



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE BIOTECNOLOGIA
PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOQUÍMICA**

**EFEITOS DO TREINAMENTO RESISTIDO SOBRE ASPECTOS
CINEANTROPOMÉTRICOS, HEMATOLÓGICOS, BIOQUÍMICOS
E BIOFISICOQUÍMICOS EM SOBREVIVENTES DE CÂNCER DE MAMA**

Aluno: Rodney Coelho da Paixão

Orientador: Nilson Penha-Silva

Co-Orientador: Guilherme Morais Puga

**UBERLÂNDIA - MG
2019**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE BIOTECNOLOGIA
PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOQUÍMICA**

**EFEITOS DO TREINAMENTO RESISTIDO SOBRE ASPECTOS
CINEANTROPOMÉTRICOS, HEMATOLÓGICOS, BIOQUÍMICOS
E BIOFISICOQUÍMICOS EM SOBREVIVENTES DE CÂNCER DE MAMA**

Aluno: Rodney Coelho da Paixão

Orientador: Nilson Penha-Silva

Co-Orientador: Guilherme Morais Puga

Tese apresentada à Universidade Federal de Uberlândia como parte dos requisitos para obtenção do Título de Doutor em Genética e Bioquímica (Área de Bioquímica).

**UBERLÂNDIA - MG
2019**

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

P149 Paixão, Rodney Coelho da, 1987-
2019 Efeitos do treinamento resistido sobre aspectos
cineantropométricos, hematológicos, bioquímicos e
biofísicoquímicos em sobreviventes de câncer de mama [recurso
eletrônico] / Rodney Coelho da Paixão. - 2019.

Orientador: Nilson Penha-Silva.

Coorientador: Guilherme Morais Puga.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Pós-
graduação em Genética e Bioquímica.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.te.2019.2231>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Genética. I. Penha-Silva, Nilson, 1957-, (Orient.). II. Puga,
Guilherme Morais, 1982-, (Coorient.). III. Universidade Federal de
Uberlândia. Pós-graduação em Genética e Bioquímica. IV. Título.

CDU: 575

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091

Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

ATA DE DEFESA

Programa de Pós-Graduação em:	Genética e Bioquímica				
Defesa de:	Tese de Doutorado Acadêmico - nº 03/2019 - PPGGB				
Data:	Vinte e dois de julho de 2019	Hora de início:	08:00h	Hora de encerramento:	13:30h
Matrícula do Discente:	11523GBI015				
Nome do Discente:	Rodney Coelho da Paixão				
Título do Trabalho:	Efeitos do treinamento resistido sobre aspectos cineantropométricos, hematológicos, bioquímicos e biofísicoquímicos em sobreviventes do câncer de mama.				
Área de concentração:	Bioquímica				
Linha de pesquisa:	Bioquímica do Exercício.				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Efeitos do treinamento resistido sobre parâmetros antropométricos, físicos, hematológicos e bioquímicos em sobreviventes do câncer de mama.				

Aos vinte e dois dias do mês de julho de dois mil e dezenove, às 08:00 horas, no Anfiteatro do Bloco 4K do Campus Umuarama da Universidade Federal de Uberlândia, reuniu-se a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Genética e Bioquímica, assim composta: Prof. Dr. **Miguel Júnior Sordi Bortolini**, Prof^a. Dr^a. **Lara Ferreira Paraíso**, Prof. Dr. **Thiago Montes Fidale**, Prof^a. Dr^a. **Márcia Aires Rodrigues de Freitas** e Prof. Dr. **Nilson Penha Silva**, orientador do candidato, e demais convidados presentes conforme lista de presença. Iniciando os trabalhos o presidente da mesa, Prof. Dr. Nilson Penha Silva, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato, agradeceu a presença do público, e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa de Pós-Graduação em Genética e Bioquímica. A seguir o senhor presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos examinadores, que passaram a arguir o candidato. Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu os conceitos finais. Em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou o candidato (a): APROVADO (A). Esta defesa de Tese de Doutorado é parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor. O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU. Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.

Documento assinado eletronicamente por **Nilson Penha Silva, Presidente**, em 22/07/2019, às 14:45,



conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Márcia Aires Rodrigues de Freitas, Membro de Comissão**, em 22/07/2019, às 15:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Thiago Montes Fidale, Usuário Externo**, em 22/07/2019, às 15:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Miguel Junior Sordi Bortolini, Usuário Externo**, em 22/07/2019, às 17:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lara Ferreira Paraiso, Usuário Externo**, em 22/07/2019, às 19:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1410747** e o código CRC **1FB63D03**.

DEDICATÓRIA

À minha mãe amada.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Nilson Penha-Silva, pela confiança, atenção e apoio em todos os momentos desse processo. A união de seu vasto conhecimento e de sua humildade me ensina todos os dias. Muito obrigado “Nobre e Grande Mestre”!

Ao Prof. Dr. Guilherme Morais Puga, por acreditar em meu trabalho e por colaborar em mais essa fase da minha carreira acadêmica.

À Prof. Dra. Lara Ferreira Paraiso, à Prof. Dra. Márcia Rodrigues Freitas, ao Prof. Dr. Miguel Junior Sordi Bortolini e ao Prof. Dr. Thiago Montes Fidale, pela atenção, participação na banca, contribuições e ensinamentos.

Aos meus colegas do Laboratório de Biofísicoquímica (LaBFiQ), pelo convívio, discussões científicas e apoio ao longo desses anos.

À toda minha família por estar ao meu lado desde sempre. Eu amo vocês!

Agradeço especialmente minha mãe, Marivone. Obrigado pelo carinho, companheirismo e amor. Obrigado por me apoiar e se fazer tão presente na realização dos meus sonhos.

Agradeço aos meus avós, Nelson e Maria, pela minha formação enquanto pessoa e pelo cuidado que sempre dedicaram a mim. Essa conquista também é para e por vocês!

Roney, Manu, Enzo e Lavínia, obrigado! Vocês têm um lugar reservado em meu coração.

À Emília Rezende Vaz, pelo companheirismo, atenção e cuidado. Sempre tão gentil, se faz uma pessoa muito importante em todos os momentos. Amor, obrigado por tudo!

Ao Prof. Dr. Lucas Cunha pela parceria e apoio. Sua “mão estendida” foi realmente decisiva para mim durante esse processo de doutoramento. Obrigado pela amizade!

A todos os docentes da UFU por sua contribuição em minha formação. Essa “casa” fez, faz e fará parte da minha história. Agradeço especialmente à Prof. Dra. Geni de Araújo Costa por cada palavra e gesto carregados de ensinamento e amor; ao Prof. Dr. Gilmar da Cunha Souza, pelo espelho profissional e pessoal; ao Prof. Dr. João Elias Dias Nunes, pela orientação científica e pela conduta exemplar; ao Prof. Dr. Guilherme Gularte de Agostini, pelas conversas, conhecimento compartilhado e atenção.

A todos os docentes da UFTM, pelos ensinamentos e convívio durante o mestrado. Sempre me lembro com muito carinho do tempo vivido nessa Instituição.

A todos os meus amigos, cultivados em Uberlândia ou pela “estrada”. É sempre prazeroso compartilhar histórias e momentos com pessoas tão especiais. Obrigado pela energia positiva e pela torcida de sempre!

Obrigado aos amigos da Escola Estadual Clarimundo Carneiro e da Escola Estadual Messias Pedreiro, onde completei o ensino fundamental e o ensino médio, respectivamente. É sempre prazeroso encontrá-los e comemorar essas décadas de amizade.

Obrigado, 64^a turma de Educação Física da Universidade Federal de Uberlândia! “Nosso tempo” de faculdade foi realmente grandioso, marcante e feliz! Todos aqueles dias bem vividos sempre terão lugar em meu coração! Amigos, sigamos construindo nossa história!

Obrigado a todos os funcionários (setores de limpeza, infraestrutura, biblioteca, secretaria, etc.) das Instituições em que passei! O trabalho desenvolvido por vocês é de enorme importância e sou muito grato por tudo isso!

Obrigado aos sujeitos participantes dessa pesquisa (voluntárias, colegas de profissão, etc.), por seu envolvimento e colaboração. Desejo-lhes muitas felicidades!

Obrigado a todos que, de algum modo, contribuíram para com esse processo de doutoramento. Realmente creio que seja um percurso muito além de “números e registros”. Trata-se de um conjunto de escolhas e renúncias, muita garra e luta. Assim, é extraordinário olhar para o lado e contar com auxílios dos mais diversos. Juntos somos mais fortes, tenho certeza!

Muito obrigado Senhor Jesus Cristo, Senhor Deus, por todo amor e por todas as bênçãos! Sinto-me amparado e honrado por tanta proteção!

“Que não olhemos de cima para outros, mas em vez disso,
vejamos o Deus que está muito acima de nós.”

Anne M. Cetas

SUMÁRIO

	Página
Lista de Abreviaturas.....	xii
Lista de Figuras.....	xiv
Lista de Tabelas.....	xv
Resumo.....	xvi
Abstract.....	xvii
1. Introdução.....	18
1.1. Epidemiologia de câncer de mama.....	19
1.2. Bases conceituais e fisiopatológicas de câncer de mama.....	20
1.3. Tratamentos convencionais de câncer de mama.....	22
1.4. Atividade física, treinamento resistido e câncer de mama.....	25
1.5. Propriedades do sangue.....	27
1.6. Propriedades da membrana celular.....	29
1.7. Eritrócito como modelo de estudo.....	30
1.8. Estabilidade da membrana eritrocitária.....	32
2. Objetivo geral.....	34
3. Objetivos específicos.....	34
4. Material e métodos.....	35
4.1. Sujeitos.....	35
4.2. Delineamento experimental.....	35
4.3. Características antropométricas.....	37
4.4. Teste de força máxima.....	37
4.5. Teste de resistência de força.....	37
4.6. Treinamento resistido.....	38
4.7. Coletas e análises de sangue.....	39
4.8. Aspectos hematológicos e bioquímicos.....	39
4.9. Análise da estabilidade osmótica da membrana eritrocitária.....	40
4.10. Análise da estabilidade mecânica da membrana eritrocitária.....	41
4.11. Análise estatística.....	43
5. Resultados.....	43
6. Discussão.....	56

7.	Conclusão.....	67
8.	Perspectivas.....	68
	Referências.....	69
	Apêndice.....	89
	Anexo.....	91

LISTA DE ABREVIATURAS

%GC	Percentual de gordura corporal
%MM	Percentual de massa magra
1RM	Uma repetição máxima
4dX	Variação da concentração salina necessária para promover a hemólise total
A ₅₄₀	Absorbância em 540 nm
ACS	Sociedade Americana de Câncer, do inglês <i>American Cancer Society</i>
AF	Atividade física
A _{max}	Absorbância no platô de hemólise máxima da curva de Boltzmann
A _{min}	Absorbância no platô de hemólise mínima da curva de Boltzmann
A _{mmax}	Valor máximo de absorbância alcançado no platô da curva hiperbólica retangular de hemólise mecânica
AVDs	Atividades da vida diária
CHCM	Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média
CM	Câncer de mama
dX	Variação da concentração salina necessária para promover 1/4 da hemólise total
EPO	Eritropoietina
GLOBOCAN	Relatório de estatísticas globais sobre o câncer
H ₅₀	Concentração salina capaz de promover 50% de hemólise
HCM	Hemoglobina Corpuscular Média
HDL-C	Colesterol da Lipoproteína de Alta Densidade, do inglês <i>High Density Lipoprotein Cholesterol</i>
IARC	Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer, do inglês <i>International Agency for Research on Cancer</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL-C	Colesterol da Lipoproteína de Baixa Densidade, do inglês <i>Low Density Lipoprotein Cholesterol</i>
NaCl	Cloreto de sódio

PC	Fosfatidilcolina, do inglês <i>Phosphatidylcholine</i>
PE	Fosfatidiletanolamina, do inglês <i>Phosphatidylethanolamine</i>
pós-TR	Depois do treinamento resistido
pré-TR	Antes do treinamento resistido
PS	Fosfatidilserina, do inglês <i>Phosphatidylserine</i>
RDW	Amplitude da Distribuição de Volume de Eritrócitos, do inglês <i>Red Cell Distribution Width</i>
RF	Resistência de força
SCM	Sobreviventes de câncer de mama
SM	Esfingomielina, do inglês <i>Sphingomyelin</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
$t_{1/2}$	Tempo necessário para a ocorrência de metade da hemólise total
TA	Treinamento aeróbio
t-C	Colesterol total, do inglês <i>total Cholesterol</i>
TGC	Triglicérides
TR	Treinamento resistido
UICC	União para o Controle Internacional do Câncer, do inglês <i>Union for International Cancer Control</i>
VCM	Volume Corpuscular Médio
VLDL-C	Colesterol da Lipoproteína de Muito Baixa Densidade, do inglês <i>Very Low Density Lipoprotein Cholesterol</i>
VR	Valores de referência
WHO	Organização Mundial de Saúde, do inglês <i>World Health Organization</i>
Δt	Intervalo de tempo

LISTA DE FIGURAS

		Página
Figura 4.1	Delineamento experimental do estudo.....	36
Figura 4.2	Ajuste típico da estabilidade osmótica da membrana eritrocitária.....	41
Figura 4.3	Ajuste típico da estabilidade mecânica da membrana eritrocitária.....	42
Figura 5.1	Efeitos do treinamento resistido sobre a força máxima de mulheres sobreviventes de câncer de mama....	44
Figura 5.2	Efeitos do treinamento resistido sobre a resistência de força de mulheres sobreviventes de câncer de mama.....	45
Figura 5.3	Efeitos do treinamento resistido sobre características antropométricas de mulheres sobreviventes de câncer de mama.....	46
Figura 5.4	Efeitos do treinamento resistido sobre aspectos hematológicos de mulheres sobreviventes de câncer de mama.....	48
Figura 5.5	Efeitos do treinamento resistido sobre aspectos bioquímicos de mulheres sobreviventes de câncer de mama.....	50
Figura 5.6	Efeitos do treinamento resistido sobre a estabilidade osmótica da membrana eritrocitária.....	52
Figura 5.7	Efeitos do treinamento resistido sobre a estabilidade mecânica da membrana eritrocitária.....	53

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 4.1 Planejamento do protocolo ondulatório de treinamento resistido.....	39
Tabela 5.1 Classificação inicial das voluntárias em relação aos aspectos hematológicos e bioquímicos.....	47
Tabela 5.2 Distribuição de frequência das variáveis hematológicas e bioquímicas das voluntárias do estudo em relação aos respectivos valores de referência.....	51
Tabela 5.3 Coeficiente de correlação de Spearman do momento pré-TR das voluntárias do estudo.....	54
Tabela 5.4 Coeficiente de correlação de Spearman do momento pós-TR das voluntárias do estudo.....	55

RESUMO

EFEITOS DO TREINAMENTO RESISTIDO SOBRE ASPECTOS CINEANTROPOMÉTRICOS, HEMATOLÓGICOS, BIOQUÍMICOS E BIOFISICOQUÍMICOS EM SOBREVIVENTES DE CÂNCER DE MAMA

Entre as mulheres diagnosticadas com câncer de mama tem ocorrido um aumento significativo na taxa de sobrevida. Isso ressalta a necessidade do aprimoramento de estratégias voltadas ao acompanhamento e manejo desse público. Assim, essa pesquisa teve como objetivo investigar os efeitos do treinamento resistido (TR) sobre força muscular, características antropométricas, aspectos hematológicos, bioquímicos e biofísicoquímicos em sobreviventes de câncer de mama (SCM). Vinte e duas mulheres participaram voluntariamente. Foram realizadas medidas antes e depois do treinamento e os resultados de cada variável foram comparados (pré-TR vs. pós-TR) e correlacionados (pré-TR e pós-TR). O tratamento estatístico envolveu o teste de Shapiro-Wilk, o teste t pareado ou o teste de Wilcoxon, e a correlação de Spearman. O nível de significância adotado foi de 5%. Os resultados estatisticamente significativos indicaram aumento de força muscular em todos os exercícios testados, inclusive os de membros superiores; redução do percentual de gordura corporal ($p=0.004$) e aumento do percentual de massa magra ($p=0.008$); redução das contagens de eritrócitos ($p=0.009$) e de plaquetas ($p=0.025$), e da concentração de hemoglobina ($p=0.014$); aumento de HDL-C ($p=0.000$) e redução de colesterol total (t-C) ($p=0.013$), LDL-C ($p=0.003$), LDL-C/HDL-C ($p=0.000$), TGC ($p=0.044$), e VLDL-C ($p=0.044$); além de redução da estabilidade osmótica da membrana eritrocitária ($p=0.039$). Além disso, observou-se uma série de correlações entre as variáveis em ambos os momentos de análise. Em conjunto, esses dados destacam a preservada responsividade das SCM ao exercício e os benefícios do TR sobre diversos indicadores de saúde. As alterações hematológicas descritas indicam a relevância de se fazer um monitoramento frequente das SCM, inclusive para garantir o aprimoramento de intervenções com TR.

Palavras-chave: Exercício. Força muscular. Composição corporal. Eritrócitos. Membrana celular.

ABSTRACT

EFFECTS OF RESISTANCE TRAINING ON CINEANTROPOMETRIC, HEMATOLOGIC, BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICOCHEMICAL ASPECTS IN BREAST CANCER SURVIVORS

Significant increase in survival rate has occurred in women diagnosed with breast cancer. This requires the improvement of strategies aimed at accompanying and managing this public. Thus, this research aimed to investigate the effects of resistance training (RT) on muscular strength, anthropometric and hematologic characteristics, and biophysicochemical aspects in breast cancer survivors (BCS). Twenty-two women participated voluntarily. Measurements were performed before and after the training period and the results of each variable were compared (pre-RT vs. post-RT) and correlated (pre-RT and post-RT). Statistical treatment involved the Shapiro-Wilk test, the paired t-test or the Wilcoxon test, and the Spearman correlation. The level of significance was 5%. Statistically significant results indicated increased muscle strength in all tested exercises, including upper limbs exercises; reduction of the percentage of body fat ($p=0.004$) and increase of the percentage of lean mass ($p=0.008$); reduction of erythrocytes ($p=0.009$) and platelets ($p=0.025$) counts, and hemoglobina levels ($p=0.014$); increase in HDL-C ($p=0.000$) and reduction of total cholesterol (t-C) ($p=0.013$), LDL-C ($p=0.003$), LDL-C/HDL-C ($p=0.000$), and VLDL-C ($p=0.044$); besides reduction in the osmotic stability of the erythrocyte membrane ($p=0.039$). In addition, many significant correlations were observed between the variables at both moments of analysis. Taken together, these data highlight the preservation of responsiveness of BCS to the exercise and the benefits of RT in various health indicators. The hematologic changes reported here indicate the importance of frequent monitoring of BCS, including ensuring the improvement of interventions with RT.

Key words: Exercise. Muscle strength. Body composition. Erythrocytes. Cell membrane.

1. Introdução

A alta incidência de câncer em países com diferentes níveis socioeconômicos alerta para uma questão de saúde pública em escala mundial. Assim, esforços têm sido empregados em campanhas informativas, diagnóstico precoce e avanços no tratamento, justamente para combater o problema.

Esse conjunto de ações tem gerado efeitos positivos e entre os casos de câncer de mama (CM), que é o tipo mais comum entre as mulheres, as estatísticas comprovam um aumento significativo no número de sobreviventes. Surge, portanto, uma demanda especial para aprimorar estratégias voltadas ao acompanhamento e manejo desse público.

De fato, os tratamentos convencionais exercem papel decisivo no combate ao CM e têm demonstrado evolução contundente ao longo das últimas décadas. Ainda assim, seus efeitos colaterais são notáveis, sejam eles locais e/ou sistêmicos, agudos e/ou tardios. Logo, abordagens complementares têm se destacado como opções bastante promissoras.

Nesse contexto, o treinamento resistido (TR) tem se mostrado viável e seguro, inclusive para mulheres com histórico de cirurgia da mama. Sua prática tem sido associada com risco reduzido de morbidade e mortalidade e com melhoras de desempenho físico e qualidade de vida. No entanto, mesmo com resultados satisfatórios, os estudos envolvendo TR e sobreviventes de câncer de mama (SCM) ainda são minoria na área de exercício em oncologia.

Além dos baixos custos envolvidos no TR, o que certamente é positivo para os sistemas de saúde, as diversas possibilidades de organização dos componentes da carga de treinamento permitem investigações mais aprofundadas do que as que temos atualmente. São escassos, contudo, os trabalhos com análises integrativas sobre os efeitos do TR envolvendo SCM e, em nosso conhecimento, não há pesquisas que tenham observado seu impacto sobre as propriedades da membrana celular.

Diante desse cenário instigante e em meio a uma rede de aspectos cinesiológicos, hematológicos, bioquímicos e biofísicoquímicos, essa pesquisa desenvolve-se atenta aos fundamentos teóricos e práticos que um tema de tamanha importância precisa e merece.

1.1. Epidemiologia de câncer de mama

Ao longo das últimas décadas diversos estudos têm revelado aumentos significativos nos casos de câncer em todo o mundo, indicando um grande desafio para os sistemas de saúde (SILVERBERG, 1980; GAUDETTE e HILL, 1990; SILVERBERG *et al.*, 1990; GREENLEE *et al.*, 2000). Esse crescimento contundente também é confirmado em dados ligados à Organização Mundial de Saúde (*World Health Organization – WHO*), à Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (*International Agency for Research on Cancer – IARC*) e ao relatório de estatísticas globais sobre o câncer (GLOBOCAN). Enquanto em 2012 foram estimados 14,1 milhões de novos casos da doença (TORRE *et al.*, 2015), mais recentemente, em 2018, foram estimados 18,1 milhões (BRAY *et al.*, 2018). Ou seja, um salto de grande magnitude em um intervalo de apenas 6 anos.

Em uma análise mais detalhada, constata-se que entre o público feminino o câncer de mama (CM) é o mais comum, com estimativas de aproximadamente 2,1 milhões de novos casos em 2018 (BRAY *et al.*, 2018). Isso representa quase 25% dos registros entre as mulheres e uma diferença notável em relação aos demais tipos da doença. Segundo a WHO, a IARC e o GLOBOCAN, essa “liderança” do CM entre as mulheres não está limitada a poucas regiões do mundo. Na verdade, trata-se de um problema para os sistemas de saúde em escala mundial. De um total de 172 países, em 156 deles o CM foi o tipo mais comum, inclusive no Brasil (BRAY *et al.*, 2018).

Esse cenário torna-se ainda mais preocupante quando as expectativas para os próximos anos são analisadas. Até 2040, por exemplo, as projeções indicam significativa margem de expansão para novos casos de CM entre as mulheres (IARC, 2018). Envelhecimento e crescimento populacional (BRAY *et al.*, 2018), bem como sobrepeso/obesidade e inatividade física (TORRE *et al.*, 2015; WILSON *et al.*, 2019), destacam-se como razões decisivas para esse aumento.

Frente a todas essas circunstâncias, esforços contundentes como campanhas informativas, incentivos para o diagnóstico precoce e busca por melhorias no tratamento têm sido empregados para combater o problema (MILLER *et al.*, 2018; SIEGEL *et al.*, 2018). No Brasil, inclusive, o CM já é reconhecido como uma prioridade do sistema de saúde (NIGENDA *et al.*, 2016; MAKDISSI *et al.*, 2019).

Embora não esteja entre os países mais desenvolvidos do mundo e apresente diferenças regionais marcantes na assistência oncológica, o conjunto de ações desenvolvido no país tem gerado resultados positivos.

Um estudo retrospectivo, recém-publicado por Makdissi *et al.* (2019) e que envolveu mais de 5 mil brasileiras, é um bom exemplo disso. Observando os casos de CM ao longo de mais de uma década, em um centro especializado de tratamento, os autores verificaram crescimento no número de sobreviventes entre mulheres de diferentes faixas etárias. Como um todo, na comparação entre os períodos de 2000 a 2004 e de 2010 a 2012, a taxa de sobrevivida passou de 82,7% para 89,9% (MAKDISSI *et al.*, 2019).

Nos Estados Unidos, a Sociedade Americana de Câncer (*American Cancer Society* – ACS) apontou estimativas de 3,5 milhões de mulheres SCM em 2016 e mais do que 4,5 milhões em 2026 (ACS, 2016). No Reino Unido, também há estimativas de aumento significativo com números na casa de 500 mil SCM em 2010 e de aproximadamente 2 milhões em 2040 (MADDAMS *et al.*, 2012).

Assim, nota-se um panorama em que não somente os novos casos de CM têm aumentado, mas também o número de sobreviventes no Brasil e no mundo. Isso representa uma mudança epidemiológica expressiva em que a morbidade, e não a mortalidade, consolida-se como fator dominante (INCA, 2017). Eis, portanto, uma demanda especial para o aprimoramento de estratégias voltadas ao acompanhamento e manejo desse público.

1.2. Bases conceituais e fisiopatológicas de câncer de mama

Do ponto de vista conceitual e fisiopatológico, câncer é o nome dado a um grupo de doenças que apresenta em comum a divisão desordenada de células. Logo, trata-se de um crescimento diferente daquele que ocorre em condições normais (NIH, 2015). A partir de uma mutação genética, o processo de transmissão de informações fica comprometido e as células passam a receber instruções erradas para as suas atividades (INCA, 2017).

Desde a proliferação da célula cancerígena até o surgimento de um tumor visível não há um período de tempo padrão. Isso depende da velocidade do crescimento tumoral, do local em que o tumor está localizado, das características de

cada pessoa, do estilo de vida, etc. Enquanto alguns tumores evoluem lentamente durante vários anos, outros podem desenvolver-se de maneira mais rápida e agressiva (INCA, 2017). Nesse contexto, ainda que fatores relacionados ao microambiente tumoral, como resposta imune desregulada e inflamação, possam assumir diferentes características em cada caso (JIANG e SHAPIRO, 2014), é possível discriminar o processo de carcinogênese em momentos cruciais.

