de mama 2. Exercício físico 3. Resveratrol

I. Souto, Fabrício Oliveira (orient.) II. Santos, Tony Meireles dos (coorient.) III. Título

616.994

CDD (22.ed.)

UFPE/CB-2019-225

TAYRINE ORDONIO FILGUEIRA

**EFEITO DO RESVERATROL COMBINADO AO EXERCÍCIO FÍSICO
DOMICILIAR SOBRE O PERFIL INFLAMATÓRIO E APTIDÃO FÍSICA EM
SOBREVIVENTES DE CÂNCER DE MAMA:** Estudo clínico randomizado e cego

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia aplicada à Saúde, Centro de Biociências da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Biologia aplicada à Saúde.

Aprovada em: 25/02/2019.

BANCA EXAMINADORA

Profº. Dr. Fabrício Oliveira Souto (Orientador)

Universidade Federal de Pernambuco

Profº. Eduardo Isidoro Carneiro Beltrão (Examinador Interno)

Universidade Federal de Pernambuco

Profª. Dr. Carla Meneses Hardman (Examinadora Externa)

Universidade Federal de Pernambuco

“Dedico este trabalho às pacientes em tratamento adjuvante para câncer de mama do serviço de oncologia do Hospital das clínicas –HC/UFPE e voluntárias deste estudo”.

AGRADECIMENTOS

Agradeço às instituições Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco (FACEPE), Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA/UFPE), Departamento de Educação Física - DEF/UFPE e o Programa de Pós-Graduação em Biologia aplicada à Saúde (PPGBAS/UFPE) que viabilizaram a condução desse estudo. A todos servidores do serviço de oncologia do Hospital das Clínicas – HC/UFPE, com colaboração do Prof. Dr. Luiz Alberto Reis Mattos Junior, que oportunizaram o acesso as pacientes sobreviventes de câncer de mama, acolheram o projeto, oportunizaram as coletas, possibilitaram que fizesse uso da infra estrutura para facilitar as atividades do estudo, e principalmente, “vestiram a camisa” do projeto acolhendo como parte do serviço de oncologia.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Fabrício Oliveira Souto pela oportunidade de orientação, pelos ensinamentos, paciência, confiança e apoio durante todas as fases do mestrado e deste estudo. Ademais, agradeço-o, também, por ter abraçado minhas ideias, mesmo fugindo um pouco da sua área de pesquisa, e por ter auxiliado no meu crescimento pessoal, profissional e acadêmico. Agradeço, também, ao coorientador Prof. Tony Meireles dos Santos, pelos ensinamentos, suporte na condução do estudo, por me direcionar e me apresentar a esta área de pesquisa “Câncer de mama e Exercício físico”, também, contribuiu no crescimento pessoal, profissional e acadêmico.

Como também, agradeço a todas as mulheres participantes da pesquisa, pois foram inimportantíssimas para que eu conseguisse realizar meu mestrado. Mas principalmente, foram exemplos de luta, auto-estima, carisma, amor e perseverança. Obrigada a todas o valioso aprendizado que vocês me passaram durante este trabalho.

Além disso, agradeço aos meus familiares e amigos, que me apoiaram, incentivaram, contribuíram diretamente para o estudo e me fortaleceram. Aos amigos que fiz durante esta jornada e que me auxiliaram em diversos momentos tanto no aspecto profissional quanto no pessoal.

Por fim, agradeço aos professores da banca Prof. Dr. Eduardo Beltrão, Prof. Dra. Carla Hardman e Prof. Dr. Fabrício Souto pela disponibilidade e contribuição no trabalho.

RESUMO

O tratamento adjuvante para a câncer de mama é acompanhado por múltiplas comorbidades. Além disso, a sobrevida a esse tipo de câncer, quando associada ao sedentarismo, pode conduzir a um quadro inflamatório crônico de baixo grau. Embora há uma necessidade de mais estudos, dados da literatura vem evidenciando o papel benéfico do exercício físico domiciliar em sobreviventes de câncer de mama. Em paralelo, outra terapia eficaz para inflamação crônica sistêmica é o uso do Resveratrol. Neste presente trabalho, objetivou-se comparar o efeito do Resveratrol e do exercício físico domiciliar sobre desfechos ligados ao processo inflamatório crônico e desfechos relacionados à aptidão física nas sobreviventes de câncer de mama. Foi realizado um estudo clínico randomizado e cego, no qual foram investigadas 72 sobreviventes de câncer de mama do serviço de oncologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. As voluntárias foram randomizadas em quatro grupos: exercício físico domiciliar e Resveratrol, exercício físico domiciliar e placebo, Resveratrol e grupo controle. As intervenções duraram doze semanas. O exercício físico domiciliar compôs de exercício aeróbio intervalado autosselecionado, resistido e flexibilidade. Em paralelo, as participantes utilizaram, diariamente, uma cápsula contendo 500 mg de Resveratrol ou placebo. Foram avaliadas citocinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF- α , IFN- γ), composição corporal e aptidão cardiorrespiratória. O exercício físico domiciliar e Resveratrol, associados e isolados, reduziram a concentração sérica de IL-17A. Essas intervenções não foram eficazes para modulação das demais citocinas investigadas. O exercício físico domiciliar, associado ao Resveratrol e isolado, foram eficazes para melhoria da aptidão cardiorrespiratória e manutenção da antropometria. O Resveratrol *per si* não melhorou a aptidão física e promoveu o aumento, significativo, do percentual de gordura das sobreviventes de câncer de mama. Portanto, a prática regular do exercício físico domiciliar, associado ou não ao Resveratrol, pode ser uma estratégia eficaz como terapia complementar, promove adesão, modulação da inflamação crônica e melhorias na aptidão física das sobreviventes de câncer de mama.

Palavras-chave: Câncer mamário. Exercício físico em casa. Resveratrol. Inflamação. Saúde física.

ABSTRACT

The adjuvant treatment for breast cancer is accompanied by multiple comorbidities. In addition, the survival of this cancer, when associated with a sedentary lifestyle, can cause a low-grade chronic inflammatory condition. High impact literature highlights the beneficial role of home physical exercise in breast cancer survivors. In parallel, another effective therapy for chronic systemic inflammation is the use of Resveratrol. Therefore, it was aimed to compare the effect of Resveratrol and home physical exercise on outcomes linked to the chronic inflammatory process and outcomes related to physical fitness in breast cancer survivors. A randomized, blinded clinical study was conducted. In this study, 72 breast cancer survivors from the oncology department of the Hospital das Clínicas of the Federal University of Pernambuco were investigated. The volunteers were randomized into four groups: home physical exercise and Resveratrol, home physical exercise and placebo, Resveratrol and control group. Interventions lasted twelve weeks. The home physical exercise comprised self-selected, resisted, and flexible interval aerobic exercise. In parallel, participants used a capsule containing 500 mg Resveratrol daily or placebo. Cytokines (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF- α , IFN- α), body composition and cardiorespiratory fitness were evaluated. Restricted home and Resveratrol exercise, associated and isolated, reduced the serum concentration of IL-17A. These interventions were not effective for modulation of the other cytokines investigated. The home physical exercise associated with Resveratrol and isolated, was effective for improving cardiorespiratory fitness and maintenance of anthropometry. Resveratrol per se did not improve physical fitness and promoted a significant increase in the fat percentage of breast cancer survivors. Finally, the modulation of IL-17A was correlated to the increase in $VO_{2\text{maximum}}$ and reduction of BMI in the home physical exercise group and Resveratrol. Therefore, regular practice of home physical exercise, associated or not with Resveratrol, may be an effective strategy as a complementary, long-term therapy that overcomes adherence barriers and promotes modulation of chronic inflammation and improvements in the physical fitness of cancer survivors of the breast.

Key words: Breast cancer. Home-based exercise. Resveratrol. Chronic inflammation. Physical fitness.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mecanismo de atuação dos fármacos Tamoxifeno e os inibidores de aromatase	23
Figura 2 - Esquema de atuação do exercício físico sobre a inflamação sistêmica	26
Figura 3 - Delineamento experimental do estudo WOMBER	33
Figura 4 - Diagrama de fluxo das participantes do WOMBER	41
Figura 5 - Dados de correlação entre a citocina IL17A e a aptidão cardiorrespiratória das sobreviventes de câncer de mama	44
Figura 6 - Dados de correlação entre a citocina IL17A e o índice de massa corporal (IMC) das sobreviventes de câncer de mama	46
Figura 7 - Dados de correlação entre a citocina IL17A e o percentual de gordura	47
Figura 8 - Dados de correlação entre o índice de massa corporal (IMC) e a aptidão cardiorrespiratória	49
Figura 9 - Dados de correlação entre o percentual de gordura e a aptidão cardiorrespiratória	50

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Programa de exercício físico resistido	35
Quadro 2 - Programa de exercício físico para flexibilidade	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas das sobreviventes de câncer de mama investigadas frente às intervenções de exercício físico domiciliar e do Resveratrol	40
Tabela 2 - Valores de média e desvio padrão das citocinas inflamatórias no momento pré intervenção das intervenções de exercício físico domiciliar e do Resveratrol	44
Tabela 3 - Mudanças nos níveis séricos das citocinas inflamatórias pré e pós intervenção	45
Tabela 4 - Valores de média e desvio padrão dos desfechos de aptidão física no momento pré das intervenções de exercício físico domiciliar e do Resveratrol.....	51
Tabela 5 - Mudanças entre pré e pós intervenção nos desfechos da aptidão física investigados	52
Tabela 6 - Valores de Post Hoc das variáveis que tiveram efeito de interação	53
Tabela 7 - Resultados da medida de variância das citocinas inflamatórias para os grupos investigados	54
Tabela 8 - Resultados da medida de variância dos desfechos de aptidão física para os grupos investigados	55

LISTA DE SIGLAS

SUS	Sistema único de saúde
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
IFN- γ	Interferon gama
IL	Interleucina
IL-6	Interleucina seis
IL-10	Interleucina dez
IL-17A	Interleucina dezessete A
Th17	Linfócito T <i>helper</i> 17
HER2	Human Epidermal growth factor Receptor-type 2
VO _{2máximo}	Volume de oxigênio máximo
SHBG	Globulina de ligação a hormônios sexuais
IL-2	Interleucina dois
PCR	Proteína C reativa
sTNF-RI	Recetor I do fator de necrose tumoral solúvel
sTNFRII	Recetor de fator de necrose tumoral solúvel tipo II
hsCRP	Proteína-C reativa de alta sensibilidade
IL-18	Interleucina dezoito
IL-1ra	Antagonista do receptor de interleucina um
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
IGFBP-3	Proteína de ligação do fator de crescimento semelhante à insulina
três	
CI	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
LDL-C	Colesterol lipoproteína de baixa densidade
ES	Tamanho de efeito

VO _{2pico}	Volume de oxigênio pico
RASSF-1 α	Família de domínios de associação Ras
ATGL	Lipase triglicerídeo adiposo
PPAR α	Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma alfa dependente
PGC-1 α	Proliferadores de peroxissoma
RNA	Ácido ribonucleico
PCA	Análise de componentes principais
WOMBER	Women Moving Beyond of Breast cancer
HC	Hospital das Clínicas
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
ACSM	Colégio Americano de Medicina do Esporte
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
RPM	Rotações por minuto
CBA	Cytometric Bead Assay
DEXA	Absorciometria de feixe duplo de raios-x
FC	Frequência cardíaca
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
IL-4	Interleucina quatro
NKT	Células Natural <i>killer</i> T
LIKA	Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami
PPGBAS	Programa de Pós-graduação em Biologia aplicada à Saúde
DEF	Departamento de Educação Física
FACEPE	Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco

LISTA DE SIMBOLOS

α	Alfa
γ	Gama

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 OBJETIVOS	19
1.1.1 Objetivo geral.....	19
1.1.2 Objetivos específicos.....	19
2 REFERENCIAL TEÓRICO	21
2.1 CÂNCER DE MAMA	21
2.2 EXERCÍCIO FÍSICO	24
2.3 EXERCÍCIO FÍSICO DOMICILIAR	27
2.4 RESVERATROL	29
3 MÉTODOS.....	31
3.1 PARTICIPANTES	31
3.2 RANDOMIZAÇÃO	31
3.3 DESENHO DO ESTUDO.....	32
3.4 ACOMPANHAMENTO	33
3.5 PROCEDIMENTOS.....	34
3.5.1 Protocolo de intervenção do exercício físico domiciliar	34
3.5.2 Exercício intervalado autosselecionado	34
3.5.3 Exercício resistido com peso do corpo	35
3.5.4 Exercícios de flexibilidade	35
3.5.5 Suplementação de Resveratrol	36
3.5.6 Desfechos da inflamação crônica.....	36
3.5.7 Adesão.....	37
3.5.8 Desfechos de aptidão física	37
3.5.8.1 Antropometria e composição corporal	37
3.5.8.2 Capacidade cardiorrespiratória	37
3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	38

4 RESULTADOS	39
4.1 CARACTERÍSTICAS DAS PARTICIPANTES	39
4.2 ADESÃO ÀS INTERVENÇÕES.....	41
4.3 CITOCINAS PRÓ INFLAMATÓRIAS	42
4.4 CITOCINAS ANTI-INFLAMATÓRIAS	42
4.5 PERFIL TH17	43
4.6 APTIDÃO FÍSICA	47
5 DISCUSSÃO	56
5.1 INFLAMAÇÃO SISTÊMICA	56
5.2 PERFIL PRÓ INFLAMATÓRIO.....	57
5.3 PERFIL ANTI-INFLAMATÓRIO	58
5.4 PERFIL TH17	59
5.5 APTIDÃO FÍSICA.....	61
6 CONCLUSÃO.....	66
REFERÊNCIAS	67
APÊNDICE A - CARTILHA DE EXERCÍCIOS FÍSICOS DOMICILIARES DO ESTUDO WOMBER	78
APÊNDICE B - QUESTIONÁRIO DO PERFIL CLÍNICO DAS PARTICIPANTES	86
APÊNDICE C - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS QUE INVESTIGARAM O PERFIL INFLAMATÓRIO SISTÊMICO DE SOBREVIVENTES DE CÂNCER DE MAMA	87
APÊNDICE D - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS QUE INVESTIGARAM A APTIDÃO FÍSICA DE SOBREVIVENTES DE CÂNCER DE MAMA	88
ANEXO A - ESCALA DE BORG	89

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) gasta por ano cerca de R\$ 3 bilhões em hospitalizações envolvendo morbidades ocasionadas pelo tratamento adjuvante para o câncer de mama (Cecilio, Takakura et al. 2015). Com o aumento das taxas de sobrevivência, o foco se expandiu para estes efeitos adversos, a longo prazo, e particularidades relacionadas ao tratamento adjuvante (Cecilio, Takakura et al. 2015). Estudos mostram que este tipo de tratamento para o câncer de mama pode causar um estado inflamatório sistêmico, níveis permanentes altos de citocinas, principalmente pró-inflamatórias, e debilidades na aptidão física (Pierce, Ballard-Barbash et al. 2009). Além disso, a sobrevida ao câncer de mama está frequentemente associada a sofrimento psicológico, dor crônica, caquexia, linfedema, fadiga e qualidade de vida prejudicada a longo prazo (Sagen, Kaaresen et al. 2014). Estas morbidades refletem em um pior quadro geral da doença e, consequente, pior prognóstico (Pierce, Ballard-Barbash et al. 2009).

Nos últimos anos, pesquisadores têm investigado, em larga escala, os efeitos do exercício físico sobre várias etapas do tratamento adjuvante (Fong, Ho et al. 2012). Neste contexto, os seus benefícios têm sido amplamente reconhecidos (Fong, Ho et al. 2012, Zeng, Huang et al. 2014, Meneses-Echavez, Correa-Bautista et al. 2016). De fato, evidências apontam que a prática regular de exercício físico durante câncer de mama causa redução do número e da gravidade dos sintomas deste tratamento, tais como debilidades na aptidão física (Furmaniak, Menig et al. 2016). Complementarmente, outros estudos demonstram que o exercício físico modula os níveis inflamatórios sistêmicos através da diminuição de citocinas pró inflamatórias circulantes, tais como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon gama (IFN- γ), interleucina (IL) seis (IL-6), e o aumento da IL-10, uma citocina antiinflamatória (Meneses-Echavez, Correa-Bautista et al. 2016). Além disso, outros estudos clínicos mostraram que o exercício físico, também, modula as concentrações séricas da citocina IL-17A (Dorneles, Haddad et al. 2016, Ernberg, Christidis et al. 2018). Esta citocina é secretada por linfócitos T auxiliares produtores de IL-17 (Th17) presentes no microambiente tumoral mamário, e implicam na imunossupressão e desenvolvimento tumoral (Benevides, Cardoso et al. 2013).

Por fim, evidências indicam a associação da prática de exercício físico e a inibição, diretamente, do desenvolvimento e proliferação do tumor, atuando sobre apoptose, diminuindo o volume e peso tumoral (Figueira, Cortinhas et al. 2018). Portanto, há

evidências de que o exercício físico pode exercer um efeito benéfico, alterando estes processos, local e sistemicamente, garantindo adequados benefícios para o melhor tratamento e sobrevida ao câncer de mama (Figueira, Cortinhas et al. 2018). Sendo assim, o exercício regular, após tratamento, tem sido recomendado para reduzir a inflamação sistêmica e melhorar a aptidão física de sobreviventes de câncer de mama (de Jesus Leite, Puga et al. 2018).

Apesar destes e de outros benefícios bem documentados acerca da prática de exercício físico, sabe-se que uma grande proporção destas sobreviventes de câncer de mama diminui ou interrompe suas atividades físicas durante tratamento adjuvante (Hardcastle, Maxwell-Smith et al. 2018). As barreiras mais importantes para a prática regular de exercício físico, nesta população, são a falta de tempo, motivação, e custos para deslocamento (Hardcastle, Maxwell-Smith et al. 2018). Além disso, intervenções de exercício físico envolvendo um local específico e supervisionadas, podem gerar baixa aderência (Courneya, Segal et al. 2014). Pois, o acesso a instalações especializadas requer deslocamento, tempo e custo (Huang, Wen et al. 2015). Apesar do exercício físico ser considerado, pela literatura científica, como terapia regular, hospitais e centros de saúde não oferecem instalações adequadas para que a paciente sobrevivente de câncer de mama consiga acesso a esta terapia (Courneya, Segal et al. 2014). E mesmo que conheçam seus benefícios, esses motivos levam as sobreviventes de câncer de mama a deixar de aderir a prática regular de exercício físico (Huang, Wen et al. 2015). Por fim, os efeitos do exercício físico foram reportados em estudos com diferentes padronizações de treinamento e muitas vezes com inadequado desenho experimental, não possibilitando uma clara relação dose *versus* resposta relacionada à melhor adesão, ou que entregue adequados benefícios anti-inflamatórios ou sobre a aptidão física dessas sobreviventes (Huang, Wen et al. 2015).

Em paralelo, o exercício físico domiciliar tem sido sugerido, pois ultrapassa essas barreiras para a prática regular de atividades físicas pelas sobreviventes de câncer de mama (Cheng, Lim et al. 2017). A literatura científica tem mostrado o exercício físico domiciliar como uma estratégia eficaz para o aumento da adesão (Nyrop, Deal et al. 2018). Além disso, estudos mostram mudanças na composição corporal benéficas à saúde, redução da fadiga e caquexia, além do aumento da aptidão e força muscular, além de melhorias na capacidade cardiorrespiratória (Gokal, Wallis et al. 2016, Lahart, Carmichael et al. 2018). Recentemente, um estudo clínico observou a viabilidade e a

eficácia do exercício físico domiciliar em pacientes com câncer de mama (Ligibel, Meyerhardt et al. 2012). Neste estudo, os pesquisadores observaram um aumento do nível de atividade física e da funcionalidade nas pacientes que realizaram este protocolo de exercício físico (Ligibel, Meyerhardt et al. 2012). Apesar desses resultados serem promissores, há um número limitado de ensaios clínicos randomizados que investigaram os efeitos das intervenções domiciliares de exercício físico sobre a aptidão física (Cheng, Lim et al. 2017). Além disso, são escassos estudos clínicos randomizados que investigam o efeito do exercício físico domiciliar sobre a inflamação sistêmica de sobreviventes de câncer de mama (Cheng, Lim et al. 2017). De fato, estudos clínicos randomizados com este objetivo são importantes, pois podem evidenciar os reais benefícios desta estratégia de treinamento. Além de mostrar eficácia sobre a adesão às práticas de exercício físico, já que estas entregam importantes efeitos sobre desfechos inflamatórios e físicos.

Em adição ao exposto, outra estratégia eficaz que a literatura atual sugere é o uso do Resveratrol (3,5,4'-tri-hidroxiestilbeno) (McAnulty, Miller et al. 2013). Estudos têm evidenciado inúmeros efeitos benéficos deste polifenol, tais como, modulação da inflamação crônica (McAnulty, Miller et al. 2013), ação antiproliferativa tumoral (Alobaedi, Talib et al. 2017), antioxidante e de proteção cardiovascular (Hao and He 2004), inibe a degradação proteica e atenua a atrofia das fibras musculares esqueléticas (Polley, Jenkins et al. 2016). Recentemente, estudos apontaram a eficácia do Resveratrol na inibição da proliferação de células malignas e de possível metástases (Zhu, Qin et al. 2012, Kiskova, Demeckova et al. 2017). Em adição, outros estudos demonstraram que a responsividade dos vasos e citocinas vasculares, além da capacidade mitocondrial do musculo esquelético, foram melhorados pelo consumo desse polifenol associado a prática de exercício físico (Polley, Jenkins et al. 2016). Apesar dessas evidências, outros estudos não observaram efeitos potencializados do Resveratrol em populações obesas (Jeong, Park et al. 2015). Apesar disso, são escassos estudos clínicos randomizados que avaliam o efeito do Resveratrol isolado ou associado ao exercício físico na população sobrevivente de câncer de mama (Fan, Foster et al. 2011).

Até o momento, foi observado que as estratégias evidenciadas na literatura para população sobrevivente de câncer de mama têm sido aplicadas com as seguintes condições: a. considerando apenas uma das valências físicas (aeróbio e ou força); b. utilizando doses inferiores a 500 mg de Resveratrol, e assim pouco eficazes para inflamação crônica. c. desconsiderando associação entre as variáveis imunológicas,

clínicas e de aptidão física; d. desconsiderando as características do protocolo na adesão à prática de exercício físico quando investigaram sobreviventes de câncer de mama.

Analisando tais evidências, um dos grandes desafios atuais da saúde pública é oferecer benefícios efetivos para população sobrevivente de câncer de mama. Sendo assim, este estudo avança em três perspectivas de considerável relevância e impacto científico para a população sobrevivente de câncer de mama. Primeiramente, foi estabelecido quais as relações entre o exercício físico domiciliar e uso do Resveratrol e suas respectivas respostas para câncer de mama. Segunda, investigou se estas estratégias conduzem a adequados melhoramentos moduladores inflamatórios para sobreviventes de câncer de mama. Terceira, atuou no reforço ao esclarecimento de efetivas estratégias que entreguem adequados benefícios à população e propiciem maiores chances de adesão ao exercício físico, além da promoção de uma terapia complementar eficaz ao tratamento. Neste sentido, o ponto central de interesse investigativo deste estudo foi compreender o impacto do exercício físico domiciliar e do Resveratrol para a inflamação crônica e debilidades na aptidão física das sobreviventes de câncer de mama.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Elucidar o efeito do exercício físico domiciliar e do Resveratrol, sobre os desfechos ligados ao processo inflamatório crônico, e desfechos relacionados à aptidão física.

1.1.2 Objetivos específicos

- Examinar se a utilização do Resveratrol potencializa os efeitos do programa de exercícios físicos domiciliares;
- Analisar a eficácia do exercício físico domiciliar em relação aos parâmetros de antropometria, composição corporal e aptidão cardiorrespiratória, além da modulação dos níveis séricos das citocinas pró-, anti-inflamatórias e do padrão Th17.
- Verificar se a dose utilizada de Resveratrol promove melhorias nos parâmetros de antropometria, composição corporal e aptidão

cardiorrespiratória, além da modulação dos níveis séricos das citocinas pró, anti-inflamatórias e do padrão Th17.