O estágio de iniciação caracteriza-se por alterações, modificações ou mutações genéticas que surgem espontaneamente ou são induzidas pela exposição a agentes cancerígenos. Alterações no DNA podem provocar desregulação das vias de sinalização bioquímica associadas à proliferação, sobrevivência e diferenciação celular. Por sua vez, essas mudanças podem ser influenciadas pela taxa e pelo tipo de metabolismo carcinogênico, pela resposta da função de reparo do DNA, dentre outros fatores (SIDDIQUI *et al.*, 2015).

Na sequência está o estágio de promoção, que é considerado um processo relativamente longo e reversível, no qual células pré-neoplásicas proliferantes, já alteradas, se acumulam. Nessa fase, o processo pode ser modificado por agentes preventivos que afetam as taxas de crescimento (SIDDIQUI *et al.*, 2015).

O estágio final da transformação neoplásica é a progressão, em que ocorrem alterações genéticas, alterações fenotípicas e proliferação celular. Essa fase caracteriza-se por um aumento rápido no tamanho do tumor, em que as células podem sofrer novas mutações com potencial invasivo e metastático (SIDDIQUI *et al.*, 2015).

Vale ressaltar que o processo de carcinogênese pode ter início em qualquer parte do corpo humano e, a partir desse ponto primário, alcançar (ou não) outros tecidos e órgãos. Assim, no câncer *in situ* as células cancerígenas estão somente na camada de tecido em que se desenvolveram. Já no câncer invasivo as células cancerígenas ganham a corrente sanguínea ou linfática, alastrando-se para outros tecidos (INCA, 2017).

Essa capacidade de invasão e disseminação que os tumores malignos apresentam para produzir outros tumores, em outras partes do corpo, representa uma das principais características do câncer. Esses novos focos da doença estão relacionados à metástase. É esse atributo das neoplasias malignas que confere tamanha agressividade ao câncer e que dificulta sua cura (INCA, 2017), sendo

que 90% das mortes relacionadas ao CM estão vinculadas à metástase distante (XIE *et al.*, 2017).

Esse processo de desenvolvimento e progressão da doença envolve as células imunes, as quais têm importante papel no microambiente tumoral (AYOUB *et al.*, 2019). Em um primeiro momento, o sistema imune identifica as células cancerígenas e atua prevenindo o crescimento do tumor. No entanto, as células cancerígenas que adquirem resistência às respostas imunes continuam a crescer, gerando um microambiente imunossupressor que facilita o crescimento tumoral (SWANN e SMYTH, 2007; JIANG e SHAPIRO, 2014).

Como o processo de carcinogênese pode surgir em qualquer parte do corpo, é possível utilizar o Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos (TNM, 2004), conforme proposto pela União para o Controle Internacional do Câncer (*Union for International Cancer Control – UICC*). O próprio conteúdo descrito nesse documento informa que os casos de câncer começaram ser divididos em grupos, pois as taxas de sobrevida eram maiores para os casos nos quais a doença era localizada do que para aqueles nos quais a doença tinha se estendido além do órgão de origem (TNM, 2004). Nesse sentido, o Sistema TNM considera a extensão do tumor primário (T), a ausência ou presença e a extensão de metástase em linfonodos regionais (N), e a ausência ou presença de metástase à distância (M).

1.3. Tratamentos convencionais de câncer de mama

A conduta escolhida para o tratamento de CM dependerá, inclusive, da extensão do tumor e da presença ou não de metástase em linfonodos regionais e em tecidos distantes, conforme descrito anteriormente. Assim, o médico oncologista indicará a melhor abordagem de acordo com o caso de cada paciente. Dentre os tratamentos convencionais estão radioterapia, quimioterapia, terapia anti-hormonal, imunoterapia e cirurgia (FARKONA *et al.*, 2016; GRADISHAR *et al.*, 2017; GOETZ *et al.*, 2019). Cada tipo de tratamento apresenta características importantes para o combate ao CM e pode ser utilizado de modo combinado, a fim de aumentar o sucesso da intervenção (MAKDISSI *et al.*, 2019).

Em suma, a radioterapia utiliza radiações ionizantes com o objetivo de destruir ou impedir que as células do tumor aumentem, sendo que as doses de radiação e o tempo de aplicação são prescritos de maneira individualizada (EBCTCG *et al.*, 2014). A quimioterapia, também chamada de terapia sistêmica, envolve o uso de medicamentos que percorrem a corrente sanguínea em todo o corpo (ESTEVA *et al.*, 2001; HORTOBAGYI, 2001; MAMOUNAS *et al.*, 2005). Trata-se, portanto, de uma diferença marcante em relação à radioterapia, na qual a ação é localizada.

A imunoterapia, por sua vez, caracteriza-se pelo aumento da eficiência do sistema imune no combate ao câncer. Trata-se de um tratamento que pode ocorrer em diferentes formas, incluindo vacinas, inibidores de checkpoints e anticorpos monoclonais, e que visa facilitar o reconhecimento e ataque às células cancerígenas (FARKONA *et al.*, 2016; ADAMS *et al.*, 2019). Já a terapia anti-hormonal visa bloquear a ação de hormônios que podem atuar como fator de crescimento das células mamárias malignas (LOUIE e SEVIGNY, 2017; AWAN e ESFAHANI, 2018).

No que diz respeito à cirurgia pode haver uma abordagem mais ou menos extensa, sendo que a relação entre o volume da mama e o tamanho do tumor é um importante aspecto para essa tomada de decisão (TIEZZI, 2007). Quando ocorre a remoção completa da mama em uma cirurgia mais radical, dá-se o nome de mastectomia. Dependendo do caso também é possível adotar técnicas conservadoras como a quadrantectomia, caracterizada pela ressecção de todo o setor mamário correspondente ao tumor, incluindo a pele e a fáscia do músculo peitoral maior. Há também a tumorectomia, que é a remoção de todo o tumor com uma margem de tecido mamário livre de neoplasia ao seu redor (VERONESI *et al.*, 1981; TIEZZI, 2007; CORSO *et al.*, 2017).

É verdade que os conhecimentos e as alternativas direcionadas ao tratamento de CM têm avançado significativamente ao longo das últimas décadas graças aos esforços clínicos e científicos, bem como ao desenvolvimento tecnológico (OLOPADE *et al.*, 2008; TONG *et al.*, 2018). Ainda assim, os efeitos colaterais locais e/ou sistêmicos, agudos e/ou tardios são comuns às pacientes (AHLES e SAYKIN, 2007; MILLER *et al.*, 2008; BLUETHMANN *et al.*, 2016).

A quimioterapia e a radioterapia promovem a morte de células tumorais, mas também podem afetar as células normais. Isso gera aumento do processo inflamatório, aumento de marcadores de senescência, danos no DNA, e interferência na atividade da telomerase, inclusive após o tratamento, promovendo uma aceleração do processo de envelhecimento celular (BUTTIGLIERI *et al.*, 2011; CONROY *et al.*, 2013; SANOFF *et al.*, 2014; SCURIC *et al.*, 2017).

Nos casos de intervenção cirúrgica, parte dos efeitos colaterais estão relacionados à remoção dos nodos axilares e estruturas associadas. Como os vasos linfáticos removem o excesso de líquido dos tecidos e o transporta de volta para a circulação, a função prejudicada desse sistema pode acarretar o acúmulo de líquido, causando inchaços e dores (KAYIRAN *et al.*, 2017). Daí, as complicações em curto, médio e longo prazo, tais como infecções, problemas de cicatrização, rigidez do ombro e perda de funcionalidade (BROMHAM *et al.*, 2017). São manifestações preocupantes, pois o linfedema pode surgir mesmo após vários anos a partir da dissecação dos linfonodos axilares (NORMAN *et al.*, 2009; WARREN *et al.*, 2014) e, segundo alguns autores, atingir até 50% das SCM com esse histórico de intervenção (PUSIC *et al.*, 2013).

Ainda podem ser citadas como repostas adversas associadas ao tratamento de CM perda de cabelo, mudança na massa corporal, indisposição, fadiga excessiva, menopausa precoce, sensação de falta de ar, vômitos e dores. As pacientes também relatam dificuldades na execução de atividades da vida diária (AVDs) como subir escadas, tomar banho, caminhar, cozinhar, dirigir, realizar trabalhos domésticos em geral, etc. (GALIPEAU *et al.*, 2019).

Portanto, em conjunto com as altas taxas de incidência da doença, todos esses aspectos reforçam a necessidade e urgência de cuidados físicos e psicossociais direcionados a esse público (DIELI-CONWRIGHT e OROZCO, 2015; POWERS *et al.*, 2016). Afinal, além de oferecer um aumento na taxa de sobrevivência, o tratamento deve buscar uma melhora na qualidade de vida dessas mulheres (BATTAGLINI *et al.*, 2014; WILLIAMS e JEANETTA, 2016).

1.4. Atividade física, treinamento resistido e câncer de mama

Em um contexto científico e clínico, apesar dos efeitos colaterais associados à doença e ao seu tratamento variarem entre as SCM, a dificuldade na realização das atividades físicas realmente destaca-se como um fator preocupante (BURNHAM e WILCOX, 2002; KIM *et al.*, 2013; GALIPEAU *et al.*, 2019). Logo, é importante que essas mulheres recebam um acompanhamento próximo, justamente para que sejam direcionadas e incentivadas ao retorno das atividades tão logo tenham condições para tal. Já que a inatividade física está atrelada a diversos prejuízos à saúde, é fundamental que esse círculo vicioso seja interrompido (VAN DER LEEDEN *et al.*, 2018).

Em uma ampla pesquisa, Rezende *et al.* (2018) buscaram fornecer uma visão geral da amplitude e legitimidade das relações geralmente atribuídas à atividade física (AF) e ao risco de desenvolver ou morrer de câncer. Foram abrangidas 22 localizações anatômicas de câncer, incluindo-se 19 revisões, 26 meta-análises e 541 estudos originais. Os resultados demonstraram que as associações com a AF foram altamente sugestivas para o CM, reforçando a validade e o papel crucial nesses casos.

Definida essa importância do “movimento corporal”, uma análise mais detalhada revela diversas pesquisas com o treinamento aeróbio (TA) (HORNSBY *et al.*, 2014; AL-MAJID *et al.*, 2015; ANULIKA AWETO *et al.*, 2015; DOLAN *et al.*, 2016; GIALLAURIA *et al.*, 2016), que, historicamente, parece ser a modalidade mais comum entre as SCM. Adiante, é possível encontrar na literatura participações de SCM em programas de TR (GOLLHOFER *et al.*, 2015; SCHMIDT *et al.*, 2015; HAGSTROM *et al.*, 2016; SCHMIDT *et al.*, 2016), bem como em trabalhos em que o TA e o TR foram combinados (RAHNAMA *et al.*, 2010; DE LUCA *et al.*, 2016; UHM *et al.*, 2017).

Embora os resultados associados ao TA tenham indiscutível valor, especialmente sobre o condicionamento cardiorrespiratório (DOLAN *et al.*, 2016), é sensato destacar as qualidades ímpares do TR. Na revisão sistemática conduzida por Gebruers *et al.* (2019), por exemplo, verificou-se que em sobreviventes de CM as intervenções envolvendo o TR foram as que apresentaram os melhores resultados, especialmente sobre desempenho físico e sensação de fadiga. Adiante, sa-

bendo que a perda de força muscular está entre os principais efeitos do tratamento contra o CM (JOHANSSON *et al.*, 2001; STRASSER *et al.*, 2013), o desenvolvimento dessa capacidade biomotora pode representar um ponto crucial na manutenção e promoção da saúde de SCM em curto, médio e longo prazo.

Nesse contexto, como o quesito segurança é um aspecto básico para o atendimento de grupos especiais, os dados apresentados por De Backer *et al.* (2009) e Dos Santos *et al.* (2017) são animadores. Em ambas as pesquisas, não foram relatadas quaisquer respostas adversas entre as SCM, atestando, portanto, a viabilidade da prática regular do TR. No estudo de Schmitz *et al.* (2009), após 12 semanas de treinamento envolvendo 141 mulheres SCM, os resultados apontaram que além de não provocar inchaços no braço, o TR reduziu sintomas e diminuiu a incidência de linfedemas.

Apesar de toda essa conjuntura, vale reforçar que os trabalhos com o TR ainda são minoria na área de exercício em oncologia (DE BACKER *et al.*, 2009), levando a crer que há várias descobertas importantes por serem feitas. O que é algo realmente plausível, pois há diversas alternativas de combinação dos componentes da carga e das variáveis estruturais do TR (FLECK e KRAEMER, 2014; CHAGAS e LIMA, 2015). Bird *et al.* (2005) chamam a atenção exatamente para isso, afirmando que “a efetividade de um programa de TR em alcançar um determinado objetivo depende da manipulação das variáveis agudas”.

Evidentemente que para além da organização pontual de uma sessão de treino, é importante considerar a sequência de estímulos, e de respostas, ao longo de um período de treinamento (STONE *et al.*, 2002). Tanto é que a literatura tem sido categórica ao indicar a importância de uma prescrição minuciosamente organizada e que garanta a progressão individualizada (KRAEMER e RATAMESS, 2004; CHAGAS e LIMA, 2015).

Interessantemente, todas essas considerações vão ao encontro das necessidades e demandas de mulheres com histórico de CM. Afinal, sendo comum entre elas os baixos níveis de massa muscular (RIER *et al.*, 2016), bem como as disfunções articulares e a redução da força, antes e depois do tratamento (KLASSEN *et al.*, 2017), o TR pode ser decisivo no combate a esses danos e na promoção da saúde.

1.5. Propriedades do sangue

O sangue é composto por uma porção líquida, chamada de plasma, e também por elementos figurados, que são os eritrócitos (células sanguíneas vermelhas), os leucócitos (células sanguíneas brancas) e as plaquetas. Dentre vários atributos, o sangue exerce efeito tampão, auxilia no controle da temperatura corporal e defende o organismo de patógenos (ASHTON, 2013). Além disso, sua principal função, que é desempenhada pelos eritrócitos, refere-se ao transporte de oxigênio dos pulmões para os tecidos e de dióxido de carbono dos tecidos para os pulmões (GLENN e ARMSTRONG, 2019).

Diante de todas essas características, o sangue é considerado um fluido corporal indispensável à vida e capaz de revelar aspectos decisivos sobre a saúde geral de uma pessoa. Tanto é que o hemograma corresponde tradicionalmente a um dos exames mais solicitados na prática clínica (DIXON, 1997). A partir dele é possível determinar, dentre outras variáveis, o número de eritrócitos, a concentração de hemoglobina, o volume percentual ocupado pelos eritrócitos no volume total de sangue (hematócrito), o Volume Corpuscular Médio (VCM) dos eritrócitos, a Hemoglobina Corpuscular Média (HCM), a Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM), a Amplitude de Distribuição do Volume dos Eritrócitos (*Red Cell Distribution Width* – RDW), o número de plaquetas, e o número de leucócitos. A análise desses aspectos envolve os valores de referência, os quais têm sido extremamente úteis no diagnóstico e/ou no prognóstico de uma série de doenças (MADJID e FATEMI, 2013; TOHIDI *et al.*, 2013; BUTTARELLO, 2016; LI *et al.*, 2017; LASSALE *et al.*, 2018).

O RDW, que é um índice da heterogeneidade no tamanho dos eritrócitos circulantes e, portanto, um marcador de anisocitose (LIPPI *et al.*, 2009), é um bom exemplo da importância desses marcadores. Seretis *et al.* (2013), por exemplo, revelaram um RDW significativamente maior em pacientes de CM do que em pacientes com fibroadenomas. Ademais, o RDW elevado foi associado com a extensão do tumor primário e o número de linfonodos axilares infiltrados. No estudo de Huang *et al.* (2016) além da correlação com maior tamanho do tumor, metástase positiva nos nodos linfáticos e estágios mais avançados de CM, as pacientes com RDW elevado demonstraram menor taxa de sobrevida geral.

Ainda sobre os aspectos hematológicos, também há dados interessantes sobre plaquetas e câncer, especialmente em relação às fases mais rigorosas do tratamento. Alguns tipos de quimioterapia podem levar ao quadro de trombocitopenia, que é um nível demasiadamente baixo de plaquetas no sangue (TENBERG *et al.*, 2011; WEYCKER *et al.*, 2019). Como essas células têm função de coagulação, efeitos colaterais desse tipo podem aumentar o risco de hemorragias, dentre outras complicações (LAMBERT e GERNSHEIMER, 2017; HEUBEL-MOENEN *et al.*, 2019).

Os leucócitos, por sua vez, atuam na defesa do organismo contra agentes nocivos, bem como na remoção de células danificadas, toxinas e outros produtos residuais (ASHTON, 2013). Assim, os exames sanguíneos podem ser utilizados para monitorar a resposta do sistema imune à doença e ao tratamento, pois a radioterapia e alguns compostos utilizados na quimioterapia podem exercer efeitos colaterais sobre a contagem de leucócitos. Vale destacar que, devido a essa relação, o microambiente imunológico no CM tem se mostrado um valioso preditor de sobrevida livre de recidiva e sobrevida geral (DENARDO *et al.*, 2011).

No que diz respeito aos aspectos bioquímicos, os lipídios são reconhecidos como biomoléculas com funções cruciais no estoque de energia, na estrutura e na sinalização celular. O colesterol, por exemplo, é o precursor dos hormônios esteroides e um dos principais componentes da membrana (IKONEN, 2008; HEGELE, 2009), enquanto os triglicérides (TGC) representam uma importante fonte de energia (MUNIR *et al.*, 2014). Por sua vez, a natureza hidrofóbica do colesterol e dos TGC demanda a presença de lipoproteínas que participam do transporte de lipídios entre os tecidos. Essas lipoproteínas são os quilomícrons, as lipoproteínas de alta densidade (*High Density Lipoprotein* – HDL-C), as lipoproteínas de baixa densidade (*Low Density Lipoprotein* – LDL-C) e as lipoproteínas de muito baixa densidade (*Very Low Density Lipoprotein* – VLDL-C) (HEGELE, 2009).

No ambiente clínico, o perfil lipídico tem sido historicamente correlacionado com as doenças cardiovasculares (ANDERSON *et al.*, 1991; CONROY *et al.*, 2003), mas também têm aumentado as evidências de sua associação com o câncer (DANILO e FRANK, 2012; GORIN *et al.*, 2012). É verdade que a interação entre os distúrbios nos níveis séricos de lipídios e o CM ainda é repleta de paradigmas, indicando, portanto, a necessidade de novas descobertas na área

(MUNIR *et al.*, 2014; KUZU *et al.*, 2016). A incongruência entre os achados disponíveis na literatura recai sobre a própria complexidade dos eventos moleculares associados ao CM e também à variação dos mecanismos implicados em cada caso (JACOBS e GAPSTUR, 2009).

Ray e Husain (2001) apresentaram resultados interessantes ao compararem lipídios plasmáticos e lipoproteínas de pacientes de CM e de sujeitos controle. Os autores verificaram que os níveis plasmáticos de colesterol total (t-C, do inglês *total Cholesterol*), LDL-C e TGC foram significativamente maiores, e que a concentração de HDL-C foi significativamente menor em pacientes com CM. Além disso, as maiores mudanças de t-C foram observadas justamente em estágios mais avançados da doença.

Adiante, sobre a evidência de que o colesterol é fator de risco para o CM, Nelson *et al.* (2014) levantam a hipótese de que a dislipidemia resulta em mudanças no conteúdo e na funcionalidade da membrana celular. Segundo esses autores, o conteúdo aumentado de colesterol afetaria, por exemplo, a fluidez e a capacidade de sinalização da membrana.

1.6. Propriedades da membrana celular

Em 1972, em um artigo que se tornaria clássico e amplamente referenciado, Singer e Nicolson afirmaram que apesar do papel crucial das membranas biológicas em quase todos os fenômenos celulares, a compreensão sobre sua organização molecular ainda era rudimentar (SINGER e NICOLSON, 1972). Os autores reforçaram que, para alcançar um entendimento satisfatório sobre as funções dos sistemas biológicos, era necessário conhecer detalhes sobre a composição e a estrutura desses sistemas. Assim, atentos às considerações termodinâmicas, Singer e Nicolson propuseram o chamado modelo do “mosaico fluido” (SINGER e NICOLSON, 1972).

A partir de então, contando inclusive com os avanços tecnológicos e o advento de novas técnicas, a compreensão sobre esse tema tem sido atualizada por outros pesquisadores. Engelman (2005), por exemplo, confrontou ideias a respeito da dispersão e concentração das proteínas, e da espessura e simetria da membrana em relação ao modelo do “mosaico fluido”. Por sua vez, Coskun e Si-

mons (2011) destacaram a diversidade dos lipídios que compõem a membrana e as interações desses lipídios com as proteínas.

Apesar de suas diferenças, nota-se que ambas as propostas enaltecem a importância desse tema. Afinal, diversos pesquisadores têm se debruçado ao longo de décadas na descoberta de novos aspectos e aplicações práticas. Exemplo disso é o crescente destaque que as membranas têm recebido no estudo de doenças e no desenvolvimento de terapias (ESCRIBA, 2006; ESCRIBA *et al.*, 2008; TAN *et al.*, 2017).

Mais especificamente em relação ao câncer, as evidências demonstram que durante a transformação maligna ocorrem mudanças significativas das propriedades da membrana (WIRTZ *et al.*, 2011; ALVES *et al.*, 2016). Essas alterações estão relacionadas à rápida proliferação celular, condição básica da doença, que acaba por envolver os ácidos graxos e os lipídios para atender suas necessidades desreguladas (HSU e SABATINI, 2008). Inclusive, uma comparação entre as membranas de uma célula normal e de uma célula cancerígena revela diferenças na composição lipídica, na simetria (ou assimetria) e na carga das superfícies (ALVES *et al.*, 2016).

Sabendo que a composição da membrana está diretamente ligada à sua funcionalidade, essas características chamam bastante atenção. Afinal, além das transformações associadas à doença em si, todas essas mudanças podem influenciar o tratamento. Um bom exemplo disso são as drogas anticâncer que, em sua jornada biológica, atuam na superfície ou através das membranas (ALVES *et al.*, 2016). Logo, a eliminação ou diminuição dos efeitos colaterais, e a otimização dos resultados das terapias em curto, médio e longo prazo, exigem uma compreensão mais ampla e integrada sobre as propriedades biofísicoquímicas da membrana celular.

1.7. Eritrócito como modelo de estudo

Normalmente produzido na medula óssea, o eritrócito apresenta vida útil de aproximadamente 120 dias (TSIFTSOGLU *et al.*, 2009). Seu processo de desenvolvimento, chamado de eritropoiese, é especialmente regulado pela eritropoietina (EPO) (MCDONAGH, 2011) e ocorre constantemente para equilibrar a perda

das células mais velhas. Vale destacar, entretanto, que algumas desordens nesse processo de renovação e/ou modificações estruturais na membrana podem comprometer as funções do eritrócito e promover sua eliminação prematura da corrente sanguínea (AN e MOHANDAS, 2008; NARLA e MOHANDAS, 2017).

Verdade é que no diversificado cenário de pesquisas sobre a membrana celular, o eritrócito tem se apresentado como um extraordinário modelo de estudo (PENHA-SILVA *et al.*, 2007; LEMOS *et al.*, 2011; PARAISO *et al.*, 2017; LOYOLA-LEYVA *et al.*, 2019; MARTINEZ-VIEYRA *et al.*, 2019). Dentre os fatores que garantem esse destaque estão a sua disponibilidade, afinal são as células mais abundantes do sangue, e a facilidade de sua obtenção, pois envolve um procedimento minimamente invasivo. Além disso, é possível que algumas informações obtidas a partir da análise da membrana eritrocitária, desde que tratadas de forma coerente, possam ser extrapoladas para outras células do corpo.

Desde o século XVII o eritrócito tem chamado a atenção de diversos pesquisadores e os esforços pela compreensão das características dessa célula têm permitido avanços consistentes (MOHANDAS e GALLAGHER, 2008; NARLA e MOHANDAS, 2017). Em um proeminente trabalho, Roelofsen *et al.* (1989) reforçaram a proposta de que os fosfolipídios compreendem um grande número de diferentes espécies moleculares e que isso é importante para a estrutura e integridade da membrana. Assim, por meio de mudanças na forma da fosfatidilcolina (PC, do inglês *Phosphatidylcholine*), os autores verificaram que eritrócitos enriquecidos com 1,2-dipalmitoil-PC na camada externa da membrana tenderam a formar equinócitos, enquanto a substituição por dilinoeil-PC gerou tendência à formação de estomatócitos. Ou seja, o conteúdo e a distribuição das moléculas presentes na membrana eritrocitária exercem importante papel na morfologia celular.

Por sua vez, Chabanel *et al.* (1983) demonstraram que eritrócitos enriquecidos com colesterol perdem seu formato bicôncavo, assemelhando-se mais a uma “panqueca plana”. Assim, a sobrecarga de colesterol altera a relação entre área superficial e volume do eritrócito, comprometendo sua principal função que é o transporte de gases.

Mais especificamente em relação ao câncer, altos níveis de colesterol podem afetar o crescimento e a migração das células tumorais (SAMADI *et al.*,

2019), bem como influenciar os processos de sinalização da membrana (MCDONNELL *et al.*, 2014). Além disso, quimioterapia e radioterapia podem alterar a arquitetura da membrana eritrocitária em pacientes de CM por induzirem a formação de radicais livres no sistema. Como os eritrócitos não possuem um sistema antioxidante suficientemente capaz de anular esses efeitos colaterais há uma tendência de maior susceptibilidade de hemólise e peroxidação lipídica. O aumento de radicais livres oxida as cadeias de ácidos graxos insaturados dos fosfolipídios da membrana, alterando assim seu conteúdo (VASIGARA SINGH *et al.*, 1996). Isso pode alterar a razão entre colesterol e fosfolipídios e render dificuldades na manutenção da integridade da membrana.

Interessantemente, Shannon *et al.* (2007) buscaram determinar a relação entre as concentrações de ácidos graxos nos eritrócitos e o risco de CM, contando para isso com 322 mulheres diagnosticadas com a doença e 1030 sujeitos controle. Os resultados demonstraram que os ácidos graxos n-3, o ácido eicosaenoico e os ácidos graxos monoinsaturados foram associados significativamente com menor risco de CM.

Por sua vez, Mikirova *et al.* (2004) compararam diferenças no conteúdo dos ácidos graxos da membrana eritrocitária em sujeitos saudáveis, em pacientes de câncer (mama, próstata, fígado, pâncreas, colo do útero, e pulmão) e em pacientes de outras doenças. Nesse caso, viu-se que os pacientes de câncer apresentaram menor nível de ácido esteárico e maior nível de ácido oleico do que os demais grupos, reforçando que tecidos neoplásicos exibem diferenças no metabolismo lipídico.

1.8. Estabilidade da membrana eritrocitária

Em conjunto, todos esses dados evidenciam quão sensíveis são os eritrócitos ao microambiente em que estão imersos e, portanto, a estreita relação existente entre os aspectos hematológicos, bioquímicos e biofísicoquímicos. Um ótimo exemplo disso é a estabilidade, que é a capacidade da membrana biológica em manter sua estrutura diante da ação de agentes caotrópicos (CUNHA *et al.*, 2007). Sabe-se que além de pH, temperatura, drogas e solutos, as concentrações

relativas dos constituintes da membrana também influenciam essa propriedade (DE FREITAS *et al.*, 2010; CUNHA *et al.*, 2014).

Para a compreensão das respostas celulares aos “desafios químicos” enfrentados ao longo de sua vida útil, uma das possibilidades é investigar a estabilidade osmótica da membrana eritrocitária. Pode-se adotar uma variação na concentração salina, considerando que em 0.9% de cloreto de sódio (NaCl) a tendência é que o volume do eritrócito não seja alterado, pois trata-se de uma solução isotônica em relação ao sangue. Já em soluções hipotônicas ocorre um influxo de água, os eritrócitos incham, a integridade da membrana é perturbada e há extravasamento de seu conteúdo. Ou seja, utiliza-se o teste de fragilidade osmótica para determinar a resistência dos eritrócitos à lise.

Também se mostra relevante a análise da estabilidade mecânica da membrana eritrocitária. Afinal, o eritrócito, que tem aproximadamente 8 μm de diâmetro, precisa atravessar capilares de 2 a 3 μm de diâmetro para exercer suas funções (NARLA e MOHANDAS, 2017). Esse “desafio mecânico” exige uma notável capacidade de sofrer deformações repetidas, extensas e reversíveis (SAFEUKUI *et al.*, 2012). Logo, a deformabilidade assume papel chave na garantia das atribuições do eritrócito e em sua sobrevivência, uma vez que o comprometimento dessa propriedade pode resultar em distúrbios funcionais e morte prematura (AN e MOHANDAS, 2008). Inclusive, a deformabilidade tem se revelado um importante biomarcador nos diagnósticos de câncer, distinguindo células saudáveis e doentes (HOU *et al.*, 2009; TOMAIUOLO, 2014).

Todos esses dados indicam que a combinação de propriedades como rigidez, deformabilidade e estabilidade, dentre outras, é algo fundamental para a funcionalidade da membrana e da célula em si. No campo científico, portanto, destacam-se as possibilidades de investigação do comportamento da membrana eritrocitária em diferentes situações, inclusive em associação com o exercício físico.

Nesse contexto, Paraiso *et al.* (2014) recrutaram 20 homens saudáveis e fisicamente ativos, e propuseram 2 tipos de exercício aeróbico, corrida contínua em intensidade moderada e corrida intervalada em alta intensidade. A proposta foi determinar os efeitos agudos desses diferentes protocolos sobre a estabilidade osmótica da membrana eritrocitária. Os resultados comprovaram alterações des-

sa propriedade em ambos os casos, mas em sentidos diferentes (aumento vs. diminuição).

Já em um estudo com nadadores de nível nacional, a influência do exercício físico sobre a estabilidade osmótica foi avaliada em condições aguda e crônica (PARAISO *et al.*, 2017). Nesse caso, os testes foram realizados em diferentes momentos ao longo de 18 semanas. Interessantemente, os autores observaram diminuição da estabilidade da membrana eritrocitária na análise aguda, e aumento no treinamento crônico. Ou seja, parece que não somente o estímulo em si, mas também a sequência deles, tem a capacidade de modular essa propriedade.

De fato, são achados relevantes, pois confirmam a responsividade da membrana do eritrócito ao exercício físico. Ainda assim, fica evidente a necessidade de novas abordagens para esclarecer quais são os fatores que direcionam ou que se associam a essas alterações, inclusive em outras modalidades. Também vale destacar que em ambos os casos supramencionados a amostra foi composta apenas por homens saudáveis. Assim, em nosso conhecimento, não há estudos que tenham investigado os efeitos do TR sobre a estabilidade da membrana eritrocitária osmótica e/ou mecânica, sobretudo em um público composto por mulheres SCM.

2. Objetivo geral

O objetivo geral dessa pesquisa foi investigar os efeitos do TR sobre aspectos cineantropométricos, hematológicos, bioquímicos e biofísicoquímicos em SCM.

3. Objetivos específicos

Foram objetivos específicos dessa pesquisa, determinar a correlação entre as variáveis antes do treinamento resistido (pré-TR) e depois do treinamento resistido (pós-TR); e determinar os efeitos do TR (pré-TR vs. pós-TR) sobre:

- força máxima de membros superiores e inferiores;
- resistência de força (RF) de membros superiores e inferiores;
- índice de massa corporal (IMC);

- percentual de gordura corporal (%GC);
- percentual de massa magra (%MM);
- aspectos hematológicos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, RDW, VCM, HCM, CHCM, plaquetas e leucócitos);
- aspectos bioquímicos (t-C, HDL-C, t-C/HDL-C, LDL-C, LDL-C/HDL-C, VLDL-C e TGC);
- estabilidade osmótica da membrana eritrocitária;
- estabilidade mecânica da membrana eritrocitária.

4. Material e métodos

4.1. Sujeitos

Vinte e duas SCM participaram dessa pesquisa. Foram observados os seguintes critérios de inclusão: apresentar histórico de cirurgia da mama, inclusive com retirada de linfonodos; estar na fase pós-menopausa; não ter tido recorrência de CM desde o primeiro diagnóstico; não ter participado de programas regulares de TR; e possuir liberação médica para realização dos exercícios. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Uberlândia (1.936.496) e foi conduzido de acordo com padrões internacionais (WORLD MEDICAL, 2013; HARRISS *et al.*, 2017). Todas as voluntárias assinaram previamente um termo de consentimento livre e esclarecido.

As características gerais da amostra indicaram valores médios de 51.6 ± 9.2 anos de idade, 65.8 ± 12.8 kg de massa corporal, 1.6 ± 0.1 m de estatura, e 11 ± 5.3 meses desde a intervenção cirúrgica de CM. Sete mulheres tinham histórico de câncer *in situ* e 15 tinham histórico de câncer invasivo. Todas elas passaram pelo tratamento de quimioterapia e/ou radioterapia.

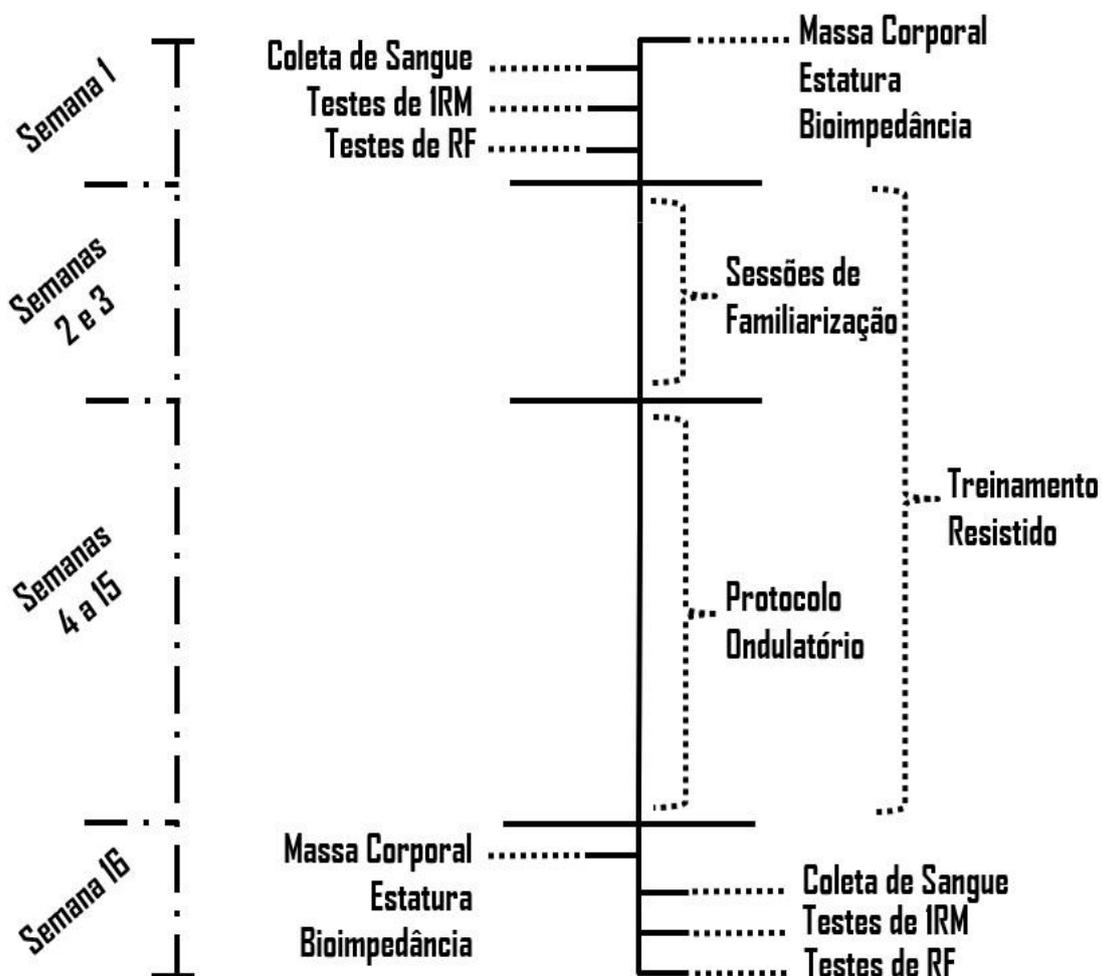
4.2. Delineamento experimental

As medidas envolvidas nesse estudo foram conduzidas antes (pré-TR) e depois do TR (pós-TR) (Figura 4.1). Essa configuração permitiu avaliar a condição

inicial das voluntárias, os efeitos do treinamento sobre cada variável (pré-TR vs. pós-TR) e a correlação entre as variáveis nos momentos pré-TR e pós-TR.

Na primeira semana, foram realizadas as medidas de massa corporal, estatura e bioimpedância (dia 1, segunda-feira), a coleta de sangue (dia 2, terça-feira), os testes de uma repetição máxima (1RM) (dia 3, quarta-feira) e os testes de RF (dia 5, sexta-feira). Na segunda e terceira semanas, foram completadas as sessões de familiarização do TR. Em seguida, realizou-se as 12 semanas de TR com protocolo ondulatório. Ao término do período de treinamento, foram novamente realizadas as medidas de massa corporal, estatura e bioimpedância, a coleta de sangue, os testes de 1RM e os testes de RF.

Figura 4.1. Delineamento experimental do estudo.



1RM: uma repetição máxima; RF: resistência de força.

4.3. Características antropométricas

A massa corporal (kg) foi medida em balança com precisão de 0.1 kg e a estatura (m) foi medida em estadiômetro com precisão de 0.1 cm. Com esses dados, calculou-se o IMC (kg/m^2). O %GC e o %MM foram medidos em bioimpedância tetrapolar (InBody230®, Seul, Coreia do Sul).

4.4. Teste de força máxima

Na primeira semana do estudo, antes das semanas de familiarização, as voluntárias realizaram testes de 1RM. O protocolo envolveu aquecimento específico com uma série de 8 repetições com 50% estimado de 1RM, intervalo de 2 minutos, e uma série de 3 repetições com 70% estimado de 1RM. Na sequência, foram completadas no máximo 5 tentativas, respeitando-se 5 minutos de intervalo entre cada uma, para determinação da carga máxima (BROWN e WEIR, 2001). A técnica correta de execução do movimento foi exigida em todas e quaisquer tentativas.

O teste de 1RM foi realizado alternando-se o segmento corporal, justamente para não comprometer o desempenho das participantes. O teste foi aplicado em todos os exercícios que compuseram o TR, exceto para o exercício abdominal que, ao longo das semanas de treinamento, foi executado apenas com a massa corporal.

4.5. Teste de resistência de força

Quarenta e oito horas após completar os testes de 1RM, as voluntárias retornaram ao laboratório para os testes de RF. O protocolo envolveu a execução do maior número possível de repetições, utilizando-se 50% de 1RM, até a falha de ação muscular concêntrica (DE JESUS LEITE *et al.*, 2017). A ordem dos exercícios foi a mesma adotada nos testes de 1RM, alternando, portanto, o segmento corporal envolvido.

4.6. Treinamento resistido

Foram completadas 2 semanas de familiarização, com 2 sessões de treino em cada uma delas, com todos os exercícios que compuseram o TR, os quais: *leg press* (45°, máquina), supino (sentado, máquina), flexão de joelho (em pé, unilateral, livre, com caneleira), puxador (frente, máquina), remada (sentada, máquina) e abdominal (*crunch*, livre, no solo). Essas sessões foram compostas por 1 série de cada exercício, em intensidade correspondente a 50% de 1RM, e realizada até a falha de ação muscular concêntrica.

Após esse bloco inicial, teve início o treinamento com protocolo ondulatório. Esse período teve duração de 12 semanas, frequência de 3 treinos semanais (segundas, quartas e sextas-feiras) e aproximadamente 50 minutos por sessão. Adotou-se um protocolo com variação de intensidade, volume, densidade (razão entre esforço e intervalo) e ordem dos exercícios (Tabela 4.1). Sempre que o número máximo de repetições era completado com êxito em todas as séries de um determinado exercício, a intensidade (kg) foi incrementada em 5 a 10%. As atividades relacionadas ao TR (testes de desempenho, familiarização, treinamento ondulatório) foram integralmente supervisionadas por profissionais capacitados nessa área. Exigiu-se das voluntárias assiduidade igual ou superior a 75% ao longo do período de treinamento e a não inclusão de outros tipos de exercícios em suas rotinas.

Tabela 4.1. Planejamento do protocolo ondulatório de treinamento resistido.

	Segunda	Quarta	Sexta
I Intensidade Alta Volume Baixo	<i>Leg Press</i> Supino	Flexão de Joelho Puxador	Remada Abdominal*
II Intensidade Moderada Volume Moderado	Flexão de Joelho Puxador	Remada Abdominal*	<i>Leg Press</i> Supino
III Intensidade Baixa Volume Alto	Remada Abdominal*	<i>Leg Press</i> Supino	Flexão de Joelho Puxador

I: 3 séries, 4 a 6 repetições, aproximadamente 85% de uma repetição máxima (1RM), 120 a 180 segundos de intervalo; II: 3 séries, 8 a 12 repetições, aproximadamente 70% 1RM, 60 a 90 segundos de intervalo; III: 3 séries, 15 a 20 repetições, aproximadamente 60% 1RM, 45 segundos de intervalo. *: Exercício realizado somente com a massa corporal.

4.7. Coletas e análises de sangue

Antes das coletas de sangue, as voluntárias respeitaram jejum alimentar e não realizaram atividades físicas moderadas e/ou vigorosas por 12 horas. As coletas de sangue periférico foram feitas por punção venosa no lado contralateral ao da cirurgia da mama. Para as análises hematológicas e de estabilidade de membrana foram utilizados tubos contendo EDTA (Becton Dickinson®, Vacutainer, New Jersey, Estados Unidos) e para as análises bioquímicas foram utilizados tubos sem anticoagulante (Becton Dickinson®, Vacutainer, New Jersey, Estados Unidos).

4.8. Aspectos hematológicos e bioquímicos

A análise dos aspectos hematológicos envolveu a contagem de eritrócitos (3.9 a 5.6 milhões/mm³), concentração de hemoglobina (11.5 a 16.4 g/dL), hematócrito (36 a 47%), plaquetas (150.000 a 450.000/mm³), RDW (11 a 15%), VCM (76 a 96 fL), HCM (27 a 32 pg) e CHCM (32 a 36 g/dL).

A análise de perfil lipídico envolveu t-C (desejável: < 200 mg/dL; limítrofe: 200 a 239 mg/dL; alto ≥ 240 mg/dL), HDL-C (desejável: > 60 mg/dL; baixo: 40 a

60 mg/dL), LDL-C (ótimo: < 100 mg/dL; desejável: < 129 mg/dL; limítrofe: 130 a 159 mg/dL; alto: > 160 mg/dL), VLDL-C (<40 mg/dL) e TGC (50 a 150 mg/dL). Para esses aspectos, os valores de referência seguiram classificação descrita em manual de exames do Sistema Único de Saúde (SUS), Brasil (SUS, 2016). As razões de t-C/HDL-C (alvo: <4.0; nível de risco: >4.5) e LDL-C/HDL-C (alvo: <2.5; nível de risco: >3.0) também foram analisadas de acordos com valores de referência apropriados (MILLAN *et al.*, 2009).

4.9. Análise da estabilidade osmótica da membrana eritrocitária

As soluções de NaCl (Labsynth[®], São Paulo, Brasil) foram preparadas utilizando reagente de alta pureza (99%) em água ultrapura (Millipore Corporation, São Paulo, Brasil). As medidas de massa foram feitas utilizando balança analítica (Shimadzu, modelo AW220, Japão). As medidas de volume foram feitas utilizando pipetas automáticas (Labsystems[®], Helsinki, Finlândia). As incubações foram realizadas em banho termostático (Marconi, modelo 184 MA, Piracicaba, Brasil). As centrifugações foram realizadas em centrífuga refrigerada (Hitachi Koki[®], modelo II CF15RX, Hitachinaka, Japão). A leitura de absorvância foi feita em espectrofotômetro digital (Shimadzu[®], modelo UV-1650, Tóquio, Japão).

O teste de estabilidade osmótica foi conduzido em séries de duplicatas de microtubos (Eppendorf[®], Hamburgo, Alemanha) contendo 1.5 mL de NaCl em concentrações variando de 0.1 a 0.9 g/dL. Inicialmente, os microtubos foram incubados por 10 minutos a 37 °C em banho termostático. Depois da pré-incubação, 10 µL de sangue foram adicionados em cada microtubo. Após a homogeneização, os microtubos foram incubados por 30 minutos a 37 °C. Na sequência, os microtubos foram centrifugados a 1600 x g por 10 minutos e o sobrenadante foi submetido à leitura de absorvância em 540 nm (A_{540}).

O gráfico de A_{540} como uma função da concentração de NaCl (X) foi ajustado para regressão sigmoideal de acordo com a equação de Boltzmann:

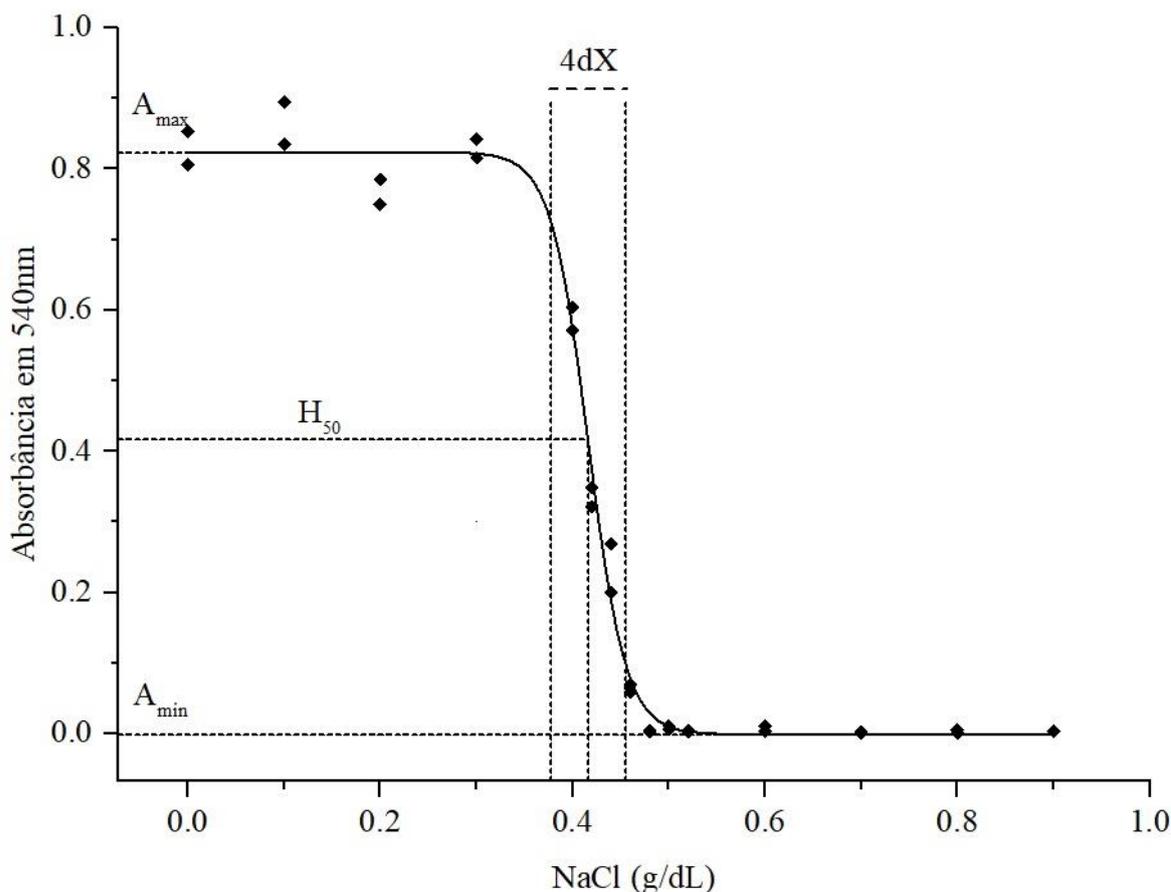
$$A_{540} = \frac{A_{\max} - A_{\min}}{1 + e^{-(X-H_{50})/dX}} + A_{\min} \quad (1),$$

em que A_{\max} é a absorvância no platô de hemólise máxima da curva de Boltzmann, A_{\min} é a absorvância no platô de hemólise mínima da curva de Boltzmann,

H_{50} é a concentração salina capaz de promover 50% de hemólise, e o dX é a variação da concentração salina necessária para promover 1/4 da hemólise total.

A Figura 4.2 ilustra um típico ajuste do teste de estabilidade osmótica da membrana eritrocitária.

Figura 4.2. Ajuste típico da estabilidade osmótica da membrana eritrocitária.



Relação da concentração salina (g/dL) com a absorbância em 540 nm em espectrofotômetro. A_{max} : absorbância no platô de hemólise máxima da curva de Boltzmann; A_{min} : absorbância no platô de hemólise mínima da curva de Boltzmann; $4dX$: variação da concentração salina necessária para promover a hemólise total; H_{50} : concentração salina capaz de promover 50% de hemólise.

4.10. Análise da estabilidade mecânica da membrana eritrocitária

Para determinar a estabilidade mecânica da membrana eritrocitária utilizou-se um equipamento que apresenta compartimento fechado sob ação de uma hélice acoplada a um rotor com controle de intensidade. As soluções de teste foram

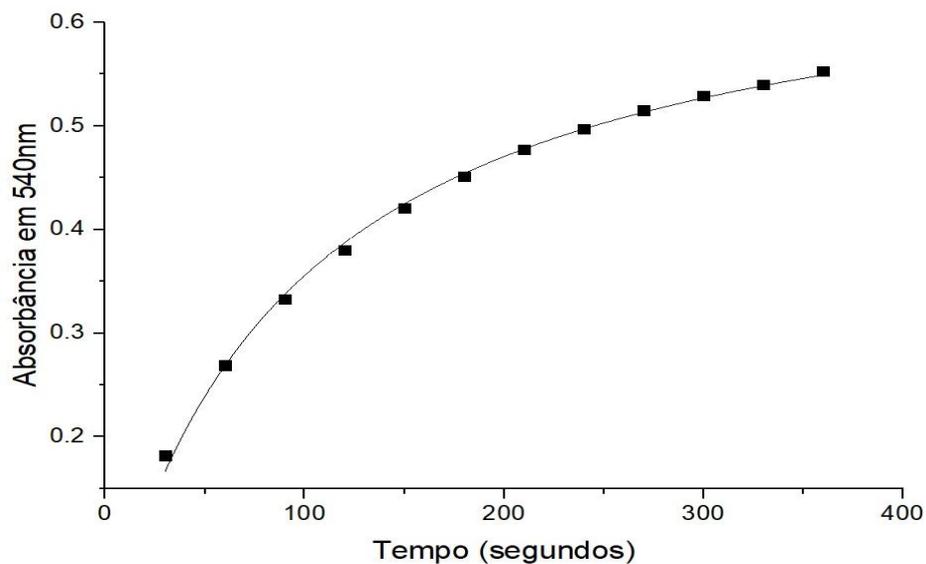
preparadas misturando-se 1 mL de sangue com 200 mL de solução de 0.9 g/dL de NaCl. Em todos os testes, conduzidos em duplicatas, 15 mL dessa mistura foram submetidos à velocidade de 8000 rpm em 12 intervalos diferentes de tempo entre 0 e 6 minutos (30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360 segundos).