- Analisar a associação entre os níveis das citocinas inflamatórias sistêmicas, pró- (IL-2, IL-6, TNF- α e IFN) e anti-inflamatórias (IL-4 e IL-10) e do padrão Th17 (IL-17A) com as terapias propostas;
- Examinar a associação entre as alterações nos perfis inflamatórios e antropometria, composição corporal e aptidão cardiorrespiratória das sobreviventes de câncer de mama;
- Identificar a adesão ao programa de exercícios físicos domiciliares das sobreviventes de câncer de mama.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CÂNCER DE MAMA

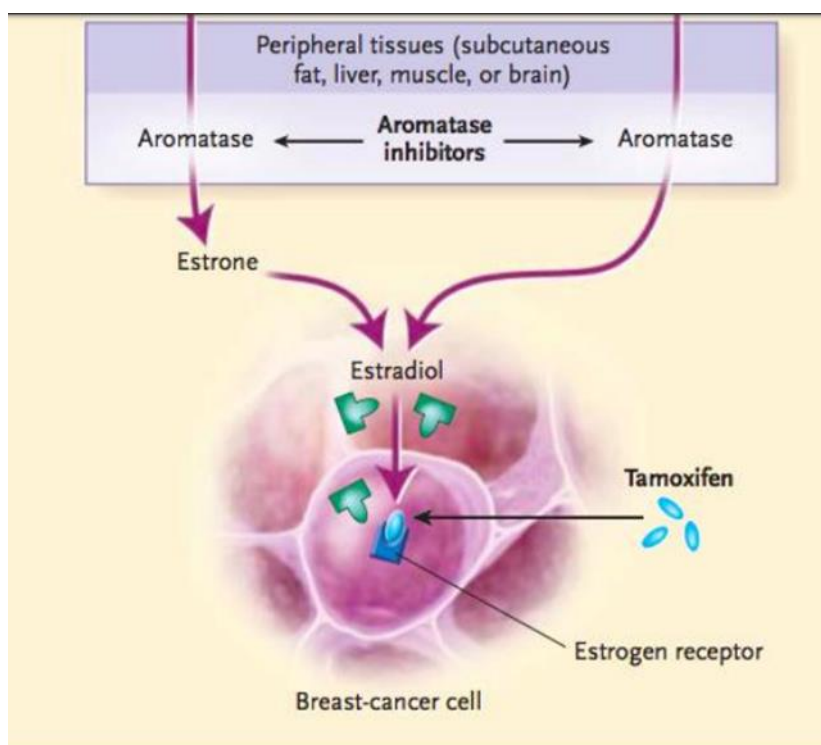
Em 2018, o câncer de mama foi responsável por 29,5 % de novos casos de câncer no Brasil, sendo a primeira causa de morte de Mulheres (Cecilio, Takakura et al. 2015). Este tipo tumoral é considerado uma doença multifatorial, causada por mutações genéticas, ou ainda, alterações epigenéticas (Cecilio, Takakura et al. 2015). Estas alterações patológicas culminam na multiplicação celular desordenada e instalação do microambiente tumoral mamário (Aziz 2007). O aumento da sobrevida trouxe desafios consideráveis à saúde pública e outros setores da saúde (Martins, Freitas-Junior et al. 2009). Este cenário é devido ao aumento significativo do número de efeitos adversos a longo prazo, consequentemente, um mau prognóstico, além das comorbidades relacionadas ao tratamento (Aziz 2007). Além disso, sobreviventes de câncer de mama desenvolvem doenças crônicas, doenças reumáticas e osteomusculares, debilidades físicas, fadiga, linfedema, distúrbios psicológicos e má qualidade de vida (Cecilio, Takakura et al. 2015).

O perfil descrito se deve ao tratamento adjuvante tradicional, quimioterápico e/ou radioterápico (Cecilio, Takakura et al. 2015). Os agentes quimioterápicos são evidenciados na literatura científica, como a possível causa de muitas complicações fisiopatológicas para as sobreviventes de câncer de mama (Cecilio, Takakura et al. 2015). Um estudo reuniu 12.500 pacientes e mostrou a alta frequência de utilização de fármacos nocivos nos tratamentos quimioterápicos, tais como o Trastuzumab e a Antraciclina (Bowles, Wellman et al. 2012). Estes agentes estão associados ao desenvolvimento de cardiotoxicidade, caracterizada pelo dano muscular ou disfunção da eletrofisiologia do coração (Dahabreh, Linardou et al. 2008, Babar, Blomberg et al. 2014). Evidências apontam que Trastuzumab, Antraciclina, Taxanos, 5-Fluorouracil, Ciclofosfamida, podem inibir o receptor HER2 (*Human Epidermal growth factor Receptor-type 2*) no tecido cardíaco, gerando cardiotoxicidade (Smith, Cornelius et al. 2010). Sendo assim, esta população pode apresentar desordens na pressão arterial sistólica e diastólica, além de diminuição do débito cardíaco, aumento da frequência cardíaca e resistência vascular periférica (Martins, Nelson et al. 2001). Somado a isso, evidências tem mostrado que o tratamento radioterápico aumenta o risco doença coronariana e mortalidade cardíaca (Cheng, Nie et al. 2017). Estes indicadores explicam

a prevalência da morbimortalidade e do risco cardiovascular nesta população(Martins, Nelson et al. 2001). Dados da literatura apontam, ainda, a associação entre os tratamentos farmacológicos e debilitação da capacidade aeróbia ($VO_{2\text{máximo}}$), composição corporal, força, resistência muscular e função metabólica(Brdareski, Djurovic et al. 2014). Ainda, os tratamentos farmacológicos podem causar dor crônica(Lester, Dodwell et al. 2006). Por fim, Versmessen et al. (2012) observaram uma diminuição do estado de saúde global, escores de funcionamento e aumento da fadiga em sobreviventes de câncer de mama que estavam finalizando o tratamento adjuvante(Versmessen, Vinh-Hung et al. 2012). Estas debilidades são mantidas por meses, até anos após o tratamento tradicional para o câncer de mama(Dolan, Campbell et al. 2016).

Conjuntamente, a hormonioterapia é um tratamento muito frequente para redução do risco de mortalidade e recorrência do câncer de mama(Smith and Dowsett 2003). O Tamoxifeno, inibidor dos receptores seletivos de estrógenos, e o grupo de fármacos “inibidores da aromatase” são eficazes para inibir a atuação do estrógeno no tecido mamário, e diminuição sérica do estrógeno, respectivamente (**Figura 1**)(Smith and Dowsett 2003). Evidências apontam associação entre os tratamentos hormonioterápicos, tais como Tamoxifeno e Anastrozol, e aumento da fragilidade de sobreviventes de câncer de mama(Early Breast Cancer Trialists' Collaborative 2015). Neste sentido, estudos observaram a diminuição da densidade óssea, e consequente redução na qualidade de vida dessa população(Goss, Hershman et al. 2014, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative 2015). Em um trabalho, não muito recente, Rose e colaboradores (1993) mostraram que o uso do Tamoxifeno sem dieta restrita, foi associado um ganho no peso corporal e consequente aumento da concentração da globulina de ligação a hormônios sexuais (SHBG), de hormônios andrógenos, além da resistência insulínica(Rose, Connolly et al. 1993). Ng et al. (2018) indicaram que, a presença contínua de níveis de citocinas pró inflamatórias sistêmicas, além de dor inflamatória, doenças cardiovasculares e osteoporose, estão associadas ao tratamento com Tamoxifeno em sobreviventes de câncer de mama australianas(Ng, Koczwara et al. 2018).

Figura 1 - Mecanismo de atuação dos fármacos Tamoxifeno e os inibidores de aromatase



Fonte: Smith et al., 2003.

Em paralelo, sabe-se que mais de 90% dos tumores mamários em tratamento adjuvante são causados por mutações não hereditárias ligadas à dieta rica em carcinógenos e comportamento sedentário (Aziz 2007). Neste contexto, as literaturas científicas apontam que o sedentarismo tem forte associação com o desenvolvimento e progressão deste câncer e de suas comorbidades (Toklu and Nogay 2018). Além disso, evidências indicam que o sedentarismo pode potencializar as debilidades físicas associadas ao tratamento tradicional (Kobetz, Menard et al. 2011, Lakoski, Eves et al. 2012). Na sobrevivência ao câncer de mama, os estudos evidenciam que a população de câncer de mama, quando sedentária, possui maior incidência de doenças metabólicas, cardiovasculares e reumáticas, além de distúrbios psicológicos, em sobreviventes de câncer de mama (Hartman, Marinac et al. 2018, Marinac, Nelson et al. 2018). Portanto, o desenvolvimento de terapias complementares, visando ao combate do sedentarismo e consequente melhoria dessas condições de inflamação sistêmica e de baixa aptidão física, são urgentemente necessárias.

Em 2001, Pedersen e colaboradores mostraram que o processo inflamatório crônico é um dos mecanismos responsáveis pelas debilidades causadas através do sedentarismo (Bruunsgaard, Pedersen et al. 2001). Primariamente, células tumorais contêm e são rodeadas por células imunológicas produtoras de citocinas (Balkwill and Mantovani

2010). Por conseguinte, o crescimento e progressão do tumor estão associados a níveis permanentes e geralmente altos de determinadas citocinas inflamatórias (Coussens and Werb 2002). Consequentemente, esta resposta inflamatória sistêmica alimenta a proliferação, progressão de células malignas e metástase do câncer de mama. Juntamente, o processo inflamatório subverte respostas imunes adaptativas, alterando respostas aos agentes quimioterápicos (Balkwill and Mantovani 2010). Além disso, dados apontam que a maioria dos declínios funcionais, ocasionado pelo tratamento adjuvante, foram associados estatisticamente e ligados etiologicamente a citocinas pró-inflamatórias (Schubert, Hong et al. 2007). Ainda, sabe-se que o sedentarismo está associado ao aumento plasmático dos níveis de citocinas pró inflamatórias, como de Interleucinas (IL), tais como IL-2, IL-6, Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), Interferon gama (IFN- γ) e proteína C reativa (PCR) (Schubert, Hong et al. 2007). Além disso, evidências indicam que níveis da citocina de padrão Th17, tais como a IL17A, no microambiente tumoral são preditores confiáveis de pior prognóstico no câncer de mama (Meng, Li et al. 2018). Um dos fatores mais importantes que alimenta as vias do processo inflamatório no microambiente tumoral são os linfócitos T *helper* 17 (Th17) (Alinejad, Dolati et al. 2017). Isto deve-se à produção de elevadas concentrações de IL17A, implicando na tumorigênese do câncer mamário (Alinejad, Dolati et al. 2017) (**Apêndice C**).

De fato, a maioria do estado da arte envolvendo inflamação sistêmica conferem a uma citocina o poder de representar o estado inflamatório (Kang, Lee et al. 2017). Frequentemente, a ação da PCR, ou algumas interleucinas, tal como IL-6, ou ainda TNF- α , foram destacadas pela literatura científica. Entretanto, sabe-se que o processo inflamatório é configurado como um complexo mecanismo que envolvem múltiplas ações e sinalizações (Leonardi, Accardi et al. 2018). Além disso, estas sinalizações envolvem papéis sinérgicos, ou ainda antagônicos de múltiplas citocinas, podendo explicar o processo conflitante que culmina o processo inflamatório sistêmico (Leonardi, Accardi et al. 2018). Sendo assim, estudos que investigaram o perfil inflamatório, apesar de observar na literatura o caráter multifatorial de doenças inflamatórias crônicas, não consideraram as citocinas inflamatórias de maneira integrada.

2.2 EXERCÍCIO FÍSICO

Até o momento, o exercício físico tem sido mostrado como uma estratégia terapêutica complementar eficaz durante e após o tratamento adjuvante para o câncer de

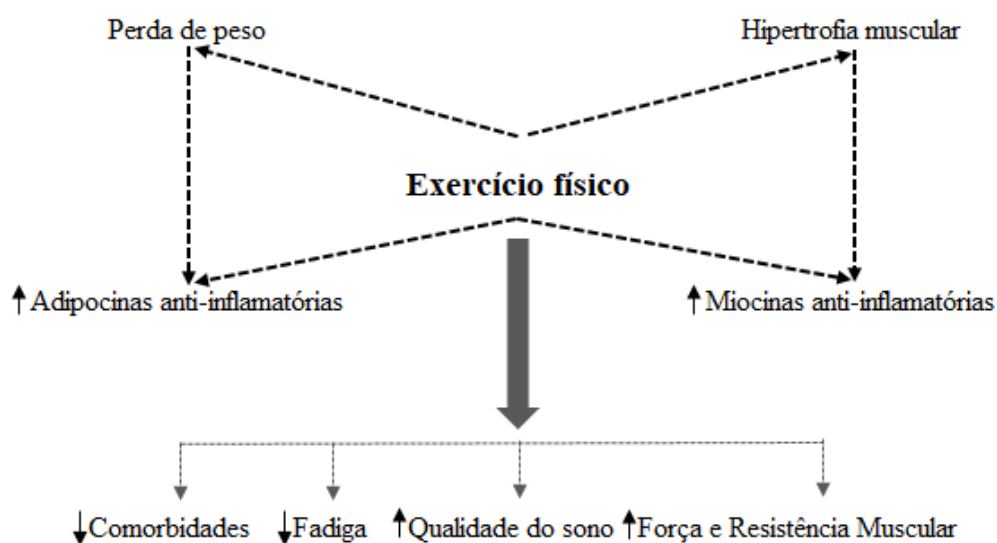
mama, afim de reverter uma série de declínios, incluindo a inflamação crônica(Pedersen and Bruunsgaard 2003). A partir do estímulo agudo do exercício físico, miocinas são excretadas no microambiente tecidual e no plasma, resultando em efeitos moduladores sistêmicos globais (Pedersen and Bruunsgaard 2003). Além disso, a contração muscular, através do exercício físico, promove a liberação de fatores humorais, miocinas, que podem inibir o crescimento de células tumorais mamárias(Hojman, Dethlefsen et al. 2011). Nesse sentido, os mecanismos pelo qual o exercício físico promove efeitos anticancerígenos incluem alterações nos hormônios endógenos, melhorias na função imunológica, reparo do DNA, redução da inflamação de baixo grau e balanço energético(Hojman, Dethlefsen et al. 2011).

No contexto da inflamação crônica, Fairey et al. (2003) observaram reduções séricas nos níveis do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) ($67,4 \pm 29,1 \text{ ng.ml}^{-1}$ vs. $62,5 \pm 23,9 \text{ ng.ml}^{-1}$, $p = 0,045$, $ES = -0,185$) e aumento sérico da proteína de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBP-3) ($2160.8 \pm 421.1 \text{ ng.ml}^{-1}$ vs. $2264,2 \pm 435,4 \text{ ng.ml}^{-1}$, $p = 0,021$, $ES = 0,241$)(Fairey, Courneya et al. 2003). Outros estudos clínicos randomizados foram conduzidos, porém as evidências foram contraditórias e estatisticamente não significativas(Lof, Bergstrom et al. 2012). A partir de 2012, revisões sistemáticas começam a sumarizar os efeitos inflamatórios sistêmicos do exercício físico em sobreviventes de câncer de mama(Lof, Bergstrom et al. 2012). Porém, devido as evidências não consistentes, os autores concluíram que eram necessárias novas investigações(Lof, Bergstrom et al. 2012). Novas revisões sistemáticas com metanálise identificaram uma diminuição estatisticamente significativa de $\text{TNF-}\alpha$ ($-0,64 \text{ pg.ml}^{-1}$, 95% CI $-1,21$ até $-0,06$, $p < 0,05$), IL-6 ($-0,55 \text{ pg.ml}^{-1}$, 95% CI $-1,02$ até $-0,09$, $p = 0,019$) e IL-8 ($-0,49 \text{ pg.ml}^{-1}$, 95% CI $-0,89$ até $-0,09$, $p < 0,05$) (**Figura 2**)(Meneses-Echavez, Correa-Bautista et al. 2016, de Jesus Leite, Puga et al. 2018).

Além disso, Kang e colaboradores (2017) mostraram redução da insulina em jejum (95% CI $-5,97$ até $-0,95$, $p = 0,007$, $ES = -3,46$). Ademais, a diminuição de peso corporal das sobreviventes de câncer de mama do grupo exercitado foi associada a estes achados(Kang, Lee et al. 2017). Em seu estudo clínico randomizado, Schmidt et al. (2016) investigaram o efeito de exercício resistido em sobreviventes de câncer de mama em tratamento radioterápico(Schmidt, Meynkohn et al. 2016). Suas evidências apontaram que a intervenção inibiu o aumento sistêmico da IL-6 ($0,77 \pm 0,68 \text{ pg.ml}^{-1}$ vs. $1,04 \pm 0,82 \text{ pg.mL}^{-1}$, $p = 0,010$, $ES = 0,365$) e a relação IL-6/IL-1ra ($0,29 \pm 0,31 \text{ pg.ml}^{-1}$ vs. $0,40 \pm 0,39 \text{ pg.ml}^{-1}$, $p = 0,018$, $ES = 0,314$), em comparação com o grupo controle(Schmidt,

Meynkohn et al. 2016). Estes resultados foram correlacionados com a diminuição da fadiga crônica(Schmidt, Meynkohn et al. 2016). Em um outro estudo, Jones SB et al. (2013) observaram que pacientes que fizeram regularmente o exercício aeróbico obtiveram uma redução significativa na IL-6 ($3,55 \pm 6,29 \text{ pg.ml}^{-1}$ vs. $3,59 \pm 6,03 \text{ pg.ml}^{-1}$, $p = 0,91$, $ES = 0,006$)(Jones, Thomas et al. 2013). Apesar dessas evidências serem promissoras, muitas inconsistências são encontradas entre os estudos, devido à ampla gama de protocolos de exercícios físicos, variando o tipo, dose e tempo do exercício físico de estudo para estudo. Assim, resultam em achados não generalizáveis para avaliar o comportamento da resposta inflamatória sistêmica em sobreviventes de câncer de mama.

Figura 2 - Esquema de atuação do exercício físico sobre a inflamação sistêmica



Fonte: adaptado de Leite et al., 2018.

Além do efeito anti-inflamatório sistêmico, exercício físico regular proporciona outros importantes benefícios para a população sobrevivente de câncer de mama, tais como melhorias no sistema imune(Haaland, Sabljic et al. 2008), atenuação da caquexia e perda de massa muscular(Adraskela, Veisaki et al. 2017), redução do acúmulo e desenvolvimento de linfedema(Baumann, Reike et al. 2018), melhorias na qualidade de vida e na aptidão física(Lee 2018) e bem-estar emocional(Lof, Bergstrom et al. 2012). Revisões sistemáticas com metanálise reportaram, também, aumento nos níveis de força

e na massa magra, além da diminuição da gordura corporal(Lof, Bergstrom et al. 2012, Lee 2018). Além disso, estudos clínicos randomizados relacionaram à melhora da capacidade física durante o tratamento quimioterápico a prática de exercícios físicos(Husebo, Dyrstad et al. 2014, Jacquinot, Meneveau et al. 2017). Apesar destas evidências avaliarem estratégias isoladas de configurações de treino, estudos mostram melhores benefícios funcionais quando múltiplas valências físicas são estimuladas simultaneamente(Mulasso, Roppolo et al. 2015). A literatura científica parece direcionar-se à promoção de programas de exercícios físicos assim configurados, envolvendo simultaneamente aeróbio, força e flexibilidade, por mostrarem mais eficazes nas alterações inflamatórias, mas também na promoção da saúde de sobreviventes de câncer de mama(Mulasso, Roppolo et al. 2015) (**Apêndice D**).

2.3 EXERCÍCIO FÍSICO DOMICILIAR

Apesar destes e de outros benefícios bem documentados acerca da prática regular do exercício físico para esta população, sabe-se que uma grande proporção de sobreviventes de câncer de mama não se exercitava antes do diagnóstico, diminuem ou interrompem suas atividades físicas após o diagnóstico ou durante tratamento adjuvante(Hardcastle, Maxwell-Smith et al. 2018). As barreiras mais importantes são a falta de tempo, motivação e custos para deslocamento(Hardcastle, Maxwell-Smith et al. 2018). Além disso, estudos indicam que prescrições de exercício físico supervisionado muda comportamentos de estilo de vida de sobreviventes de câncer de mama no curto prazo, mas a adesão à prática de exercício físico não persistiu(Greenlee, Molmenti et al. 2016). A alta adesão é fundamental para o exercício físico, pois impacta nos resultados. Entretanto, obter alta adesão na prática de exercícios físicos em sobreviventes de câncer de mama é um desafio bem documentado na literatura científica(Markes, Brockow et al. 2006). Os determinantes da adesão ao exercício em pacientes com câncer de mama podem variar de acordo com a prescrição do exercício, estadiamento, tipo e etapa do tratamento e índice de massa corporal (IMC)(Courneya, Segal et al. 2014). Uma revisão sistemática de estudos clínicos randomizados em sobreviventes de câncer mostraram associação moderada positiva entre o protocolo de exercício físico e adesão durante e após o tratamento do câncer, enquanto outros achados foram inconsistentes(Kampshoff, Jansen et al. 2014). Já o estudo de Sarah et al. (2017)(Hardcastle, Maxwell-Smith et al.

2017), investigando os fatores que influenciam a aderência ao exercício físico, concluiu que esses pacientes expressam uma preferência por atividades físicas domiciliares.

Num contexto em que a aderência ao exercício pode ser comprometida por uma inadequada estratégia de exercício físico para a sobrevivente de câncer de mama, torna-se evidente a necessidade de implementação de ferramentas que auxiliem esta tarefa. A partir de 2007, evidências começaram a apontar o exercício físico domiciliar como estratégia minimizadora das dificuldades de aderência à prática de atividade física em instalações fixas(Matthews, Wilcox et al. 2007). Matthews e colaboradores (2007) encontraram uma taxa de adesão de 94% em um protocolo de exercício físico domiciliar de intensidade moderada, e observaram o aumento nos níveis de atividade física de curto prazo em sobreviventes de câncer de mama(Matthews, Wilcox et al. 2007). Neste contexto, outro estudo mostrou que o exercício físico domiciliar de intensidade moderada foi eficaz para redução do IMC ($27,25 \pm 4,69 \text{ kg.m}^{-2}$ vs. $26,58 \pm 4,93 \text{ kg.m}^{-2}$, $p = 0,020$, $ES = -0,139$), colesterol total ($5,75 \pm 1,30 \text{ mmol.l}^{-1}$ vs. $5,40 \pm 1,09 \text{ mmol.l}^{-1}$, $p = 0,001$, $ES = -0,293$) e LDL-C ($3,44 \pm 1,15 \text{ mmol.l}^{-1}$ vs. $3,18 \pm 1,01 \text{ mmol.l}^{-1}$, $p = 0,023$, $ES = -0,241$) em comparação com os cuidados habituais(Lahart, Metsios et al. 2016). Cornette T et al. (2016) observaram um aumento da capacidade aeróbia, através do aumento do $\text{VO}_{2\text{pico}}$ ($22,5 \pm 4,4 \text{ ml.min}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ vs. $24,9 \pm 5,4 \text{ ml.min}^{-1}.\text{kg}^{-1}$, $p = 0,009$, $ES = 0,510$) quando realizado um programa de exercício físico domiciliar com uma frequência de três vezes por semana durante o tratamento de quimioterapia e radioterapia(Cornette, Vincent et al. 2016). Somado a isso, Ligibel et al. (2010) mostraram a viabilidade e a eficácia do exercício físico domiciliar sobre o nível de atividade física e funcionalidade em pacientes com câncer de mama(Ligibel, Partridge et al. 2010). Gokal et al. (2016) evidenciaram que um programa de caminhada de intensidade moderada domiciliar surtiu efeitos positivos sobre a fadiga ($F = 5,77$, $p = 0,02$), auto-estima ($F = 8,93$, $p \leq 0,001$), humor ($F = 4,73$, $p = 0,03$), além de aumentar o nível de atividade física ($p = 0,0011$) de sobreviventes de câncer de mama(Gokal, Wallis et al. 2016). Em um estudo mais recente, Dönmez e colaboradores (2017) observaram uma diminuição da circunferência do braço mastectomizado ($p < 0,05$), além da diminuição dos escores de gravidade dos sintomas relacionados ao linfedema ($p < 0,05$) em sobreviventes de câncer de mama em tratamento adjuvante(Dönmez and Kapucu 2017).

Mesmo diante de tais evidências, cabe salientar que os estudos que investigaram os efeitos da adesão ao exercício físico domiciliar avaliaram, em sua maioria, variáveis de aptidão física, e não exploraram seus efeitos sobre o perfil inflamatório de sobreviventes de câncer de mama. Assim, a fim de sustentar sólidas recomendações para a adoção desta estratégia de treinamento como terapêutica complementar para as sobreviventes de câncer de mama, são necessários ensaios clínicos randomizados e controlados, com característica crônica, que evidenciem os reais benefícios desta estratégia de treinamento sobre importantes desfechos inflamatórios e fisiológicos. Além disso, a preferência por exercícios físicos domiciliares deve ser considerada pela comunidade científica a fim de favorecer o aumento da adesão como fator do impacto sobre benefícios na saúde dessas pacientes. Sendo assim, nosso estudo baseou-se na realização de exercícios físicos

domiciliares, em concordância com três importantes posicionamentos institucionais para câncer de mama(2009, Rock, Doyle et al. 2012, Van Gerpen and Becker 2013).