Ao término de cada intervalo de tempo, 1 mL da mistura foi removido e adicionado a um microtubo (Eppendorf®, Hamburgo, Alemanha) e submetido à centrifugação por 10 minutos a 1600 x g. Depois da centrifugação, o sobrenadante foi cuidadosamente retirado com pipeta automática e submetido à leitura de A_{540} . Curvas hiperbólicas de hemólise foram construídas plotando os valores de A_{540} em função do intervalo de tempo (Δt), de acordo com a seguinte equação:

$$A_{540} = \frac{A_{\text{max}}\Delta t}{t_{1/2} + \Delta t} \quad (2),$$

em que A_{max} é valor máximo de absorvância alcançado no platô da curva hiperbólica retangular de hemólise mecânica, representando a lise total dos eritrócitos, e $t_{1/2}$ é o tempo necessário para a ocorrência de metade da hemólise total ($A_{\text{max}}/2$). A Figura 4.3 ilustra um típico ajuste do teste de estabilidade mecânica da membrana eritrocitária.

Figura 4.3. Ajuste típico da estabilidade mecânica da membrana eritrocitária.



Relação do tempo com a absorbância em 540 nm em espectrofotômetro.

4.11. Análise estatística

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para examinar a normalidade dos dados. Para comparar os resultados de cada uma das 35 variáveis entre os momentos pré-TR e pós-TR, adotou-se o teste t pareado para dados paramétricos ou o teste de Wilcoxon para dados não paramétricos. A correlação de Spearman foi adotada para uma análise pré-TR e outra pós-TR. Nesse caso, foram consideradas 28 variáveis em cada momento, pois diferentemente da comparação pré-TR e pós-TR em que se considerou cada um dos exercícios envolvidos no treinamento, para o coeficiente de correlação foram gerados escores de força máxima e de RF. Todas as análises estatísticas foram executadas usando o programa GraphPad Prism (GraphPad Software®, versão 7.00 para Windows, Califórnia, Estados Unidos). Os valores de $p \leq 0.05$ foram considerados estatisticamente significativos.

5. Resultados

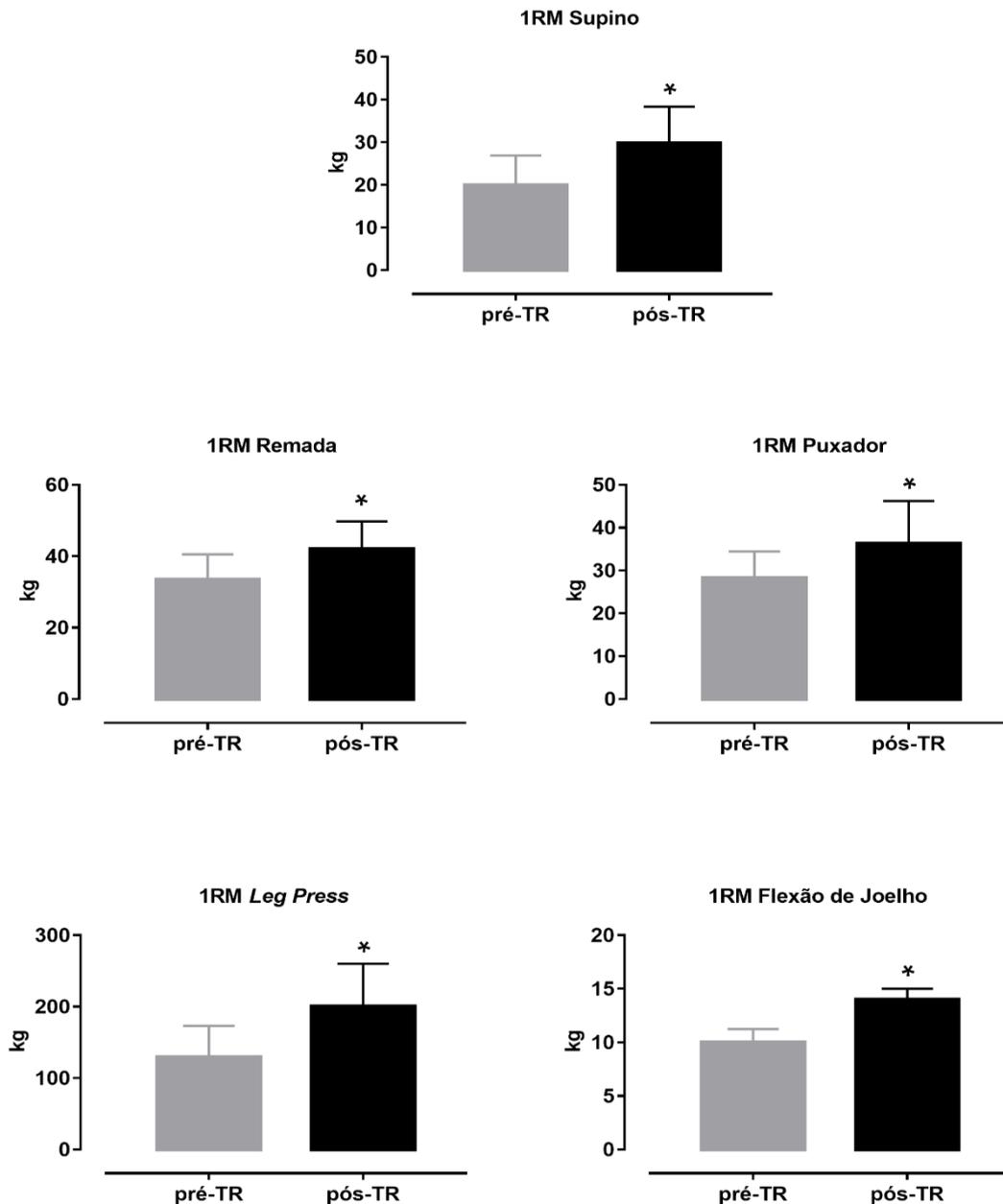
Os resultados estão apresentados em média \pm desvio padrão para variáveis com dados paramétricos e mediana \pm intervalo interquartil para variáveis com dados não paramétricos.

Após as 14 semanas de TR (2 semanas de familiarização e 12 semanas de TR com protocolo ondulatório), as voluntárias aumentaram significativamente ($p \leq 0.05$) a força máxima em todos os exercícios testados (Figura 5.1). Na análise pré-TR vs. pós-TR os valores foram, respectivamente, 22.0 ± 6.4 vs. 32.9 ± 8.6 kg no supino, 33.5 ± 7.0 vs. 42.1 ± 7.7 kg na remada, 28.3 ± 6.1 vs. 36.3 ± 10.0 kg no puxador, 130.0 ± 43.1 vs. 200.5 ± 59.6 kg no *leg press* e 10.0 ± 2.1 vs. 14.6 ± 5.3 kg na flexão de joelho. Isso representa incrementos de aproximadamente 50% no supino, 25% na remada, 28% no puxador, 54% no *leg press* e 46% na flexão de joelho.

Também ocorreram ganhos significativos ($p \leq 0.05$) de RF em todos os exercícios testados (Figura 5.2). Na comparação pré-TR vs. pós-TR os valores foram, respectivamente, 20.0 ± 7.0 vs. 29.8 ± 8.5 repetições no supino, 20.6 ± 5.3 vs. 33.9 ± 6.5 repetições na remada, 24.5 ± 7.8 vs. 43.8 ± 9.3 repetições no puxador, 20.0 ± 6.9 vs. 34.1 ± 6.8 repetições no *leg press* e 20.9 ± 7.4 vs. 38.5 ± 9.5

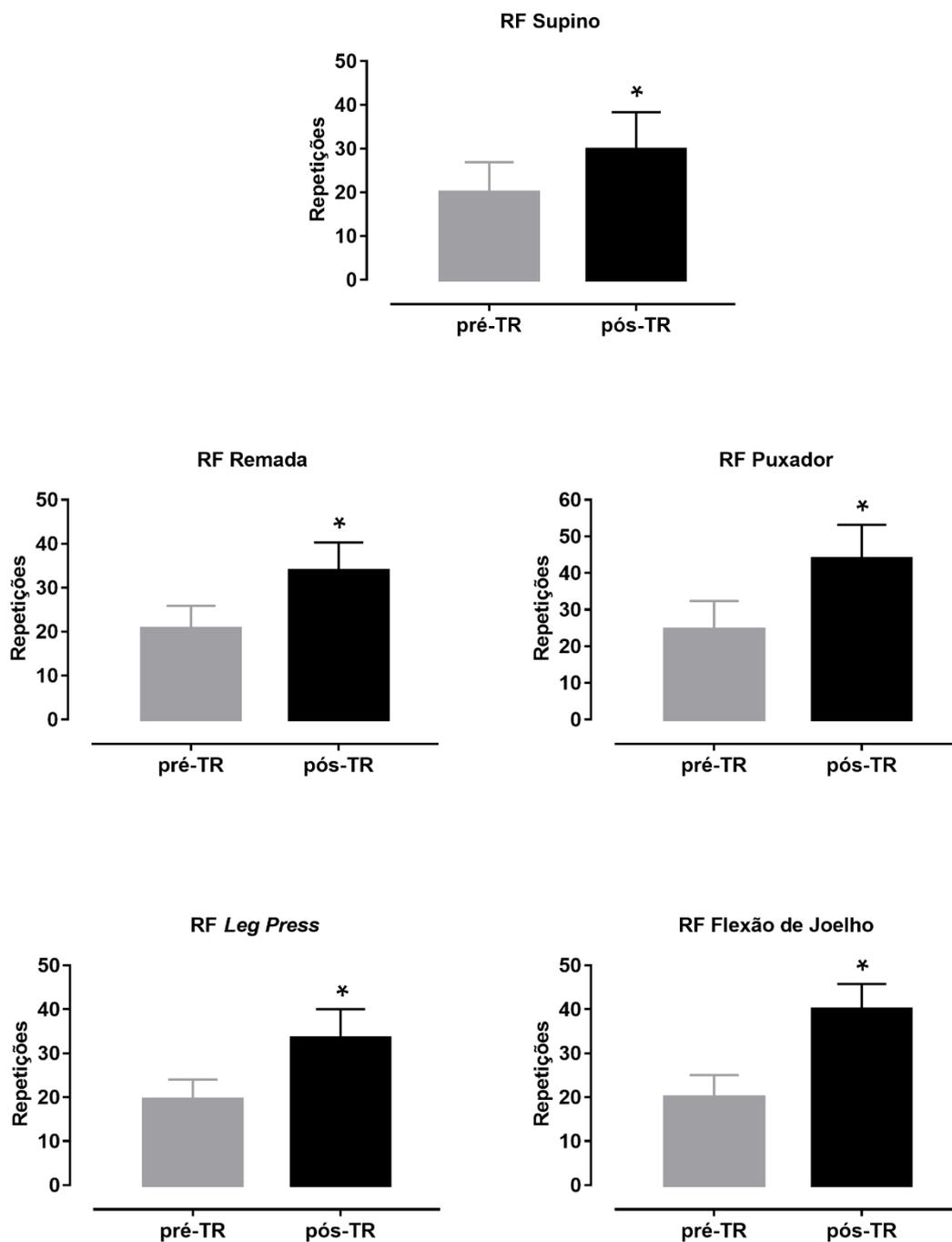
repetições na flexão de joelho. Isso representa uma melhora de aproximadamente 49% no supino, 64% na remada, 78% no puxador, 70% no *leg press* e 84% na flexão de joelho.

Figura 5.1. Efeitos do treinamento resistido sobre a força máxima de mulheres sobreviventes de câncer de mama.



TR: treinamento resistido; pré-TR: antes do treinamento resistido; pós-TR: depois do treinamento resistido; 1RM: uma repetição máxima; *: diferença significativa ($p \leq 0.05$) em relação ao momento pré-TR.

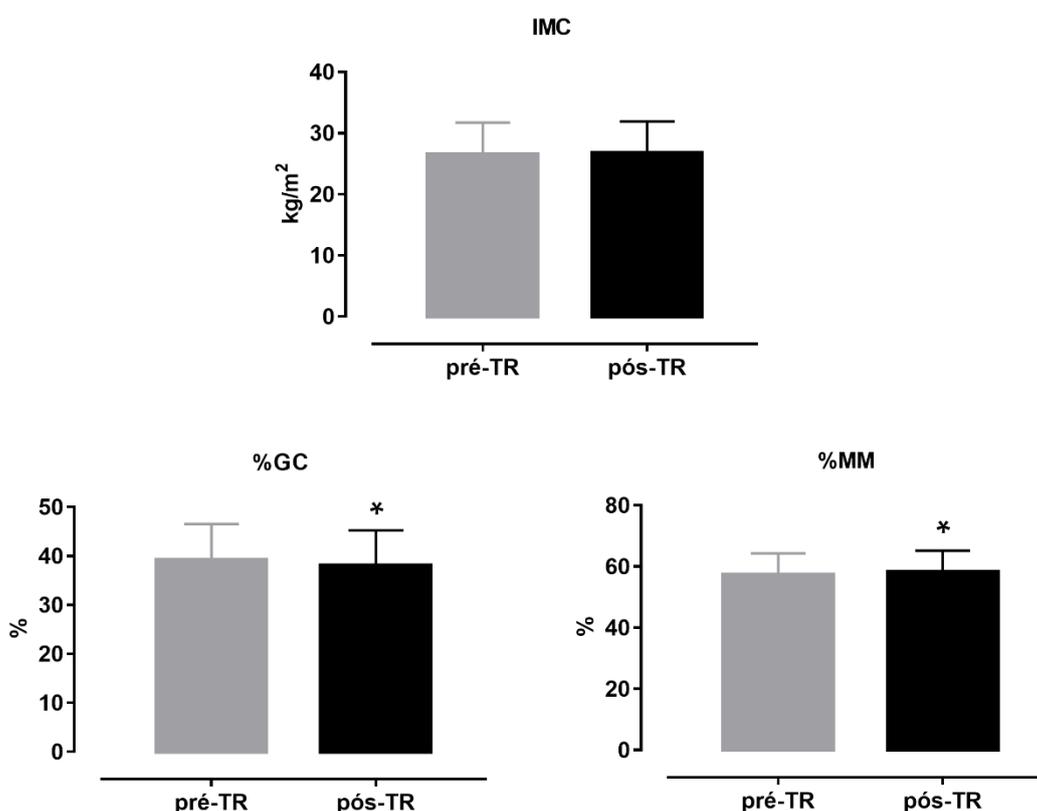
Figura 5.2. Efeitos do treinamento resistido sobre a resistência de força de mulheres sobreviventes de câncer de mama.



TR: treinamento resistido; pré-TR: antes do treinamento resistido; pós-TR: depois do treinamento resistido; RF: resistência de força; *: diferença significativa ($p \leq 0.05$) em relação ao momento pré-TR.

Em relação às características antropométricas (Figura 5.3), não houve mudança significativa do IMC entre os momentos pré-TR ($26.5 \pm 5.2 \text{ kg/m}^2$) e pós-TR ($26.7 \pm 5.2 \text{ kg/m}^2$). De fato, ambos os valores se mostraram acima de 24.9 kg/m^2 , que é o limite recomendado pela WHO (2014). Em relação à composição corporal, houve redução significativa ($p \leq 0.05$) do %GC do pré-TR 39.2 ± 7.4 para o pós-TR 38.1 ± 7.2 , revelando um resultado promissor, apesar de valores elevados. Em relação ao %MM, a mudança também foi satisfatória, com aumento significativo ($p \leq 0.05$) pós-TR (57.3 ± 7.0 vs. 58.3 ± 7.0).

Figura 5.3. Efeitos do treinamento resistido sobre características antropométricas de mulheres sobreviventes de câncer de mama.



TR: treinamento resistido; pré-TR: antes do treinamento resistido; pós-TR: depois do treinamento resistido; IMC: índice de massa corporal; %GC: percentual de gordura corporal; %MM: percentual de massa magra; *: diferença significativa ($p \leq 0.05$) em relação ao momento pré-TR.

No que diz respeito aos aspectos hematológicos e bioquímicos, vale ressaltar a condição inicial das participantes. A Tabela 5.1 indica que a maioria das

SCM se apresentaram dentro das faixas recomendadas, exceto para as variáveis HCM, CHCM e HDL-C.

Tabela 5.1. Classificação inicial das voluntárias em relação aos aspectos hematológicos e bioquímicos.

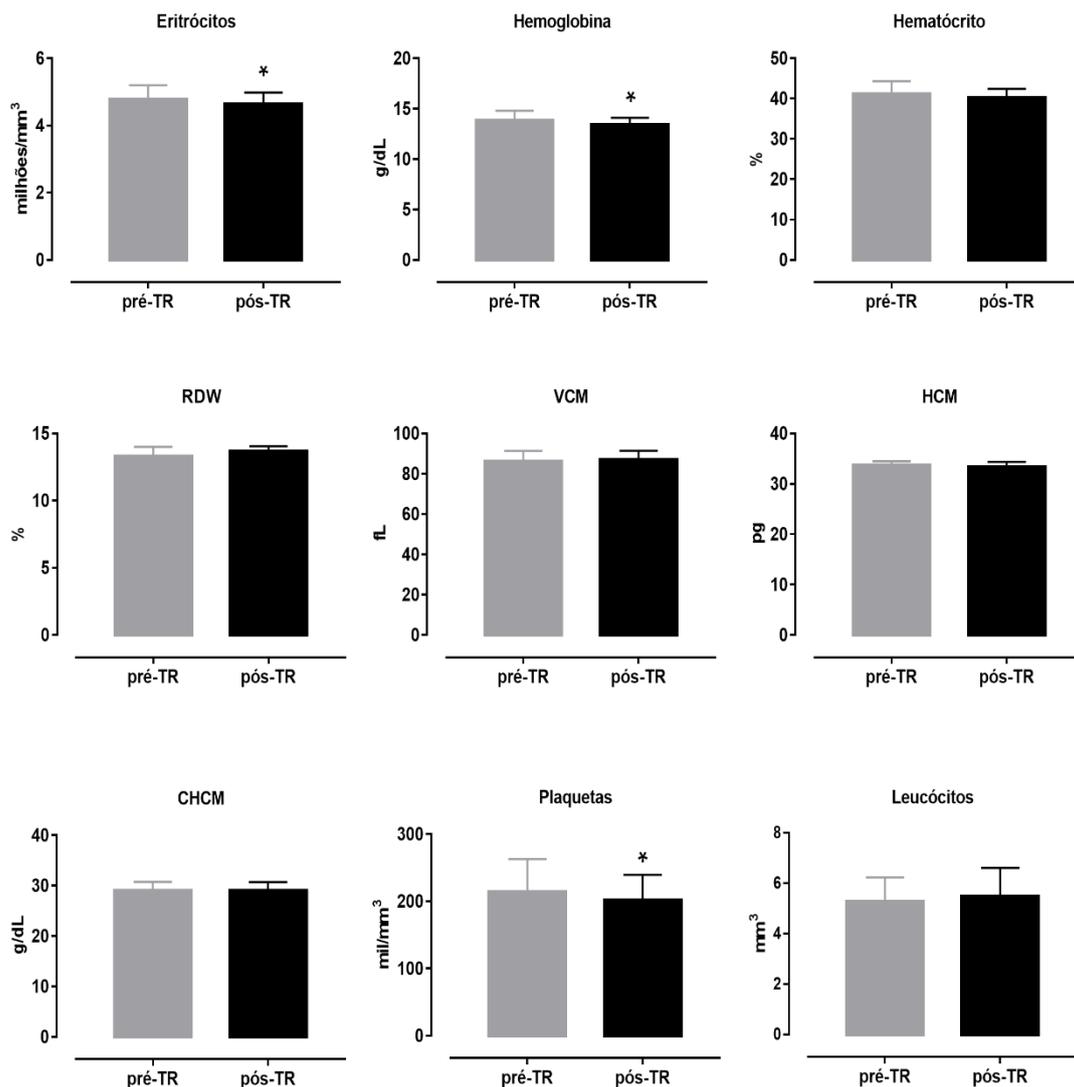
	pré-TR		
	Dentro dos VR	Fora dos VR	
	n	Acima n	Abaixo n
Aspectos Hematológicos			
Eritrócitos	21	1	-
Hemoglobina	21	-	1
Hematócrito	20	1	1
RDW	21	1	-
VCM	22	-	-
HCM	1	21	-
CHCM	-	-	22
Plaquetas	20	-	2
Leucócitos	22	-	-
Aspectos Bioquímicos			
t-C	20	2	-
HDL-C	2	-	20
t-C/HDL-C	14	8	-
LDL-C	19	3	-
LDL-C/HDL-C	14	8	-
VLDL-C	15	7	-
TGC	12	10	-

TR: treinamento resistido; pré-TR: antes do treinamento resistido; VR: valores de referência; RDW: *Red Cell Distribution Width* (Amplitude de Distribuição do Volume dos Eritrócitos); VCM: Volume Corpuscular Médio; HCM: Hemoglobina Corpuscular Média; CHCM: Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média; t-C: *total Cholesterol* (Colesterol total); HDL-C: *High Density Lipoprotein Cholesterol* (Colesterol de Lipoproteína de Alta Densidade); LDL-C: *Low Density Lipoprotein Cholesterol* (Colesterol de Lipoproteína de Baixa Densidade); VLDL-C: *Very Low Density Lipoprotein Cholesterol* (Colesterol de Lipoproteína de Muito Baixa Densidade); TGC: triglicérides.

Na comparação dos aspectos hematológicos pré-TR vs. pós-TR (Figura 5.4) houve redução significativa ($p \leq 0.05$) de eritrócitos (4.7 ± 0.4 vs. 4.6 ± 0.3 milhões/ mm^3), hemoglobina (13.8 ± 0.9 vs. 13.4 ± 0.6 g/dL) e plaquetas (214.7 ± 48.2 vs. 201.6 ± 37.87 mil/ mm^3). Não foram estatisticamente diferentes os valores

de hematócrito (41.1 ± 3.1 vs. 40.2 ± 2.1 %), RDW (13.3 ± 1.1 vs. 13.7 ± 1.1 %), VCM (86.3 ± 4.9 vs. 87.1 ± 4.3 fL), HCM (33.6 ± 0.8 vs. 33.3 ± 1.0 pg) e CHCM (29.0 ± 1.7 vs. 29.0 ± 1.6 g/dL) Também não houve alteração significativa para leucócitos (5.2 ± 0.9 vs. 5.4 ± 1.1 mm^3).

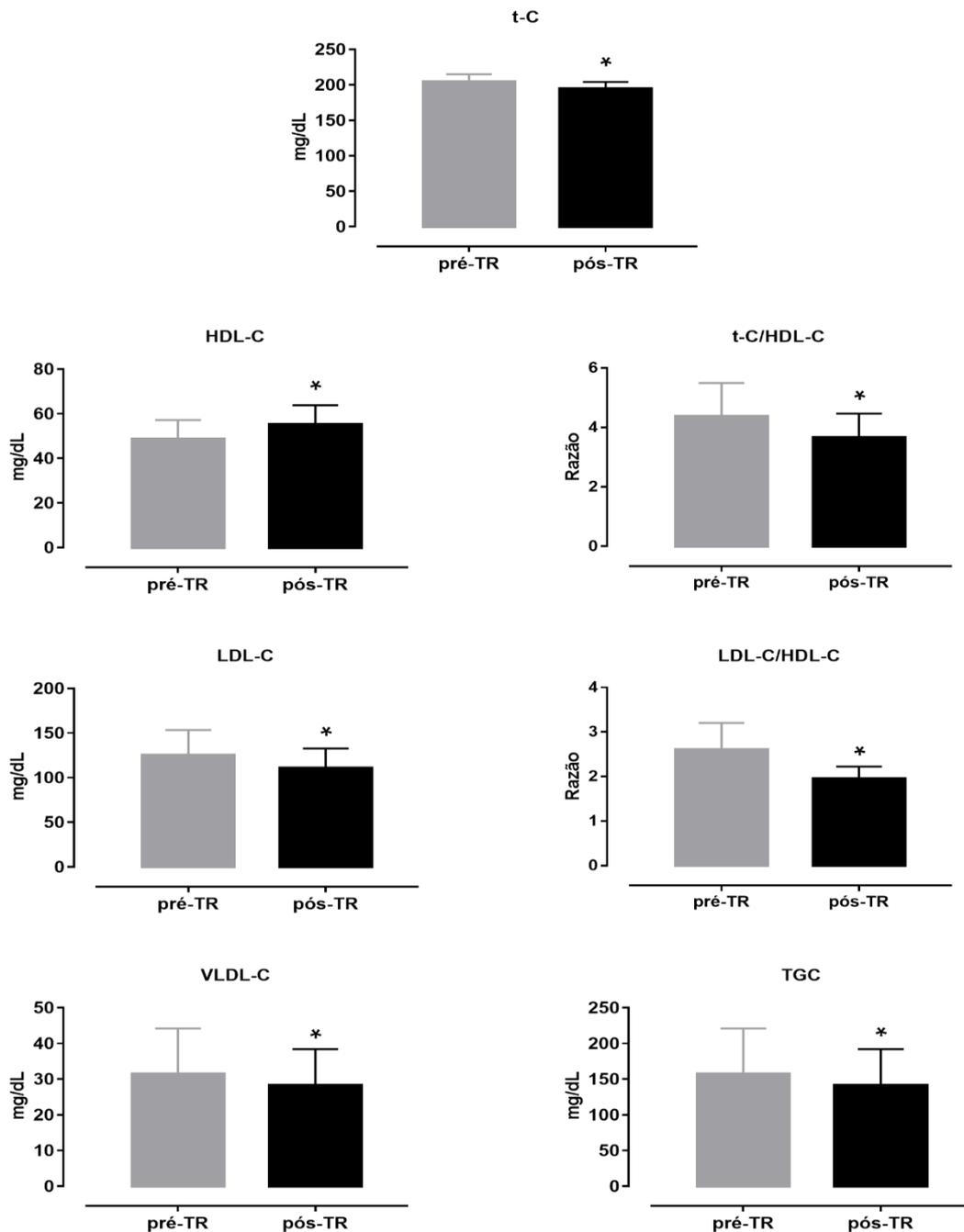
Figura 5.4. Efeitos do treinamento resistido sobre aspectos hematológicos de mulheres sobreviventes de câncer de mama.