2.4 RESVERATROL

Outra estratégia que tem sido descrita como eficaz para inflamação crônica sistêmica é o uso do Resveratrol. Este polifenol é uma fitoalexina produzida por muitas espécies de plantas (como: uva, amendoim e *berries*). Em relação ao câncer de mama, estudos mostraram o efeito anticancerígeno do Resveratrol. Ainda, evidências apontam esse polifenol como agente quimiopreventivo, devido a regulação da expressão de DNA metiltransferases e prostaglandina, considerada como promotora do câncer de mama(Sheng, Shao et al. 1998, Van der Auwera, Van Laere et al. 2008). Neste contexto, Zhu W. e colaboradores (2012) observaram que o Trans-Resveratrol diminui a metilação do gene supressor da família de domínios de associação Ras (RASSF-1 α) ($p = 0,047$)(Zhu, Qin et al. 2012). Em modelos experimentais, este polifenol mostrou-se capaz de reduzir a incidência de tumores mamários em 45% e multiplicidade em 55% quando administrado regularmente(Banerjee, Bueso-Ramos et al. 2002). Outros estudos têm evidenciado o efeito anti-inflamatório deste polifenol sobre doenças crônicas ligadas a inflamação crônica(Polley, Jenkins et al. 2016). Neste cenário, o Resveratrol inibe eficientemente a expressão de TNF- α e IL-6 ($p > 0,005$) de forma Lipase triglicérido adiposo e receptor ativado por proliferadores de peroxissoma alfa dependente (ATGL/PPAR α), pelo mecanismo de expressão do coativador 1-alfa do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma (PGC-1 α), um dos principais reguladores da biogênese mitocondrial(Lettieri Barbato, Tatulli et al. 2014). Recentemente, Rossi. et al (2018) observaram que o Resveratrol pode inibir a inflamação associada à obesidade, através da diminuição de expressão de ciclooxigenase 2, infiltração de macrófagos, citocinas séricas, além de, consequente, redução do crescimento do câncer de mama(Rossi, Khatib et al. 2018).

Sabe-se que os estudos clínicos, que investigaram populações fisicamente inativas, usaram concentrações variadas de Resveratrol (10 a 2.000 mg.dia⁻¹) e observaram efeitos divergentes da suplementação com este polifenol(Gliemann, Schmidt et al. 2013). Apesar disso, evidências atuais têm apontado efeitos potencializadores do Resveratrol quando associado a alguns protocolos de exercício físico em estudos clínicos randomizados.

Neste sentido, Polley et al. (2016) mostraram que o Resveratrol potencializou os efeitos do exercício físico na capacidade mitocondrial do músculo esquelético (Polley, Jenkins et al. 2016). Em um outro estudo, Sinha et al. (2016) apontaram a eficácia desse polifenol na prevenção do câncer de mama, através da inibição da proliferação de células malignas e de possível metástases (Sinha, Sarkar et al. 2016). Alway e colaboradores (2017) investigaram o efeito de exercício físico e uso de 500 mg de Resveratrol. Nesse estudo, os pesquisadores observaram aumento no pico de torque do músculo extensor do joelho (8%), pico de torque médio (14%), potência (14%), área média de fibras musculares do vasto lateral (45,3%) e o total de mio núcleos (20%) após a realização de exercício físico associado ao Resveratrol ($p < 0,005$). Assim, foi concluído que esta intervenção reverteu a sarcopenia em idosos (Alway, McCrory et al. 2017). Ainda, Olesen e colaboradores (2014) encontraram uma redução de 40% no conteúdo de RNA mensageiro do TNF- α no músculo esquelético, a partir oito semanas de exercício físico de alta intensidade associado a 250 mg de Resveratrol (Olesen, Gliemann et al. 2014). As evidências descritas norteiam uma importante indicação de que a combinação do uso do Resveratrol e exercícios físicos domiciliares pode gerar efeitos imunoprotetores e na saúde global, o que necessita maiores investigações na população sobrevivente de câncer de mama.

3 MÉTODOS

O presente trabalho, chamado WOMBER (*Women moving beyond of Breast cancer*), trata-se de um estudo clínico randomizado longitudinal e cego. O mesmo foi aprovado pelo comitê de ética do centro de ciências de saúde da UFPE, com o número do parecer #2.611.368 e está registrado na plataforma REBEC (Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos).

3.1 PARTICIPANTES

Inicialmente, foram contatadas 166 sobreviventes de câncer de mama. Dessas, 80 pacientes em tratamento adjuvante passaram pelos critérios de elegibilidade e foram randomizadas nos quadros grupos de intervenção. Ao final e após o recrutamento das pacientes (como mostrado na **figura 4**), participaram 72 voluntárias neste estudo, sendo recrutadas do serviço de Oncologia do Hospital das Clínicas - HC/UFPE, entre janeiro a agosto de 2018.

Foram critérios de inclusão pós-menopausa, conclusão do tratamento de quimioterapia adjuvante, sedentarismo (atividades físicas leves, com quantidade total inferior a 150 minutos por semana, segundo Colégio Americano de Medicina do Esporte - ACSM/2015) (Scharhag-Rosenberger, Kuehl et al. 2015). Foram critérios de exclusão a recorrência de câncer de mama, fraturas ósseas, anemia grave, contagem de plaquetas inferior a 50×10^9 ml e participação em outros programas de exercício físico em paralelo ao nosso estudo.

Todas as voluntárias foram instruídas a abster-se de bebidas alcoólicas e alimentos que continham quantidades substanciais de Resveratrol (uva, amendoins, frutas vermelhas). Além disso, as participantes dos grupos com exercício físico, receberam uma cartilha com o protocolo de exercício físico domiciliar com as mesmas orientações ofertadas nas sessões presenciais.

3.2 RANDOMIZAÇÃO

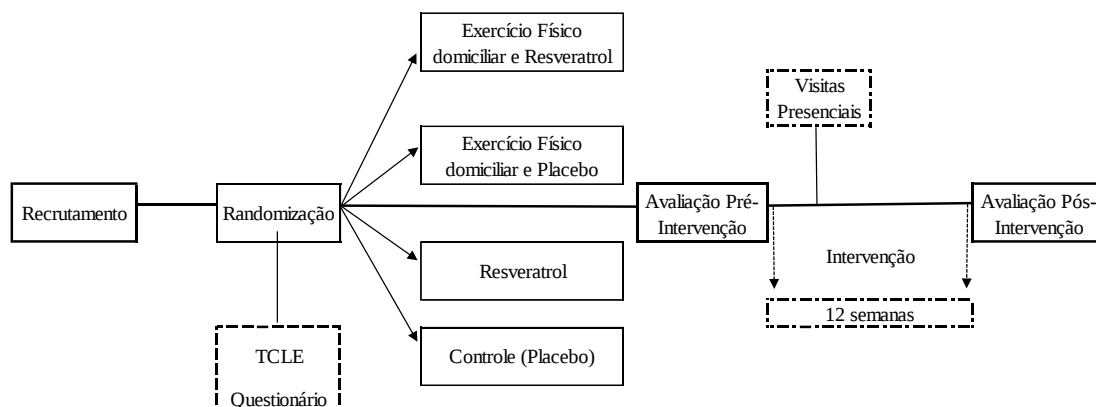
As oitenta voluntárias elegíveis ao estudo foram randomizadas em quatro grupos experimentais: Exercício físico domiciliar associado a 500 mg diários de Resveratrol;

Exercícios físico domiciliar e placebo; 500 mg diários de Resveratrol e o grupo controle. Em seguida, Setenta e duas pacientes permaneceram no estudo e concluíram as avaliações pré intervenção (**Figura 4**). Todas as voluntárias foram cegadas quanto a suplementação alimentar. O grupo controle teve orientações para manter o padrão de estilo de vida durante o período experimental do estudo e sobre o uso da suplementação (placebo). Após a conclusão do estudo, os grupos Resveratrol e o controle receberam as orientações para a prática do exercício físico domiciliar e a cartilha (**Apêndice A**). Além disso, foi entregue a suplementação de Resveratrol às voluntárias que utilizaram placebo.

Não houve quaisquer eventos adversos que prejudicaram a participação das voluntárias, tampouco houve ocorrência de linfedema nos grupos investigados ou registro de óbito durante o estudo.

3.3 DESENHO DO ESTUDO

Este estudo clínico teve duração de 14 semanas, duas semanas de avaliações e 12 semanas de intervenção com exercício físico domiciliar, incluso quatro visitas presenciais de 45 minutos (**Figura 3**) no Hospital das clínicas da UFPE. As participantes foram avaliadas antes do início das intervenções e até 48 horas após a última intervenção. O programa de exercícios físicos domiciliares compreendeu em sessões de exercício aeróbio intervalado e resistido autosseleccionados e exercícios de flexibilidade (Oliveira, Deslandes et al. 2015). Além disso, as voluntárias fizeram uso diário de 500mg de Resveratrol ou placebo.

Figura 3 - Delineamento experimental do estudo WOMBER

Fonte: próprio autor, 2019.

3.4 ACOMPANHAMENTO

Foi aplicado um questionário para verificar o perfil clínico das sobreviventes de câncer de mama (**Apêndice B**). Em paralelo, as participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Na primeira visita presencial houve uma palestra para conscientização dos benefícios da atividade física regular, seguido da sessão de exercício físico e entrega da suplementação alimentar. Na segunda e terceira visita foram realizadas sessões de exercício físico de acordo com a cartilha e, se necessário, eram realizadas correções na execução de cada movimento. Na quarta visita, os pesquisadores monitoraram a realização de cada técnica dos exercícios físicos e fizeram os ajustes necessários. Após as quatro visitas, foram implementados registros de frequência das sessões de exercício físico domiciliar, instruções individuais para que as participantes estejam seguras e possam replicar os conceitos e técnicas. Foi realizada uma reunião geral na sexta semana para reforçar as instruções presenciais das três primeiras visitas. Em paralelo, foram efetuadas trocas de mensagens eletrônicas e ligações, semanalmente, para verificar se as participantes completaram seu exercício físico. Todas as sessões de exercícios residenciais foram monitoradas por um questionário, contendo perguntas detalhadas sobre a realização de cada valência física (aeróbio, resistido e flexibilidade). Foram consideradas elegíveis, as pacientes que: a. concluíram ao menos 75% das sessões previstas; b. não interromperam o treinamento por mais de uma semana;

e c. concluíram ao menos 50% da sessão de cada valência física em no mínimo doze semanas.

3.5 PROCEDIMENTOS

3.5.1 Protocolo de intervenção do exercício físico domiciliar

Este método de exercício físico residencial foi adotado baseado nas recomendações de uma metanálise da Cochrane que demonstrou adequada aplicabilidade prática e efeitos para aptidão física para pacientes de câncer de mama e com resultados semelhantes, em relação a alguns desfechos de aptidão física ao programa supervisionado (Cheng, Lim et al. 2017). O programa compreendeu na combinação da realização de exercícios aeróbios, de resistência com peso do próprio corpo e com bandagens elásticas, e de flexibilidade. As participantes elegíveis acumularam até três valências físicas diferentes numa única sessão de treino, e pelo menos, duas sessões de cada valência física durante a semana. Foi recomendado que o protocolo de intervenção fosse feito três vezes por semana durante 45 min e com intensidade moderada.

3.5.2 Exercício intervalado autosselecionado

A sessão foi composta por aquecimento de 3 min de caminhada com a percepção de esforço 11 na escala de Borg (**Anexo A**), seguido de atividade intervalada [10 x (1 min de caminhada acelerada ou corrida com uma percepção de esforço 16 na escala de Borg/1 min de caminhada com uma percepção de esforço 11 na escala de Borg)], totalizando 20 min de atividade. Foi utilizado uma volta à calma de 3 min de caminhada com uma percepção de esforço 11 na escala de Borg (5).

Foram fornecidas as seguintes instruções: “A senhora irá executar o exercício de natureza intervalada por 20 min. A carga será definida pela senhora, podendo ser ajustada sempre que julgar necessário. A sessão será composta por 10 repetições com um minuto de estímulo seguidas de um minuto de recuperação. O estímulo deve ser realizado na maior intensidade que você faria regularmente e que lhe gere prazer, a recuperação deve ser realizada em uma intensidade que lhe permita recuperar para realizar o próximo estímulo”. Este método de treinamento intervalado autosselecionado foi adotado em estudo recentemente concluído do nosso grupo (Núcleo de investigação em performance

e saúde - NIPeS) tendo demonstrado adequada aplicabilidade prática e com resultados compatíveis com a já consagrada atividade contínua em intensidade autosselcionada (Oliveira, Deslandes et al. 2015).

3.5.3 Exercício resistido com peso do corpo

Foram utilizados exercícios de resistência muscular com sobrecarga do próprio corpo, com predominância dos membros superiores, inferiores e exercícios para o *core* (grupamentos musculares que suportam e estabilizam o abdome, quadril e pélvis)(Wong, Muanza et al. 2012). O programa de exercício resistido foi dividido em sessões A e B, realizadas semanalmente de maneira alternada. (**Quadro 1**).

Quadro 1 - Programa de exercício físico resistido

Sessão A	Sessão B
Aquecimento Elevações frontais do MMII Sessão principal Elevação pélvica unilateral Remada horizontal Agachamento Puxada alta Prancha frontal Flexão plantar com apoio na parede	Aquecimento Flexão dos joelhos Sessão principal Stiff Extensões dos braços na parede Abdução e elevação do ombro Elevação do quadril Prancha perdigueiro Rotação de tronco
Aquecimento A e B (3 séries com 1 minuto de estímulo e 1 minuto de recuperação) Sessão principal A e B (2-3 séries com 8-12 repetições e 1 minuto de recuperação)	

Fonte: próprio autor, 2019.

3.5.4 Exercícios de flexibilidade

Foram utilizados exercícios de flexibilidade para os principais grupos musculares, como descrito no **quadro 2**.

Quadro 2 - Programa de exercício físico para flexibilidade

Sessão A	Sessão B
Alongamento dos músculos flexores do quadril	Postura de Alongamento em ângulo lateral
Alongamento dos músculos do pescoço	Extensão dos músculos da lombar
Alongamento dos músculos isquiotibiais	Alongamento dos músculos dorsais
Alongamento dos músculos do peitoral	Alongamento com flexão do quadril deitado
Sessão A e B (2 - 3 séries com 30 segundos de estímulo e 1 minuto de recuperação)	

Fonte: próprio autor, 2019.

3.5.5 Suplementação de Resveratrol

As participantes receberam duas caixas com 42 cápsulas cada, para o uso diário de uma cápsula contendo 500 mg Resveratrol ou placebo, durante as doze semanas de intervenção. As cápsulas contendo o Resveratrol foram obtidas da empresa Miligrama (composto por 99% do Trans-Resveratrol). O placebo utilizado foi composto por uma substância inerte ou inativa (farinha de trigo) que não produza maleficência (fornecido pela empresa Miligrama). A suplementação foi identificada apenas pelo pesquisador principal por numeração das caixas. Foram seguidas as recomendações farmacocinéticas e de armazenamento com condições normais de temperatura, para segurança da população (Boocock, Faust et al. 2007).

3.5.6 Desfechos da inflamação crônica

As amostras de sangue, nas etapas pré e pós intervenção, foram coletadas em tubos Vacutainer® com EDTA, através de uma punção na veia cubital mediana. Para a obtenção

do plasma, os tubos foram centrifugados a 3000 RPM durante 10 min, a 4°C e em seguida, congelado a -80°C, por aproximadamente seis meses até a análise. O kit CBA (*Cytometric Bead Assay*, Th1, Th2 e Th17, # 560484, BD Biosciences) foi usado para análise das citocinas: IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF- α e IFN- γ . Após seguir as instruções do kit para a reação, o ensaio foi adquirido por citometria de fluxo (FACSCalibur™, BD Biosciences©) e os dados obtidos foram analisados com software FCAP Array 3.0 (BD Biosciences©). Os dados da quantificação foram apresentados em pg.ml⁻¹. Quantificações que não ficaram dentro do limite de detecção foram consideradas zero durante a análise no FCAP Array.

3.5.7 Adesão

A taxa de adesão foi calculada através do percentual de sessões realizadas de exercício físico aeróbio, resistido e de flexibilidade.

3.5.8 Desfechos de aptidão física

3.5.8.1 Antropometria e composição corporal

As participantes do estudo foram pesadas usando uma balança (Filizola™, São Paulo, Brasil) com precisão de 0,1 kg. A altura foi medida com precisão de 0,5 cm usando um estadiômetro Filizola. O percentual de gordura total, massa magra, massa gorda, percentual de gordura regional e densidade óssea foram avaliadas pelo método de absorciometria de feixe duplo de raios-x (DEXA), com equipamento modelo (*Lunar Prodigy Primo*, GE Healthcare®). A dose de radiação recebida pelas participantes foi menor do que 1,0 mRem. O equipamento realiza escaneamentos transversos do corpo a intervalos de 1 cm da cabeça aos pés, utilizando aproximadamente seis minutos para tal medida. Os resultados foram expressos em gramas de massa magra e de gordura, percentual de gordura corporal total e regional, além de densidade óssea.

3.5.8.2 Capacidade cardiorrespiratória

Após repouso por 10 min, a pressão arterial foi mensurada por método auscultatório (esfigmomanômetro Premium, Glicomed, Brasil). Enquanto que a frequência cardíaca (FC) por monitoração automática durante todo teste pelo frequencímetro RS800CX (Polar® Electro Oy Fynland). A capacidade cardiorrespiratória foi avaliada através do VO_2 máximo, mensurado na esteira SUPRA ATL (IMBRAMED, Brasil). Para isso, foi realizado o protocolo submáximo por Swain et al. (Swain, Parrott et al. 2004) e adaptador por Oliveira et al. (AC 2013). O teste foi iniciado em velocidade de $4,5 \text{ km.h}^{-1}$ e inclinação a 0%. Foram administrados incrementos de 1% de inclinação a cada minuto até o alcance de 55% Frequência Cardíaca de reserva (FC_{Res}). Ao atingir a intensidade alvo, a inclinação foi mantida por mais cinco minutos de modo a permitir a estabilização da FC a uma intensidade mínima de 75% FC_{Res} e máxima de 85% FC_{Res} . Nos casos que a FC não alcançasse 75% FC_{Res} no período de estabilização, novos incrementos de 1% de inclinação foram realizados. A percepção subjetiva de esforço foi registrada nos 10 segundos finais de cada minuto, utilizando a escala CR10 de BORG (Borg-Graham 1998). Os valores de VO_2 máximo foram estimados pelo protocolo do ACSM, pelas equações de FC e VO_2 de reserva (Marcadet 2017).

Todos os materiais e instrumentos estavam disponíveis nos laboratórios cineantropometria e multiuso do Departamento de Educação Física da UFPE e no laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA/UFPE).

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os testes de Shapiro-Wilk e Levene foram utilizados para avaliar a normalidade e homocedasticidade, respectivamente, dos desfechos investigados. As variáveis foram descritas usando média, desvio padrão e tamanho de efeito. A fim de analisar o efeito dos grupos investigados (grupo exercício físico domiciliar e Resveratrol, grupo exercício físico domiciliar e placebo, grupo Resveratrol e grupo controle) nos dois momentos de observação (pré e pós intervenção) foi utilizada uma ANOVA fatorial a dois caminhos com medidas repetidas. Ademais, foi utilizado o teste *post hoc* de Bonferroni para determinar as diferenças estatísticas entre os grupos e momentos. Além disso, quando necessário, a análise estatística de intenção de tratar foi utilizada para inclusão de pacientes que não concluíram todas as avaliações pós intervenção do estudo (Hollis and Campbell 1999). Estas análises foram feitas no *software* SPSS (v. 20.0, IBM Corporation). Buscando compreender a relação entre os desfechos de inflamação crônica

e de aptidão física foi utilizada a correlação de Spearman entre os deltas das variáveis investigadas. Esta análise foi realizada no *software* GraphPad Prism (v. 8.0.2, *GraphPad Software*). O tamanho de efeito foi utilizado para avaliar a magnitude das diferenças encontradas. O nível de significância estatística foi estabelecido em $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DAS PARTICIPANTES

Concluíram as intervenções deste estudo setenta e duas sobreviventes de câncer de mama. Dessas, duas sobreviventes de câncer de mama não realizaram as avaliações pós da aptidão física. Neste caso, foi utilizado análise de intenção de tratar (**Figura 4**). Todas as pacientes passaram por cirurgia e tratamento quimioterápico. 58% das pacientes realizaram tratamento radioterápico. Das pacientes investigadas, 72% utilizaram Tamoxifeno, 11% Anastrozol, 6% Herceptin e 11% nenhum hormonioterápicos durante o estudo. As participantes foram submetidas em média de $4,7 \pm 2,0$ anos de tratamento adjuvante. Das pacientes avaliadas, 14% referiram ter diabetes e, 12,5% relataram hipertensão, adquirida após tratamento oncológico, controlada por estratégia terapêutica farmacológica. A média da pressão arterial sistólica (PAS 118 ± 7 mmHg) e diastólica (PAD 75 ± 7 mmHg e FC 75 ± 11 bpm) estavam dentro dos limites da normalidade. As características clínicas das participantes estão apresentadas na **tabela 1**. As pacientes foram divididas em quatro grupos: Exercício físico domiciliar e Resveratrol, Exercício físico domiciliar e placebo, Resveratrol e grupo controle (placebo). No momento pré-intervenção foram avaliadas citocinas sistêmicas pró-inflamatórias, anti-inflamatórias e de perfil Th17 (**Tabela 2**). Ainda, foram avaliadas a antropometria, composição corporal e aptidão cardiorrespiratória (**Tabela 4**)

Tabela 1 - Características clínicas das sobreviventes de câncer de mama investigadas frente às intervenções de exercício físico domiciliar e do Resveratrol

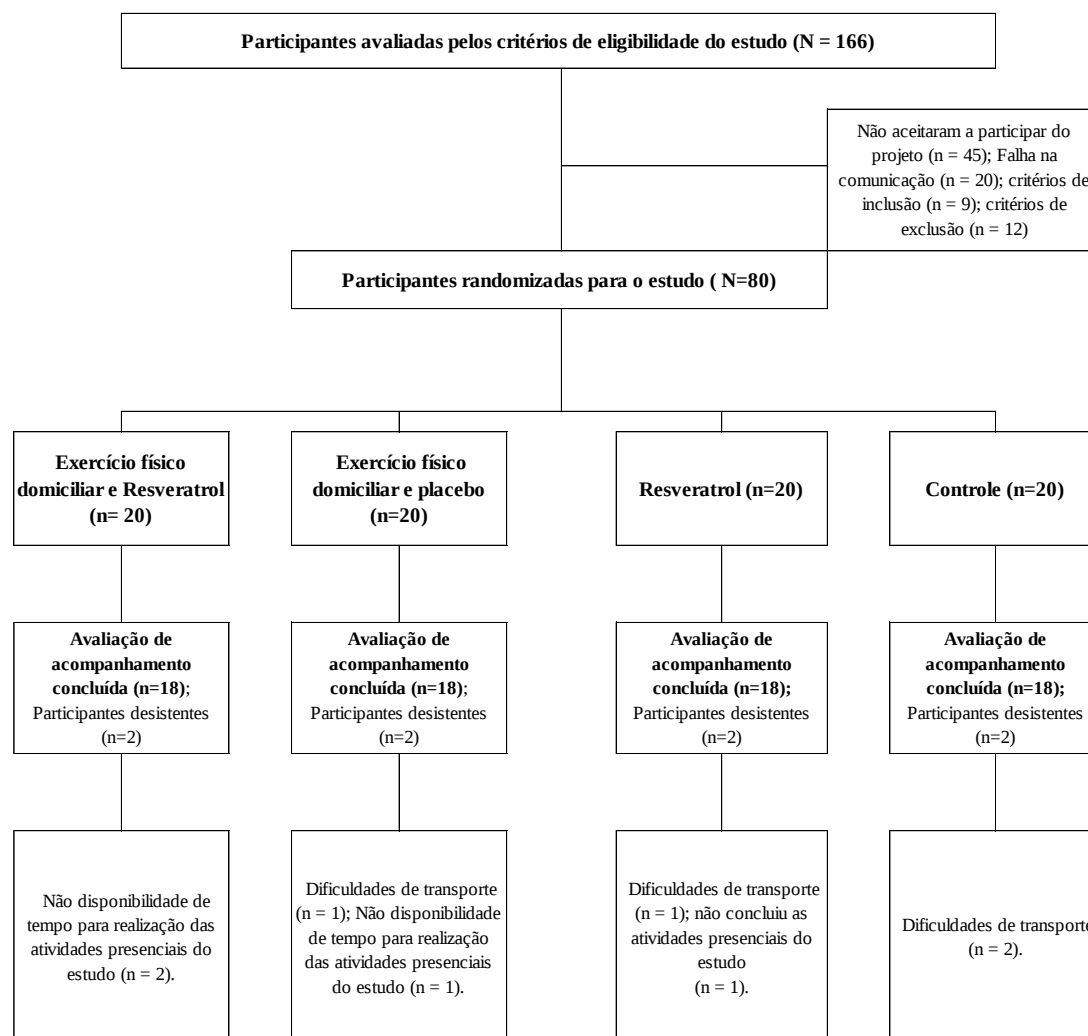
Características Clínicas	Resveratrol e Exercício físico		Exercício físico e placebo		Resveratrol		Controle	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Estadiamento								
I-IC	5	28	6	33	4	22	4	22
II-IIB	6	33	9	50	10	56	8	44
III-IIIB	7	39	3	17	4	22	5	28
Mastectomia	18	100	18	100	18	100	18	100
Linfonodos removidos	5	28	6	33	8	44	5	28
Quimioterapia	18	100	18	100	18	100	18	100
Radioterapia	10	56	10	56	8	44	11	61
Hormonioterapia								
Tamoxifeno	14	78	16	89	13	72	14	78
Anastrasol	3	17	1	5	1	5	0	0
Herceptin	1	5	0	0	2	11	2	11
Comorbidades								
Hipertensão	1	5	4	22	8	44	6	33
Doenças cardíacas	0	0	0	0	0	0	0	0
Diabetes	4	22	3	17	6	33	4	22

I-IC: tumores ≤ 2 cm com linfonodos negativos;

II-IIB: tumores ≤ 2 cm com linfonodos comprometidos ou tumores entre 2 e 5 cm com linfonodos negativos ou tumores > 5 cm com linfonodos negativos;

III-IIIB: tumores com ≤ 5 cm com linfonodos grosseiramente comprometidos e/ou fixos ou tumores > 5 cm com linfonodos comprometidos ou tumores que se estendem para a parede torácica e/ou pele com ou sem linfonodos envolvidos ou câncer de mama inflamatório.