TR: treinamento resistido; pré-TR: antes do treinamento resistido; pós-TR: depois do treinamento resistido; RDW: *Red Cell Distribution Width* (Amplitude de Distribuição do Volume dos Eritrócitos); VCM: Volume Corpuscular Médio; HCM: Hemoglobina Corpuscular Média; CHCM: Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média; *: diferença significativa ($p \leq 0.05$) em relação ao momento pré-TR.

A análise dos parâmetros bioquímicos revelou mudanças significativas ($p \leq 0.05$) para todas as variáveis, com aumento de HDL-C (48.6 ± 8.5 vs. 55.3 ± 8.4 mg/dL), e redução de t-C (204.0 ± 23.0 vs. 194.5 ± 22.5 mg/dL), redução de t-C/HDL-C (4.4 ± 1.1 vs. 3.7 ± 0.8), LDL-C (125.2 ± 28.1 vs. 110.8 ± 21.8 mg/dL), LDL-C/HDL-C (2.7 ± 0.9 vs. 2.1 ± 0.6), VLDL-C (31.4 ± 12.7 vs. 28.3 ± 10.0 mg/dL) e TGC (157.3 ± 63.6 vs. 141.6 ± 50.3 mg/dL), no momento pós-TR (Figura 5.5).

Figura 5.5. Efeitos do treinamento resistido sobre aspectos bioquímicos de mulheres sobreviventes de câncer de mama.



TR: treinamento resistido; pré-TR: antes do treinamento resistido; pós-TR: depois do treinamento resistido; HDL-C: *High Density Lipoprotein Cholesterol* (Colesterol de Lipoproteína de Alta Densidade); t-C: *total Cholesterol* (Colesterol total); LDL-C: *Low Density Lipoprotein Cholesterol* (Colesterol de Lipoproteína de Baixa Densidade); VLDL-C: *Very Low Density Lipoprotein Cholesterol* (Colesterol de Lipoproteína de Muito Baixa Densidade); TGC: triglicérides; *: diferença significativa ($p \leq 0.05$) em relação ao momento pré-TR.

Esses efeitos do TR sobre os aspectos hematológicos e bioquímicos também provocaram algumas mudanças de classificação das voluntárias sobre os valores de referência. A Tabela 5.2 indica que houve aumento no número de SCM dentro da faixa recomendada para hemoglobina, hematócrito, plaquetas, RDW, CHCM, HDL-C, LDL-C e VLDL-C. Todavia, uma voluntária a menos deixou de apresentar t-C dentro da zona desejável. Para eritrócitos, VCM e TGC não houve qualquer mudança na classificação.

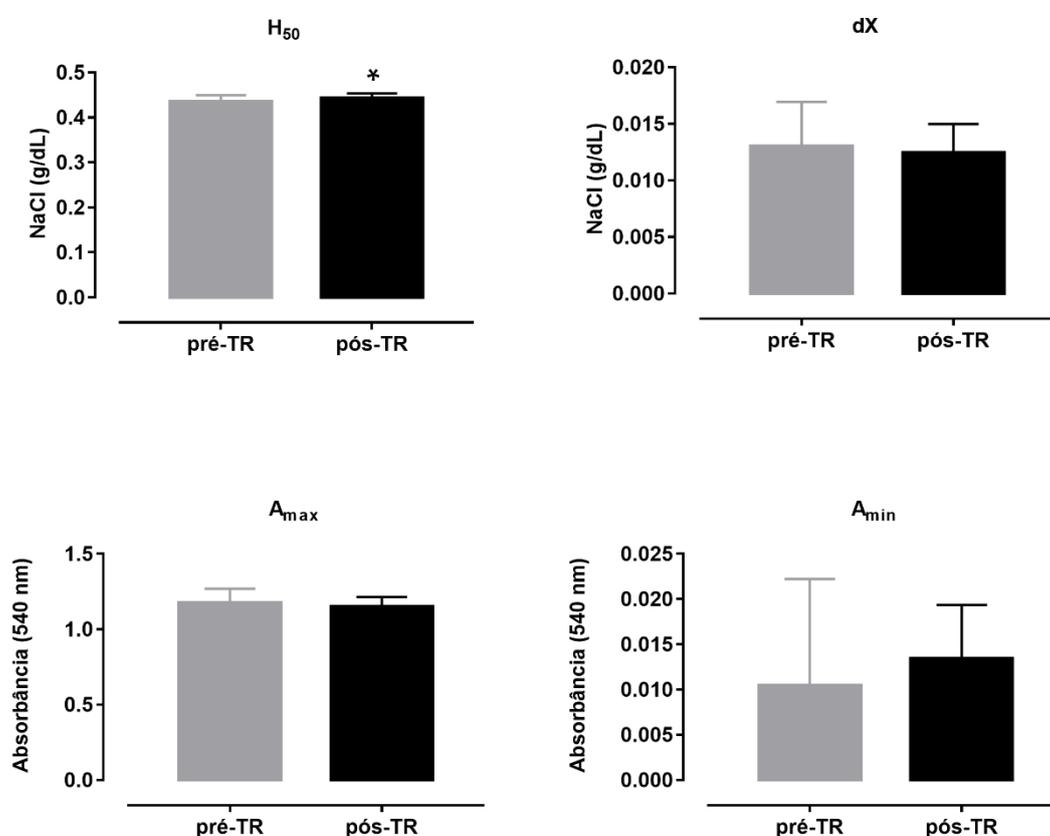
Tabela 5.2. Distribuição de frequência das variáveis hematológicas e bioquímicas das voluntárias do estudo em relação aos respectivos valores de referência (VR).

	pós-TR		
	Dentro dos VR	Fora dos VR	
		n	Acima n
Aspectos Hematológicos			
Eritrócitos	21	1	-
Hemoglobina	22	-	-
Hematócrito	21	-	1
RDW	22	-	-
VCM	22	-	-
HCM	1	21	-
CHCM	1	-	21
Plaquetas	22	-	-
Leucócitos	20	-	2
Aspectos Bioquímicos			
t-C	19	3	-
HDL-C	8	-	14
t-C/HDL-C	20	2	-
LDL-C	21	1	-
LDL-C/HDL-C	21	1	-
VLDL-C	19	3	-
TGC	12	10	-

TR: treinamento resistido; pós-TR: depois do treinamento resistido; VR: valores de referência; RDW: *Red Cell Distribution Width* (Amplitude de Distribuição do Volume dos Eritrócitos); VCM: Volume Corpuscular Médio; HCM: Hemoglobina Corpuscular Média; CHCM: Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média; t-C: *total Cholesterol* (Colesterol total); HDL-C: *High Density Lipoprotein Cholesterol* (Colesterol de Lipoproteína de Alta Densidade); LDL-C: *Low Density Lipoprotein Cholesterol* (Colesterol de Lipoproteína de Baixa Densidade); VLDL-C: *Very Low Density Lipoprotein Cholesterol* (Colesterol de Lipoproteína de Muito Baixa Densidade); TGC: triglicérides.

Em relação aos aspectos biofísicoquímicos, a análise de estabilidade osmótica apontou diferença significativa ($p \leq 0.05$) em H_{50} (0.435 ± 0.01 vs. 0.442 ± 0.01 NaCl (g/dL)) (Figura 5.6). Interessantemente, isso representa redução da estabilidade osmótica da membrana eritrocitária, pois o H_{50} tem uma relação inversa com essa propriedade. As diferenças observadas nos parâmetros dX , A_{\min} e A_{\max} não foram estatisticamente diferentes.

Figura 5.6. Efeitos do treinamento resistido sobre a estabilidade osmótica da membrana eritrocitária.

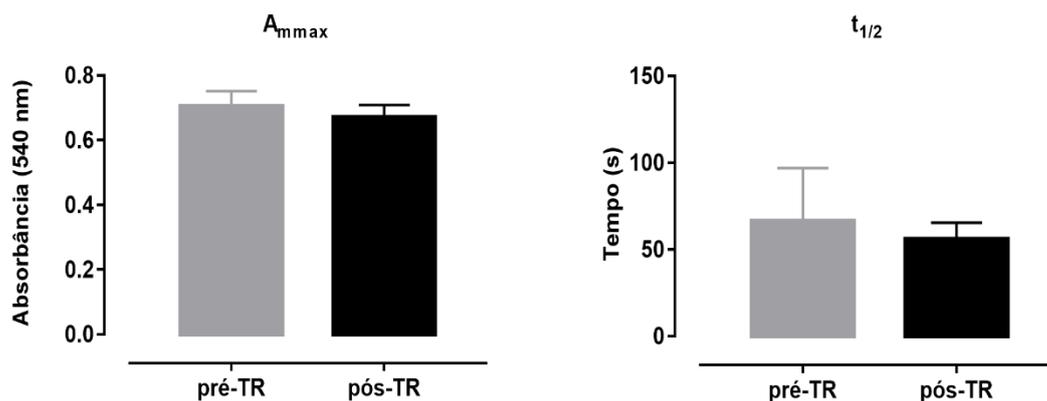


TR: treinamento resistido; pré-TR: antes do treinamento resistido; pós-TR: depois do treinamento resistido; H_{50} : concentração salina capaz de promover 50% de hemólise; dX : variação da concentração salina necessária para promover 1/4 da hemólise total; A_{\max} : absorvância no platô de hemólise máxima da curva de Boltzmann; A_{\min} : absorvância no platô de hemólise mínima da curva de Boltzmann; *: diferença significativa ($p \leq 0.05$) em relação ao momento pré-TR.

Ao contrário do que ocorreu para a estabilidade osmótica, a análise da estabilidade mecânica da membrana eritrocitária não revelou diferenças estatística-

mente significativas. Nos momentos pré-TR e pós-TR, os valores foram, respectivamente, 0.7046 ± 0.1129 e 0.6706 ± 0.0794 para A_{max} e 66.58 ± 48.36 e 55.88 ± 15.05 para $t_{1/2}$ (Figura 5.7).

Figura 5.7. Efeitos do treinamento resistido sobre a estabilidade mecânica da membrana eritrocitária.



TR: treinamento resistido; pré-TR: antes do treinamento resistido; pós-TR: depois do treinamento resistido; A_{max} : valor máximo de absorbância alcançado no platô da curva hiperbólica retangular de hemólise mecânica; $t_{1/2}$: tempo necessário para a ocorrência de metade da hemólise total.

Além das comparações pré-TR vs. pós-TR, foi gerada uma matriz de correlação para cada momento. As diferenças entre elas e as diversas correlações encontradas estão apresentadas nas Tabelas 5.3 e 5.4.

O escore de força máxima foi gerado por meio da somatória dos resultados de cada exercício. O mesmo procedimento foi adotado para o escore de RF.

Tabela 5.3. Coeficiente de correlação de Spearman do momento pré-TR das voluntárias do estudo.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
1 1RM	1.00																											
2 RF	0.19	1.00																										
3 IMC	0.60	-0.07	1.00																									
4 %GC	0.48	-0.06	0.86	1.00																								
5 %MM	-0.48	0.06	-0.87	-1.00	1.00																							
6 Eritrócitos	0.09	0.02	-0.15	-0.08	0.11	1.00																						
7 Hemoglobina	-0.06	0.11	-0.37	-0.37	0.40	0.70	1.00																					
8 Hematócrito	-0.02	0.12	-0.28	-0.30	0.32	0.78	0.93	1.00																				
9 RDW	0.27	-0.13	0.39	0.47	-0.45	0.43	-0.02	0.11	1.00																			
10 VCM	-0.16	0.24	-0.24	-0.23	0.22	-0.51	0.14	0.06	-0.54	1.00																		
11 HCM	-0.04	-0.10	-0.08	-0.13	0.16	-0.19	0.06	-0.28	-0.12	-0.16	1.00																	
12 CHCM	-0.24	0.19	-0.23	-0.23	0.23	-0.55	0.17	0.01	-0.51	0.91	0.27	1.00																
13 Plaquetas	0.31	-0.12	0.16	0.28	-0.28	0.04	0.17	0.10	-0.25	0.16	-0.14	0.07	1.00															
14 Leucócitos	0.02	-0.31	0.27	0.25	-0.25	0.08	0.12	0.11	0.01	-0.08	0.10	-0.04	0.30	1.00														
15 t-C	0.46	0.11	0.51	0.49	-0.51	0.09	0.10	0.11	0.17	-0.06	-0.07	-0.06	0.39	0.45	1.00													
16 HDL-C	-0.48	-0.11	-0.39	-0.17	0.17	-0.22	-0.11	-0.16	-0.23	0.22	-0.19	0.13	-0.03	-0.20	-0.24	1.00												
17 t-C/HDL-C	0.60	0.13	0.51	0.34	-0.34	0.31	0.16	0.23	0.32	-0.30	0.07	-0.24	0.14	0.34	0.61	-0.88	1.00											
18 LDL-C	0.63	0.09	0.38	0.29	-0.30	0.32	0.13	0.18	0.37	-0.33	0.00	-0.32	0.11	0.38	0.61	-0.46	0.66	1.00										
19 LDL-C/HDL-C	0.57	0.12	0.36	0.19	-0.19	0.36	0.18	0.24	0.31	-0.38	0.16	-0.30	0.06	0.32	0.48	-0.82	0.90	0.84	1.00									
20 VLDL-C	0.31	0.09	0.29	0.24	-0.25	0.06	0.05	0.01	0.09	-0.09	-0.01	-0.08	0.35	0.48	0.44	-0.29	0.41	0.14	0.21	1.00								
21 TGC	0.31	0.09	0.29	0.24	-0.25	0.06	0.05	0.01	0.09	-0.09	-0.01	-0.08	0.35	0.48	0.44	-0.29	0.41	0.14	0.21	1.00	1.00							
22 H ₅₀	-0.17	-0.31	0.20	0.40	-0.40	0.45	0.25	0.35	0.25	-0.24	-0.41	-0.31	0.31	0.32	0.33	0.17	0.03	0.05	-0.04	0.11	0.11	1.00						
23 dX	0.34	0.10	0.21	0.07	-0.07	-0.11	-0.01	-0.06	-0.29	0.24	-0.25	0.04	0.40	0.09	0.18	-0.14	0.18	0.07	0.08	0.12	0.12	-0.10	1.00					
24 A _{max}	0.21	0.20	-0.09	-0.09	0.12	0.28	0.30	0.32	-0.10	0.12	0.08	0.01	0.08	-0.02	-0.11	0.06	-0.04	0.03	-0.01	-0.15	-0.15	-0.18	0.38	1.00				
25 A _{min}	-0.01	-0.02	-0.13	-0.25	0.22	-0.08	0.13	0.11	-0.10	0.14	0.15	0.21	-0.06	0.26	0.25	-0.08	0.13	0.21	0.15	0.26	0.26	-0.20	-0.51	-0.21	1.00			
26 t _{1/2}	0.18	-0.07	0.08	0.06	-0.07	0.29	0.06	0.11	0.13	-0.41	0.16	-0.28	0.14	0.10	0.25	-0.47	0.48	0.14	0.35	0.31	0.31	0.02	0.09	-0.01	-0.12	1.00		
27 A _{max}	-0.02	0.10	-0.30	-0.22	0.23	0.36	0.44	0.44	-0.08	-0.01	0.18	0.10	0.07	0.14	0.14	-0.25	0.27	0.09	0.24	0.23	0.23	0.05	0.08	0.20	-0.13	0.73	1.00	
28 Idade	-0.19	0.26	-0.14	-0.18	0.17	-0.18	0.08	0.10	-0.26	0.46	-0.25	0.34	-0.02	0.45	0.14	-0.12	0.14	-0.08	0.01	0.29	0.29	-0.15	0.36	0.07	0.08	-0.02	0.24	1.00

*Células em relevo cinza indicam correlação significativa ($p \leq 0.05$).

Tabela 5.4. Coeficiente de correlação de Spearman do momento pós-TR das voluntárias do estudo.

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
1	1RM	1.00																											
2	RF	0.28	1.00																										
3	IMC	0.38	0.22	1.00																									
4	%GC	0.25	0.20	0.85	1.00																								
5	%MM	-0.26	-0.22	-0.85	-0.99	1.00																							
6	Eritrócitos	0.31	-0.35	-0.02	0.01	-0.04	1.00																						
7	Hemoglobina	-0.12	-0.43	-0.28	-0.28	0.28	0.57	1.00																					
8	Hematócrito	0.16	-0.13	-0.14	-0.08	0.08	0.69	0.76	1.00																				
9	RDW	0.45	0.02	0.22	0.12	-0.13	0.37	0.06	0.17	1.00																			
10	VCM	-0.27	0.35	-0.23	-0.11	0.18	-0.56	0.07	0.10	-0.41	1.00																		
11	HCM	-0.37	-0.28	-0.14	-0.25	0.24	-0.36	0.16	-0.43	-0.22	0.10	1.00																	
12	CHCM	-0.40	0.11	-0.23	-0.19	0.23	-0.58	0.20	-0.12	-0.53	0.82	0.56	1.00																
13	Plaquetas	0.24	0.35	0.31	0.26	-0.23	-0.22	-0.38	-0.02	-0.05	0.22	-0.49	-0.13	1.00															
14	Leucócitos	-0.20	-0.37	0.38	0.42	-0.40	0.02	0.03	0.06	-0.02	-0.05	0.08	-0.03	0.21	1.00														
15	t-C	0.69	0.32	0.61	0.40	-0.43	-0.06	-0.35	-0.21	0.38	-0.31	-0.14	-0.36	0.39	0.11	1.00													
16	HDL-C	-0.43	-0.14	-0.42	-0.22	0.23	-0.21	0.21	0.06	-0.43	0.27	0.05	0.28	0.12	-0.17	-0.30	1.00												
17	t-C/HDL-C	0.63	0.26	0.60	0.35	-0.36	0.19	-0.26	-0.05	0.61	-0.39	-0.18	-0.46	0.07	0.17	0.67	-0.87	1.00											
18	LDL-C	0.43	0.16	0.30	0.14	-0.20	0.26	0.19	0.11	0.37	-0.34	0.02	-0.17	-0.30	-0.28	0.39	-0.20	0.37	1.00										
19	LDL-C/HDL-C	0.59	0.22	0.45	0.22	-0.28	0.28	-0.08	-0.01	0.54	-0.46	-0.06	-0.38	-0.17	-0.10	0.53	-0.71	0.81	0.76	1.00									
20	VLDL-C	0.11	0.25	0.06	0.07	-0.03	0.07	-0.11	0.17	0.26	0.14	-0.30	-0.15	0.41	0.31	0.25	-0.15	0.28	-0.37	-0.12	1.00								
21	TGC	0.11	0.25	0.06	0.07	-0.03	0.07	-0.11	0.17	0.26	0.14	-0.30	-0.15	0.41	0.31	0.25	-0.15	0.28	-0.37	-0.12	1.00	1.00							
22	H ₅₀	0.09	-0.07	-0.17	-0.24	0.20	0.32	0.43	0.47	0.15	0.04	-0.25	-0.07	0.03	-0.18	-0.14	0.16	-0.15	0.40	0.16	-0.13	-0.13	1.00						
23	dX	0.45	0.17	0.33	0.32	-0.32	0.03	-0.20	0.02	0.18	-0.20	-0.21	-0.27	-0.13	-0.20	0.30	-0.24	0.35	0.49	0.49	-0.25	-0.25	-0.02	1.00					
24	A _{max}	-0.05	-0.47	-0.27	-0.31	0.35	0.47	0.80	0.59	0.21	-0.02	0.17	0.09	-0.32	0.02	-0.18	0.11	-0.12	0.25	0.07	-0.20	-0.20	0.22	0.04	1.00				
25	A _{min}	-0.19	-0.30	-0.26	-0.28	0.33	0.28	0.20	0.19	-0.03	-0.10	-0.18	-0.15	0.21	0.22	-0.21	0.06	-0.06	-0.54	-0.31	0.50	0.50	-0.04	-0.62	0.05	1.00			
26	t _{1/2}	-0.16	0.26	0.41	0.25	-0.28	-0.06	-0.02	-0.04	-0.03	0.02	0.00	0.07	-0.15	0.06	0.13	-0.36	0.32	0.34	0.34	-0.15	-0.15	0.14	0.03	-0.05	-0.23	1.00		
27	A _{mmax}	0.16	-0.13	0.03	0.02	0.00	0.55	0.61	0.77	-0.07	0.10	-0.29	0.03	-0.13	-0.02	-0.22	0.02	-0.06	0.10	-0.07	0.04	0.04	0.27	0.09	0.45	0.13	0.07	1.00	
28	Idade	-0.16	0.05	-0.17	-0.13	0.14	-0.33	-0.01	0.03	0.03	0.35	0.00	0.26	0.10	0.33	-0.01	0.17	-0.10	-0.03	-0.12	0.13	0.13	0.00	-0.12	0.05	-0.06	-0.19	-0.26	1.00

*Células em relevo cinza indicam correlação significativa ($p \leq 0.05$).

6. Discussão

Os achados desse estudo adicionam à literatura valiosos fundamentos, teóricos e práticos, sobre o acompanhamento de mulheres SCM. O ineditismo e a importância dessa pesquisa apoiam-se nas análises conjuntas de aspectos cineantropométricos, hematológicos, bioquímicos e biofísicoquímicos de um público que tem aumentado significativamente. Além da segurança e viabilidade apresentadas pelo TR, foram observados resultados positivos sobre desempenho físico, composição corporal e perfil lipídico de SCM. Por sua vez, as alterações sobre alguns aspectos hematológicos sugerem a necessidade de se realizar um monitoramento frequente dessas mulheres, adotando-se um trabalho multidisciplinar. As diferentes respostas dos aspectos biofísicoquímicos, com redução da estabilidade osmótica e não alteração da estabilidade mecânica da membrana eritrocitária, reforçam a importância de análises conjuntas. Ademais, as correlações observadas entre as variáveis antes e depois do TR confirmam a complexidade do organismo humano e a necessidade de outras pesquisas que também invistam em uma compreensão aprofundada sobre o tema.

A intervenção proposta nesse estudo recai sobre as evidências de que a inatividade física está ligada ao desenvolvimento de doenças crônicas não-transmissíveis e a casos de mortes prematuras (LEE *et al.*, 2012). E de que, por outro lado, a prática regular de AF está entre os principais fatores modificáveis que podem contrabalancear os riscos de desenvolvimento e recidiva de CM (FRIEDENREICH e ORENSTEIN, 2002; KYU *et al.*, 2016; KERR *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2018).

Diversas tarefas domésticas, ocupacionais e/ou esportivas podem ser úteis, pois a AF é definida como “qualquer movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos e que resulta em gasto energético” (CASPERSEN *et al.*, 1985). Nesse sentido, o estudo de Hartman *et al.* (2018) revelou achados interessantes, em que as simples transições de posição (sentada, deitada e em pé) foram significativamente associadas com menor resistência à insulina, podendo favorecer o prognóstico das SCM.

Destacamos, no entanto, que o exercício físico pode ser uma alternativa ainda mais eficaz. Afinal, dentre as atividades físicas o exercício representa “um

subgrupo planejado, estruturado e repetitivo, e que tem objetivos intermediários ou finais direcionados à melhora ou manutenção da aptidão física” (CASPERSEN *et al.*, 1985). Ou seja, uma vez que organização e sistematização correspondem a elementos centrais de um programa de treinamento, as chances de resultados favoráveis são potencializadas.

É importante frisar que em nosso estudo a prescrição do TR esteve diretamente vinculada às bases do treinamento esportivo e que princípios como individualidade biológica, adaptação, continuidade, sobrecarga, interdependência volume-intensidade e especificidade foram respeitados tanto na concepção quanto na condução do programa de exercícios (TUBINO e MOREIRA, 2003; DANTAS, 2014). Os testes de força conduzidos no início permitiram não somente determinar as zonas de treinamento, mas também trabalhar com intensidades personalizadas. E, à medida que o treinamento avançou ao longo das semanas, a intensidade foi reajustada sempre que necessário, justamente para garantir que os estímulos acontecessem de maneira gradual (KRAEMER e RATAMESS, 2004; GOMES, 2009).

A combinação dos componentes da carga e das variáveis estruturais de treinamento é outro fator que deve ser ressaltado (DE JESUS LEITE *et al.*, 2018), pois atentos a esses arranjos é que conseguimos explorar um campo ainda pouco visitado na literatura. Em um relato de caso envolvendo uma mulher com histórico de CM, De Jesus Leite *et al.* (2017) destacaram exatamente esse ponto. Segundo os autores, as intervenções de TR entre SCM têm se baseado em modelos tradicionais, em que os exercícios são geralmente realizados com ordem e intensidade constantes por longos períodos.

Assim, optamos por um protocolo com ondulações na ordem dos exercícios, no número de séries e na carga externa (kg). Foram trabalhadas zonas de alta intensidade e baixo volume, moderada intensidade e moderado volume, e baixa intensidade e alto volume (Tabela 4.1). Respeitou-se fatores fundamentais de sobrecarga progressiva, variação e especificidade, conforme recomendado por pesquisadores da área (KRAEMER e RATAMESS, 2004).

Acreditamos que esse zelo na organização do TR e a própria variação de estímulos foram aspectos determinantes para garantir o envolvimento satisfatório das SCM. Todas as voluntárias atingiram assiduidade igual ou superior a 75%,

alcançando, portanto, os critérios de inclusão desse estudo e as recomendações de De Backer *et al.* (2009) que, em artigo de revisão sobre TR e SCM, sugerem aderência mínima de 70%.

Outras escolhas que provavelmente colaboraram para os desfechos positivos do TR dizem respeito à duração do programa de treinamento, à frequência semanal e ao intervalo entre as sessões (DE BACKER *et al.*, 2009; DOS SANTOS *et al.*, 2017). Como foram realizados 3 treinos por semana, às segundas, quartas e sextas-feiras, permitiu-se um intervalo de pelo menos 48 horas entre cada um deles, favorecendo a recuperação das voluntárias. Também, levando em conta a importância da supervisão para a segurança e os resultados do treinamento (COURNEYA *et al.*, 2007; DIELI-CONWRIGHT e OROZCO, 2015), as voluntárias foram acompanhadas por profissionais capacitados durante todas as atividades desenvolvidas (testes de desempenho, familiarização e treinamento ondulatório). Vale ressaltar ainda que, embora as voluntárias tivessem histórico de linfadenectomia, não foi relatado qualquer episódio de linfedema durante o período de estudo. Todos esses fatores supramencionados corroboram achados prévios sobre a viabilidade do TR (SCHMITZ *et al.*, 2005; SCHMITZ *et al.*, 2009; DE JESUS LEITE *et al.*, 2017; DOS SANTOS *et al.*, 2017) e ampliam as evidências apontadas em diretrizes da área de medicina esportiva para SCM (SCHMITZ *et al.*, 2010; WOLIN *et al.*, 2012).

Além dessas qualidades, o TR demonstrou extraordinária eficiência para o desenvolvimento de força máxima e resistência de força em todos os exercícios testados, inclusive os de membros superiores (Figuras 5.1 e 5.2). São achados que reforçam os dados de Wiskemann *et al.* (2017), que observaram ganhos de força em pacientes de CM após 12 semanas de TR, mesmo durante tratamento de radioterapia. Em conjunto, são resultados animadores, pois se sabe que dentre os efeitos colaterais relacionados aos tratamentos convencionais estão morbidade, disfunções articulares e comprometimento da função muscular (HAYES *et al.*, 2012; KLASSEN *et al.*, 2017). Como esses fatores prejudicam a capacidade funcional das SCM, os ganhos de força podem favorecer o reestabelecimento das AVDS e, portanto, a autonomia dessas mulheres (DOS SANTOS *et al.*, 2017). Somam-se a isso as evidências de que mulheres fisicamente ativas apresentaram risco reduzido de morte e de recorrência de CM (HOLMES *et al.*, 2005).

No que diz respeito aos resultados satisfatórios sobre a composição corporal, acreditamos que o planejamento adotado para o TR teve papel crucial nesse desfecho (Tabela 4.1). Além de exercícios de membros superiores e inferiores que valorizaram a quantidade de massa muscular envolvida (ELLIOT *et al.*, 1992), a prescrição contou com séries em alta intensidade, a fim de estimular o aumento do gasto energético não somente durante a sessão de treino, mas também no período pós-exercício (BINZEN *et al.*, 2001; FARINATTI *et al.*, 2013). De fato, o metabolismo do músculo esquelético é um dos principais determinantes do gasto energético de repouso (ZURLO *et al.*, 1990; WESTERTERP, 2017). Tanto é que a correlação entre %MM e %GC pôde ser claramente observada nas análises pré-TR (Tabela 5.3) e pós-TR (Tabela 5.4).

Tais resultados são pertinentes, pois aquela visão do tecido adiposo como reservatório passivo de energia não mais se sustenta (KERSHAW e FLIER, 2004). Esse tecido já é considerado um órgão endócrino com atividades secretoras bem desenvolvidas e com papel crucial na regulação do metabolismo (AHIMA, 2006). Galic *et al.* (2010) apontam uma relação entre aumento da massa adiposa, obesidade, produção alterada de adipocinas e resposta inflamatória. Dirat *et al.* (2011) alertam que os adipócitos podem influenciar o comportamento do tumor por meio de processos de sinalização, inclusive no CM. E Gilbert e Slingerland (2013) indicam que o tecido adiposo cria um microambiente inflamatório crônico que favorece a motilidade e capacidade de invasão das células tumorais.

Esse assunto também é tratado em uma revisão sistemática de De Jesus Leite *et al.* (2018) em que os autores indicam que o aumento da gordura corporal favorece o surgimento de comorbidades, a recidiva de CM e o aumento do perfil inflamatório. Por outro lado, mudanças na composição corporal podem melhorar o quadro de inflamação sistêmica em SCM, sendo que o tecido muscular pode intermediar as respostas do sistema imune.

De fato, o músculo esquelético também tem sido indicado como um órgão endócrino devido sua capacidade de produção e secreção das chamadas “miocinas” (PEDERSEN e FEBBRAIO, 2008). Isso é muito importante, pois destaca uma conexão entre a atividade contrátil e o sistema imune que, por sua vez, possui uma relação com o microambiente tumoral e a inflamação no CM (JIANG e SHAPIRO, 2014).

Todos esses dados reforçam um panorama preocupante que, baseado em um importante corpo de evidências, chama a atenção para o elo entre sobrepeso/obesidade e risco de CM (DIRAT *et al.*, 2011; GILBERT e SLINGERLAND, 2013; PICON-RUIZ *et al.*, 2016; PICON-RUIZ *et al.*, 2017). Também há informações de que a inflamação crônica local e/ou sistêmica compromete o processo de miogênese e a homeostase do sistema musculoesquelético, gerando perda de massa e força muscular (COSTAMAGNA *et al.*, 2015). Portanto, nota-se uma congruência de fatores como função muscular comprometida, níveis reduzidos de AF e aumento de tecido adiposo, que parece influenciar o desenvolvimento e/ou a recidiva de CM (DE JESUS LEITE *et al.*, 2018).

Esse amplo campo de estudo torna-se ainda mais instigante quando observamos que, concomitantemente ao aumento das estatísticas de sobrepeso/obesidade (COLLABORATORS *et al.*, 2017), está em curso uma notável transição da estrutura populacional em escala global (BEARD *et al.*, 2016). Muito recentemente, a Organização das Nações Unidas (*The United Nations*) lançou um documento (UN, 2019) em que indica o envelhecimento da população como uma “megatendência demográfica”, inclusive no Brasil. Assim, salta aos olhos o importante papel que o TR pode exercer no combate a todos os fatores supramencionados, especialmente no contexto da caquexia, sarcopenia e/ou dinapenia (THOMAS, 2007; CLARK e MANINI, 2008; WATERS e BAUMGARTNER, 2011; MITCHELL *et al.*, 2012).

Em um estudo prospectivo, Li *et al.* (2018) examinaram correlações isoladas e combinadas de massa muscular reduzida e de força muscular reduzida com todas as causas de mortalidade em uma ampla amostra com idade igual ou superior a 50 anos (n= 4449). Esses autores observaram que os baixos níveis de força muscular foram associados com elevado risco de mortalidade, independentemente de massa muscular, síndrome metabólica, sedentarismo, ou tempo decorrido em atividades de lazer. São resultados pertinentes sobre o impacto da força na capacidade funcional e na saúde geral, servindo inclusive de alerta para a população da nossa pesquisa. Afinal, além dos efeitos relacionados ao histórico de tratamento de CM, a faixa etária das mulheres com quem trabalhamos merece atenção especial no que diz respeito à relação entre idade e sistema musculoesquelético.

A despeito dos aspectos hematológicos, caso as voluntárias estivessem em fases mais rigorosas do tratamento, muito provavelmente os dados seriam diferentes. A quimioterapia, por exemplo, pode comprometer a medula óssea, prejudicar a produção de eritrócitos e, então, diminuir o transporte e a oferta de oxigênio aos tecidos (DIMEO, 2001). Assim, a coleta inicial realizada antes mesmo do TR revelou um panorama geral satisfatório para as condições hematológicas das SCM (Tabela 5.1).

Em ambos os exames de sangue, pré-TR e pós-TR, a maioria das voluntárias apresentou valores fora da faixa de referência apenas para HCM, que é a quantidade de hemoglobina por eritrócito, e CHCM, que indica a quantidade de hemoglobina por unidade de volume (SARMA, 1990). Evidentemente que tais achados são importantes, pois essas variáveis poderiam ser úteis no diagnóstico e na classificação de anemias (SARMA, 1990; JASSIM, 2016; MATOS *et al.*, 2016). Entretanto, como os resultados de eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, RDW, plaquetas e leucócitos foram predominantemente normais (Tabela 5.1 e Tabela 5.2), esses pequenos desvios parecem não ter gerado um problema grave.

A capacidade dos eritrócitos em modificar rapidamente seu formato em resposta ao estresse de cisalhamento está sujeita à viscosidade citoplasmática, que, por sua vez, é determinada pela CHCM (MOHANDAS e GALLAGHER, 2008). Caso os valores de CHCM apresentados pelas voluntárias tivessem provocado mudanças significativas sobre essa propriedade, provavelmente haveria repercussão sobre a estabilidade da membrana. No entanto, os testes de correlação pré-TR e pós-TR não apontaram qualquer associação nesse sentido (Tabela 5.3 e Tabela 5.4).

Apesar dessa conjuntura em que os valores de referência para os aspectos hematológicos foram majoritariamente preservados, é interessante observar os efeitos do treinamento sobre a redução dos níveis de eritrócitos, hemoglobina e plaquetas (Figura 5.4). Nesse sentido, acreditamos que o colapamento intermitente dos vasos, os processos de isquemia-reperfusão e o estresse de cisalhamento (TINKEN *et al.*, 2010) surgem como fatores que podem explicar um certo “desafio mecânico” do exercício resistido. Soma-se a isso a inexperiência prévia das voluntárias com a modalidade, o que, portanto, pode tê-las colocado em um período

diferenciado de adaptações não somente neurais e morfológicas (ABERNETHY *et al.*, 1994; FOLLAND e WILLIAMS, 2007), mas também hemorreológicas. Considerando a importância da duração do TR em intervenções com SCM (DE BACKER *et al.*, 2009), novas pesquisas poderão esclarecer se tais respostas dos primeiros meses serão exacerbadas ou revertidas em programas mais duradouros.

Sobre a associação entre câncer e aspectos bioquímicos, os dados da literatura ainda são inconclusivos, muito provavelmente pelo caráter multifacetário e pela própria complexidade do tema (MUNIR *et al.*, 2014; KUZU *et al.*, 2016). Apesar disso, resguardadas as diferenças entre os tipos e subtipos da doença, as informações indicam que distúrbios lipídicos são fatores de risco para o CM (MUNTONI *et al.*, 2009; NELSON *et al.*, 2014). Os presentes achados assumem grande relevância clínica e prática, pois não foram acompanhados por intervenções alimentares (KOTEPUI, 2016), e, portanto, destacam especialmente os efeitos do TR.

Adentrando a uma análise mais detalhada sobre as lipoproteínas, nota-se que LDL-C e HDL-C são as principais transportadoras de colesterol, enquanto quilomícron e VLDL-C são as principais transportadoras de TGC (HEGELE, 2009). Mais especificamente, o HDL-C atua no transporte reverso de colesterol, que é um mecanismo no qual seu excesso é removido dos tecidos periféricos e entregue ao fígado, onde ocorre a redistribuição para outros tecidos ou a remoção do corpo a partir da vesícula biliar (MARQUES *et al.*, 2018). Logo, o aumento significativo de HDL-C em resposta ao TR pode ter influenciado a diminuição dos níveis de retenção de colesterol nas células (MCDONNELL *et al.*, 2014).

As pesquisas também têm avançado para além da análise isolada dessas lipoproteínas, revelando que as razões lipídicas podem ter maior poder preditivo sobre os desfechos clínicos (MILLAN *et al.*, 2009). Assim, a redução significativa de t-C/HDL-C e LDL-C/HDL-C (Figura 5.5) reforça o efeito benéfico do TR sobre o risco cardiovascular (MANNINEN *et al.*, 1992; KUNUTSOR *et al.*, 2017), o que constitui mais um aspecto positivo do exercício na promoção da saúde e qualidade de vida das SCM.

Essas informações também são importantes do ponto de vista da estrutura e dinamicidade da membrana celular. Devido ao esqueleto rígido do esterol, a extensa porção hidrofóbica do colesterol é preferencialmente posicionada ao lon-

go das cadeias de hidrocarbonetos saturados, os quais são mais inflexíveis do que os lipídios insaturados. Isso confere ao colesterol propriedades biofísicas que fazem aumentar a coesão de lipídios vizinhos, diminuindo a fluidez da membrana celular e sua permeabilidade a moléculas polares (SIMONS e VAZ, 2004; IKONEN, 2008).

O conteúdo aumentado de colesterol também implica em maior rigidez da membrana e, conseqüentemente, em menor deformabilidade. Isso afeta diretamente o eritrócito, que tem como característica peculiar a capacidade de sofrer grandes deformações passivas durante repetidas passagens por capilares de pequeno calibre, com seções de aproximadamente um terço do seu diâmetro (MOHANDAS e GALLAGHER, 2008). Como a deformabilidade da membrana está ligada à sua elasticidade, condicionando a célula a responder rapidamente às tensões fluídicas relacionadas à circulação, em situações de menor deformabilidade o eritrócito demonstrará prejuízos em suas funções e tempo de vida encurtado (MOHANDAS e GALLAGHER, 2008).

Ao compararem o comportamento reológico de células epiteliais mamárias benignas e células mamárias tumorais não-metastáticas, Hou *et al.* (2009) verificaram que a velocidade de trânsito e o tempo necessário para as células se deformarem em um dispositivo de microfluido foram desiguais. Adiante, Mohammadalipour *et al.* (2018) demonstraram que células tronco cancerígenas possuem padrão de deformabilidade específico. Portanto, nota-se um conjunto de dados enaltecendo essa propriedade da membrana celular como um importante biomarcador, o qual pode ser adotado para distinguir entre células sadias e doentes (HOU *et al.*, 2009; MOHAMMADALIPOUR *et al.*, 2018).

Nesse contexto, consideramos que a análise da estabilidade da membrana eritrocitária pode fornecer informações bastantes úteis no acompanhamento de SCM. É provável que as respostas não sejam as mesmas que aquelas encontradas em pacientes nas fases rigorosas da doença e/ou do tratamento convencional, haja vista as diferenças já demonstradas sobre a composição lipídica da membrana (MIKIROVA *et al.*, 2004; SHANNON *et al.*, 2007; DANILO e FRANK, 2012; ALVES *et al.*, 2016). Contudo, avanços nessa área podem garantir dados que indiquem o prognóstico e a saúde geral das SCM, bem como o comportamento da membrana eritrocitária frente a diferentes situações.

No caso do exercício físico, um dos efeitos do TR foi justamente a redução da estabilidade osmótica (Figura 5.6). Considerando que são resultados crônicos, chama atenção o desacordo com os dados apresentados no estudo de Paraiso *et al.* (2017), no qual houve aumento da estabilidade osmótica da membrana eritrocitária após 18 semanas de treinamento de natação. Como esses autores relataram elevação nos níveis de LDL-C, é provável que a modulação do conteúdo de colesterol na membrana tenha sido diferente daquela que ocorreu entre as SCM. Ademais, pode ser que fatores como modalidade esportiva, nível de condicionamento físico (atletas de nível nacional) e antropometria (ex: IMC de $24.5 \pm 1.6 \text{ kg/m}^2$) influenciem as respostas de estabilidade osmótica.

Cazzola *et al.* (2004) compararam justamente as diferenças sobre as propriedades físico-químicas da membrana eritrocitária entre 50 mulheres com sobrepeso/obesidade (IMC entre 25.0 e 33.0 kg/m^2) e 50 mulheres com IMC abaixo de 25.0 kg/m^2 . Os achados revelaram que a razão entre colesterol e fosfolípidios aumentou e que a fluidez da membrana diminuiu entre as mulheres com sobrepeso/obesidade. Além disso, o grupo com elevado IMC apresentou nível plasmático significativamente maior de t-C (177.0 ± 29.4 vs. 219.0 ± 49.0).

É verdade que as diferenças na massa muscular limitam a utilidade do IMC (ABRAMOWITZ *et al.*, 2018) e que, portanto, as análises a partir desse índice devem ser feitas com cautela. No nosso estudo, por exemplo, houve redução do %GC e aumento do %MM, embora o IMC não tenha apresentado mudanças estatisticamente significativas (Figura 5.3). São informações que alertam sobre a relação entre sobrepeso/obesidade, aspectos bioquímicos e propriedades da membrana, chamando-nos a atenção para detalhes que podem estar envolvidos nesse contexto.

Interessantemente, notamos que as respostas dos eritrócitos ao estresse osmótico (Figura 5.6) e ao estresse mecânico (Figura 5.7) foram diferentes em SCM submetidas ao programa de TR. Uma hipótese que podemos adotar para explicar este fenômeno é que as mudanças sobre cada uma dessas propriedades dependem de diferentes magnitudes de variação de parâmetros bioquímicos como, por exemplo, os níveis de colesterol. Portanto, vale realmente a pena investir em ambos os experimentos, de estabilidade osmótica e estabilidade mecânica, justamente para que um panorama mais amplo seja conhecido.

É importante considerar que diferentes propriedades mecânicas refletem características distintas da célula. A elasticidade mede a capacidade da célula de se recuperar após a aplicação de uma força, como aquelas envolvidas ao atravessar os vasos sanguíneos. Por outro lado, a viscosidade representa a capacidade da célula de perturbar as forças de fluxo e suportar as tensões externas de cisalhamento, presentes da corrente sanguínea (WIRTZ *et al.*, 2011). Já que a estabilidade mecânica da membrana eritrocitária e, portanto, sua coesão durante o tempo de vida útil na circulação é uma característica necessária para que sua área de superfície seja mantida constante (NARLA e MOHANDAS, 2017), não se deve analisar essa propriedade de modo linear. Assim, é aceitável que apesar das diferenças entre os momentos pré-TR e pós-TR nos níveis de t-C, HDL-C, t-C/HDL-C, LDL-C, LDL-C/HDL-C, VLDL-C e TGC, a estabilidade mecânica não tenha apresentado mudanças significativas.

Sobre as matrizes pré-TR e pós-TR, as diversas correlações encontradas reforçam a complexidade do organismo humano. Alguns resultados significativos que se repetiram em ambos os momentos já eram esperados, tais como: %GC e %MM, eritrócitos e hemoglobina, eritrócitos e hematócrito, etc. haja vista as associações conceitualmente existentes entre essas variáveis. Adiante, o conjunto completo de dados revela informações importantes, especialmente os resultados obtidos em resposta ao período de treinamento.

No momento pós-TR o IMC associou-se positivamente com t-C (0.61), t-C/HDL-C (0.60), LDL-C/HDL-C (0.45) e %GC (0.85), e negativamente com HDL-C (-0.42) e %MM (-0.85). Nota-se pelas correlações, positivas ou negativas, uma interconexão com os indicadores de saúde, o que é importante, pois indica a utilidade do IMC para condições em que a mensuração da composição corporal não seja possível.

As correlações positivas de RDW com t-C/HDL-C (0.61) e com LDL-C/HDL-C (0.54), bem como as correlações negativas de RDW com HDL-C (-0.43), observadas após o TR, também chamam bastante atenção, pois significam associação da elevação de RDW com as condições de oferta de colesterol na circulação sanguínea. Isto é muito relevante, pois o RDW tem sido reportado como um preditor de morbidade (SILVA LITAO e KAMAT, 2018) e fator de risco forte e independente para diferentes causas de morte (TONELLI *et al.*, 2019). Ademais, valores ele-

vados de RDW têm sido associados a inflamação e deficiência de eritropoietina (EPO) e, conseqüentemente, do processo de eritropoiese (MONTAGNANA e DANESE, 2016), o que estabelece um elo relevante entre RDW e câncer.

No momento pós-TR, a correlação significativa (0.49) entre dX e LDL-C sugere que os menores níveis de colesterol dessa lipoproteína estão relacionados com redução na estabilidade osmótica de eritrócitos. Como a LDL tem importante papel no transporte de colesterol (HEGELE, 2009), e houve redução significativa de t-C após o período de treinamento, esse resultado sugere que a menor estabilidade osmótica de eritrócitos naquele momento deve estar associada aos menores níveis de colesterol.

A matriz pós-TR também revela uma correlação negativa (-0.54) significativa entre A_{min} e LDL-C, o que significa associação da lise, mesmo em condições de maior osmolaridade, com a diminuição dos níveis de colesterol dessa lipoproteína.

Em conjunto, podemos perceber que os níveis lipídicos podem alterar o comportamento osmótico dos eritrócitos. Um dos fatores determinantes para a estabilidade de membranas é a fluidez crítica (DA SILVA GARROTE-FILHO *et al.*, 2017), determinada principalmente pelos seus níveis lipídicos, como o teor de ácidos graxos saturados, colesterol e ácidos graxos insaturados, em que o aumento ou redução destes lipídeos de membrana afetam a sua estabilidade e, conseqüentemente, sua funcionalidade.

No que diz respeito à estabilidade mecânica da membrana eritrocitária, no momento pré-TR houve correlação positiva significativa entre $t_{1/2}$ e t-C/HDL-C (0.48), bem como correlação negativa significativa entre $t_{1/2}$ e HDL-C (-0.47). Isso significa que a diminuição na oferta de colesterol (menor LDL-C) e o aumento na remoção de colesterol (maior HDL-C) foram associados à diminuição no tempo necessário para promoção de 50% da hemólise total. De fato, um resultado que parece plausível, pois como o HDL-C atua no transporte reverso de colesterol (MARQUES *et al.*, 2018), a membrana pode tornar-se menos rígida e mais fluida. Todavia, não houve associação significativa entre $t_{1/2}$ e lipidemia no momento pós-TR.

É importante também destacar que não houve qualquer associação entre estabilidade da membrana eritrocitária e perfil lipídico que se mantivesse entre os dois momentos analisados (Tabelas 5.3 e 5.4).

Em relação às limitações dessa pesquisa, pode-se considerar o tamanho da amostra. Se a quantidade de participantes fosse maior haveria a possibilidade de trabalhar com outros testes estatísticos e, talvez, observar novos resultados. Apesar disso, vale destacar que uma intervenção de médio prazo, como ocorreu nesse estudo, apresenta como desafio corriqueiro o controle de evasão do programa de treinamento, bem como de manutenção de assiduidade dentro da faixa recomendada. Portanto, apesar de restrito, o tamanho alcançado para essa amostra deve ser valorizado. Outra limitação da pesquisa diz respeito à falta de controle da dieta das voluntárias. Afinal, caso tivéssemos informações sobre o padrão alimentar durante as semanas de treinamento, teríamos condições de traçar possíveis associações dessa variável com os resultados que foram encontrados. Por outro lado, essa configuração acabou por gerar um desenho experimental em que a única intervenção imposta às participantes foi o TR. Assim, como elas seguiram seus hábitos alimentares sem quaisquer objeções, os achados puderam ser analisados de um ponto de vista mais específico aos efeitos do exercício.

7. Conclusão

Os resultados encontrados nessa pesquisa destacam a preservação da responsividade das SCM ao exercício e os benefícios do TR sobre diversos indicadores de saúde. Ocorreram ganhos significativos de força máxima e RF em todos os exercícios testados, redução do %GC e aumento do %MM. Em relação aos aspectos bioquímicos, houve aumento de HDL-C e redução de TGC, t-C, LDL-C e VLDL-C. Por sua vez, as mudanças sobre os aspectos hematológicos (redução na concentração de hemoglobina e nas contagens de eritrócitos e de plaquetas) indicam a relevância de um monitoramento frequente das SCM. As diferentes respostas dos aspectos biofísicoquímicos, com a redução da estabilidade osmótica e a não alteração da estabilidade mecânica da membrana eritrocitária, reforçam a importância de análises conjuntas destas duas propriedades de membrana. Adicionalmente, as correlações observadas entre as variáveis em ambos os momentos confirmam a complexidade do organismo humano e a ne-

cessidade de outras pesquisas que também invistam em uma compreensão aprofundada sobre o tema.

8. Perspectivas

Os dados científicos apontam que a incidência e a taxa de sobrevivência relacionadas ao CM continuarão a aumentar ao longo das próximas décadas. Assim, o TR deve ganhar ainda mais espaço como uma ferramenta de grande impacto tanto na prevenção, quanto na promoção da saúde de SCM em curto, médio e longo prazo. Somam-se a isso as baixas despesas de implantação e manutenção do TR, o que o destaca, portanto, como uma alternativa de excelente custo-benefício para os sistemas de saúde, público e/ou privado.

Também há perspectivas de que os tratamentos multidisciplinares sejam cada vez mais acessíveis e incentivados. Logo, os profissionais de saúde envolvidos no acompanhamento de SCM devem aprofundar seu conhecimento sobre as vantagens da prática regular do exercício resistido. Ao Profissional de Educação Física, como conhecedor dos fundamentos teóricos e práticos do treinamento, cabe planejar e conduzir um atendimento de qualidade a esse público.