Fonte: próprio autor, 2019.

Figura 4 - Diagrama de fluxo das participantes do WOMBER

Fonte: próprio autor, 2019.

4.2 ADESÃO ÀS INTERVENÇÕES

As participantes aderiram à 96% das sessões de exercício físico aeróbio, 87% de exercício resistido e 95% de flexibilidade. Não houve diferença estatística entre a adesão dos grupos exercício físico domiciliar associado ao Resveratrol e ao Placebo. As participantes tiveram adesão de 98,5% ao Resveratrol. Apenas uma participante do grupo

Resveratrol relatou eventos de diarreia em paralelo ao uso do Resveratrol, e, portanto, o uso do suplemento foi suspenso para esta paciente. Além disso, duas pacientes relataram dificuldades no sono ao tomar o Resveratrol.

4.3 CITOCINAS PRÓ INFLAMATÓRIAS

Foi analisado o plasma de 68 sobreviventes de câncer de mama, sendo este o número utilizado no presente estudo para análise do perfil inflamatório. Isto foi devido ao estado de hemólise em algumas coletas sanguíneas, impossibilitando as análises.

Em nossos achados, não foram observados efeitos de nenhuma das intervenções investigadas para as citocinas pró inflamatórias IL-2 ($F_{(4,45; 3)} = 1,888$, $p = 0,145$, $\eta^2 = 0,112$), IL-6 ($F_{(3,262; 3)} = 0,876$, $p = 0,460$, $\eta^2 = 0,055$), TNF- α ($F_{(0,36; 1,729)} = 1,476$, $p = 0,246$, $\eta^2 = 0,090$) e IFN- γ ($F_{(12,909; 3)} = 0,580$, $p = 0,631$, $\eta^2 = 0,037$). As citocinas IL-2 (-3,032 até -1,884, $dp = 0,269$, $p = 0,000$, $\eta^2 = 0,847$), IL-6 (-3,527 até -2,044, $dp = 0,348$, $p = 0,000$, $\eta^2 = 0,810$), TNF- α (-0,091 até -0,015, $dp = 0,018$, $p = 0,010$, $\eta^2 = 0,370$) e IFN- γ (-0,405 até -0,167, $dp = 0,056$, $p = 0,000$, $\eta^2 = 0,637$) diminuíram ao longo do período de 12 semanas. Apesar disso, não diferiram do grupo controle. As medidas do padrão pró inflamatório pré intervenção constam na **tabela 2**. Além disso, todos os resultados das medidas de variância entre os grupos e durante o período de 12 semanas para as variáveis pró inflamatórias constam na **tabela 3 e tabela 7**.

4.4 CITOCINAS ANTI-INFLAMATÓRIAS

Nenhuma das estratégias de intervenção promoveram efeitos significativos sobre os níveis séricos das citocinas anti-inflamatórias investigadas. O Resveratrol associado ao exercício físico domiciliar não favoreceu o aumento significativo das concentrações séricas de IL-4 ($F_{(2,522; 1,888)} = 0,315$, $p = 0,315$, $\eta^2 = 0,074$) e IL-10 ($F_{(0,36; 1,888)} = 1,476$, $p = 0,246$, $\eta^2 = 0,090$). Sendo assim, o Resveratrol não potencializou os efeitos anti-inflamatórios do exercício físico domiciliar. Tampouco, o exercício físico domiciliar e placebo ou o Resveratrol isolado foram eficazes para o aumento sérico dos níveis de citocinas anti-inflamatórias. Isto deve-se ao efeito da estratégia de placebo no grupo controle ter obtido diferenças estatisticamente significativas e um tamanho de efeito alto na citocina IL-4 ($\eta^2 = 0,964$; $p = 0,000$). Além disso, os níveis das citocinas anti-inflamatórias IL-4 ($F_{(679,791,1,000)} = 508,784$, $p = 0,000$, $\eta^2 = 0,971$) e IL-10 ($F_{(0,090, 1,000)} =$

8,828, $p = 0,010$, $\eta^2 = 0,370$) reduziram ao longo do período de 12 semanas em todos os grupos investigados. Os resultados das medidas de análise de variância entre os três grupos de intervenções e o grupo controle para todas as citocinas investigadas estão detalhados na **tabela 3 e 7**.

4.5 PERFIL TH17

A intervenção de exercício físico domiciliar e Resveratrol reduziu a concentração sérica da citocina IL17A ($F_{(563,011; 1)} = 13,744$, $p = 0,024$, $\eta^2 = 0,478$). As demais intervenções também foram eficazes para diminuição da IL-17A: grupo exercício físico domiciliar (-4,565 até -0,316, $p = 0,027$, $\eta^2 = 0,29$) e grupo Resveratrol (-7,313 até -0,974, $p = 0,014$, $\eta^2 = 0,341$) (**Tabela 7**). Não houve diferença estatística entre os grupos ($F_{(12,909; 3)} = 0,580$, $p = 0,6310$, $\eta^2 = 0,037$) (**Tabela 6**). Assim, todas as intervenções investigadas foram eficazes, estatisticamente significativas, para a redução dos níveis séricos da citocina IL17A. Apenas o grupo controle não obteve mudanças significativas, pré- e pós-intervenção (-9,947 até 0,267, $dp = 2,396$, $\eta^2 = 0,214$, $p = 0,062$), sobre os níveis séricos de IL-17A (**Tabela 3**). Em relação a correlação entre a citocina IL17A e a aptidão cardiorrespiratória ($VO_{2máximo}$) das sobreviventes de câncer de mama (**Figura 5**), foi observada uma correlação moderada entre a modulação sistêmica de IL-17A e o aumento do $VO_{2máx}$ ($r_{Spearman} = -0,5822$ e $p = 0,020$) no grupo que realizou exercícios físicos domiciliares e Resveratrol (**Figura 5.A**). No entanto, não foram encontradas correlação, estatisticamente significativa, nos demais grupos (**Figura 5.B - 5.D**).

Em adição ao encontrado, foi realizado uma análise da correspondência entre a mudança na concentração da citocina IL-17A, e valores de IMC e do percentual de gordura das sobreviventes de câncer de mama (**Figura 6**). Não foi encontrada associação significativa entre citocina IL-17A e IMC nos grupos (**Figura 6.A – 6.D**). De maneira semelhante, não foi encontrada correlação, estatisticamente significativa, entre a diminuição sérica do IL-17A e as mudanças no percentual de gordura das sobreviventes de câncer de mama (**Figura 7.A – 7.D**).

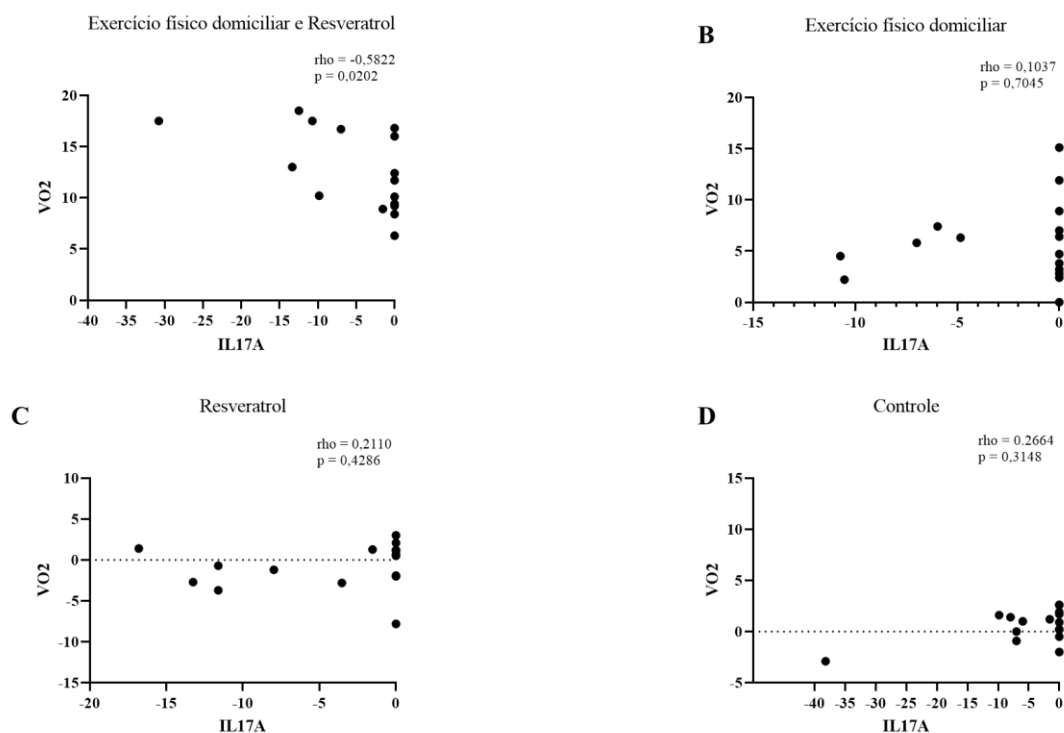
Tabela 2 - Valores de média e desvio padrão das citocinas inflamatórias no momento pré intervenção das intervenções de exercício físico domiciliar e do Resveratrol

	Exercício físico e Resveratrol				Exercício físico e placebo				Resveratrol				Controle				p
	n	média	dp		n	média	dp		n	média	dp		n	média	dp		
Citocinas inflamatórias																	
IL-2 (pg.ml ⁻¹)	16	2,70	± 2,50		16	2,60	± 2,00		16	1,41	± 1,87		16	3,16	± 2,00	0,251	
IL-4 (pg.ml ⁻¹)	16	4,77	± 1,87		16	4,35	± 2,02		16	4,16	± 1,41		16	5,16	± 1,02	0,053	
IL-6 (pg.ml ⁻¹)	16	2,76	± 2,63		16	2,82	± 1,99		16	3,02	± 3,10		16	4,20	± 3,00	0,418	
IL-10 (pg.ml ⁻¹)	16	0,11	± 0,23		16,0	0,02	± 0,06		16	0,00	± 0,00		16	0,08	± 0,22	0,070	
TNF-alfa (pg.ml ⁻¹)	16	0,11	± 0,23		16	0,02	± 0,00		16	0,00	± 0,00		16	0,08	± 0,23	0,070	
IFN-γ (pg.ml ⁻¹)	16	0,33	± 0,46		16	0,32	± 0,47		16	0,17	± 0,39		16	0,33	± 0,35	0,477	
IL17A (pg.ml ⁻¹)	16	5,35	± 8,50		16	2,44	± 3,99		16	4,14	± 5,95		16	4,84	± 9,58	0,620	

IL: Interleucina; TNF: Fator de Necrose tumoral; IFN: Interferon.

Fonte: próprio autor, 2019.

Figura 5 - Dados de correlação entre a citocina IL17A e a aptidão cardiorrespiratória das sobreviventes de câncer de mama



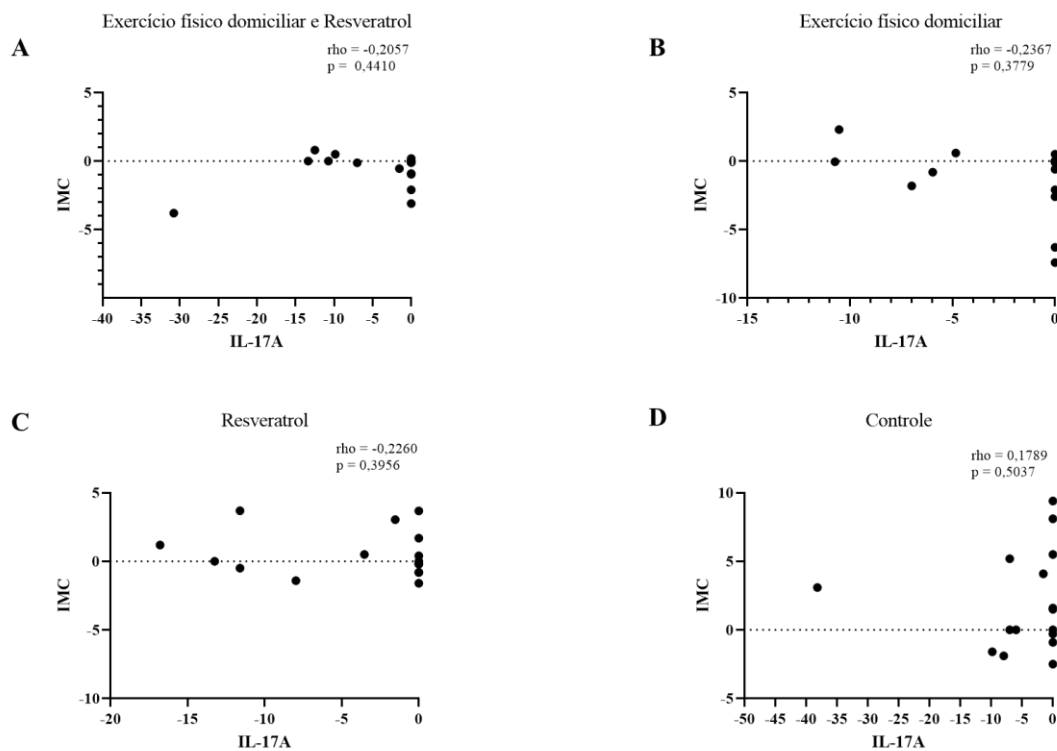
Fonte: próprio autor, 2019. A: comparação entre IL-17A e os valores de $VO_{2\text{máximo}}$ do grupo exercício físico domiciliar e Resveratrol ($r_{\text{spearman}} = -0,5822$, $p = 0,0202$). B: comparação entre IL-17A e os valores de $VO_{2\text{máximo}}$ do grupo exercício físico domiciliar ($r_{\text{spearman}} = 0,1037$, $p = 0,7045$). C: comparação entre IL-17A e os valores de $VO_{2\text{máximo}}$ do grupo Resveratrol ($r_{\text{spearman}} = -0,2110$, $p = 0,4286$). D: comparação entre IL-17A e os valores de $VO_{2\text{máximo}}$ do grupo controle ($r_{\text{spearman}} = 0,2664$, $p = 0,3148$).

Tabela 3 - Mudanças nos níveis séricos das citocinas inflamatórias pré e pós intervenção

Variáveis da inflamação crônica	Pré			Pós		ES	p
	n	média	dp	média	dp		
Citocinas pró inflamatórias							
IL-2 (pg.ml ⁻¹)							
Exercício Físico e Resveratrol	16	2,7	± 2,5	0,00	± 0,00	-2,151	0,001
Exercício Físico e Placebo	16	2,6	± 2,06	0,00	± 0,00	-2,476	0,000
Resveratrol	16	1,41	± 1,87	0,00	± 0,00	-1,508	0,000
Controle	16	3,16	± 2,13	0,00	± 0,00	-2,967	0,000
IL-6 (pg.ml ⁻¹)							
Exercício Físico e Resveratrol	16	2,76	± 2,63	0,69	± 2,77	-0,767	0,010
Exercício Físico e Placebo	16	2,82	± 1,99	0,21	± 0,58	-2,031	0,000
Resveratrol	16	3,02	± 3,10	0,20	± 0,67	-1,496	0,003
Controle	16	4,20	± 3,00	0,59	± 2,20	-1,388	0,001
TNF-a (pg.ml ⁻¹)							
Exercício Físico e Resveratrol	16	0,11	± 0,23	0,00	± 0,00	-0,957	0,07
Exercício Físico e Placebo	16	0,02	± 0,00	0,00	± 0,00	---	0,188
Resveratrol	16	0,00	± 0,00	0,00	± 0,00	---	---
Controle	16	0,08	± 0,23	0,00	± 0,00	-0,696	0,166
IFN (ng/ml ⁻¹)							
Exercício Físico e Resveratrol	16	0,33	± 0,46	0,00	± 0,00	-1,435	0,011
Exercício Físico e Placebo	16	0,32	± 0,47	0,00	± 0,00	-1,362	0,018
Resveratrol	16	0,17	± 0,39	0,00	± 0,00	-0,872	0,105
Controle	16	0,33	± 0,35	0,00	± 0,00	-1,886	0,002
Citocinas anti inflamatórias							
IL-4 (pg.ml ⁻¹)							
Exercício Físico e Resveratrol	16	4,77	± 1,87	0,00	± 0,00	-5,102	0,000
Exercício Físico e Placebo	16	4,35	± 2,02	0,00	± 0,00	-4,307	0,000
Resveratrol	16	4,16	± 1,41	0,00	± 0,00	-5,901	0,000
Controle	16	5,16	± 1,02	0,00	± 0,00	-10,118	0,000
IL-10 (pg.ml ⁻¹)							
Exercício Físico e Resveratrol	16	0,11	± 0,23	0,00	± 0,00	-0,957	0,073
Exercício Físico e Placebo	16	0,02	± 0,06	0,00	± 0,00	-0,667	0,188
Resveratrol	16	0,00	± 0,00	0,00	± 0,00	---	---
Controle	16	0,08	± 0,22	0,00	± 0,00	-0,727	0,166
Perfil TH17							
IL-17A (pg.ml ⁻¹)							
Exercício Físico e Resveratrol	16	5,35	± 8,50	0,00	± 0,00	-1,259	0,024
Exercício Físico e Placebo	16	2,44	± 3,99	0,00	± 0,00	-1,223	0,027
Resveratrol	16	4,14	± 5,95	0,00	± 0,00	-1,392	0,014
Controle	16	4,84	± 9,58	0,00	± 0,00	-1,010	0,062

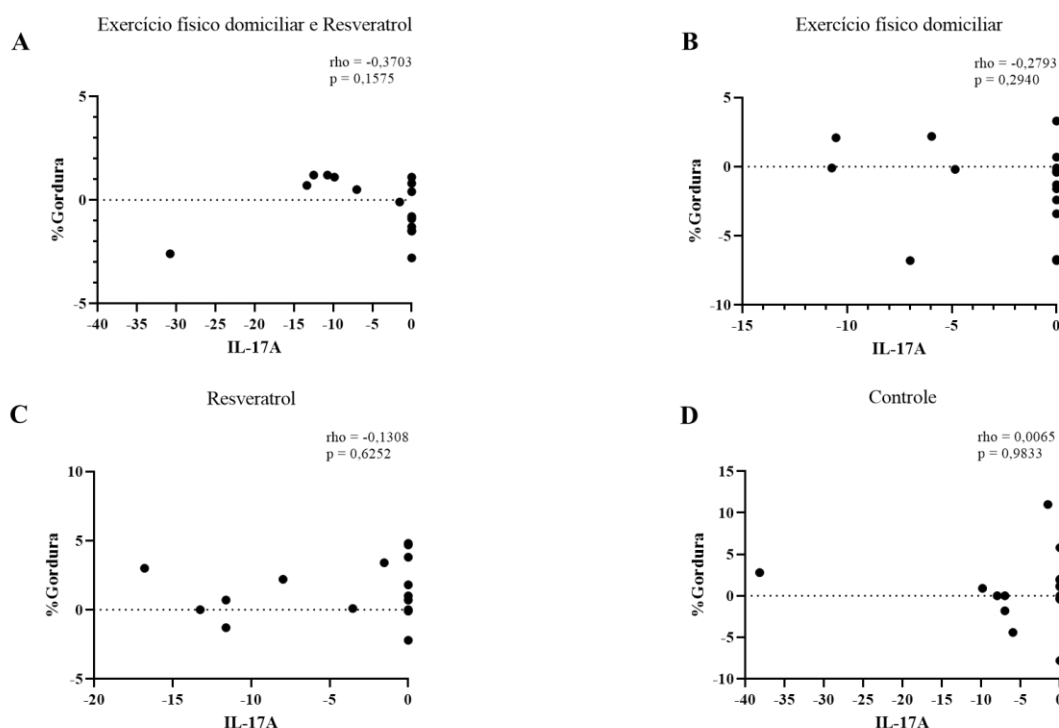
Fonte: próprio autor, 2019.

Figura 6 - Dados de correlação entre a citocina IL17A e o índice de massa corporal (IMC) das sobreviventes de câncer de mama



Fonte: próprio autor, 2019. A: comparação entre IL-17A e os valores de IMC do grupo exercício físico domiciliar e Resveratrol ($r_{\text{spearman}} = -0,2057$, $p = 0,4410$). B: comparação entre IL-17A e os valores de IMC do grupo exercício físico domiciliar ($r_{\text{spearman}} = -0,2367$, $p = 0,3779$). C: comparação entre IL-17A e os valores de IMC do grupo Resveratrol ($r_{\text{spearman}} = -0,2260$, $p = 0,3956$). D: comparação entre IL-17A e os valores de IMC do grupo controle ($r_{\text{spearman}} = 0,1789$, $p = 0,5037$).

Figura 7 - Dados de correlação entre a citocina IL17A e o percentual de gordura (%) das sobreviventes de câncer de mama



Fonte: próprio autor, 2019. A: comparação entre IL-17A e os valores de percentual de gordura do grupo exercício físico domiciliar e Resveratrol ($r_{\text{spearman}} = -0,3703$, $p = 0,1575$). B: comparação entre IL-17A e os valores de percentual de gordura do grupo exercício físico domiciliar ($r_{\text{spearman}} = -0,2793$, $p = 0,2940$). C: comparação entre IL-17A e os valores de percentual de gordura do grupo Resveratrol ($r_{\text{spearman}} = -0,1308$, $p = 0,6252$). D: comparação entre IL-17A e os valores de percentual de gordura do grupo controle ($r_{\text{spearman}} = 0,0065$, $p = 0,9833$).

4.6 APTIDÃO FÍSICA

Uma visão geral das características de aptidão física pré intervenção das sobreviventes de câncer de mama investigadas se encontram na **tabela 4**. Para a antropometria, as estratégias de intervenção do estudo tiveram interação entre as mudanças de IMC ($F_{(13,660, 3)} = 4,939$, $p = 0,004$, $\eta^2 = 0,225$) das sobreviventes de câncer de mama. Apesar disso, o exercício físico domiciliar não foi eficaz para redução dos valores de IMC, quando associado ao Resveratrol (-1,128 até 0,224, $dp = 0,320$, $p = 0,177$, $\eta^2 = 0,105$) (**Tabelas 5 e 8**), tampouco, realizado com placebo (-0,238 até 2,168, $dp = 570$, $p = 0,109$, $\eta^2 = 0,144$) (**Tabela 6**). Apesar destes achados, mesmo as sobreviventes de câncer de mama que tinham $IMC < 25 \text{ kg.m}^{-2}$ apresentaram altos percentuais de gordura. Além disso, o percentual de massa gorda ultrapassava a taxa de massa magra em

22% das pacientes do grupo exercício físico domiciliar, 17% grupo Resveratrol e 22% das pacientes do grupo controle (**Tabela 5**).

Observamos que as intervenções de exercício físico domiciliar com Resveratrol ou com placebo não foram efetivas para redução do percentual de gordura das sobreviventes de câncer de mama investigadas ($F_{(3,392, 1)} = 0,487$, $p = 0,495$, $\eta^2 = 0,028$). Em adição, estas intervenções não diferiram, significativamente ($F_{(60,032, 3)} = 0,964$, $p = 0,417$, $\eta^2 = 0,054$). Por outro lado, o grupo que utilizou apenas a suplementação de Resveratrol obteve um aumento, estatisticamente significativo, do percentual de gordura (0,354 até 2,991, $dp = 0,625$, $p = 0,016$, $\eta^2 = 0,296$) (**Tabela 6**). Não foram observados efeitos da intervenção de exercício físico domiciliar associada ao Resveratrol (-1,891 até 0,503, $dp = 0,567$, $p = 0,238$, $\eta^2 = 0,081$) sobre o percentual de gordura geral. De maneira semelhante, o grupo de sobreviventes de câncer de mama que foi alocado para realizar o exercício físico domiciliar e placebo não alcançou mudanças sobre o percentual de gordura geral (-2,636 até 0,404, $dp = 0,723$, $p = 0,143$, $\eta^2 = 0,122$) sobre o percentual de gordura (**Tabela 5**).