No campo acadêmico, vislumbram-se perspectivas otimistas de que os cursos de formação estejam cada vez mais atentos a essas discussões e necessidades contemporâneas. As pesquisas, por sua vez, podem avançar no entendimento sobre a modulação de propriedades biofísicoquímicas da membrana celular, garantindo informações úteis para o acompanhamento e prognóstico das mulheres SCM.

REFERÊNCIAS

ABERNETHY, P. J. et al. Acute and chronic response of skeletal muscle to resistance exercise. *Sports Med*, v. 17, n. 1, p. 22-38, 1994.

<https://doi.org/10.2165/00007256-199417010-00003>

ABRAMOWITZ, M. K. et al. Muscle mass, BMI, and mortality among adults in the United States: A population-based cohort study. *PLOS ONE*, v. 13, n. 4, p. e0194697, 2018.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194697>

ACS. American Cancer Society. Cancer treatment & survivorship, facts & figures, 2016-2017. American Cancer Society, 2016.

ADAMS, S. et al. Current Landscape of Immunotherapy in Breast Cancer: A Review. *JAMA Oncol*, 2019.

AHIMA, R. S. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity (Silver Spring)*, v. 14 Suppl 5, p. 242S-249S, 2006.

<https://doi.org/10.1038/oby.2006.317>

AHLES, T. A.; SAYKIN, A. J. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer*, v. 7, n. 3, p. 192-201, 2007.

<https://doi.org/10.1038/nrc2073>

AL-MAJID, S. et al. Effects of exercise on biobehavioral outcomes of fatigue during cancer treatment: results of a feasibility study. *Biol Res Nurs*, v. 17, n. 1, p. 40-8, 2015.

<https://doi.org/10.1177/1099800414523489>

ALVES, A. C. et al. Biophysics in cancer: The relevance of drug-membrane interaction studies. *Biochim Biophys Acta*, v. 1858, n. 9, p. 2231-2244, 2016.

<https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2016.06.025>

AN, X.; MOHANDAS, N. Disorders of red cell membrane. *Br J Haematol*, v. 141, n. 3, p. 367-75, 2008.

ANDERSON, K. M. et al. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*, v. 83, n. 1, p. 356-62, 1991.

<https://doi.org/10.1161/01.CIR.83.1.356>

ANULIKA AWETO, H.; AKINBO, S. R.; OLAWALE, O. A. Effects of Combined Aerobic and Stretching Exercises on the Cardiopulmonary Parameters of Premenopausal and Postmenopausal Breast Cancer Survivors. *Nig Q J Hosp Med*, v. 25, n. 3, p. 177-83, 2015.

ASHTON, N. Physiology of red and white blood cells. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, v. 14, n. 6, p. 261-266, 2013.
<https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2013.03.001>

AWAN, A.; ESFAHANI, K. Endocrine therapy for breast cancer in the primary care setting. *Curr Oncol*, v. 25, n. 4, p. 285-291, 2018.
<https://doi.org/10.3747/co.25.4139>

AYOUB, N. M.; AL-SHAMI, K. M.; YAGHAN, R. J. Immunotherapy for HER2-positive breast cancer: recent advances and combination therapeutic approaches. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, v. 11, p. 53-69, 2019.
<https://doi.org/10.2147/BCTT.S175360>

BATTAGLINI, C. L. et al. Twenty-five years of research on the effects of exercise training in breast cancer survivors: A systematic review of the literature. *World J Clin Oncol*, v. 5, n. 2, p. 177-90, 2014.
<https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i2.177>

BEARD, J. R. et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet*, v. 387, n. 10033, p. 2145-2154, 2016.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00516-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00516-4)

BINZEN, C. A.; SWAN, P. D.; MANORE, M. M. Postexercise oxygen consumption and substrate use after resistance exercise in women. *Med Sci Sports Exerc*, v. 33, n. 6, p. 932-8, 2001.
<https://doi.org/10.1097/00005768-200106000-00012>

BIRD, S. P.; TARPENNING, K. M.; MARINO, F. E. Designing resistance training programmes to enhance muscular fitness: a review of the acute programme variables. *Sports Med*, v. 35, n. 10, p. 841-51, 2005.
<https://doi.org/10.2165/00007256-200535100-00002>

BLUETHMANN, S. M.; MARIOTTO, A. B.; ROWLAND, J. H. Anticipating the "Silver Tsunami": Prevalence Trajectories and Comorbidity Burden among Older Cancer Survivors in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, v. 25, n. 7, p. 1029-36, 2016.
<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0133>

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.
<https://doi.org/10.3322/caac.21492>

BROMHAM, N. et al. Axillary treatment for operable primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 1, p. CD004561, 2017.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004561.pub3>

BROWN, L. E.; WEIR, J. P. ASEP procedures recommendation I: accurate assessment of muscular strength and power. JEPonline, v. 4, n. 3, p. 1-21, 2001.

<https://doi.org/10.1016/B978-075067329-7/50004-0>

BURNHAM, T. R.; WILCOX, A. Effects of exercise on physiological and psychological variables in cancer survivors. Med Sci Sports Exerc, v. 34, n. 12, p. 1863-7, 2002.

<https://doi.org/10.1097/00005768-200212000-00001>

BUTTARELLO, M. Laboratory diagnosis of anemia: are the old and new red cell parameters useful in classification and treatment, how? Int J Lab Hematol, v. 38 Suppl 1, p. 123-32, 2016.

<https://doi.org/10.1111/ijlh.12500>

BUTTIGLIERI, S. et al. The aging effect of chemotherapy on cultured human mesenchymal stem cells. Exp Hematol, v. 39, n. 12, p. 1171-81, 2011.

<https://doi.org/10.1016/j.exphem.2011.08.009>

CASPERSEN, C. J.; POWELL, K. E.; CHRISTENSON, G. M. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. Public Health Rep, v. 100, n. 2, p. 126-31, 1985.

CAZZOLA, R. et al. Decreased membrane fluidity and altered susceptibility to peroxidation and lipid composition in overweight and obese female erythrocytes. Journal of Lipid Research, v. 45, n. 10, p. 1846-1851, 2004.

<https://doi.org/10.1194/jlr.M300509-JLR200>

CHABANEL, A. et al. Influence of cholesterol content on red cell membrane viscoelasticity and fluidity. Biophys J, v. 44, n. 2, p. 171-6, 1983.

[https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(83\)84288-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(83)84288-X)

CHAGAS, M. H.; LIMA, F. V. Musculação: variáveis estruturais. Programas de Treinamento. Força Muscular. 3. ed. Belo Horizonte: 2015. 132 p. ISBN 9788591851607.

CLARK, B. C.; MANINI, T. M. Sarcopenia \neq dynapenia. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, v. 63, n. 8, p. 829-34, 2008.

<https://doi.org/10.1093/gerona/63.8.829>

COLLABORATORS, G. B. D. O. et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. N Engl J Med, v. 377, n. 1, p. 13-27, 2017.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>

CONROY, R. M. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J, v. 24, n. 11, p. 987-1003, 2003.

[https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00114-3](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00114-3)

CONROY, S. K. et al. Alterations in brain structure and function in breast cancer survivors: effect of post-chemotherapy interval and relation to oxidative DNA damage. *Breast Cancer Res Treat*, v. 137, n. 2, p. 493-502, 2013.
<https://doi.org/10.1007/s10549-012-2385-x>

CORSO, G. et al. The Veronesi quadrantectomy: an historical overview. *Ecan-cermedicalscience*, v. 11, p. 743, 2017.
<https://doi.org/10.3332/ecancer.2017.743>

COSKUN, U.; SIMONS, K. Cell membranes: the lipid perspective. *Structure*, v. 19, n. 11, p. 1543-8, 2011.
<https://doi.org/10.1016/j.str.2011.10.010>

COSTAMAGNA, D. et al. Role of Inflammation in Muscle Homeostasis and Myogenesis. *Mediators Inflamm*, v. 2015, p. 805172, 2015.
<https://doi.org/10.1155/2015/805172>

COURNEYA, K. S. et al. Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, v. 25, n. 28, p. 4396-404, 2007.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.2024>

CUNHA, C. C. et al. Effects of glycerol on the thermal dependence of the stability of human erythrocytes. *J Bioenerg Biomembr*, v. 39, n. 4, p. 341-7, 2007.
<https://doi.org/10.1007/s10863-007-9092-z>

CUNHA, L. M. et al. Kinetics of hypotonic lysis of human erythrocytes. *Anal. Methods*, v. 6, p. 1377-1383, 2014.
<https://doi.org/10.1039/c3ay41404c>

DA SILVA GARROTE-FILHO, M.; BERNARDINO-NETO, M.; PENHA-SILVA, N. Influence of Erythrocyte Membrane Stability in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*, v. 19, n. 4, p. 17, 2017.
<https://doi.org/10.1007/s11883-017-0653-2>

DANILO, C.; FRANK, P. G. Cholesterol and breast cancer development. *Curr Opin Pharmacol*, v. 12, n. 6, p. 677-82, 2012.
<https://doi.org/10.1016/j.coph.2012.07.009>

DANTAS, E. H. M. A prática da preparação física. 6. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2014. 452 p. ISBN 9788541203944.

DE BACKER, I. C. et al. Resistance training in cancer survivors: a systematic review. *Int J Sports Med*, v. 30, n. 10, p. 703-12, 2009.
<https://doi.org/10.1055/s-0029-1225330>

DE FREITAS, M. V. et al. Influence of the use of statin on the stability of

erythrocyte membranes in multiple sclerosis. *J Membr Biol*, v. 233, n. 1-3, p. 127-34, 2010.

<https://doi.org/10.1007/s00232-010-9232-y>

DE JESUS LEITE, M. A. F. et al. Effects of combined and resistance training on the inflammatory profile in breast cancer survivors: A systematic review. *Complement Ther Med*, v. 36, p. 73-81, 2018.

<https://doi.org/10.1016/j.ctim.2017.11.023>

DE JESUS LEITE, M. A. F. J. et al. Effects of nonlinear training with resistance exercise on breast cancer survivor with lymphedema and hypothyroidism during adjuvant hormone therapy: a case study. *J Womens Health*, v. 6, n. 3, p. 1-6, 2017.

<https://doi.org/10.4172/2325-9795.1000269>

DE LUCA, V. et al. Effects of concurrent aerobic and strength training on breast cancer survivors: a pilot study. *Public Health*, v. 136, p. 126-32, 2016.

<https://doi.org/10.1016/j.puhe.2016.03.028>

DENARDO, D. G. et al. Leukocyte complexity predicts breast cancer survival and functionally regulates response to chemotherapy. *Cancer Discov*, v. 1, n. 1, p. 54-67, 2011.

<https://doi.org/10.1158/2159-8274.CD-10-0028>

DI ELI-CONWRIGHT, C. M.; OROZCO, B. Z. Exercise after breast cancer treatment: current perspectives. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, v. 7, p. 353-62, 2015.

<https://doi.org/10.2147/BCTT.S82039>

DIMEO, F. C. Effects of exercise on cancer-related fatigue. *Cancer*, v. 92, n. 6 Suppl, p. 1689-93, 2001.

[https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010915\)92:6+<1689::AID-CNCR1498>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010915)92:6+<1689::AID-CNCR1498>3.0.CO;2-H)

DIRAT, B. et al. Cancer-associated adipocytes exhibit an activated phenotype and contribute to breast cancer invasion. *Cancer Res*, v. 71, n. 7, p. 2455-65, 2011.

<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-3323>

DIXON, L. R. The complete blood count: physiologic basis and clinical usage. *J Perinat Neonatal Nurs*, v. 11, n. 3, p. 1-18, 1997.

<https://doi.org/10.1097/00005237-199712000-00003>

DOLAN, L. B. et al. Interval versus continuous aerobic exercise training in breast cancer survivors--a pilot RCT. *Support Care Cancer*, v. 24, n. 1, p. 119-127, 2016.

<https://doi.org/10.1007/s00520-015-2749-y>

DOS SANTOS, W. D. N. et al. Chronic Effects of Resistance Training in Breast

Cancer Survivors. Biomed Res Int, v. 2017, p. 8367803, 2017.
<https://doi.org/10.1155/2017/8367803>

EBCTCG et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. Lancet, v. 383, n. 9935, p. 2127-35, 2014.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60488-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60488-8)

ELLIOT, D. L.; GOLDBERG, L.; KUEHL, K. S. Effect of Resistance Training on Excess Post-exercise Oxygen Consumption. The Journal of Strength & Conditioning Research, v. 6, n. 2, p. 77-81, 1992.
<https://doi.org/10.1519/00124278-199205000-00002>

ENGELMAN, D. M. Membranes are more mosaic than fluid. Nature, v. 438, n. 7068, p. 578-80, 2005.
<https://doi.org/10.1038/nature04394>

ESCRIBA, P. V. Membrane-lipid therapy: a new approach in molecular medicine. Trends Mol Med, v. 12, n. 1, p. 34-43, 2006.
<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2005.11.004>

ESCRIBA, P. V. et al. Membranes: a meeting point for lipids, proteins and therapies. J Cell Mol Med, v. 12, n. 3, p. 829-75, 2008.
<https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00281.x>

ESTEVA, F. J. et al. Chemotherapy of metastatic breast cancer: what to expect in 2001 and beyond. Oncologist, v. 6, n. 2, p. 133-46, 2001.
<https://doi.org/10.1634/theoncologist.6-2-133>

FARINATTI, P. et al. Influence of Resistance Training Variables on Excess Post-exercise Oxygen Consumption: A Systematic Review. ISRN Physiology, v. 2013, p. 10, 2013.
<https://doi.org/10.1155/2013/825026>

FARKONA, S.; DIAMANDIS, E. P.; BLASUTIG, I. M. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? BMC Med, v. 14, p. 73, 2016.
<https://doi.org/10.1186/s12916-016-0623-5>

FLECK, S. J.; KRAEMER, W. J. Designing resistance training programs. 4. ed. Champaign, IL, USA: Human Kinetics, 2014. 520 p. ISBN 9780736081702.

FOLLAND, J. P.; WILLIAMS, A. G. The adaptations to strength training : morphological and neurological contributions to increased strength. Sports Med, v. 37, n. 2, p. 145-68, 2007.
<https://doi.org/10.2165/00007256-200737020-00004>

FRIEDENREICH, C. M.; ORENSTEIN, M. R. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr*, v. 132, n. 11 Suppl, p. 3456S-3464S, 2002.

<https://doi.org/10.1093/jn/132.11.3456S>

GALIC, S.; OAKHILL, J. S.; STEINBERG, G. R. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol*, v. 316, n. 2, p. 129-39, 2010.

<https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.08.018>

GALIPEAU, N. et al. Understanding key symptoms, side effects, and impacts of HR+/HER2- advanced breast cancer: qualitative study findings. *J Patient Rep Outcomes*, v. 3, n. 1, p. 10, 2019.

<https://doi.org/10.1186/s41687-019-0098-1>

GAUDETTE, L. A.; HILL, G. B. Canadian cancer statistics 1990. *Health Rep*, v. 2, n. 2, p. 103-26, 1990.

GEBRUERS, N. et al. The effect of training interventions on physical performance, quality of life, and fatigue in patients receiving breast cancer treatment: a systematic review. *Support Care Cancer*, v. 27, n. 1, p. 109-122, 2019.

<https://doi.org/10.1007/s00520-018-4490-9>

GIALLAURIA, F. et al. Exercise training improves cardiopulmonary and endothelial function in women with breast cancer: findings from the Diana-5 dietary intervention study. *Intern Emerg Med*, v. 11, n. 2, p. 183-9, 2016.

<https://doi.org/10.1007/s11739-015-1259-8>

GILBERT, C. A.; SLINGERLAND, J. M. Cytokines, obesity, and cancer: new insights on mechanisms linking obesity to cancer risk and progression. *Annu Rev Med*, v. 64, p. 45-57, 2013.

<https://doi.org/10.1146/annurev-med-121211-091527>

GLENN, A.; ARMSTRONG, C. E. Physiology of red and white blood cells. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, v. 20, n. 3, p. 170-174, 2019.

<https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2019.01.001>

GOETZ, M. P. et al. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 3.2018. *J Natl Compr Canc Netw*, v. 17, n. 2, p. 118-126, 2019.

GOLLHOFER, S. M. et al. Factors influencing participation in a randomized controlled resistance exercise intervention study in breast cancer patients during radiotherapy. *BMC Cancer*, v. 15, p. 186, 2015.

<https://doi.org/10.1186/s12885-015-1213-1>

GOMES, A. C. Treinamento desportivo: estrutura e periodização. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2009. 276 p. ISBN 9788536319483.

GORIN, A.; GABITOVA, L.; ASTSATUROV, I. Regulation of cholesterol biosynthesis and cancer signaling. *Curr Opin Pharmacol*, v. 12, n. 6, p. 710-6, 2012.
<https://doi.org/10.1016/j.coph.2012.06.011>

GRADISHAR, W. J. et al. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw*, v. 15, n. 4, p. 433-451, 2017.

GREENLEE, R. T. et al. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin*, v. 50, n. 1, p. 7-33, 2000.
<https://doi.org/10.3322/canjclin.50.1.7>

HAGSTROM, A. D. et al. The effect of resistance training on markers of immune function and inflammation in previously sedentary women recovering from breast cancer: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat*, v. 155, n. 3, p. 471-82, 2016.
<https://doi.org/10.1007/s10549-016-3688-0>

HARRISS, D. J.; MACSWEEN, A.; ATKINSON, G. Standards for Ethics in Sport and Exercise Science Research: 2018 Update. *Int J Sports Med*, v. 38, n. 14, p. 1126-1131, 2017.
<https://doi.org/10.1055/s-0043-124001>

HARTMAN, S. J. et al. Sedentary Behaviors and Biomarkers Among Breast Cancer Survivors. *J Phys Act Health*, v. 15, n. 1, p. 1-6, 2018.
<https://doi.org/10.1123/jpah.2017-0045>

HAYES, S. C. et al. Upper-body morbidity after breast cancer: incidence and evidence for evaluation, prevention, and management within a prospective surveillance model of care. *Cancer*, v. 118, n. 8 Suppl, p. 2237-49, 2012.
<https://doi.org/10.1002/cncr.27467>

HEGELE, R. A. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. *Nat Rev Genet*, v. 10, n. 2, p. 109-21, 2009.
<https://doi.org/10.1038/nrg2481>

HEUBEL-MOENEN, F. et al. Fibrinolysis in patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia and the effect of platelet transfusion. *J Thromb Haemost*, 2019.
<https://doi.org/10.1097/01.HS9.0000564600.10020.1a>

HOLMES, M. D. et al. Physical Activity and Survival After Breast Cancer Diagnosis. *JAMA*, v. 293, n. 20, p. 2479-2486, 2005.
<https://doi.org/10.1001/jama.293.20.2479>

HORNSBY, W. E. et al. Safety and efficacy of aerobic training in operable breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a phase II randomized trial. *Acta Oncol*, v. 53, n. 1, p. 65-74, 2014.

<https://doi.org/10.3109/0284186X.2013.781673>

HORTOBAGYI, G. N. Progress in systemic chemotherapy of primary breast cancer: an overview. *J Natl Cancer Inst Monogr*, n. 30, p. 72-9, 2001.

<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003465>

HOU, H. W. et al. Deformability study of breast cancer cells using microfluidics. *Biomed Microdevices*, v. 11, n. 3, p. 557-64, 2009.

<https://doi.org/10.1007/s10544-008-9262-8>

HSU, P. P.; SABATINI, D. M. Cancer cell metabolism: Warburg and beyond. *Cell*, v. 134, n. 5, p. 703-7, 2008.

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.08.021>

HUANG, D. P.; MA, R. M.; XIANG, Y. Q. Utility of Red Cell Distribution Width as a Prognostic Factor in Young Breast Cancer Patients. *Medicine (Baltimore)*, v. 95, n. 17, p. e3430, 2016.

<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003430>

IARC. Cancer Tomorrow. GLOBOCAN 2018. International Agency for Research on Cancer. França, 2018. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/home>. Acesso em: 17 de Maio, 2019.

IKONEN, E. Cellular cholesterol trafficking and compartmentalization. *Nat Rev Mol Cell Biol*, v. 9, n. 2, p. 125-38, 2008.

<https://doi.org/10.1038/nrm2336>

INCA. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. 3. ed. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2017. 108 p. ISBN 9788573183160.

JACOBS, E. J.; GAPSTUR, S. M. Cholesterol and cancer: answers and new questions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, v. 18, n. 11, p. 2805-6, 2009.

<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-1027>

JASSIM, A. Comparative behavior of red blood cells indices in iron deficiency anemia and α -thalassemia trait. *Iraqi Journal of Hematology*, v. 5, n. 2, p. 183-186, 2016.

<https://doi.org/10.4103/2072-8069.198129>

JIANG, X.; SHAPIRO, D. J. The immune system and inflammation in breast cancer. *Mol Cell Endocrinol*, v. 382, n. 1, p. 673-682, 2014.

<https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.06.003>

JOHANSSON, K. et al. Arm Lymphoedema, Shoulder Mobility and Muscle Strength after Breast Cancer Treatment ? A Prospective 2-year Study. *Advances in Physiotherapy*, v. 3, n. 2, p. 55-66, 2001.

<https://doi.org/10.1080/14038190119371>

KAYIRAN, O. et al. Lymphedema: From diagnosis to treatment. *Turk J Surg*, v. 33, n. 2, p. 51-57, 2017.

<https://doi.org/10.5152/turkjsurg.2017.3870>

KERR, J.; ANDERSON, C.; LIPPMAN, S. M. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *Lancet Oncol*, v. 18, n. 8, p. e457-e471, 2017.

[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30411-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30411-4)

KERSHAW, E. E.; FLIER, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 89, n. 6, p. 2548-56, 2004.

<https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>

KIM, J.; CHOI, W. J.; JEONG, S. H. The effects of physical activity on breast cancer survivors after diagnosis. *J Cancer Prev*, v. 18, n. 3, p. 193-200, 2013.

<https://doi.org/10.15430/JCP.2013.18.3.193>

KLASSEN, O. et al. Muscle strength in breast cancer patients receiving different treatment regimes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, v. 8, n. 2, p. 305-316, 2017.

<https://doi.org/10.1002/jcsm.12165>

KOTEPUI, M. Diet and risk of breast cancer. *Contemp Oncol (Pozn)*, v. 20, n. 1, p. 13-9, 2016.

<https://doi.org/10.5114/wo.2014.40560>

KRAEMER, W. J.; RATAMESS, N. A. Fundamentals of resistance training: progression and exercise prescription. *Med Sci Sports Exerc*, v. 36, n. 4, p. 674-88, 2004.

<https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000121945.36635.61>

KUNUTSOR, S. K. et al. Is High Serum LDL/HDL Cholesterol Ratio an Emerging Risk Factor for Sudden Cardiac Death? Findings from the KIID Study. *J Atheroscler Thromb*, v. 24, n. 6, p. 600-608, 2017.

<https://doi.org/10.5551/jat.37184>

KUZU, O. F.; NOORY, M. A.; ROBERTSON, G. P. The Role of Cholesterol in Cancer. *Cancer Res*, v. 76, n. 8, p. 2063-70, 2016.

<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-2613>

KYU, H. H. et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ*, v. 354, p. i3857, 2016.

<https://doi.org/10.1136/bmj.i3857>

LAMBERT, M. P.; GERNSHEIMER, T. B. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood*, v. 129, n. 21, p. 2829-2835, 2017.

<https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-754119>

LASSALE, C. et al. Elements of the complete blood count associated with cardiovascular disease incidence: Findings from the EPIC-NL cohort study. *Sci Rep*, v. 8, n. 1, p. 3290, 2018.

<https://doi.org/10.1038/s41598-018-21661-x>

LEE, I. M. et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*, v. 380, n. 9838, p. 219-29, 2012.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61031-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61031-9)

LEMOS, G. S. et al. Influence of glucose concentration on the membrane stability of human erythrocytes. *Cell Biochem Biophys*, v. 61, n. 3, p. 531-7, 2011.

<https://doi.org/10.1007/s12013-011-9235-z>

LI, N.; ZHOU, H.; TANG, Q. Red Blood Cell Distribution Width: A Novel Predictive Indicator for Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases. *Dis Markers*, v. 2017, p. 7089493, 2017.

<https://doi.org/10.1155/2017/7089493>

LI, R. et al. Associations of Muscle Mass and Strength with All-Cause Mortality among US Older Adults. *Med Sci Sports Exerc*, v. 50, n. 3, p. 458-467, 2018.

<https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001448>

LIPPI, G. et al. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med*, v. 133, n. 4, p. 628-32, 2009.

LOUIE, M. C.; SEVIGNY, M. B. Steroid hormone receptors as prognostic markers in breast cancer. *Am J Cancer Res*, v. 7, n. 8, p. 1617-1636, 2017.

LOYOLA-LEYVA, A. et al. Altered erythrocyte morphology in Mexican adults with prediabetes and type 2 diabetes mellitus evaluated by scanning electron microscope. *Microscopy (Oxf)*, v. 68, n. 3, p. 261-270, 2019.

<https://doi.org/10.1093/jmicro/dfz011>

MADDAMS, J.; UTLEY, M.; MOLLER, H. Projections of cancer prevalence in the United Kingdom, 2010-2040. *Br J Cancer*, v. 107, n. 7, p. 1195-202, 2012.

<https://doi.org/10.1038/bjc.2012.366>

MADJID, M.; FATEMI, O. Components of the complete blood count as risk predictors for coronary heart disease: in-depth review and update. *Tex Heart Inst J*, v. 40, n. 1, p. 17-29, 2013.

MAKDISSI, F. B. et al. Breast cancer survival in a brazilian cancer center: a cohort study of 5,095 patients. *Mastology*, v. 29, n. 1, p. 37-46, 2019.

<https://doi.org/10.29289/2594539420190000437>

MAMOUNAS, E. P. et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol*, v. 23, n. 16, p. 3686-96, 2005.

<https://doi.org/10.1200/JCO.2005.10.517>

MANNINEN, V. et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation*, v. 85, n. 1, p. 37-45, 1992.

<https://doi.org/10.1161/01.CIR.85.1.37>

MARQUES, L. R. et al. Reverse Cholesterol Transport: Molecular Mechanisms and the Non-medical Approach to Enhance HDL Cholesterol. *Front Physiol*, v. 9, p. 526, 2018.

<https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00526>

MARTINEZ-VIEYRA, I. et al. Alterations to plasma membrane lipid contents affect the biophysical properties of erythrocytes from individuals with hypertension. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2019.

<https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2019.05.018>

MATOS, J. F. et al. A new index to discriminate between iron deficiency anemia and thalassemia trait. *Rev Bras Hematol Hemoter*, v. 38, n. 3, p. 214-9, 2016.

<https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2016.05.011>

MCDONAGH, K. T. Red Blood Cell Biochemistry and Physiology. In: SCHMAIER, A. H. e LAZARUS, H. M. (Ed.). *Concise guide to hematology*. UK: Wiley, 2011. cap. Red Blood Cell Biochemistry and Physiology, p.16-23. ISBN 9781405196666.

<https://doi.org/10.1002/9781444345254.ch3>

MCDONNELL, D. P. et al. Obesity, cholesterol metabolism, and breast cancer pathogenesis. *Cancer Res*, v. 74, n. 18, p. 4976-82, 2014.

<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-1756>

MIKIROVA, N. et al. Erythrocyte membrane fatty acid composition in cancer patients. *P R Health Sci J*, v. 23, n. 2, p. 107-13, 2004.

MILLAN, J. et al. Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Manag*, v. 5, p. 757-65, 2009.

<https://doi.org/10.2147/VHRM.S6269>

MILLER, A. H. et al. Neuroendocrine-immune mechanisms of behavioral comorbidities in patients with cancer. *J Clin Oncol*, v. 26, n. 6, p. 971-82, 2008.

<https://doi.org/10.1200/JCO.2007.10.7805>

MILLER, K. D. et al. Cancer Statistics for Hispanics/Latinos, 2018. *CA Cancer J Clin*, v. 68, n. 6, p. 425-445, 2018.

<https://doi.org/10.3322/caac.21494>

MITCHELL, W. K. et al. Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. *Front Physiol*, v. 3, p. 260, 2012.

<https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00260>

MOHAMMADALIPOUR, A.; BURDICK, M. M.; TEES, D. F. J. Deformability of breast cancer cells in correlation with surface markers and cell rolling. *FASEB J*, v. 32, n. 4, p. 1806-1817, 2018.

<https://doi.org/10.1096/fj.201700762R>

MOHANDAS, N.; GALLAGHER, P. G. Red cell membrane: past, present, and future. *Blood*, v. 112, n. 10, p. 3939-48, 2008.

<https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-161166>

MONTAGNANA, M.; DANESE, E. Red cell distribution width and cancer. *Ann Transl Med*, v. 4, n. 20, p. 399, 2016.

<https://doi.org/10.21037/atm.2016.10.50>

MUNIR, R. et al. Atypical plasma lipid profile in cancer patients: cause or consequence? *Biochimie*, v. 102, p. 9-18, 2014.

<https://doi.org/10.1016/j.biochi.2014.03.010>

MUNTONI, S. et al. Serum lipoproteins and cancer. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, v. 19, n. 3, p. 218-25, 2009.

<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2008.06.002>

NARLA, J.; MOHANDAS, N. Red cell membrane disorders. *Int J Lab Hematol*, v. 39 Suppl 1, p. 47-52, 2017.

<https://doi.org/10.1111/ijlh.12657>

NELSON, E. R.; CHANG, C. Y.; MCDONNELL, D. P. Cholesterol and breast cancer pathophysiology. *Trends Endocrinol Metab*, v. 25, n. 12, p. 649-55, 2014.

<https://doi.org/10.1016/j.tem.2014.10.001>

NIGENDA, G. et al. Breast cancer policy in Latin America: account of achievements and challenges in five countries. *Global Health*, v. 12, n. 1, p. 39, 2016.

<https://doi.org/10.1186/s12992-016-0177-5>

NIH. What Is Cancer? , Estados Unidos, 2015. Disponível em:

<https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>. Acesso em: 17 de Maio, 2019.

NORMAN, S. A. et al. Lymphedema in breast cancer survivors: incidence, degree, time course, treatment, and symptoms. *J Clin Oncol*, v. 27, n. 3, p. 390-7, 2009.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.9291>

OLOPADE, O. I. et al. Advances in breast cancer: pathways to personalized medicine. *Clin Cancer Res*, v. 14, n. 24, p. 7988-99, 2008.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1211>

PARAISO, L. F. et al. Influence of acute exercise on the osmotic stability of the human erythrocyte membrane. *Int J Sports Med*, v. 35, n. 13, p. 1072-7, 2014.
<https://doi.org/10.1055/s-0034-1371834>

PARAISO, L. F. et al. Effects of acute and chronic exercise on the osmotic stability of erythrocyte membrane of competitive swimmers. *PLoS One*, v. 12, n. 2, p. e0171318, 2017.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171318>

PEDERSEN, B. K.; FEBBRAIO, M. A. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev*, v. 88, n. 4, p. 1379-406, 2008.
<https://doi.org/10.1152/physrev.90100.2007>

PENHA-SILVA, N. et al. Influence of age on the stability of human erythrocyte membranes. *Mech Ageing Dev*, v. 128, n. 7-8, p. 444-9, 2007.
<https://doi.org/10.1016/j.mad.2007.06.007>

PICON-RUIZ, M. et al. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. *CA Cancer J Clin*, v. 67, n. 5, p. 378-397, 2017.
<https://doi.org/10.3322/caac.21405>

PICON-RUIZ, M. et al. Interactions between Adipocytes and Breast Cancer Cells Stimulate Cytokine Production and Drive Src/Sox2/miR-302b-Mediated Malignant Progression. *Cancer Res*, v. 76, n. 2, p. 491-504, 2016.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0927>

POWERS, N.; GULLIFER, J.; SHAW, R. When the treatment stops: A qualitative study of life post breast cancer treatment. *J Health Psychol*, v. 21, n. 7, p. 1371-82, 2016.
<https://doi.org/10.1177/1359105314553963>

PUSIC, A. L. et al. Quality of life among breast cancer patients with lymphedema: a systematic review of patient-reported outcome instruments and outcomes. *J Cancer Surviv*, v. 7, n. 1, p. 83-92, 2013.
<https://doi.org/10.1007/s11764-012-0247-5>

RAHNAMA, N. et al. The effects of exercise training on maximum aerobic capaci-

ty, resting heart rate, blood pressure and anthropometric variables of postmenopausal women with breast cancer. *J Res Med Sci*, v. 15, n. 2, p. 78-83, 2010.

RAY, G.; HUSAIN, S. A. Role of lipids, lipoproteins and vitamins in women with breast cancer. *Clin Biochem*, v. 34, n. 1, p. 71-6, 2001.

[https://doi.org/10.1016/S0009-9120\(00\)00200-9](https://doi.org/10.1016/S0009-9120(00)00200-9)

REZENDE, L. F. M. et al. Physical activity and cancer: an umbrella review of the literature including 22 major anatomical sites and 770 000 cancer cases. *Br J Sports Med*, v. 52, n. 13, p. 826-833, 2018.

<https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-098391>

RIER, H. N. et al. The Prevalence and Prognostic Value of Low Muscle Mass in Cancer Patients: A Review of the Literature. *Oncologist*, v. 21, n. 11, p. 1396-1409, 2016.

<https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0066>

ROELOFSEN, B. et al. Influence of phosphatidylcholine molecular species composition on stability of the erythrocyte membrane. *Biochem Soc Trans*, v. 17, n. 2, p. 284-6, 1989.

<https://doi.org/10.1042/bst0170284>

SAFEUKUI, I. et al. Quantitative assessment of sensing and sequestration of spherocytic erythrocytes by the human spleen. *Blood*, v. 120, n. 2, p. 424-30, 2012.

<https://doi.org/10.1182/blood-2012-01-404103>

SAMADI, S. et al. High-density lipoprotein functionality and breast cancer: A potential therapeutic target. *J Cell Biochem*, v. 120, n. 4, p. 5756-5765, 2019.

<https://doi.org/10.1002/jcb.27862>

SANOFF, H. K. et al. Effect of cytotoxic chemotherapy on markers of molecular age in patients with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, v. 106, n. 4, p. dju057, 2014.

SARMA, P. R. Red Cell Indices. In: WALKER, H. K.; HALL, W. D., et al (Ed.). *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. Boston, 1990. ISBN 040990077X.

SCHMIDT, M. E. et al. 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*, v. 94, n. 2, p. 329-37, 2016.

<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.10.058>

SCHMIDT, M. E. et al. Effects of resistance exercise on fatigue and quality of life in breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: A randomized con-

trolled trial. *Int J Cancer*, v. 137, n. 2, p. 471-80, 2015.
<https://doi.org/10.1002/ijc.29383>

SCHMITZ, K. H. et al. Safety and efficacy of weight training in recent breast cancer survivors to alter body composition, insulin, and insulin-like growth factor axis proteins. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, v. 14, n. 7, p. 1672-80, 2005.
<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-04-0736>

SCHMITZ, K. H. et al. Weight lifting in women with breast-cancer-related lymphedema. *N Engl J Med*, v. 361, n. 7, p. 664-73, 2009.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810118>

SCHMITZ, K. H. et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc*, v. 42, n. 7, p. 1409-26, 2010.

SCURIC, Z. et al. Biomarkers of aging associated with past treatments in breast cancer survivors. *NPJ Breast Cancer*, v. 3, p. 50, 2017.
<https://doi.org/10.1038/s41523-017-0050-6>

SERETIS, C. et al. Is red cell distribution width a novel biomarker of breast cancer activity? Data from a pilot study. *J Clin Med Res*, v. 5, n. 2, p. 121-6, 2013.
<https://doi.org/10.4021/jocmr1214w>

SHANNON, J. et al. Erythrocyte fatty acids and breast cancer risk: a case-control study in Shanghai, China. *Am J Clin Nutr*, v. 85, n. 4, p. 1090-7, 2007.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/85.4.1090>

SIDDIQUI, I. A. et al. Resveratrol nanoformulation for cancer prevention and therapy. *Ann N Y Acad Sci*, v. 1348, n. 1, p. 20-31, 2015.
<https://doi.org/10.1111/nyas.12811>

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*, v. 68, n. 1, p. 7-30, 2018.
<https://doi.org/10.3322/caac.21442>

SILVA, D. A. S. et al. Mortality and years of life lost due to breast cancer attributable to physical inactivity in the Brazilian female population (1990-2015). *Sci Rep*, v. 8, n. 1, p. 11141, 2018.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-29467-7>

SILVA LITAO, M. K.; KAMAT, D. Back to Basics: Red Blood Cell Distribution Width: Clinical Use beyond Hematology. *Pediatr Rev*, v. 39, n. 4, p. 204-209, 2018.
<https://doi.org/10.1542/pir.2017-0118>

SILVERBERG, E. Cancer statistics, 1980. *CA Cancer J Clin*, v. 30, n. 1, p. 23-38,

1980.

<https://doi.org/10.3322/canjclin.30.1.23>

SILVERBERG, E.; BORING, C. C.; SQUIRES, T. S. Cancer statistics, 1990. CA Cancer J Clin, v. 40, n. 1, p. 9-26, 1990.

<https://doi.org/10.3322/canjclin.40.1.9>

SIMONS, K.; VAZ, W. L. Model systems, lipid rafts, and cell membranes. Annu Rev Biophys Biomol Struct, v. 33, p. 269-95, 2004.

<https://doi.org/10.1146/annurev.biophys.32.110601.141803>

SINGER, S. J.; NICOLSON, G. L. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. Science, v. 175, n. 4023, p. 720-31, 1972.

<https://doi.org/10.1126/science.175.4023.720>

STONE, M.; PLISK, S.; COLLINS, D. Training principles: evaluation of modes and methods of resistance training--a coaching perspective. Sports Biomech, v. 1, n. 1, p. 79-103, 2002.

<https://doi.org/10.1080/14763140208522788>

STRASSER, B. et al. Impact of resistance training in cancer survivors: a meta-analysis. Med Sci Sports Exerc, v. 45, n. 11, p. 2080-90, 2013.

<https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31829a3b63>

SUS. Manual de exames laboratoriais da rede SUS-BH. ed. 2016. p.

SWANN, J. B.; SMYTH, M. J. Immune surveillance of tumors. J Clin Invest, v. 117, n. 5, p. 1137-46, 2007.

<https://doi.org/10.1172/JCI31405>

TAN, L. T. et al. Targeting Membrane Lipid a Potential Cancer Cure? Front Pharmacol, v. 8, p. 12, 2017.

<https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00012>

TEN BERG, M. J. et al. Thrombocytopenia in adult cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: results from a retrospective hospital-based cohort study. Drug Saf, v. 34, n. 12, p. 1151-60, 2011.

<https://doi.org/10.2165/11594310-000000000-00000>

THOMAS, D. R. Loss of skeletal muscle mass in aging: examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. Clin Nutr, v. 26, n. 4, p. 389-99, 2007.

<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2007.03.008>

TIEZZI, D. G. Cirurgia conservadora no câncer de mama. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 29, p. 428-434, 2007.

<https://doi.org/10.1590/S0100-72032007000800008>

TINKEN, T. M. et al. Shear stress mediates endothelial adaptations to exercise training in humans. *Hypertension*, v. 55, n. 2, p. 312-8, 2010.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.146282>

TNM. TNM: classificação de tumores malignos. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2004. p.

TOHIDI, M. et al. Lipid profile components and incident cerebrovascular events versus coronary heart disease; the result of 9 years follow-up in Tehran Lipid and Glucose Study. *Clin Biochem*, v. 46, n. 9, p. 716-21, 2013.
<https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.03.012>

TOMAIUOLO, G. Biomechanical properties of red blood cells in health and disease towards microfluidics. *Biomicrofluidics*, v. 8, n. 5, p. 051501, 2014.
<https://doi.org/10.1063/1.4895755>

TONELLI, M. et al. Red cell distribution width associations with clinical outcomes: A population-based cohort study. *PLoS One*, v. 14, n. 3, p. e0212374, 2019.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212374>

TONG, C. W. S. et al. Recent Advances in the Treatment of Breast Cancer. *Front Oncol*, v. 8, p. 227, 2018.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00227>

TORRE, L. A. et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, v. 65, n. 2, p. 87-108, 2015.
<https://doi.org/10.3322/caac.21262>

TSIFTSOGLU, A. S.; VIZIRIANAKIS, I. S.; STROUBOULIS, J. Erythropoiesis: model systems, molecular regulators, and developmental programs. *IUBMB Life*, v. 61, n. 8, p. 800-30, 2009.
<https://doi.org/10.1002/iub.226>

TUBINO, M. J. G.; MOREIRA, S. B. Metodologia científica do treinamento esportivo. ed. Rio de Janeiro: Shape, 2003. 464 p. ISBN 978-8585253448.

UHM, K. E. et al. Effects of exercise intervention in breast cancer patients: is mobile health (mHealth) with pedometer more effective than conventional program using brochure? *Breast Cancer Res Treat*, v. 161, n. 3, p. 443-452, 2017.
<https://doi.org/10.1007/s10549-016-4065-8>

UN. World Population Prospects 2019: Highlights. ed. USA: United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division, 2019. 46 p. ISBN 9789210042352.

VAN DER LEEDEN, M. et al. Tailoring exercise interventions to comorbidities and treatment-induced adverse effects in patients with early stage breast cancer undergoing chemotherapy: a framework to support clinical decisions. *Disabil Reha-*

bil, v. 40, n. 4, p. 486-496, 2018.
<https://doi.org/10.1080/09638288.2016.1260647>

VASIGARA SINGH, W. et al. Changes in erythrocyte membrane lipids in breast cancer after radiotherapy and chemotherapy. *Chemotherapy*, v. 42, n. 1, p. 65-70, 1996.
<https://doi.org/10.1159/000239423>

VERONESI, U. et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med*, v. 305, n. 1, p. 6-11, 1981.

WARREN, L. E. et al. The impact of radiation therapy on the risk of lymphedema after treatment for breast cancer: a prospective cohort study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v. 88, n. 3, p. 565-71, 2014.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.11.232>

WATERS, D. L.; BAUMGARTNER, R. N. Sarcopenia and obesity. *Clin Geriatr Med*, v. 27, n. 3, p. 401-21, 2011.
<https://doi.org/10.1016/j.cger.2011.03.007>

WESTERTERP, K. R. Control of energy expenditure in humans. *Eur J Clin Nutr*, v. 71, n. 3, p. 340-344, 2017.
<https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.237>

WEYCKER, D. et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced thrombocytopenia in US clinical practice. *BMC Cancer*, v. 19, n. 1, p. 151, 2019.
<https://doi.org/10.1186/s12885-019-5354-5>

WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2014. ed. Switzerland: World Health Organization, 2014. 302 p. ISBN 9789241564854.

WILLIAMS, F.; JEANETTA, S. C. Lived experiences of breast cancer survivors after diagnosis, treatment and beyond: qualitative study. *Health Expect*, v. 19, n. 3, p. 631-42, 2016.
<https://doi.org/10.1111/hex.12372>

WILSON, L. F. et al. The impact of changing the prevalence of overweight/obesity and physical inactivity in Australia: An estimate of the proportion of potentially avoidable cancers 2013-2037. *Int J Cancer*, v. 144, n. 9, p. 2088-2098, 2019.
<https://doi.org/10.1002/ijc.31943>

WIRTZ, D.; KONSTANTOPOULOS, K.; SEARSON, P. C. The physics of cancer: the role of physical interactions and mechanical forces in metastasis. *Nat Rev Cancer*, v. 11, n. 7, p. 512-22, 2011.
<https://doi.org/10.1038/nrc3080>

WISKEMANN, J. et al. Effects of 12-week resistance training during radiotherapy in breast cancer patients. *Scand J Med Sci Sports*, v. 27, n. 11, p. 1500-1510, 2017.

<https://doi.org/10.1111/sms.12777>

WOLIN, K. Y. et al. Implementing the exercise guidelines for cancer survivors. *J Support Oncol*, v. 10, n. 5, p. 171-7, 2012.

<https://doi.org/10.1016/j.suponc.2012.02.001>

WORLD MEDICAL, A. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, v. 310, n. 20, p. 2191-4, 2013.

<https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>

XIE, H. Y.; SHAO, Z. M.; LI, D. Q. Tumor microenvironment: driving forces and potential therapeutic targets for breast cancer metastasis. *Chin J Cancer*, v. 36, n. 1, p. 36, 2017.

<https://doi.org/10.1186/s40880-017-0202-y>

ZURLO, F. et al. Skeletal muscle metabolism is a major determinant of resting energy expenditure. *J Clin Invest*, v. 86, n. 5, p. 1423-7, 1990.

<https://doi.org/10.1172/JCI114857>

APÊNDICE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A senhora está sendo convidada para participar da pesquisa intitulada “Efeito do Treinamento Resistido não Linear após Linfadenectomia em Sobreviventes de Câncer de Mama: Ensaio Clínico Randomizado” sob a responsabilidade do pesquisador e professor Dr. Guilherme Morais Puga. Nesta pesquisa nós estamos verificando os benefícios do exercício resistido na melhora da sua saúde durante a terapia hormonal adjuvante.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pelo discente Marco Aurélio Ferreira de Jesus Leite durante a primeira visita na academia da Faculdade de Educação Física e Fisioterapia (FAEFI) da Universidade Federal de Uberlândia. Sua inserção no projeto consiste em participar de 12 semanas de exercício físico em dias não consecutivos e ser avaliada quanto a fadiga muscular, sono, aptidões físicas, qualidade de vida por meio de questionários e ainda será avaliado pressão arterial e frequência cardíaca, composição corporal e avaliações sanguíneas, que será realizada por profissionais altamente qualificados. Após análise, o material biológico será descartado.

Em nenhum momento você será identificada. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada. Você não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar na pesquisa. Alguns possíveis riscos em participar são desenvolvimento de quadros de hipoglicemia, tonturas, cansaço, fadiga muscular, câimbras e dores musculares. Os benefícios serão a melhora da capacidade física (força e resistência muscular), resistência imunológica, diminuição de gordura, normatização da pressão arterial, maior resistência imunológica e melhora da qualidade de vida.

Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação. Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você. Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com: Prof. Dr. Guilherme Morais Puga, vinculado no Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (FAMED-UFU) – (34)9 9331-1414. Poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética na Pesquisa com

Seres-Humanos – Universidade Federal de Uberlândia: Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, Campus Santa Mônica – Uberlândia – MG, CEP: 38408-100; fone: 34-32394131

Uberlândia, dede 20.....

Prof^a. Ana Paula Magalhães Resende

Prof. João Elias Dias Nunes

Dr^a. Janaina Pontes Batista

Discente Marco Aurélio F. de Jesus Leite

Prof. Guilherme Morais Puga

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

Participante da pesquisa

ANEXO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Efeito do treinamento resistido não linear após linfadenectomia em sobreviventes de câncer de mama: ensaio clínico randomizado

Pesquisador: Marco Aurélio Ferreira de Jesus Leite

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 57837416.5.0000.5152

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.936.496

Apresentação do Projeto:

Conforme apresenta a emenda:

Trata-se de um experimento com dois grupos de observação – controle e treinamento resistido não linear, os participantes serão recrutados a partir da divulgação do projeto na comunidade, avaliação e seleção dos participantes. Pretende-se com esse projeto analisar os efeitos dos exercícios físicos para pacientes que sofreram câncer de mama, trata-se de uma proposta inovadora uma vez que foge aos estereótipos comuns para o tratamento deste tipo de doenças.

Objetivo da Pesquisa:

"...verificar o efeito de 12 semanas de treinamento resistido não linear (TRNL) no perfil inflamatório em pacientes sobreviventes de câncer (SCM) após linfadenectomia em tratamento hormonal (TH)."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Previstos no projeto, inclusive (para o caso de riscos) assessoria de profissionais qualificados em caso de algum tipo de transtorno de saúde.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de emenda para inclusão de novo membro na pesquisa.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
UF: MG Município: UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 1.936.496

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Notificou-se a entrada de novo pesquisador à proposta, ela está justificada na comprovada experiência do professor que se reuniu ao grupo.

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, o CEP manifesta-se pela aprovação da emenda.

A emenda não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

Considerações Finais a critério do CEP:

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 466/12, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução CNS 466/12, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Orientações ao pesquisador :

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma via original do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
UF: MG Município: UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 1.936.496

aprovou (Res. CNS 466/12), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 466/12). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.e).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_861854_E1.pdf	07/02/2017 12:40:05		Aceito
Outros	Carta_justificativa.pdf	07/02/2017 11:20:33	Marco Aurélio Ferreira de Jesus Leite	Aceito
Outros	declaracao_novo_integrante.pdf	06/02/2017 15:19:39	Marco Aurélio Ferreira de Jesus Leite	Aceito
Outros	LinksPesquisadores.docx	06/02/2017 15:05:08	Marco Aurélio Ferreira de Jesus Leite	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Modelo_CEP.docx	28/09/2016 18:08:21	Marco Aurélio Ferreira de Jesus Leite	Aceito
Outros	Pedencias_respostas2.doc	28/09/2016 18:06:52	Marco Aurélio Ferreira de Jesus Leite	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_APENDICE_A.docx	28/09/2016 18:05:01	Marco Aurélio Ferreira de Jesus Leite	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	28/09/2016 18:04:24	Marco Aurélio Ferreira de Jesus	Aceito

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
UF: MG Município: UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: oep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 1.936.496

Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	28/09/2016 18:04:24	Leite	Aceito
Outros	ApendiceB.doc	13/07/2016 17:00:10	Marco Aurélio Ferreira de Jesus Leite	Aceito
Outros	AnexoB.docx	11/07/2016 14:49:19	Marco Aurélio Ferreira de Jesus Leite	Aceito
Outros	ApendiceC.docx	11/07/2016 14:44:44	Marco Aurélio Ferreira de Jesus Leite	Aceito
Outros	SolicitacaoDoPesquisadorParaInstituicao_folha2.pdf	14/05/2016 19:12:37	Marco Aurélio Ferreira de Jesus Leite	Aceito
Outros	SolicitacaoDoPesquisadorParaInstituicao_folha1.pdf	14/05/2016 19:11:15	Marco Aurélio Ferreira de Jesus Leite	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TermoSeCompromissoDaEquipeExecutora.pdf	14/05/2016 19:06:32	Marco Aurélio Ferreira de Jesus Leite	Aceito
Outros	apendiceD.docx	14/05/2016 18:59:50	Marco Aurélio Ferreira de Jesus Leite	Aceito
Outros	FichaDeColeta.docx	14/05/2016 18:57:54	Marco Aurélio Ferreira de Jesus Leite	Aceito
Outros	ANEXOC.docx	14/05/2016 18:57:29	Marco Aurélio Ferreira de Jesus Leite	Aceito
Outros	ANEXO A.docx	14/05/2016 18:56:46	Marco Aurélio Ferreira de Jesus Leite	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UBERLÂNDIA, 21 de Fevereiro de 2017

Assinado por:

Sandra Terezinha de Farias Furtado
(Coordenador)

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
UF: MG Município: UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br