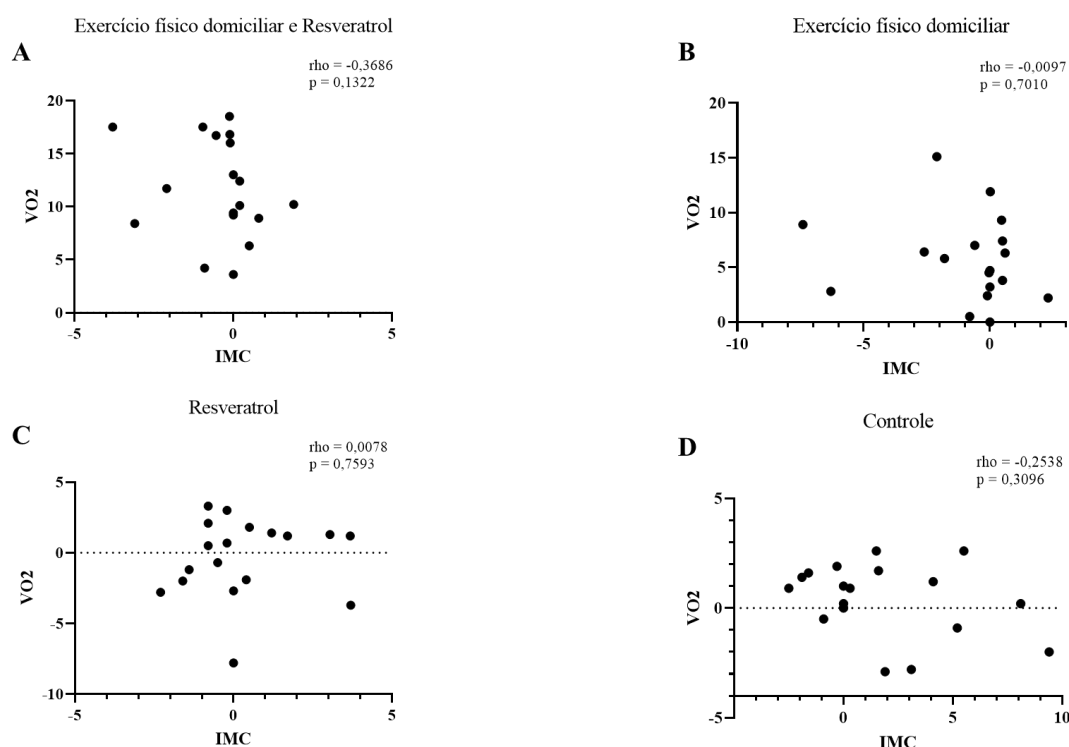
A terapia com exercício físico domiciliar associado ao Resveratrol, ou ainda exercício físico e Resveratrol utilizados de maneira isolados não tiveram efeitos significativos sobre o peso ($F_{(27,623, 1,895)} = 1,612$, $p = 0,216$, $\eta^2 = 0,087$), percentual de gordura abdominal ($F_{(27,356, 2,363)} = 2,418$, $p = 0,093$, $\eta^2 = 0,125$), massa magra ($F_{(11,055, 1,798)} = 0,172$, $p = 0,821$, $\eta^2 = 0,010$), massa gorda ($F_{(1293,734, 1,028)} = 1,082$, $p = 0,315$, $\eta^2 = 0,060$) ou densidade óssea ($F_{(0,006, 1,712)} = 0,769$, $p = 0,454$, $\eta^2 = 0,043$) de sobreviventes de câncer de mama.

Em termos de capacidade cardiorrespiratória, foi realizado uma imputação de dados, a partir da média do grupo ao qual a voluntária participava. Pois, apesar de realizar o protocolo submáximo, não foi possível estimar o $VO_{2máx}$ devido ao uso de betabloqueador. Este fármaco interfere na resposta do organismo ao estresse gerado pelo esforço da ergometria e subestima o resultado do $VO_{2máx}$ da paciente.

O exercício físico domiciliar foi efetivo para o aumento do $VO_{2máx}$ ($F_{(362,111, 2,320)} = 45,347$, $p = 0,000$, $\eta^2 = 0,727$). Entretanto, sem potencialização de benefícios pelo uso associado do Resveratrol (-12,115 até 0,217 $dp = 2,066$, $p = 0,062$) (**Tabela 6**). Além disso, quando utilizado de maneira isolada, o Resveratrol não proporcionou efeitos significativos após 12 semanas (-1,735 até 1,034, $dp = 0,656$, $p = 0,600$, $\eta^2 = 0,017$). Portanto, o grupo de sobreviventes de câncer de mama que realizaram exercício físico domiciliar e Resveratrol (9,365 até 14,013, $dp = 1,102$, $p = 0,000$, $\eta^2 = 0,869$), mas

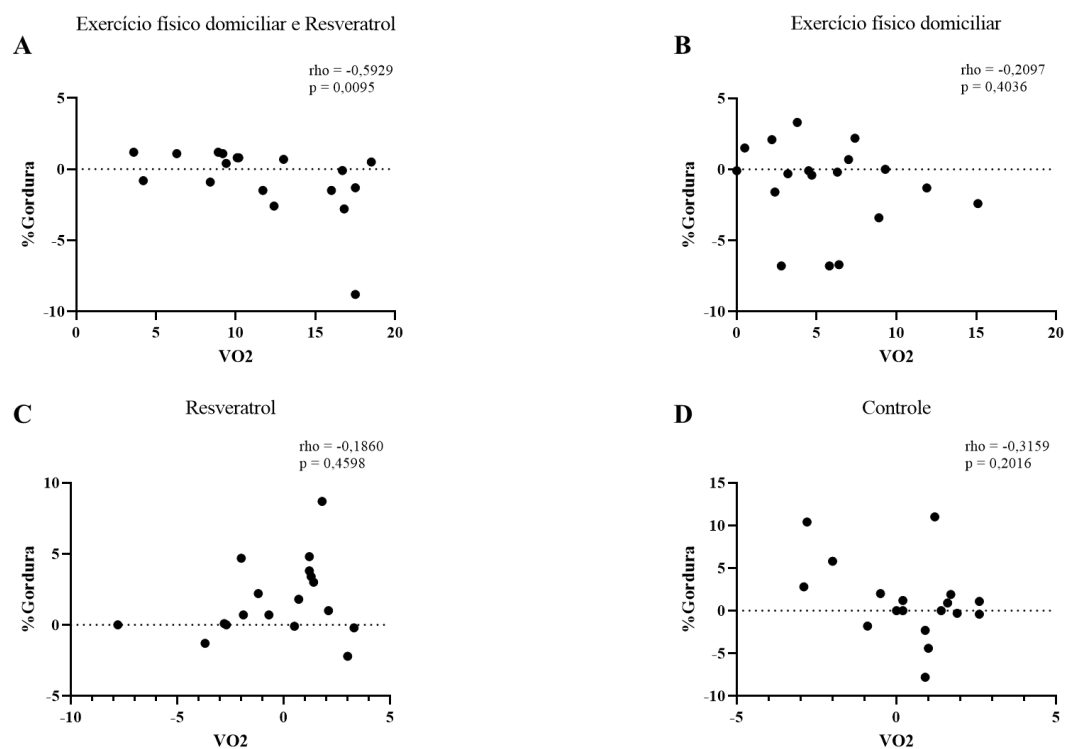
também o grupo exercício físico domiciliar e placebo (3,737 até 7,618, $dp = 0,920$, $p = 0,000$, $\eta^2 = 0,692$) alcançaram melhorias na capacidade cardiorrespiratória, ambos com alta magnitude, ao longo de 12 semanas. A partir disto, entendemos que o exercício físico domiciliar foi o responsável pelo aumento do $VO_{2m\acute{a}x}$ de sobreviventes de câncer de mama. Em adição, foi realizado uma análise da correlação entre as mudanças da aptidão cardiorrespiratória, do IMC (**Figura 8**) e do percentual de gordura (**Figura 9**). Não foi observada associação, estatisticamente significativa entre os ganhos de $VO_{2m\acute{a}x}$ e as mudanças nos valores de IMC em nenhum dos grupos investigados (**Figura 8. A – 8.D**). Apesar desses resultados, foi observado relação moderada entre a diminuição do percentual de gordura e os ganhos do $VO_{2m\acute{a}x}$ ($r_{\text{spearman}} = -0,5929$, $p = 0,0095$) no grupo que realizou exercício físico domiciliar e Resveratrol (**Figura 9.A**). Não foi observada correlação significativa nos demais grupos (**Figura 9.B -9.D**).

Figura 8 - Dados de correlação entre o índice de massa corporal (IMC) e a aptidão cardiorrespiratória



Fonte: próprio autor, 2019. A: comparação entre IMC e os valores de $VO_{2m\acute{a}x}$ do grupo exercício físico domiciliar e Resveratrol ($r_{\text{spearman}} = 0,3686$, $p = 0,1322$). B: comparação entre IMC e os valores de $VO_{2m\acute{a}x}$ do grupo exercício físico domiciliar ($r_{\text{spearman}} = -0,0097$, $p = 0,7010$). C: comparação entre IMC e os valores de $VO_{2m\acute{a}x}$ do grupo Resveratrol ($r_{\text{spearman}} = 0,0078$, $p = 0,7593$). D: comparação entre IMC e os valores de $VO_{2m\acute{a}x}$ do grupo controle ($r_{\text{spearman}} = -0,2538$, $p = 0,3096$).

Figura 9 - Dados de correlação entre o índice de percentual de gordura (%) e a aptidão cardiorrespiratória



Fonte: próprio autor, 2019. A: comparação entre percentual de gordura e os valores de $VO_{2\text{máximo}}$ do grupo exercício físico domiciliar e Resveratrol ($r_{\text{spearman}} = -0,5929$, $p = 0,0095$). B: comparação entre IMC e os valores de $VO_{2\text{máximo}}$ do grupo exercício físico domiciliar ($r_{\text{spearman}} = -0,2097$, $p = 0,4036$). C: comparação entre IMC e os valores de $VO_{2\text{máximo}}$ do grupo Resveratrol ($r_{\text{spearman}} = 0,1860$, $p = 0,4598$). D: comparação entre IMC e os valores de $VO_{2\text{máximo}}$ do grupo controle ($r_{\text{spearman}} = -0,3159$, $p = 0,2016$).

Tabela 4 - Valores de média e desvio padrão dos desfechos de aptidão física no momento pré das intervenções de exercício físico domiciliar e do Resveratrol

	Exercício físico e Resveratrol				Exercício físico e placebo				Resveratrol			Controle			p
	n	média	dp		n	média	dp		n	média	dp	n	média	dp	
Idade (anos)	18	51	± 8		18	55	± 9		18	58	± 11	18	54	± 12	0,232
Tempo desde o diagnóstico (anos)	18	5,1	± 2,2		18	4,6	± 2,1		18	4,4	± 1,6	18	4,5	± 2,1	0,743
Peso (kg)	18	68,8	± 9,6		18	67,8	± 14,6		18	65,8	± 15,3	18	75,4	± 13,1	0,106
IMC (kg.m ⁻²)	18	27,4	± 3,3		18	27,0	± 2,9		18	27,0	± 5,0	18	30,0	± 5,7	0,130
Densidade óssea (g.cm ⁻³)	18	1,1154	± 0,1094		18	1,1204	± 0,1055		18	1,1018	± 0,1368	18	1,093	± 0,1332	0,974
Gordura total (%)	18	44,0	± 3,7		18	43,7	± 5,6		18	42,4	± 5,3	18	45,2	± 7,5	0,578
Massa gorda total (kg)	18	30,0	± 8,3		18	28,9	± 9,4		18	29,1	± 9,5	18	33,9	± 11,9	0,488
Massa magra total (kg)	18	36,8	± 4,9		18	36,4	± 5,9		18	36,1	± 6,5	18	39,5	± 3,2	0,181
Gordura abdominal (%)	18	45,5	± 5,2		18	44,7	± 5,9		18	44,4	± 6,9	18	47,3	± 9,8	0,757
VO ₂ máximo (ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	18	25	± 6,8		18	22	± 7,0		18	21,2	± 7,4	18	16,3	± 2,9	0,010

IMC: Índice de massa corporal; VO₂ máximo: Consumo máximo de oxigênio

Fonte: próprio autor, 2019.

Tabela 5 - Mudanças entre pré e pós intervenção nos desfechos da aptidão física investigados

Variáveis de Aptidão física	Pré			Pós			ES	p
	n	média	dp	média	dp			
Peso (kg)								
Exercício Físico e Resveratrol	18	68,8	± 9,6	68,7	± 9,9	-0,010	0,953	
Exercício Físico e Placebo	18	67,8	± 14,6	67,5	± 14,9	-0,020	0,674	
Resveratrol	18	65,8	± 15,3	66,9	± 14,2	0,075	0,255	
Controle	18	75,4	± 13,1	78,2	± 16,2	0,191	0,135	
IMC (kg.m⁻²)								
Exercício Físico e Resveratrol	18	27,4	± 3,3	27,0	± 2,9	-0,129	0,177	
Exercício Físico e Placebo	18	27,0	± 2,9	26,0	± 4,4	-0,274	0,109	
Resveratrol	18	27,0	± 5,0	27,3	± 4,5	0,063	0,457	
Controle	18	30,0	± 5,7	31,8	± 6,1	0,305	0,033	
Densidade óssea (g.cm⁻²)								
Exercício Físico e Resveratrol	18	1,1154	± 0,1094	1,1167	± 0,1187	0,011	0,884	
Exercício Físico e Placebo	18	1,1204	± 0,1055	1,0900	± 0,1110	-0,281	0,266	
Resveratrol	18	1,1018	± 0,1368	1,1197	± 0,1285	0,135	0,433	
Controle	18	1,0930	± 0,1332	1,1273	± 0,1360	0,255	0,355	
Gordura total (%)								
Exercício Físico e Resveratrol	18	44,0	± 3,7	43,3	± 3,9	-0,184	0,238	
Exercício Físico e Placebo	18	43,7	± 5,6	42,6	± 6,4	-0,183	0,143	
Resveratrol	18	42,4	± 5,3	44,0	± 6,5	0,271	0,016	
Controle	18	45,2	± 7,5	46,6	± 7,0	0,193	0,199	
Massa gorda total (kg)								
Exercício Físico e Resveratrol	18	30,0	± 8,3	28,5	± 10,9	-0,156	0,286	
Exercício Físico e Placebo	18	28,9	± 9,4	28,6	± 10,2	-0,031	0,649	
Resveratrol	18	29,1	± 9,5	43,1	± 9,4	1,481	0,312	
Controle	18	33,9	± 11,9	37,0	± 11,5	0,265	0,006	
Massa magra total (kg)								
Exercício Físico e Resveratrol	18	36,8	± 4,9	37,3	± 5,1	0,100	0,087	
Exercício Físico e Placebo	18	36,4	± 5,9	36,8	± 5,7	0,069	0,574	
Resveratrol	18	36,1	± 6,5	37,1	± 5,8	0,163	0,108	
Controle	18	39,5	± 3,2	40,0	± 5,5	0,115	0,600	
Gordura abdominal (%)								
Exercício Físico e Resveratrol	18	45,5	± 5,2	45,3	± 4,4	-0,042	0,825	
Exercício Físico e Placebo	18	44,7	± 5,9	43,3	± 6,5	-0,226	0,118	
Resveratrol	18	44,4	± 6,9	45,3	± 7,0	0,129	0,146	
Controle	18	47,3	± 9,8	49,5	± 7,8	0,250	0,116	
VO2 máximo (ml.kg⁻¹.min⁻¹)								
Exercício Físico e Resveratrol	18	25	± 6,8	36,7	± 5,3	1,934	0,000	
Exercício Físico e Placebo	18	22,1	± 7,0	27,8	± 7,6	0,781	0,000	
Resveratrol	18	21,2	± 7,3	20,8	± 7,2	-0,055	0,600	
Controle	18	16,3	± 2,9	16,7	± 3,2	0,131	0,329	

IMC: Índice de massa corporal; VO₂ máximo: Consumo máximo de oxigênio

Fonte: próprio autor, 2019.

Tabela 6 - Valores de Post Hoc das variáveis que tiveram efeito de interação

Variáveis e Grupos Investigados	Exercício Físico e Placebo	Resveratrol	Controle	Pré	Pós
IMC (kg.m ⁻²)					
Exercício Físico e Resveratrol	1,000	1,000	0,147		0,177
Exercício Físico e Placebo	---	1,000	0,011		0,109
Resveratrol	---	---	0,079		0,457
Controle	---	---	---		0,033
Percentual de gordura (%)					
Exercício Físico e Resveratrol	1,000	1,000	1,000		0,238
Exercício Físico e Placebo	---	1,000	1,000		0,143
Resveratrol	---	---	1,000		0,016
Controle	---	---	---		0,199
VO _{2máximo} (ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹)					
Exercício Físico e Resveratrol	0,009	0,000	0,000		0,000
Exercício Físico e Placebo	---	0,281	0,000		0,000
Resveratrol	---	---	0,122		0,600
Controle	---	---	---		0,329
IL17A (pg.ml ⁻¹)					
Exercício Físico e Resveratrol	1,000	1,000	1,000		0,024
Exercício Físico e Placebo	---	1,000	1,000		0,027
Resveratrol	---	---	1,000		0,014
Controle	---	---	---		0,062

IMC: Índice de massa corporal; VO_{2máximo}: consumo máximo de oxigênio; IL: Interleucina.

Fonte: próprio autor, 2019.

Tabela 7 - Resultados da medida de variância das citocinas inflamatórias para os grupos investigados

	Exercício Físico e Resveratrol	Exercício Físico e Placebo	Resveratrol	Controle	Efeito								
					Interação			Momento			Grupo		
					F	p	η ²	F	p	η ²			
Citocinas pró inflamatórias													
IL-2 (pg.ml ⁻¹)	-2,713 ± 00,630; p = 0,001	-2,551 ± 0,517; p = 0,000	-1,412 ± 0,467; p = 0,009	-3,156 ± 0,533; p = 0,000	1,889	0,145	0,112	83,300	0,000	0,847	1,889	0,145	0,112
IL-6 (pg.ml ⁻¹)	-2,071 ± 0,705; p = 0,01	-2,611 ± 0,520; p = 0,000	-2,852 ± 0,803; p = 0,003	-3,609 ± 0,683; p = 0,001	0,876	0,460	0,550	64,106	0,000	0,810	0,715	0,548	0,045
TNF-α (pg.ml ⁻¹)	-0,109 ± 0,057; p = 0,070	-0,021 ± 0,015; p = 0,188	---	-0,082 ± 0,056; p = 0,166	1,476	0,246	0,090	8,828	0,010	0,310	1,476	0,246	0,090
IFN (ng.ml ⁻¹)	-0,334 ± 0,116; p = 0,011	-0,31 ± 0,119; p = 0,018	-0,168 ± 0,097; p = 0,105	-0,327 ± 0,089; p = 0,02	0,585	0,628	0,038	26,367	0,000	0,637	0,585	0,628	0,038
Citocinas anti inflamatórias													
IL-4 (pg.ml ⁻¹)	-4,769 ± 0,466; p = 0,000	-4,354 ± 0,507; p = 0,000	-4,157 ± 0,353; p = 0,000	-5,157 ± 0,257; p = 0,000	1,196	0,315	0,074	508,784	0,000	0,917	1,196	0,315	0,074
IL-10 (pg.ml ⁻¹)	-0,109 ± 0,057; p = 0,073	-0,021 ± 0,015; p = 0,188	---	-0,082 ± 0,056; p = 0,166	1,476	0,246	0,09	8,828	0,010	0,370	1,476	0,246	0,090
Perfil TH17													
IL-17A (pg.ml ⁻¹)	-5,354 ± 2,126; p = 0,024	-2,441 ± 0,997; p = 0,027	-4,143 ± 1,487; p = 0,014	-4,840 ± 2,396; p = 0,062	0,580	0,631	0,037	13,744	0,002	0,478	0,580	0,631	0,037

Observações: Os dados foram reportados como diferença $\pm$ desvio padrão. IL: Interleucina; TNF: Fator de Necrose tumoral; IFN: Interferon.

Fonte: próprio autor, 2019.

Tabela 8 - Resultados da medida de variância dos desfechos de aptidão física para os grupos investigados

	Exercício Físico e Resveratrol	Exercício Físico e Placebo	Resveratrol	Controle	Efeito								
					Interação			Momento					
					F	p	η ²	F	p	η ²	F	p	η ²
Variáveis de Aptidão Física													
Peso (kg)	-0,039 ± 0,652; p = 0,95	-0,244 ± 0,571; p = 0,67	1,106 ± 0,937; p = 0,25	2,793 ± 1,779; p = 0,13	1,612	0,216	0,087	2,751	0,116	0,139	2,509	0,073	0,129
IMC (kg.m ⁻²)	-0,452 ± 0,320; p = 0,177	-0,965 ± 0,570; p = 0,109	0,312 ± 0,410; p = 0,457	1,861 ± 0,803; p = 0,033	4,939	0,004	0,225	0,449	0,512	0,026	4,242	0,009	0,200
Gordura total (%)	-0,694 ± 0,567; p = 0,238	-1,111 ± 0,723; p = 0,143	1,672 ± 0,625; p = 0,016	1,361 ± 1,109; p = 0,199	3,992	0,013	0,19	0,487	0,495	0,028	0,964	0,417	0,054
Massa gorda total (kg)	-1,453 ± 1,317; p = 0,286	-0,312 ± 0,672; p = 0,649	1,393 ± 1,338; p = 0,312	3,068 ± 0,972; p = 0,006	0,992	0,336	0,062	1,483	0,242	0,090	0,954	0,374	0,060
Massa magra total (kg)	0,468 ± 0,258; p = 0,087	0,423 ± 0,739; p = 0,574	1,026 ± 0,605; p = 0,108	0,553 ± 1,034; p = 0,600	0,172	0,821	0,01	2,164	0,16	0,113	1,507	0,231	0,081
Gordura abdominal (%)	-0,206 ± 0,918; p = 0,825	-1,378 ± 0,836; p = 0,118	0,884 ± 0,580; p = 0,146	2,250 ± 1,359; p = 0,116	2,418	0,093	0,125	0,798	0,384	0,045	1,706	0,192	0,091
Densidade óssea (g.m ⁻²)	-0,001 ± 0,009; p = 0,884	-0,012 ± 0,011; p = 0,266	0,018 ± 0,022; p = 0,433	0,034 ± 0,036; p = 0,355	0,769	0,517	0,043	1,084	0,312	0,060	0,103	0,958	0,006
VO _{2Máximo} (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	11,689 ± 1,102; p = 0,000	5,678 ± 0,920; p = 0,000	-0,351 ± 0,656; p = 0,600	0,394 ± 0,393; p = 0,329	45,347	0	0,727	129,513	0	0,884	16,226	0,000	0,488

Observações. Os dados foram reportados como diferença ± desvio padrão. IMC: Índice de massa corporal. VO_{2 máximo}: Consumo máximo de oxigênio.

Fonte: próprio autor, 2019.

5 DISCUSSÃO

Com o presente trabalho, foi observado que as sobreviventes de câncer de mama, que receberam o programa de exercícios físicos domiciliares associado a 500 mg de Resveratrol, tiveram melhorias sobre a aptidão cardiorrespiratória. Além disso, este grupo, também, obteve modulação do perfil pró inflamatório sistêmico, através da diminuição, estatisticamente significativa, da citocina IL-17A. Entretanto, o Resveratrol não potencializou os efeitos do exercício físico domiciliar. Também, foram observadas diferenças na potência cardiorrespiratória e modulação da IL17A no grupo com exercício físico domiciliar e placebo. No grupo Resveratrol, não foram observadas mudanças significativas na aptidão cardiovascular, mas foi observada uma diminuição na concentração da citocina IL-17A após 12 semanas de intervenção. Conjuntamente, as sobreviventes de câncer de mama alocadas para fazer uso diário de Resveratrol sem a prática de exercícios físicos domiciliares tiveram um aumento, significativo, do percentual de gordura geral. A adesão às intervenções de exercícios físicos domiciliares e ou Resveratrol se mostraram satisfatórios. Quando comparada a adesão das participantes às intervenções investigadas, observamos elevada participação com níveis de adesão às sessões de treinamento em torno de 93%. Ademais, nenhum evento adverso ou complicações relacionadas às intervenções foram observados.

Nossos resultados parecem indicar que o Resveratrol, utilizado de maneira isolada, gera benefícios imunomoduladores, mas não proporciona melhorias, significativas, de aptidão física para sobreviventes de câncer de mama. Diante destes achados, recomenda-se o uso do Resveratrol associado ao exercício físico

5.1 INFLAMAÇÃO SISTÊMICA

Nossas descobertas no campo do exercício físico domiciliar sobre a inflamação crônica são pioneiras. Os resultados do nosso estudo geraram novas evidências que corroboram com a existência de um “estado pró-inflamatório crônico de baixo grau” ocasionado durante o tratamento adjuvante para o câncer de mama(Meneses-Echavez, Correa-Bautista et al. 2016). Além disso, um número crescente de estudos comprova que a prática de exercício físico supervisionado promove uma modulação da inflamação crônica em sobreviventes de câncer de mama(Meneses-Echavez, Correa-Bautista et al.

2016). Apesar disso, são escassos estudos que buscaram investigar o efeito do protocolo de exercícios físicos domiciliares sobre variáveis inflamatórias (Cheng, Lim et al. 2017).

Nossos resultados são divergentes das evidências de protocolos de exercícios físicos supervisionados em relação a algumas citocinas investigadas, porém mostraram efeitos imunológicos positivos, tal como os estudos que investigaram exercício físico aeróbico (Swisher, Abraham et al. 2015), exercício físico resistido (Hagstrom, Marshall et al. 2016), além da combinação de ambos (Wengstrom, Bolam et al. 2017) nessa população.

5.2 PERFIL PRÓ INFLAMATÓRIO

O presente estudo observou diminuição dos níveis séricos das citocinas IL-2, IL-6, TNF- α ou IFN- γ em todos os grupos das intervenções investigadas e no grupo controle. Nesse sentido, as terapias complementares não foram eficazes, ou diferentes entre si sobre o perfil pró inflamatório das sobreviventes de câncer de mama. Hagstrom et al. (2016), também, não encontraram efeitos significativos nestas citocinas pró inflamatórias investigadas (IL-6 = $p = 0,16$ e TNF- $\alpha = p = 0,12$) quando administraram o treinamento resistido de intensidade moderada em sobreviventes de câncer de mama (Hagstrom, Marshall et al. 2016). Apesar desses resultados séricos, foi observado uma expressão significativamente menor de TNF- α em suas células *natural killer T* (NKT) do grupo intervenção ($9,9 \pm 5,9\%$ vs. $6,9 \pm 5,0\%$, $p = 0,040$, ES = 0,430). Neste contexto, indicou-se que o treinamento de força de alta intensidade poderia diminuir o estado pró-inflamatório, através da diminuição de sinalização indutora de produção de diversas proteínas envolvidas nas respostas inflamatória e imunológica. Em nosso estudo, devido ao caráter domiciliar, utilizamos treinamento aeróbio intervalado e resistido em intensidade moderada baseado na autosseleção da intensidade do esforço. Complementarmente, outros estudos que investigaram o exercício físico aeróbio associado ao resistido supervisionado e de intensidade moderada, com 12 semanas de duração e público semelhante, também não observaram efeitos imunomoduladores sistêmicos estatisticamente significativos (Gomez, Martinez et al. 2011, Rogers, Fogleman et al. 2013, Rogers, Fogleman et al. 2015, Swisher, Abraham et al. 2015). Nesse sentido, parece não existir efeito do tipo de protocolo do exercício físico de

intensidade moderada, seja domiciliar ou supervisionado, sobre as citocinas pró-inflamatórias IL-2, IL-6, TNF- α e IFN- γ .

Por outro lado, Pakiz et al. (2011) observaram uma diminuição dos níveis séricos de IL-6 ($1,7 \pm 0,9$ pg.ml⁻¹ vs. $1,4 \pm 0,9$ pg.ml⁻¹, $p = 0,060$, ES = 0,330), como também, do TNF- α ($5,9 \pm 2,0$ pg.ml⁻¹ vs. $5,4 \pm 1,9$ pg.ml⁻¹, $p = 0,0001$, ES = 0,530) após as 16 semanas de exercício físico domiciliar e dieta (Pakiz, Flatt et al. 2011). Nesse estudo, o alto IMC $\geq 25,0$ kg.m⁻² prévio foi um critério de inclusão. Segundo os autores, a redução dos níveis de IL-6 e TNF- α pode ser explicada pela redução do IMC, da circunferência da cintura e do percentual de gordura das sobreviventes de câncer de mama que realizaram a intervenção (Pakiz, Flatt et al. 2011). De forma complementar, os achados de Pakiz et al. (2011), sugerem que a diminuição da adiposidade pode influenciar os níveis do perfil pró inflamatório de sobreviventes de câncer de mama (Pakiz, Flatt et al. 2011).

O Resveratrol não promoveu a redução de citocinas pró inflamatórias quando comparado ao grupo controle, sequer potencializou o efeito do exercício físico domiciliar sobre as citocinas IL-2, IL-6, TNF- α ou IFN- γ . Até o momento, um estudo clínico e três estudos experimentais em animais avaliaram os efeitos do Resveratrol sobre a inflamação crônica. Culpitt SV e colaboradores (2003) encontraram uma redução dos níveis séricos de IL-1 beta ($6,7 \pm 0,1$ pg.ml⁻¹ vs. $6,2 \pm 0,4$ pg.ml⁻¹, $p < 0,05$, ES = -2,000) de macrófagos alveolares do grupo com DPOC que utilizaram diariamente 12 mg de Resveratrol (Culpitt, Rogers et al. 2003). Sendo assim, foi concluído que o Resveratrol tem efeito inibitório sobre a cascata de citocinas pró inflamatórias (Culpitt, Rogers et al. 2003). Já os ensaios experimentais, tal como o estudo de Choi et al. (2012), observaram que um análogo do Resveratrol diminuiu a secreção da citocina pró inflamatória IL-2, além de diminuir a população de células T reguladoras (Treg) (Choi, Yang et al. 2012). Entretanto, Kiskova et al. (2015) observaram que Resveratrol promoveu aumento dos níveis das citocinas pró-inflamatórias IL-1 ($34,5 \pm 1,0$ pg.ml⁻¹ vs. $20,2 \pm 8,01$ pg.ml⁻¹, $p < 0,001$, ES = -3,174) e IL-2 ($42,6 \pm 3,1$ pg.ml⁻¹ vs. $34,2 \pm 2,9$ pg.ml⁻¹, $p < 0,05$, ES = -2,800) no plasma, mas os resultados contribuíram para redução do tumor mamário (Kiskova, Demeckova et al. 2017). Diferente dos resultados do presente estudo, investigações experimentais começam a apontar redução dos efeitos pró-inflamatórios e anticancerígenos do Resveratrol no cenário do câncer de mama.

5.3 PERFIL ANTI-INFLAMATÓRIO

Em uma segunda análise, o presente estudo explorou as mudanças nos níveis de citocinas anti-inflamatórias. Foi observado que as intervenções de exercício físico domiciliar e ou Resveratrol não promoveram o aumento do padrão anti-inflamatório através dos níveis plasmáticos das citocinas IL-4 e IL-10. Nossos resultados corroboram com os resultados dos estudos de Hagstrom et al. (Hagstrom, Marshall et al. 2016) (2016) que investigaram o treinamento resistido em IL-10 ($86,69 \text{ pg.ml}^{-1}$ (20,30–169,26) vs. $98,04 \text{ pg.ml}^{-1}$ (-24,65–37,66), $p > 0,05$) além dos estudos de Rogers et al. (Rogers, Vicari et al. 2014) (2014) IL-10 ($5,5 \pm 4,2 \text{ pg.ml}^{-1}$ vs. $4,7 \pm 3,9 \text{ pg.ml}^{-1}$, $p > 0,05$, ES = 0,36) e Gómez et al. (Gomez, Martinez et al. 2011) (2011) (IL-4 ($5,5 \pm 3,5 \text{ pg.ml}^{-1}$ vs. $5,4 \pm 2,0 \text{ pg.ml}^{-1}$, $p = 0,741$, ES = 0,040) e IL-10 ($32,7 \pm 35,5 \text{ pg.ml}^{-1}$ vs. $22,2 \pm 9,8 \text{ pg.ml}^{-1}$, $p = 0,728$, ES = 0,400) que investigaram o exercício físico aeróbico e resistido combinados, todos usando uma estratégia de exercícios físicos supervisionados.

Além disso, observamos que o Resveratrol não potencializou os efeitos anti-inflamatórios do exercício físico, tampouco promoveu o aumento dos níveis séricos das citocinas anti-inflamatórias quando utilizado de maneira isolada. Apesar disso, Choi et al. (2012), observaram que um análogo do Resveratrol (HS-1793) aumentou a secreção de IL-4 de linfócitos em estudo com modelo animal (Choi, Yang et al. 2012).

5.4 PERFIL TH17

Em nosso estudo, observamos efeito do exercício físico domiciliar ou ainda do Resveratrol, sobre as concentrações séricas da citocina IL-17A. A interleucina 17 é uma importante citocina participante em vias de promoção e desenvolvimento de doenças ligadas à inflamação crônica de baixo grau (Golzari, Shabkhiz et al. 2010). No cenário do câncer de mama, a IL-17A estimula células Th17, que exercem funções promovendo o desenvolvimento tumoral, através de interações com células do seu microambiente, tais como células imunossupressoras (Patin, Soulard et al. 2018). Nesse sentido, Patin et al. (Patin, Soulard et al. 2018) identificaram que a diminuição da concentração de IL-17A dentro do microambiente tumoral foi considerada um mecanismo para imunovigilância, além de ser prognóstico para a diminuição do desenvolvimento tumoral do câncer de mama. Apartir da nossa investigação, foi observado que o exercício físico domiciliar, associado ou não ao uso do Resveratrol foram eficazes para diminuir as concentrações

séricas de IL-17A. Este achado foi associado a melhorias na capacidade cardiorrespiratória de sobreviventes de câncer de mama que realizaram exercícios físicos domiciliares e utilizaram 500 mg de Resveratrol. De maneira similar, Goltari et al. (2010) indicaram um grande efeito do exercício físico na modulação dos níveis séricos do IL-17A ($519,50 \pm 108,94 \text{ pg.ml}^{-1}$ vs. $232 \pm 84,85 \text{ pg.ml}^{-1}$, $p = 0,05$, ES = 2,94) (Goltari, Shabkhiz et al. 2010). Além disso, os pesquisadores observaram que a duração do programa de exercícios afetou a resposta de Th17, incluindo uma maior redução de IL17A. Entretanto, o programa de exercício físico aeróbio e resistido supervisionado durante oito semanas, no estudo de Gomez et al. (2011), foi insuficiente para promover mudanças significativas na IL17A ($131,2 \pm 95,8 \text{ pg.ml}^{-1}$ vs. $132,4 \pm 59,7 \text{ pg.ml}^{-1}$, $p = 0,408$, ES = 0,020) (Gomez, Martinez et al. 2011).

De modo geral, parece que o treinamento combinado, aeróbio e resistido, supervisionado ou domiciliar, principalmente associado a doses diárias de 500 mg de Resveratrol, promove uma diminuição dos níveis séricos da citocina IL17A. Apesar disso, as diferenças nos resultados dos estudos para as demais citocinas pró inflamatórias (tais como IL-2, IL-6, TNF- α e IFN- γ) podem ser explicadas por diferenças de perfil de tratamento adjuvante da população investigada, além do método adotado pelos estudos. Uma tabela de sumarização dos estudos disponíveis na literatura, que avaliaram citocinas inflamatórias, encontra-se no **apêndice C**.

O meio pelo qual o exercício físico e ou Resveratrol induzem a redução do perfil inflamatório sistêmico em sobreviventes de câncer de mama ainda não é totalmente elucidado. Sabe-se que uma das possibilidades é acúmulo dos efeitos anti-inflamatórios da produção de miocinas em resposta ao estímulo agudo do exercício físico (Pedersen 2011). Nesse sentido, o efeito anti-inflamatório crônico do exercício físico intervém para diminuição de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-6, IL-8, TNF- α e IFN- γ e para aumento na concentração de citocinas anti-inflamatórias, tais como IL-4 e IL-10 (Dethlefsen, Pedersen et al. 2017). Futuros estudos devem investigar os mecanismos e vias pelas quais o exercício físico e ou Resveratrol promovem os efeitos descritos nesse estudo e na literatura científica.

Apesar desses resultados serem promissores, são escassos estudos clínicos que investigaram o efeito do Resveratrol, isolado ou associado ao exercício físico, em sobreviventes de câncer de mama. Nesse sentido, nossos achados são pioneiros e ampliam a utilização do Resveratrol como estratégia terapêutica complementar, tal como o exercício físico domiciliar. Os achados do nosso estudo apoiam o uso de exercícios físicos

domiciliares, coletivamente aos achados da literatura científica, por pelo menos 12 semanas para modulação da citocina IL-17A, para as sobreviventes de câncer de mama (McAnulty, Miller et al. 2013). Além disso, nosso estudo apoia o uso da suplementação do Resveratrol associado a intervenções de exercício físicos domiciliares

5.5 APTIDÃO FÍSICA

O exercício físico domiciliar associado ao Resveratrol não reduziu os valores de IMC e da massa gorda total das sobreviventes de câncer de mama investigadas. Porém, o exercício domiciliar isolado foi eficaz para mudanças significativas nos valores de IMC das sobreviventes de câncer de mama, quando comparado ao grupo controle. Em paralelo, não foi observado um ganho de massa magra nos grupos de intervenções ou grupo controle. No cenário do exercício físico domiciliar, assim como o presente estudo, Lahart et al. (2016) observaram uma diminuição significativa na massa total ($70,8 \pm 11,8$ kg vs. $69,4 \pm 12,4$ kg, $p = 0,04$, ES = -0,140) e IMC ($27,2 \pm 4,7$ kg.m⁻² vs. $26,6 \pm 4,9$ kg.m⁻², $p = 0,03$, ES = -0,140) em uma população e métodos semelhantes. Apesar desses achados, os pesquisadores não observaram efeitos significativos dessa estratégia de intervenção sobre o percentual de gordura ($35,9 \pm 6,5$ % vs. $36,2 \pm 6,6$ %, $p = 0,94$, ES = -0,140). Em nosso estudo, as mudanças observadas no grupo que realizaram exercício físico domiciliar e Resveratrol não diferiu das mudanças observadas pela intervenção de exercício físico domiciliar e placebo. Cornette et al. (2016), também, não observaram diminuição do IMC ($23,8 \pm 3,8$ kg.m⁻² vs. $24,1 \pm 3,3$ kg.m⁻², $p = 0,368$, ES = 0,085) no período de 12 semanas de exercício físico domiciliar. Apesar disso, foi observado que, após o período de 52 semanas, a mesma intervenção de exercício físico promoveu uma estabilização do aumento nos valores de IMC ($24,4 \pm 3,4$ kg.m⁻² vs. $26,2 \pm 2,9$ kg.m⁻², $p = 0,003$, ES = 0,571) quando comparado ao grupo controle (Cornette, Vincent et al. 2016).

Além de efeitos positivos sobre IMC, Cadmus-Bertram et al. (2013) encontraram que as sobreviventes de câncer de mama que tiveram boa aderência ao programa de yoga domiciliar obtiveram uma redução significativa da circunferência da cintura ($p = 0,01$) (Cadmus-Bertram, Littman et al. 2013). Em outro estudo, Lahart et al. (2017) limitou-se a avaliação do peso e do IMC para análise ponderal, e observaram efeitos estatisticamente significativo do exercício físico domiciliar sobre essas variáveis (Lahart, Carmichael et al. 2018). Sendo assim, a partir dos achados do nosso estudo e observados por algumas

evidências da literatura, podemos indicar que o exercício físico domiciliar a partir de três meses foi eficaz para melhora do perfil do IMC, massa gorda total e percentual de gordura total de sobreviventes de câncer de mama.

O Resveratrol, isolado, promoveu um aumento do percentual de gordura das voluntárias alocadas para este grupo. São escassos estudos, na literatura científica, que avaliem o efeito do Resveratrol sobre a composição corporal de sobreviventes de câncer de mama. Ademais, apenas o grupo controle obteve um aumento, estatisticamente significativo do IMC e da massa gorda total. As intervenções que envolvam exercícios físicos são efetivas para a redução dos valores de percentual de gordura corporal de sobreviventes de câncer de mama. Portanto, entendemos que o exercício físico domiciliar promoveu uma estabilização do grau de adiposidade e mudança na composição corporal de sobreviventes de câncer de mama. Nossas descobertas sobre o efeito do Resveratrol são pioneiras, pois são escassos estudos que avaliem o efeito desta substância associado ao exercício físico sobre a aptidão física.

Em nosso estudo, observamos que 12 semanas de exercício físico domiciliar associado ou não a 500 mg de Resveratrol não proporcionaram mudanças nos valores de densidade mineral óssea da população investigada. No cenário da densidade óssea, a maioria dos estudos não observaram efeito do exercício físico quando investigada em sobreviventes de câncer de mama. Kim e colaboradores (2017), também, não encontraram aumento da densidade óssea em sobreviventes de câncer de mama que realizaram exercício físico domiciliar por 26 semanas associado à suplementação de cálcio e vitamina D (Kim, Cho et al. 2016). Swenson e colaboradores (2009) obtiveram que esta estratégia de exercício físico foi menos eficaz na prevenção da perda óssea quando comparado com a estratégia convencional de tratamento pelo uso do ácido zoledrônico. Neste estudo, a não investigação das duas estratégias de intervenção associadas limitou suas conclusões (Swenson, Nissen et al. 2009). Paralelamente, Irwin e colaboradores (2009) constataram que o exercício físico domiciliar realizado por 52 semanas promoveu a manutenção da massa óssea ($1,1670 \pm 0,1260 \text{ g.cm}^{-2}$, $p = 0,043$, $ES = 0,570$) (Irwin, Alvarez-Reeves et al. 2009). Portanto, nossos resultados associados aos achados da literatura sugerem que o exercício físico domiciliar ou ainda o uso de 500 mg diários de Resveratrol não são efetivos para o aumento da densidade óssea de sobreviventes de câncer de mama. A moderada intensidade, utilizada em nosso estudo e nos da maioria da literatura, além do impacto dos estímulos de treinamento podem estar associados aos

resultados observados. Estima-se que estes fatos não podem ser contornados dado o aspecto físico e clínico das sobreviventes de câncer de mama. Apesar disso, são necessários novos estudos clínicos randomizados que busquem investigar os efeitos dessas estratégias complementares sobre a manutenção da saúde óssea, aspecto relevante para a sobrevida ao câncer de mama.

Melhorias na aptidão cardiorrespiratória, através do aumento do $VO_{2Máx}$, foram observadas nos grupos de exercícios físicos domiciliares. O uso do Resveratrol potencializou os efeitos do protocolo de exercício físico investigado, em comparação ao grupo controle. Entretanto, em relação com o grupo de exercícios físicos e placebo, não foram observadas mudanças estatisticamente significativas para $VO_{2Máx}$ das sobreviventes de câncer de mama. Em nosso estudo, observamos, ainda, que os ganhos de $VO_{2Máx}$ foi associado a diminuição do percentual de gordura, nas sobreviventes de câncer de mama que realizaram exercício físico domiciliar e Resveratrol. As melhorias na aptidão cardiorrespiratória a partir de exercícios físicos domiciliares são consistentes com as relatadas em Cornette et al. (2016)(Cornette, Vincent et al. 2016), Vincent et al.(Vincent, Labourey et al. 2013) (2013) e Rogers et al.(Rogers, Fogleman et al. 2013) (2013). No primeiro estudo, os pesquisadores encontraram aumento do VO_{2pico} ($22,5 \pm 4,4 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ vs. $24,4 \pm 4,9 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, $p = 0,009$, $ES = 0,410$). Estes efeitos permaneceram por 52 semanas ($22,5 \pm 4,4 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ vs. $24,9 \pm 5,4 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, $p = 0,001$, $ES = 0,590$). Já Vincent e colaboradores (2013) observaram que apenas as sobreviventes de câncer de mama que tiveram uma aderência superior a 80% da intervenção domiciliar obtiveram um aumento do VO_{2pico} ($20,2 \pm 5,2 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ vs. $23,9 \pm 6,2 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, $p = 0,006$, $ES = 0,649$) (Xie, Collins et al. 2015). Uma tabela de sumarização dos artigos disponíveis na literatura e citados neste estudo, que avaliaram os desfechos de aptidão física, encontra-se no **apêndice D**.

Os achados da literatura científica somado aos do nosso estudo sugerem que sobrevivente de câncer de mama durante tratamento adjuvante adquirem benefícios na aptidão cardiorrespiratória a partir de estratégias de intervenções de exercício físico domiciliar. Além disso, nossos resultados sugerem que o Resveratrol, utilizado de maneira isolada, parece útil para melhorias no perfil inflamatório, porém não resulta em mudanças significativas sobre o $VO_{2Máx}$ de sobreviventes de câncer de mama.

Os pontos fortes deste estudo incluíram a avaliação abrangente de duas estratégias terapêuticas complementares, tratadas, na literatura científica, de maneiras isoladas.

Assim, este fato torna os resultados relevantes para a população sobreviventes de câncer de mama. Além disso, as intervenções investigadas pelo nosso estudo promoveram grande adesão à essas terapias complementares, além de alta taxa de envolvimento das sobreviventes de câncer de mama. Estes resultados são promissores devido à adesão escassa observada em muitos estudos envolvendo estratégias supervisionadas de exercício físico para esta população. Ademais, em nosso estudo investigou desfechos variados, contemplando aspectos clínicos, físicos e psicossocial. Fornecendo, assim, informações valiosas sobre a capacidade de exercício físico domiciliar e Resveratrol a longo prazo.

Apesar disso, uma limitação do nosso estudo foi a falta de medição do perfil inflamatório no tecido muscular e no tecido adiposo. Sabe-se que esses tecidos repercutem nos resultados, e que podem ser mais específicos e significativos antes de visualizar resultados séricos. Além disso, considerando que efeitos inflamatórios estão associados ao grau de adiposidade, entende-se que deve ser necessário a considerar o percentual de gordura como critério de inclusão de novos estudos, a fim de verificar os efeitos do exercício físico domiciliar e ou Resveratrol, sem diferenças no grau de adiposidade das sobreviventes de câncer de mama.

A falta de monitoração nutricional é outra limitação do nosso estudo. Este fato restringe o entendimento acerca das mudanças na composição corporal (Gnagnarella, Draga et al. 2016). Estima-se que sejam necessários estudos clínicos randomizados que avaliem o impacto do comportamento nutricional, além da associação entre o grau de adiposidade nos os efeitos do exercício físico e ou Resveratrol sobre citocinas inflamatórias em sobreviventes de câncer de mama.

Outra limitação do estudo foi a avaliação crônica e sérica de citocinas, tais como o TNF- α , que tem uma semivida extremamente curta no sangue. Este fato compõe uma dificuldade, já relatada na literatura, mas não comprovada. Apesar de não comprovada, a avaliação crônica do TNF- α , dificulta a conclusões acerca a ação do exercício físico e ou Resveratrol pois não foi detectada desde a análise pré intervenção em alguns grupos do nosso estudo. Nesse sentido, sugerimos que a citocina TNF- α , apesar de sua grande utilização, talvez não seja um indicador apropriado dos níveis de inflamação sistêmica, como o IL-17A seja.

Pesquisas futuras, principalmente estudos clínicos randomizados, devem esclarecer o potencial efeito de diferentes intensidades de exercício físico sobre o perfil inflamatório sistêmicos de sobreviventes de câncer de mama, afim de promover maiores efeitos anti-

inflamatórios e de aptidão física. Ademais, diferentes respostas de adesão ao exercício físico domiciliar em maiores intensidades devem ser consideradas e elucidadas.

6 CONCLUSÃO

O exercício físico domiciliar, associado ao Resveratrol, foram eficazes no aumento da aptidão cardiorrespiratória e redução dos níveis sistêmicos da citocina IL17A em sobreviventes de câncer de mama. Adicionalmente, o exercício físico domiciliar, isolado, demonstrou ser uma estratégia eficaz para redução da citocina pró inflamatória IL17A, além de melhorias da capacidade cardiorrespiratória e no perfil da composição corporal das sobreviventes de câncer de mama investigadas. Por outro lado, o Resveratrol utilizado de maneira isolada não oferece benefícios sobre aptidão física, apenas sobre a redução da citocina IL-17A. Assim, recomenda-se o uso do Resveratrol associado ao exercício físico domiciliar. Além disso, o IMC categorizado como sobrepeso e os percentuais de gordura foram muito elevados, indicam baixa sensibilidade desta variável para identificar obesidade nestas pacientes.

Sendo assim, a prática regular do exercício físico domiciliar, associado ou não ao Resveratrol, deve ser considerada pela oncologia como terapia complementar, a longo prazo, que superam as barreiras de adesão e promove benefícios sobre a inflamação crônica e aptidão física das sobreviventes de câncer de mama.

REFERÊNCIAS

- (2009). "Physical Activity Guidelines Advisory Committee report, 2008. To the Secretary of Health and Human Services. Part A: executive summary." Nutr Rev **67**(2): 114-120.
- AC, O. N. S. H. C. A. L. J. S. T. D. (2013). "Avaliação da aptidão cardiorrespiratória através de protocolo submáximo em idosos com Transtorno de Humor e Doença de Parkinson." Archives of Clinical Psychiatry **40**: 88-92.
- Adraskela, K., E. Veisaki, M. Koutsilieris and A. Philippou (2017). "Physical Exercise Positively Influences Breast Cancer Evolution." Clin Breast Cancer **17**(6): 408-417.
- Alinejad, V., S. Dolati, M. Motalebnezhad and M. Yousefi (2017). "The role of IL17B-IL17RB signaling pathway in breast cancer." Biomed Pharmacother **88**: 795-803.
- Alobaedi, O. H., W. H. Talib and I. A. Basheti (2017). "Antitumor effect of thymoquinone combined with resveratrol on mice transplanted with breast cancer." Asian Pac J Trop Med **10**(4): 400-408.
- Alway, S. E., J. L. McCrory, K. Kearcher, A. Vickers, B. Frear, D. L. Gilleland, D. E. Bonner, J. M. Thomas, D. A. Donley, M. W. Lively and J. S. Mohamed (2017). "Resveratrol Enhances Exercise-Induced Cellular and Functional Adaptations of Skeletal Muscle in Older Men and Women." J Gerontol A Biol Sci Med Sci **72**(12): 1595-1606.
- Aziz, N. M. (2007). "Cancer survivorship research: state of knowledge, challenges and opportunities." Acta Oncol **46**(4): 417-432.
- Babar, T., C. Blomberg, E. Hoffner and X. Yan (2014). "Anti-HER2 cancer therapy and cardiotoxicity." Curr Pharm Des **20**(30): 4911-4919.
- Balkwill, F. and A. Mantovani (2010). "Cancer and inflammation: implications for pharmacology and therapeutics." Clin Pharmacol Ther **87**(4): 401-406.
- Banerjee, S., C. Bueso-Ramos and B. B. Aggarwal (2002). "Suppression of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinogenesis in rats by resveratrol: role of nuclear factor-kappaB, cyclooxygenase 2, and matrix metalloprotease 9." Cancer Res **62**(17): 4945-4954.
- Baumann, F. T., A. Reike, V. Reimer, M. Schumann, M. Hallek, D. R. Taaffe, R. U. Newton and D. A. Galvao (2018). "Effects of physical exercise on breast cancer-related secondary lymphedema: a systematic review." Breast Cancer Res Treat **170**(1): 1-13.
- Benevides, L., C. R. Cardoso, D. G. Tiezzi, H. R. Marana, J. M. Andrade and J. S. Silva (2013). "Enrichment of regulatory T cells in invasive breast tumor correlates with the upregulation of IL-17A expression and invasiveness of the tumor." Eur J Immunol **43**(6): 1518-1528.

Boocock, D. J., G. E. Faust, K. R. Patel, A. M. Schinas, V. A. Brown, M. P. Ducharme, T. D. Booth, J. A. Crowell, M. Perloff, A. J. Gescher, W. P. Steward and D. E. Brenner (2007). "Phase I dose escalation pharmacokinetic study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemopreventive agent." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **16**(6): 1246-1252.

Borg-Graham, L. J. (1998). "Borg's Perceived Exertion And Pain Scales." Human kinetics.

Bowles, E. J., R. Wellman, H. S. Feigelson, A. A. Onitilo, A. N. Freedman, T. Delate, L. A. Allen, L. Nekhlyudov, K. A. Goddard, R. L. Davis, L. A. Habel, M. U. Yood, C. McCarty, D. J. Magid, E. H. Wagner and T. Pharmacovigilance Study (2012). "Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study." J Natl Cancer Inst **104**(17): 1293-1305.

Brdareski, Z., A. Djurovic, S. Susnjari, M. Zivotic-Vanovic, A. Ristic, L. Konstantinovic, L. Vuckovic-Dekic and M. Tankosic (2014). "Physical activity and maximal aerobic capacity in breast cancer survivors--why this is important." Vojnosanit Pregl **71**(1): 66-72.

Bruunsgaard, H., M. Pedersen and B. K. Pedersen (2001). "Aging and proinflammatory cytokines." Curr Opin Hematol **8**(3): 131-136.

Cadmus-Bertram, L., A. J. Littman, C. M. Ulrich, R. Stovall, R. M. Ceballos, B. A. McGregor, C. Y. Wang, J. Ramaprasad and A. McTiernan (2013). "Predictors of adherence to a 26-week viniyoga intervention among post-treatment breast cancer survivors." J Altern Complement Med **19**(9): 751-758.

Cecilio, A. P., E. T. Takakura, J. J. Jumes, J. W. Dos Santos, A. C. Herrera, V. J. Victorino and C. Panis (2015). "Breast cancer in Brazil: epidemiology and treatment challenges." Breast Cancer (Dove Med Press) **7**: 43-49.

Cheng, K. K. F., Y. T. E. Lim, Z. M. Koh and W. W. S. Tam (2017). "Home-based multidimensional survivorship programmes for breast cancer survivors." Cochrane Database Syst Rev **8**: CD011152.

Cheng, Y. J., X. Y. Nie, C. C. Ji, X. X. Lin, L. J. Liu, X. M. Chen, H. Yao and S. H. Wu (2017). "Long-Term Cardiovascular Risk After Radiotherapy in Women With Breast Cancer." J Am Heart Assoc **6**(5).

Choi, Y. J., K. M. Yang, S. D. Kim, Y. H. Yoo, S. W. Lee, S. Y. Seo, H. Suh, S. T. Yee, M. H. Jeong and W. S. Jo (2012). "Resveratrol analogue HS-1793 induces the modulation of tumor-derived T cells." Exp Ther Med **3**(4): 592-598.

Cornette, T., F. Vincent, S. Mandigout, M. T. Antonini, S. Leobon, A. Labrunie, L. Venat, S. Lavau-Denes and N. Tubiana-Mathieu (2016). "Effects of home-based exercise training on VO2 in breast cancer patients under adjuvant or neoadjuvant chemotherapy (SAPA): a randomized controlled trial." Eur J Phys Rehabil Med **52**(2): 223-232.

- Courneya, K. S., R. J. Segal, K. Gelmon, J. R. Mackey, C. M. Friedenreich, Y. Yasui, R. D. Reid, C. Proulx, L. Trinh, L. B. Dolan, E. Wooding, J. R. Vallerand and D. C. McKenzie (2014). "Predictors of adherence to different types and doses of supervised exercise during breast cancer chemotherapy." Int J Behav Nutr Phys Act **11**: 85.
- Coussens, L. M. and Z. Werb (2002). "Inflammation and cancer." Nature **420**(6917): 860-867.
- Culpitt, S. V., D. F. Rogers, P. S. Fenwick, P. Shah, C. De Matos, R. E. Russell, P. J. Barnes and L. E. Donnelly (2003). "Inhibition by red wine extract, resveratrol, of cytokine release by alveolar macrophages in COPD." Thorax **58**(11): 942-946.
- Dahabreh, I. J., H. Linardou, F. Siannis, G. Fountzilas and S. Murray (2008). "Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." Oncologist **13**(6): 620-630.
- de Jesus Leite, M. A. F., G. M. Puga, F. J. Arantes, C. J. F. Oliveira, L. M. Cunha, M. J. S. Bortolini and N. Penha-Silva (2018). "Effects of combined and resistance training on the inflammatory profile in breast cancer survivors: A systematic review." Complement Ther Med **36**: 73-81.
- Dethlefsen, C., K. S. Pedersen and P. Hojman (2017). "Every exercise bout matters: linking systemic exercise responses to breast cancer control." Breast Cancer Res Treat **162**(3): 399-408.
- Dolan, L. B., K. Campbell, K. Gelmon, S. Neil-Sztramko, D. Holmes and D. C. McKenzie (2016). "Interval versus continuous aerobic exercise training in breast cancer survivors--a pilot RCT." Support Care Cancer **24**(1): 119-127.
- Donmez, A. A. and S. Kapucu (2017). "The effectiveness of a clinical and home-based physical activity program and simple lymphatic drainage in the prevention of breast cancer-related lymphedema: A prospective randomized controlled study." Eur J Oncol Nurs **31**: 12-21.
- Dorneles, G. P., D. O. Haddad, V. O. Fagundes, B. K. Vargas, A. Kloecker, P. R. Romao and A. Peres (2016). "High intensity interval exercise decreases IL-8 and enhances the immunomodulatory cytokine interleukin-10 in lean and overweight-obese individuals." Cytokine **77**: 1-9.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G. (2015). "Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials." Lancet **386**(10001): 1341-1352.
- Ernberg, M., N. Christidis, B. Ghafouri, I. Bileviciute-Ljungar, M. Lofgren, J. Bjersing, A. Palstam, A. Larsson, K. Mannerkorpi, B. Gerdle and E. Kosek (2018). "Plasma Cytokine Levels in Fibromyalgia and Their Response to 15 Weeks of Progressive Resistance Exercise or Relaxation Therapy." Mediators Inflamm **2018**: 3985154.
- Fairey, A. S., K. S. Courneya, C. J. Field, G. J. Bell, L. W. Jones and J. R. Mackey (2003). "Effects of exercise training on fasting insulin, insulin resistance, insulin-like

growth factors, and insulin-like growth factor binding proteins in postmenopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trial." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **12**(8): 721-727.

Fan, C., B. K. Foster, W. H. Wallace and C. J. Xian (2011). "Pathobiology and prevention of cancer chemotherapy-induced bone growth arrest, bone loss, and osteonecrosis." Curr Mol Med **11**(2): 140-151.

Figueira, A. C. C., A. Cortinhas, J. P. Soares, J. C. Leitaó, R. P. Ferreira and J. A. Duarte (2018). "Efficacy of Exercise on Breast Cancer Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Preclinical Data." Int J Sports Med **39**(5): 327-342.

Fong, D. Y., J. W. Ho, B. P. Hui, A. M. Lee, D. J. Macfarlane, S. S. Leung, E. Cerin, W. Y. Chan, I. P. Leung, S. H. Lam, A. J. Taylor and K. K. Cheng (2012). "Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials." BMJ **344**: e70.

Furmaniak, A. C., M. Menig and M. H. Markes (2016). "Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer." Cochrane Database Syst Rev **9**: CD005001.

Gliemann, L., J. F. Schmidt, J. Olesen, R. S. Bienso, S. L. Peronard, S. U. Grandjean, S. P. Mortensen, M. Nyberg, J. Bangsbo, H. Pilegaard and Y. Hellsten (2013). "Resveratrol blunts the positive effects of exercise training on cardiovascular health in aged men." J Physiol **591**(20): 5047-5059.

Gnagnarella, P., D. Draga, F. Baggi, M. C. Simoncini, A. Sabbatini, K. Mazzocco, F. D. Bassi, G. Pravettoni and P. Maisonneuve (2016). "Promoting weight loss through diet and exercise in overweight or obese breast cancer survivors (InForma): study protocol for a randomized controlled trial." Trials **17**: 363.

Gokal, K., D. Wallis, S. Ahmed, I. Boiangiu, K. Kancherla and F. Munir (2016). "Effects of a self-managed home-based walking intervention on psychosocial health outcomes for breast cancer patients receiving chemotherapy: a randomised controlled trial." Support Care Cancer **24**(3): 1139-1166.

Golzari, Z., F. Shabkhiz, S. Soudi, M. R. Kordi and S. M. Hashemi (2010). "Combined exercise training reduces IFN-gamma and IL-17 levels in the plasma and the supernatant of peripheral blood mononuclear cells in women with multiple sclerosis." Int Immunopharmacol **10**(11): 1415-1419.

Gomez, A. M., C. Martinez, C. Fiuza-Luces, F. Herrero, M. Perez, L. Madero, J. R. Ruiz, A. Lucia and M. Ramirez (2011). "Exercise training and cytokines in breast cancer survivors." Int J Sports Med **32**(6): 461-467.

Goss, P. E., D. L. Hershman, A. M. Cheung, J. N. Ingle, S. Khosla, V. Stearns, H. Chalhah, K. Rowland, H. B. Muss, H. M. Linden, J. Scher, K. I. Pritchard, C. R. Elliott, T. Badovinac-Crnjevic, J. St Louis, J. A. Chapman and L. E. Shepherd (2014). "Effects of adjuvant exemestane versus anastrozole on bone mineral density for women with early breast cancer (MA.27B): a companion analysis of a randomised controlled trial." Lancet Oncol **15**(4): 474-482.

Greenlee, H., C. L. Molmenti, K. D. Crew, D. Awad, K. Kalinsky, L. Brafman, D. Fuentes, Z. Shi, W. Y. Tsai, A. I. Neugut and D. L. Hershman (2016). "Survivorship care plans and adherence to lifestyle recommendations among breast cancer survivors." J Cancer Surviv **10**(6): 956-963.

Haaland, D. A., T. F. Sabljic, D. A. Baribeau, I. M. Mukovozov and L. E. Hart (2008). "Is regular exercise a friend or foe of the aging immune system? A systematic review." Clin J Sport Med **18**(6): 539-548.

Hagstrom, A. D., P. W. Marshall, C. Lonsdale, S. Papalia, B. S. Cheema, C. Toben, B. T. Baune, M. A. Fiatarone Singh and S. Green (2016). "The effect of resistance training on markers of immune function and inflammation in previously sedentary women recovering from breast cancer: a randomized controlled trial." Breast Cancer Res Treat **155**(3): 471-482.

Hao, H. D. and L. R. He (2004). "Mechanisms of cardiovascular protection by resveratrol." J Med Food **7**(3): 290-298.

Hardcastle, S. J., C. Maxwell-Smith, S. Kamarova, S. Lamb, L. Millar and P. A. Cohen (2017). "Factors influencing non-participation in an exercise program and attitudes towards physical activity amongst cancer survivors." Support Care Cancer.

Hardcastle, S. J., C. Maxwell-Smith, S. Kamarova, S. Lamb, L. Millar and P. A. Cohen (2018). "Factors influencing non-participation in an exercise program and attitudes towards physical activity amongst cancer survivors." Support Care Cancer **26**(4): 1289-1295.

Hartman, S. J., C. R. Marinac, L. Cadmus-Bertram, J. Kerr, L. Natarajan, S. Godbole, R. E. Patterson, B. Morey and D. D. Sears (2018). "Sedentary Behaviors and Biomarkers Among Breast Cancer Survivors." J Phys Act Health **15**(1): 1-6.

Hojman, P., C. Dethlefsen, C. Brandt, J. Hansen, L. Pedersen and B. K. Pedersen (2011). "Exercise-induced muscle-derived cytokines inhibit mammary cancer cell growth." Am J Physiol Endocrinol Metab **301**(3): E504-510.

Hollis, S. and F. Campbell (1999). "What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials." BMJ **319**(7211): 670-674.

Huang, H. P., F. H. Wen, J. C. Tsai, Y. C. Lin, S. C. Shun, H. K. Chang, J. S. Wang, S. W. Jane, M. C. Chen and M. L. Chen (2015). "Adherence to prescribed exercise time and intensity declines as the exercise program proceeds: findings from women under treatment for breast cancer." Support Care Cancer **23**(7): 2061-2071.

Husebo, A. M., S. M. Dyrstad, I. Mjaaland, J. A. Soreide and E. Bru (2014). "Effects of scheduled exercise on cancer-related fatigue in women with early breast cancer." ScientificWorldJournal **2014**: 271828.

Irwin, M. L., M. Alvarez-Reeves, L. Cadmus, E. Mierzejewski, S. T. Mayne, H. Yu, G. G. Chung, B. Jones, M. T. Knobf and L. DiPietro (2009). "Exercise improves body fat,

lean mass, and bone mass in breast cancer survivors." Obesity (Silver Spring) **17**(8): 1534-1541.

Jacquino, Q., N. Meneveau, M. Chatot, F. Bonnetain, B. Degano, M. Bouhaddi, G. Dumoulin, D. Vernerey, X. Pivot and F. Mougin (2017). "A phase 2 randomized trial to evaluate the impact of a supervised exercise program on cardiotoxicity at 3 months in patients with HER2 overexpressing breast cancer undergoing adjuvant treatment by trastuzumab: design of the CARDAPAC study." BMC Cancer **17**(1): 425.

Jeong, J. H., H. G. Park, Y. R. Lee and W. L. Lee (2015). "Moderate exercise training is more effective than resveratrol supplementation for ameliorating lipid metabolic complication in skeletal muscle of high fat diet-induced obese mice." J Exerc Nutrition Biochem **19**(2): 131-137.

Jones, S. B., G. A. Thomas, S. D. Hesselsweet, M. Alvarez-Reeves, H. Yu and M. L. Irwin (2013). "Effect of exercise on markers of inflammation in breast cancer survivors: the Yale exercise and survivorship study." Cancer Prev Res (Phila) **6**(2): 109-118.

Kampshoff, C. S., F. Jansen, W. van Mechelen, A. M. May, J. Brug, M. J. Chinapaw and L. M. Buffart (2014). "Determinants of exercise adherence and maintenance among cancer survivors: a systematic review." Int J Behav Nutr Phys Act **11**: 80.

Kang, D. W., J. Lee, S. H. Suh, J. Ligibel, K. S. Courneya and J. Y. Jeon (2017). "Effects of Exercise on Insulin, IGF Axis, Adipocytokines, and Inflammatory Markers in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-analysis." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **26**(3): 355-365.

Kim, S. H., Y. U. Cho, S. J. Kim, S. Hong, M. S. Han and E. Choi (2016). "The Effect on Bone Outcomes of Adding Exercise to Supplements for Osteopenic Breast Cancer Survivors: A Pilot Randomized Controlled Trial." Cancer Nurs **39**(2): 144-152.

Kiskova, T., V. Demeckova, Z. Jendzelovska, M. Kiktava, K. Venglovsk, M. Bohmdorfer, W. Jager and T. Thalhammer (2017). "Nocturnal resveratrol administration inhibits chemically induced breast cancer formation in rats." J Physiol Pharmacol **68**(6): 867-875.

Kobetz, E., J. Menard, N. Dietz, G. Hazan, H. Soler-Vila, S. Lechner, J. Diem and P. Auguste (2011). "Contextualizing the survivorship experiences of Haitian immigrant women with breast cancer: opportunities for health promotion." Oncol Nurs Forum **38**(5): 555-560.

Lahart, I. M., A. R. Carmichael, A. M. Nevill, G. D. Kitas and G. S. Metsios (2018). "The effects of a home-based physical activity intervention on cardiorespiratory fitness in breast cancer survivors; a randomised controlled trial." J Sports Sci **36**(10): 1077-1086.

Lahart, I. M., G. S. Metsios, A. M. Nevill, G. D. Kitas and A. R. Carmichael (2016). "Randomised controlled trial of a home-based physical activity intervention in breast cancer survivors." BMC Cancer **16**: 234.

- Lakoski, S. G., N. D. Eves, P. S. Douglas and L. W. Jones (2012). "Exercise rehabilitation in patients with cancer." Nat Rev Clin Oncol **9**(5): 288-296.
- Lee, J. (2018). "Effects of Exercise Interventions on Breast Cancer Patients During Adjuvant Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials." Cancer Nurs.
- Leonardi, G. C., G. Accardi, R. Monastero, F. Nicoletti and M. Libra (2018). "Ageing: from inflammation to cancer." Immun Ageing **15**: 1.
- Lester, J. E., D. Dodwell, J. M. Horsman, S. Mori and R. E. Coleman (2006). "Current management of treatment-induced bone loss in women with breast cancer treated in the United Kingdom." Br J Cancer **94**(1): 30-35.
- Lettieri Barbato, D., G. Tatulli, K. Aquilano and M. R. Ciriolo (2014). "Inhibition of age-related cytokines production by ATGL: a mechanism linked to the anti-inflammatory effect of resveratrol." Mediators Inflamm **2014**: 917698.
- Ligibel, J. A., J. Meyerhardt, J. P. Pierce, J. Najita, L. Shockro, N. Campbell, V. A. Newman, L. Barbier, E. Hacker, M. Wood, J. Marshall, E. Paskett and C. Shapiro (2012). "Impact of a telephone-based physical activity intervention upon exercise behaviors and fitness in cancer survivors enrolled in a cooperative group setting." Breast Cancer Res Treat **132**(1): 205-213.
- Ligibel, J. A., A. Partridge, A. Giobbie-Hurder, N. Campbell, L. Shockro, T. Salinardi and E. P. Winer (2010). "Physical and psychological outcomes among women in a telephone-based exercise intervention during adjuvant therapy for early stage breast cancer." J Womens Health (Larchmt) **19**(8): 1553-1559.
- Lof, M., K. Bergstrom and E. Weiderpass (2012). "Physical activity and biomarkers in breast cancer survivors: a systematic review." Maturitas **73**(2): 134-142.
- Marcadet, D. M. (2017). "[Exercise testing: New guidelines]." Presse Med **46**(7-8 Pt 1): 739-744.
- Marinac, C. R., S. H. Nelson, L. Cadmus-Bertram, J. Kerr, L. Natarajan, S. Godbole and S. J. Hartman (2018). "Dimensions of sedentary behavior and objective cognitive functioning in breast cancer survivors." Support Care Cancer.
- Markes, M., T. Brockow and K. L. Resch (2006). "Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer." Cochrane Database Syst Rev(4): CD005001.
- Martins, D., K. Nelson, D. Pan, N. Tareen and K. Norris (2001). "The effect of gender on age-related blood pressure changes and the prevalence of isolated systolic hypertension among older adults: data from NHANES III." J Gend Specif Med **4**(3): 10-13, 20.
- Martins, E., R. Freitas-Junior, M. P. Curado, N. M. Freitas, J. C. De Oliveira and C. M. Silva (2009). "[Temporal evolution of breast cancer stages in a population-based cancer registry in the Brazilian central region]." Rev Bras Ginecol Obstet **31**(5): 219-223.

Matthews, C. E., S. Wilcox, C. L. Hanby, C. Der Ananian, S. P. Heiney, T. Gebretsadik and A. Shintani (2007). "Evaluation of a 12-week home-based walking intervention for breast cancer survivors." Support Care Cancer **15**(2): 203-211.

McAnulty, L. S., L. E. Miller, P. A. Hosick, A. C. Utter, J. C. Quindry and S. R. McAnulty (2013). "Effect of resveratrol and quercetin supplementation on redox status and inflammation after exercise." Appl Physiol Nutr Metab **38**(7): 760-765.

Meneses-Echavez, J. F., J. E. Correa-Bautista, E. Gonzalez-Jimenez, J. Schmidt Rio-Valle, M. R. Elkins, F. Lobelo and R. Ramirez-Velez (2016). "The Effect of Exercise Training on Mediators of Inflammation in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review with Meta-analysis." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **25**(7): 1009-1017.

Meng, S., L. Li, M. Zhou, W. Jiang, H. Niu and K. Yang (2018). "Distribution and prognostic value of tumorinfiltrating T cells in breast cancer." Mol Med Rep **18**(5): 4247-4258.

Mulasso, A., M. Roppolo, M. E. Liubicich, M. Settanni and E. Rabaglietti (2015). "A Multicomponent Exercise Program for Older Adults Living in Residential Care Facilities: Direct and Indirect Effects on Physical Functioning." J Aging Phys Act **23**(3): 409-416.

Ng, H. S., B. Koczwara, D. Roder, T. Niyonsenga and A. Vitry (2018). "Incidence of comorbidities in women with breast cancer treated with tamoxifen or an aromatase inhibitor: an Australian population-based cohort study." J Comorb **8**(1): 16-24.

Nyrop, K. A., A. M. Deal, S. K. Choi, C. W. Wagoner, J. T. Lee, W. A. Wood, C. Anders, L. A. Carey, E. C. Dees, T. A. Jolly, K. E. Reeder-Hayes and H. B. Muss (2018). "Correction to: Measuring and understanding adherence in a home-based exercise intervention during chemotherapy for early breast cancer." Breast Cancer Res Treat.

Olesen, J., L. Gliemann, R. Bienso, J. Schmidt, Y. Hellsten and H. Pilegaard (2014). "Exercise training, but not resveratrol, improves metabolic and inflammatory status in skeletal muscle of aged men." J Physiol **592**(8): 1873-1886.

Oliveira, B. R., A. C. Deslandes and T. M. Santos (2015). "Differences in exercise intensity seems to influence the affective responses in self-selected and imposed exercise: a meta-analysis." Front Psychol **6**: 1105.

Pakiz, B., S. W. Flatt, W. A. Bardwell, C. L. Rock and P. J. Mills (2011). "Effects of a weight loss intervention on body mass, fitness, and inflammatory biomarkers in overweight or obese breast cancer survivors." Int J Behav Med **18**(4): 333-341.

Patin, E. C., D. Soulard, S. Fleury, M. Hassane, D. Dombrowicz, C. Faveeuw, F. Trottein and C. Paget (2018). "Type I IFN Receptor Signaling Controls IL7-Dependent Accumulation and Activity of Protumoral IL17A-Producing gammadeltaT Cells in Breast Cancer." Cancer Res **78**(1): 195-204.

Pedersen, B. K. (2011). "Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases." Brain Behav Immun **25**(5): 811-816.

Pedersen, B. K. and H. Bruunsgaard (2003). "Possible beneficial role of exercise in modulating low-grade inflammation in the elderly." Scand J Med Sci Sports **13**(1): 56-62.

Pierce, B. L., R. Ballard-Barbash, L. Bernstein, R. N. Baumgartner, M. L. Neuhouser, M. H. Wener, K. B. Baumgartner, F. D. Gilliland, B. E. Sorensen, A. McTiernan and C. M. Ulrich (2009). "Elevated biomarkers of inflammation are associated with reduced survival among breast cancer patients." J Clin Oncol **27**(21): 3437-3444.

Polley, K. R., N. Jenkins, P. O'Connor and K. McCully (2016). "Influence of exercise training with resveratrol supplementation on skeletal muscle mitochondrial capacity." Appl Physiol Nutr Metab **41**(1): 26-32.

Rock, C. L., C. Doyle, W. Demark-Wahnefried, J. Meyerhardt, K. S. Courneya, A. L. Schwartz, E. V. Bandera, K. K. Hamilton, B. Grant, M. McCullough, T. Byers and T. Gansler (2012). "Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors." CA Cancer J Clin **62**(4): 243-274.

Rogers, L. Q., A. Fogleman, R. Trammell, P. Hopkins-Price, A. Spenner, S. Vicari, K. Rao, K. S. Courneya, K. Hoelzer, R. Robbs and S. Verhulst (2015). "Inflammation and psychosocial factors mediate exercise effects on sleep quality in breast cancer survivors: pilot randomized controlled trial." Psychooncology **24**(3): 302-310.

Rogers, L. Q., A. Fogleman, R. Trammell, P. Hopkins-Price, S. Vicari, K. Rao, B. Edson, S. Verhulst, K. S. Courneya and K. Hoelzer (2013). "Effects of a physical activity behavior change intervention on inflammation and related health outcomes in breast cancer survivors: pilot randomized trial." Integr Cancer Ther **12**(4): 323-335.

Rogers, L. Q., S. Vicari, R. Trammell, P. Hopkins-Price, A. Fogleman, A. Spenner, K. Rao, K. S. Courneya, K. S. Hoelzer, R. Robbs and S. Verhulst (2014). "Biobehavioral factors mediate exercise effects on fatigue in breast cancer survivors." Med Sci Sports Exerc **46**(6): 1077-1088.

Rose, D. P., J. M. Connolly, R. T. Chlebowski, I. M. Buzzard and E. L. Wynder (1993). "The effects of a low-fat dietary intervention and tamoxifen adjuvant therapy on the serum estrogen and sex hormone-binding globulin concentrations of postmenopausal breast cancer patients." Breast Cancer Res Treat **27**(3): 253-262.

Rossi, E. L., S. A. Khatib, S. S. Doerstling, L. W. Bowers, M. Pruski, N. A. Ford, R. D. Glickman, M. Niu, P. Yang, Z. Cui, J. DiGiovanni and S. D. Hursting (2018).

"Resveratrol inhibits obesity-associated adipose tissue dysfunction and tumor growth in a mouse model of postmenopausal claudin-low breast cancer." Mol Carcinog **57**(3): 393-407.

Sagen, A., R. Kaaresen, L. Sandvik, I. Thune and M. A. Risberg (2014). "Upper limb physical function and adverse effects after breast cancer surgery: a prospective 2.5-year follow-up study and preoperative measures." Arch Phys Med Rehabil **95**(5): 875-881.

Scharhag-Rosenberger, F., R. Kuehl, O. Klassen, K. Schommer, M. E. Schmidt, C. M. Ulrich, J. Wiskemann and K. Steindorf (2015). "Exercise training intensity prescription in breast cancer survivors: validity of current practice and specific recommendations." J Cancer Surviv **9**(4): 612-619.

Schmidt, M. E., A. Meynkohn, N. Habermann, J. Wiskemann, J. Oelmann, H. Hof, S. Wessels, O. Klassen, J. Debus, K. Potthoff, K. Steindorf and C. M. Ulrich (2016). "Resistance Exercise and Inflammation in Breast Cancer Patients Undergoing Adjuvant Radiation Therapy: Mediation Analysis From a Randomized, Controlled Intervention Trial." Int J Radiat Oncol Biol Phys **94**(2): 329-337.

Schubert, C., S. Hong, L. Natarajan, P. J. Mills and J. E. Dimsdale (2007). "The association between fatigue and inflammatory marker levels in cancer patients: a quantitative review." Brain Behav Immun **21**(4): 413-427.

Sheng, H., J. Shao, J. D. Morrow, R. D. Beauchamp and R. N. DuBois (1998). "Modulation of apoptosis and Bcl-2 expression by prostaglandin E2 in human colon cancer cells." Cancer Res **58**(2): 362-366.

Sinha, D., N. Sarkar, J. Biswas and A. Bishayee (2016). "Resveratrol for breast cancer prevention and therapy: Preclinical evidence and molecular mechanisms." Semin Cancer Biol **40-41**: 209-232.

Smith, I. E. and M. Dowsett (2003). "Aromatase inhibitors in breast cancer." N Engl J Med **348**(24): 2431-2442.

Smith, L. A., V. R. Cornelius, C. J. Plummer, G. Levitt, M. Verrill, P. Canney and A. Jones (2010). "Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials." BMC Cancer **10**: 337.

Swain, D. P., J. A. Parrott, A. R. Bennett, J. D. Branch and E. A. Dowling (2004). "Validation of a new method for estimating VO2max based on VO2 reserve." Med Sci Sports Exerc **36**(8): 1421-1426.

Swenson, K. K., M. J. Nissen, E. Anderson, A. Shapiro, J. Schousboe and J. Leach (2009). "Effects of exercise vs bisphosphonates on bone mineral density in breast cancer patients receiving chemotherapy." J Support Oncol **7**(3): 101-107.

Swisher, A. K., J. Abraham, D. Bonner, D. Gilleland, G. Hobbs, S. Kurian, M. A. Yanosik and L. Vona-Davis (2015). "Exercise and dietary advice intervention for survivors of triple-negative breast cancer: effects on body fat, physical function, quality of life, and adipokine profile." Support Care Cancer **23**(10): 2995-3003.

Toklu, H. and N. H. Nogay (2018). "Effects of dietary habits and sedentary lifestyle on breast cancer among women attending the oncology day treatment center at a state university in Turkey." Niger J Clin Pract **21**(12): 1576-1584.

Van der Auwera, I., S. J. Van Laere, S. M. Van den Bosch, G. G. Van den Eynden, B. X. Trinh, P. A. van Dam, C. G. Colpaert, M. van Engeland, E. A. Van Marck, P. B. Vermeulen and L. Y. Dirix (2008). "Aberrant methylation of the Adenomatous Polyposis Coli (APC) gene promoter is associated with the inflammatory breast cancer phenotype." Br J Cancer **99**(10): 1735-1742.

Van Gerpen, R. E. and B. J. Becker (2013). "Development of an evidence-based exercise and education cancer recovery program." Clin J Oncol Nurs **17**(5): 539-543.

Versmessen, H., V. Vinh-Hung, H. Van Parijs, G. Miedema, M. Voordeckers, N. Adriaenssens, G. Storme and M. De Ridder (2012). "Health-related quality of life in survivors of stage I-II breast cancer: randomized trial of post-operative conventional radiotherapy and hypofractionated tomotherapy." BMC Cancer **12**: 495.

Vincent, F., J. L. Labourey, S. Leobon, M. T. Antonini, S. Lavau-Denes and N. Tubiana-Mathieu (2013). "Effects of a home-based walking training program on cardiorespiratory fitness in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a pilot study." Eur J Phys Rehabil Med **49**(3): 319-329.

Wengstrom, Y., K. A. Bolam, S. Mijwel, C. J. Sundberg, M. Backman, M. Browall, J. Norrbom and H. Rundqvist (2017). "Optitrain: a randomised controlled exercise trial for women with breast cancer undergoing chemotherapy." BMC Cancer **17**(1): 100.

Wong, P., T. Muanza, T. Hijal, L. Masse, S. Pillay, M. Chasen, I. Lowensteyn, M. Gold and S. Grover (2012). "Effect of exercise in reducing breast and chest-wall pain in patients with breast cancer: a pilot study." Curr Oncol **19**(3): e129-135.

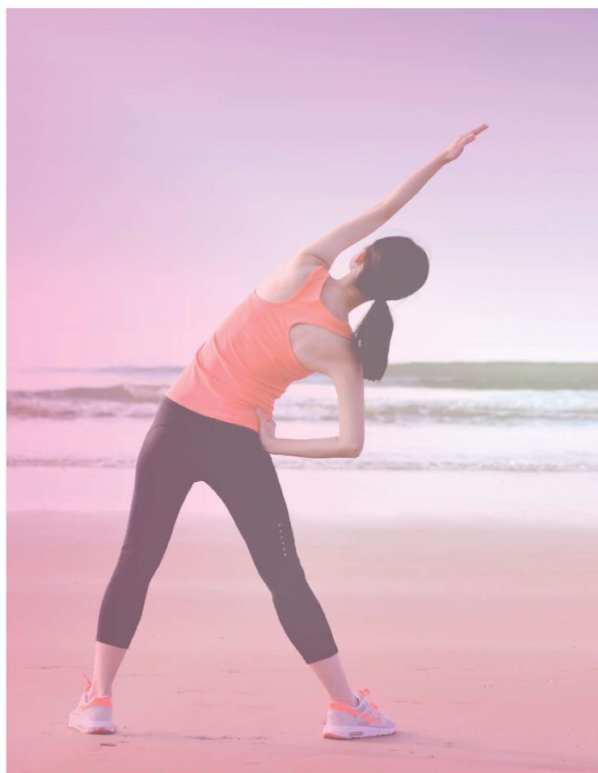
Xie, Y., W. J. Collins, M. W. Audeh, S. L. Shiao, R. A. Gottlieb, M. T. Goodman, C. N. Merz and P. K. Mehta (2015). "Breast Cancer Survivorship and Cardiovascular Disease: Emerging Approaches in Cardio-Oncology." Curr Treat Options Cardiovasc Med **17**(12): 60.

Zeng, Y., M. Huang, A. S. Cheng, Y. Zhou and W. K. So (2014). "Meta-analysis of the effects of exercise intervention on quality of life in breast cancer survivors." Breast Cancer **21**(3): 262-274.

Zhu, W., W. Qin, K. Zhang, G. E. Rottinghaus, Y. C. Chen, B. Kliethermes and E. R. Sauter (2012). "Trans-resveratrol alters mammary promoter hypermethylation in women at increased risk for breast cancer." Nutr Cancer **64**(3): 393-400.

**APÊNDICE A - CARTILHA DE EXERCÍCIOS FÍSICOS DOMICILIARES DO
ESTUDO WOMBER**





Escala de Percepção de esforço de Borg

6		
7	→	Muito, muito fácil
8		
9	→	Muito Fácil
10		
11	→	Razoavelmente Fácil
12		
13	→	Um pouco difícil
14		
15	→	Difícil
16		
17	→	Muito Difícil
18		
19	→	Muito, muito difícil
20		

Exercício 12

Alongamento com flexão do quadril
Realizar o movimento 30 segundos;
Descansar por 1 minuto;
Repetir 3 vezes



Treinamento aeróbio intervalado




Exercício 1

Primeira etapa:
Caminhar durante 3 minutos

Segunda etapa:
Correr ou caminhar aceleradamente durante 1 minuto;
Caminhar levemente durante 1 minuto;
Repetir 10 vezes

Terceira etapa:
Caminhar durante 3 minutos



24



1

Exercício 10**Alongamento da coluna lombar**

Realizar o movimento 30 segundos;

Descansar por 1 minuto;

Repetir 3 vezes



22

Exercício 3**Elevação pélvica unilateral**

Movimento: Deitada de barriga para cima, de acordo com a foto, com os joelhos dobrados e apoiados no colchonete, eleve e desça o quadril juntamente com cada perna.

Realizar o movimento por 8-12 repetições máximas em cada perna;

Descansar por 1 minuto;

Repetir 3 vezes.



3

Treinamento de força Sessão A

Exercício 2

Elevações frontais dos membros inferiores movimento:
deitada em um colchonete eleve cada perna até a posição indicada na foto;

Realizar o movimento por 8-12 repetições máximas;

Descansar por 1 minuto;

Repetir 3 vezes.



2

Exercício 11**Alongamento das costas**

Realizar o movimento 30 segundos;

Descansar por 1 minuto;

Repetir 3 vezes



23

Exercício 4**Remada horizontal**

Movimento: Com apoio de um elástico ou de um familiar puxe e solte devagar.

Realizar o movimento por 8-12 repetições máximas;

Descansar por 1 minuto;

Repetir 3 vezes.



4

Treinamento de Flexibilidade

Sessão B

Exercício 9**Postura de Alongamento em ângulo lateral**

Realizar o movimento 30 segundos;

Descansar por 1 minuto;

Repetir 3 vezes



21

Exercício 12**Alongamento do Peitoral**

Realizar o movimento 30 segundos;

Descansar por 1 minuto;

Repetir 3 vezes



20

Exercício 5**Agachamento**

Movimento: sente e levante como se tivesse uma cadeira imaginária. Posicione os braços estendidos para equilibrar-se;

Realizar o movimento por 8-12 repetições máximas;

Descansar por 1 minuto;

Repetir 3 vezes.



5

Exercício 6**Remada horizontal**

Movimento: Com apoio de um elástico ou de um familiar puxe e solte devagar.

Realizar o movimento por 8-12 repetições máximas;

Descansar por 1 minuto;

Repetir 3 vezes.



6

Exercício 11**Alongamento da parte posterior da Coxa**

Realizar o movimento 30 segundos;

Descansar por 1 minuto;

Repetir 3 vezes



19

Exercício 10**Alongamento do Pescoço**

Realizar o movimento 30 segundos;

Descansar por 1 minuto;

Repetir 3 vezes



18

Exercício 7**Prancha frontal**

Posição: Deitado de barriga para baixo apoiando-se com os cotovelos e joelhos, de acordo com a imagem abaixo; utilizar um apoio fofo no cotovelo;

Realizar o movimento por 1 minuto;

Descansar por 1 minuto;

Repetir 3 vezes.



7

Exercício 8**Flexão plantar com apoio na parede**

Movimento: Em pé apoiando-se na parede, eleve o calcanhar, ficando na ponta dos pés e volte a posição inicial;

Realizar o movimento por 8-12 repetições máximas;

Descansar por 1 minuto;

Repetir 3 vezes.



8

Treinamento de Flexibilidade
Sessão A
Exercício 9**Alongamento do Quadril**

Realizar o movimento 30 segundos;

Descansar por 1 minuto;

Repetir 3 vezes



17

Exercício 7**Prancha perdigueiro**

Realizar o movimento 8-12 repetições máximas;

Descansar por 1 minuto;

Repetir 3 vezes.



16

Treinamento de força
Sessão B
Exercício 2**Flexão dos joelhos**

Realizar o movimento por 1 minuto;

Descansar por 1 minuto;

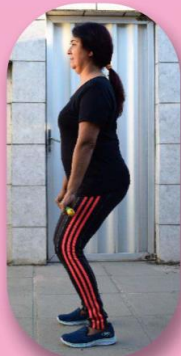
Repetir 3 vezes.



9

Exercício 3**Stiff**

Realizar o movimento 8-12 repetições máximas;
Descansar por 1 minuto;
Repetir 3 vezes.



10

Exercício 6**Elevação do quadril**

Realizar o movimento 8-12 repetições máximas;
Descansar por 1 minuto;
Repetir 3 vezes.



15

Exercício 8**Rotação do tronco**

Realizar o movimento 8-12 repetições máximas;
Descansar por 1 minuto;
Repetir 3 vezes.



14

Exercício 4

Realizar o movimento 8-12 repetições máximas;
Descansar por 1 minuto;
Repetir 3 vezes.



11

Exercício 5
Abdução e elevação de ombro

Realizar o movimento 8-12 repetições máximas;

Descansar por 1 minuto;

Repetir 3 vezes.



12



13

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO DO PERFIL CLÍNICO DAS PARTICIPANTES

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO – UFPE
CENTRO DE BIOCÊNCIAS**

**LABORATÓRIO DE IMUNOPATOLOGIA KEIZO ASAMI –LIKA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA APLICADA À SAÚDE**

Estudo WOMBER

Título: Efeito do Resveratrol combinado ao exercício físico domiciliar sobre o perfil inflamatório e aptidão física em sobreviventes de Câncer de mama: estudo clínico randomizado e cego

Pesquisador responsável: Mestranda Tayrine Ordonio Filgueira

Orientador: Prof. Dr. Fabrício Oliveira Souto

Médico Oncologista responsável: Prof. Dr. Luiz Alberto Reis Mattos Junior

INFORMAÇÕES

Nome:

Prontuário:

Número do projeto:

Data de Nascimento:

Data de início do tratamento:

Idade da menopausa:

Estadiamento:

Cirurgia:

Protocolo quimioterápico:

Protocolo radioterápico:

Doenças crônicas degenerativas

Hipertensão:

Diabetes:

Doenças cardíacas:

Asma:

Outras:

Observação:

APÊNDICE C – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS QUE INVESTIGARAM O PERFIL INFLAMATÓRIO SISTÊMICO DE SOBREVIVENTES DE CÂNCER DE MAMA

Estudo	Sobreviventes de cancer de mama	Caracterização da população	Protocolo de exercício físico				Adesão (%)	Citocinas	Principais resultados
			Tipo	período (semanas)	Frequência (sessões/semana)	duração (minutos)			
Nosso estudo	72	Estadiamento I a IIIA; tratamento concluído.	Aeróbico, resistido e flexibilidade	12	3	45	93	IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF- α e IFN- γ	IL-17A ($F_{(33,101,1)} = 13,744$, $p = 0,002$, $N^2 = 0,478$)
Liu et al (2017)	158	Estadiamento I a IIIA; tratamento concluído.	Flexibilidade	24	2	-	66	IL-2, IFN e TNF- α	IFN ($<3,40$ ng/mL; IC 95%, 1,26-5,54; $p=0,003$)
Hagstrom et al. (2016)	39	Estadiamento I a IIIA; tratamento concluído.	Força	16	3	60	87	IL-6, IL-10, TNF- α e PCR	NRS
Swisher AK (2015)	23	Estadiamento I a III; tratamento concluído; IMC $\geq 25,0$ kg.m-2	Aeróbico	12	3	50	86	IL-6, TNF- α e PCR	NRS
Rogers LQ (2014)	46	Estágio II; 4 semanas após o tratamento adjuvante e ≥ 8 semanas após o cirúrgico.	Aeróbico e Resistido	12	2	80	91	IL-6, IL-10, TNF- α	NRS
Jones SB (2013)	75	Estágio 0-IIIa; 6 meses após o tratamento adjuvante e sem terapia endócrina.	Aeróbico	24	-	-	91	IL-6, TNF- α e PCR	IL-6 ($<0,56$ pg/mL, $p < 0,01$) nas praticantes que atingiram 80% da intervenção.
Rogers LQ (2013)	28	Estadiamento I a IIIA; tratamento concluído.	Aeróbico e Resistido	12	2	75	71	IL-1-b, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , leptina e adiponectina	Leptina ($-9,0$ ng/mL, $p=0,03$)
Janeláns MC (2011)	19	Estágio 0-IIIa; 1 mês após o tratamento adjuvante.	taichi	12	3	60	61	IL-2, IL-6 e IFN- γ	NRS
Pakiz (2011)	68	Estadiamento 0 a IIIA; tratamento concluído; IMC $\geq 25,0$ kg.m-2	Exercício físico e dieta	16	3	-	81	IL-6, IL-8, TNF- α e VEGF	TNF- α ($-0,5$ pg/mL, $p=0,03$); IL-6 ($-0,3$ pg/mL, $p=0,06$)
Gómez AM (2011)	16	Estadiamento I a IIIA; 2 a 5 anos pós-tratamento adjuvante.	Aeróbico e Resistido	8	3	90	-	IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IP-10, LIF, MCS-F, MIP-1 α , MIP-1 β , MIF, MCP-1, MCP-3, MIG, PDGF bb, SCF, SCGF β , SDF-1 α , TNF, VCAM1, and VEGF	NRS

APÊNDICE D – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS QUE INVESTIGARAM A APTIDÃO FÍSICA DE SOBREVIVENTES DE CÂNCER DE MAMA

Estudo	Sobreviventes de câncer de mama	Caracterização da população	Protocolo de exercício físico				Adesão (%)	Desfechos de Aptidão física	Principais resultados
			Tipo	período (semanas)	Frequência (sessões/semana)	duração (minutos)			
Nosso estudo	68	Estadimento I a IIIA; tratamento quimioterápico e ou radioterápico concluído	Exercício físico aeróbio, resistido e flexibilidade	12	3	45	93	Peso (kg), IMC (kg.m-2), % de gordura, massa gorda (kg), massa magra (kg), % de gordura abdominal e VO2 máximo (mL/kg/min)	IMC ($F_{(13,680,3)} = 4,939$, $p = 0,004$, $N^2 = 0,225$); Percentual de gordura ($F_{(7,387,3)} = 3,992$, $p = 0,013$, $N^2 =$ 0,190); VO2 máximo ($F_{(20,692,3)} = 45,347$, $p = 0,000$, $N^2 =$ 0,727)
Lahart IM et al. (2017)	32	Estadimento I a III; tratamento adjuvante concluído.	Exercício físico aeróbio	12	3 até 5	30	91	Peso (kg), IMC (kg.m-2) e VO2máx (mL/kg/min)	Diminuição do peso (ES = -0,10, $p < 0,05$) e IMC (ES = - 0,08, $p < 0,05$); Aumento do VO2máx (ES = 0,44, $p < 0,05$)
Lahart IM et al. (2016)	80	Estadimento I a III; tratamento adjuvante concluído.	Exercício físico aeróbio	12	3 até 5	30	87,5	Peso (kg), IMC (kg.m-2), percentual de gordura.	Diminuição do peso (ES = -0,14, $p = 0,04$) e IMC (ES = - 0,14, $p = 0,03$).
Comente T et al. (2016)	44	Tratamento neoadjuvante ou adjuvante concluído	Exercício físico aeróbio e resistido	27	3	40	68	IMC (kg.m-2 e VO2pico (mL/kg/min)	Diminuição do IMC (ES = 0,69, médio; $p = 0,031$) e Aumento do VO2pico (ES = 0,78, médio; $p = 0,009$)
Kim SH et al. (2016)	43	Tratamento adjuvante concluído e osteopenia	Exercício físico aeróbio e resistido	52	3 até 5	45	91	Densidade óssea (g.cm-2)	Manutenção da densidade óssea (ES = 0,57, médio; $p =$ 0,043)
Rogers LQ et al. (2013)	28	Estadimento I a III; tratamento adjuvante concluído.	Exercício físico aeróbio e resistido	12	2	75	71	Peso (kg), IMC (kg.m-2), percentual de gordura e VO2máx (mL/kg/min)	Diminuição do peso (ES = 0,9, $p = 0,059$); Aumento da aptidão cardiorrespiratória (ES = 1,1, $p = 0,015$).
Cadmus-Bertram et al. (2013)	32	Estadimento 0 a IIIA; tratamento adjuvante concluído e IMC 24,0 kg.m-2.	Vinyoga	26	-	-	78	Peso (kg), IMC (kg.m-2) e circunferência da cintura (cm)	Diminuição do IMC (ES = 0,38, $p = 0,03$) e da circunferência da cintura (ES = 0,44, $p = 0,01$).
Vicente F. et al. (2013)	39	Estadimento II; tratamento adjuvante concluído.	Exercício físico aeróbio	12	3	30	87	VO 2pico (mL/kg/min)	Aumento do VO2pico (ES = 0,63, $p = 0,008$)
Irwin ML et al. (2009)	75	Estadimento 0 a IIIA; tratamento adjuvante concluído.	Exercício físico aeróbio	24	2 até 5	30	98	Peso (kg), IMC (kg.m-2), percentual de gordura, densidade óssea (g.cm-2) e VO2máx (mL/kg/min)	Diminuição no percentual de gordura (ES = 0,15, $p =$ 0,0022); Aumento da massa magra (ES = 0,24, $p = 0,047$); Manutenção da densidade óssea.
Swenson KK et al. (2009)	62	Tratamento adjuvante concluído	Exercício físico aeróbio e resistido	12	-	-	-	Peso (kg), IMC (kg.m-2), percentual de gordura e densidade óssea (g.cm-2).	Intervenções domiciliares de exercício físico foram menos eficazes na prevenção da perda óssea.

ANEXO A – ESCALA DE BORG

0	Nenhuma
0,5	Muito, muito leve
1	Muito leve
2	Leve
3	Moderada
4	Pouca intensa
5	Intensa
6	
7	Muito intensa
8	
9	Muito, muito intensa
10	Máxima

Fonte: Martins et al., 2014.