

UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO

FERNANDA MARIA MARTINS

INFLAMAÇÃO E FUNÇÃO FÍSICA EM MULHERES SOBREVIVENTES DO CÂNCER
DE MAMA: EFEITO DO TREINAMENTO DE FORÇA

UBERABA

2021

Fernanda Maria Martins

INFLAMAÇÃO E FUNÇÃO FÍSICA EM MULHERES SOBREVIVENTES DO CÂNCER
DE MAMA: EFEITO DO TREINAMENTO DE FORÇA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração “Medicina Translacional”, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Fábio Lera Orsatti

UBERABA

2021

Catálogo na fonte:

Biblioteca da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

M343i Martins, Fernanda Maria
Inflamação e função física em mulheres sobreviventes do câncer de mama: efeito do treinamento de força / Fernanda Maria Martins. -- 2021. 98 f. : il., tab.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) -- Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2021
Orientador: Prof. Dr. Fábio Lera Orsatti

1. Neoplasias da mama. 2. Treinamento de força. 3. Força muscular. 4. Torque. 5. Exercício físico. I. Orsatti, Fábio Lera. II. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.

CDU 618.19-006

FERNANDA MARIA MARTINS

Inflamação e função física em mulheres sobreviventes do câncer de mama: efeito do treinamento de força

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração “Medicina Translacional”, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Aprovada em 05 de novembro de 2021.

Banca examinadora:

Prof.Dr. Fábio Lera Orsatti - Orientador
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Prof.Dr. Jair Sindra Virtuoso Júnior
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Prof. Dra. Márcia Antoniazi Michelin
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Prof.Dr Maycon Sousa Pegorari
Universidade Federal do Amapá

Prof.Dr. Paulo Ricardo Prado Nunes
Universidade do Estado de Minas Gerais

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, pela vida e força durante realização desta etapa. Aos meus pais (Maria Auxiliadora Machado Martins e Luiz Carlos Martins) pelo amor, apoio, compreensão e dedicação durante toda a minha vida, obrigada por sempre acreditarem em mim. Aos meus irmãos, Fabiana Maria Martins e Fábio Marcos Martins, pelo amor, companheirismo e incentivo para seguir meus sonhos. Ao meu sobrinho, Davi Luiz Pessoa Martins, por fazer minha vida mais feliz e pelos abraços que me deram força para seguir quando tudo parecia difícil. E por fim, a minha namorada, Debora Bernardo da Silva, por estar sempre ao meu lado, me ouvindo e aconselhando nos momentos mais difíceis.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Dr. Fábio Lera Orsatti, pela oportunidade de fazer parte do seu grupo de pesquisa, por acreditar e confiar no meu trabalho. Pela paciência, pela partilha de conhecimento e pelos ensinamentos que auxiliaram no meu amadurecimento profissional.

Às agências de fomento Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão de bolsa de estudos, a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e Fundação de Ensino e Pesquisa de Uberaba (FUNEPU), pelo suporte financeiro ao Projeto.

Aos amigos e integrantes do Laboratório de Pesquisa em Biologia do Exercício (BIOEX): Samarita Beraldo Santagnello, Danyelle Pelet, Caroline Fernandes França, Camila Miranda, Anselmo Alves de Oliveira, Paulo Ricardo Prado Nunes e Jairo de Freitas Rodrigues de Souza, pelas ajudas e momentos de descontração. Em especial, a minha companheira de pesquisa, Samarita Beraldo Santagnello, por ser meu braço direito no desenvolvimento dessa pesquisa e por ser uma amiga em todos os momentos.

À professora Dra. Marcia Antoniazi Michelin pela confiança e por gentilmente ceder os kits de análises do perfil inflamatório que possibilitaram o desenvolvimento dessa pesquisa. Ao técnico de laboratório do Instituto de Pesquisa em Oncologia, Claudio José Silva, por sempre me auxiliar nos métodos laboratoriais, em especial, por realizar as coletas de sangue e por realizar os métodos de análises das citocinas, sempre com muita responsabilidade e qualidade. Além disso, pela amizade e momentos de descontração.

À professora Dra. Rosekeila Simões Nomelini, por gentilmente nos autorizar a participar das atividades do ambulatório de Ginecologia e Oncologia do Hospital das Clínicas-UFTM, aonde pudemos recrutar parte das voluntárias dessa pesquisa.

As voluntárias da pesquisa, obrigada pela confiança, comprometimento e carinho com o estudo. E principalmente pelas lições de vida aprendidas ao longo da convivência.

A Professora Debora Bernardo da Silva pelas considerações e auxílio durante a escrita dos artigos científicos.

Aos funcionários da Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Tuânia Alves e André Costa, obrigada pela atenção, eficiência e paciência.

Enfim, a todos aqueles que contribuíram com a minha formação e amadurecimento profissional, o meu muito obrigada!

“A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original.”

Albert Einstein

"Se vi mais longe foi por estar de pé sobre ombros de gigantes."

Isaac Newton

RESUMO

Embora os tratamentos (cirurgia, terapia de radiação e terapia sistêmica) do câncer sejam vantajosos para sobrevivência, eles podem resultar em eventos adversos como aumento da fadiga (sensação e fadigabilidade), alterações nos marcadores inflamatórios circulantes e redução da força muscular e da função física em sobreviventes do câncer de mama (SCM). O presente estudo teve como objetivo investigar se o treinamento de força (TF) melhora os marcadores inflamatórios, a fadiga (sensações e fadigabilidade) e a função física em SCM. Além disso, investigar se as mudanças nos marcadores inflamatórios, fadiga e função física estão associadas entre si. As voluntárias foram divididas aleatoriamente em dois grupos: grupo controle (GC; n = 11) e grupo treinamento de força (TF; n = 11). O TF (três séries de 8-12 repetições com 80% de 1-RM; quatro exercícios - extensão de perna, flexão de perna, leg press 45 ° e panturrilha) foi realizado três vezes por semana durante 12 semanas. Antes e após a intervenção foram avaliadas a fadiga autorrelatada (FAR: pelo Inventário Breve de Fadiga), a gordura corporal (iDXA), a fadigabilidade de performance [torque crítico (TC) e W' com protocolo de 60 contrações isométricas voluntárias máximas], a força muscular (teste de 1- RM), os marcadores inflamatórios circulantes (ELISA) e a função física (teste de caminhada de seis minutos: TC6M). TF reduziu a FAR e os níveis circulantes de IL-1 β e TGF- β 1 e aumentou a força muscular, TC6M, TC e W' (indicadores de melhorias da fadigabilidade). No grupo TF, as alterações na FAR foram positivamente associadas às alterações na IL-1 β . Ainda, as mudanças na força muscular foram associadas às mudanças no TC e W' e as mudanças no TC6M foram associadas às mudanças no TC, W' , força muscular e FAR. Nossos achados sugerem que o TF melhora a fadiga e a função física, bem como reduz os níveis circulantes de IL-1 β e TGF- β 1 em SCM. Enquanto a melhora da fadigabilidade parece depender do aumento da força muscular, a melhora da sensação de fadiga parece depender da redução da IL-1 β após o TF. O aumento da função física parece depender da melhora da força muscular e da fadiga.

Palavras-chave: treinamento com pesos; marcadores inflamatórios; força muscular; torque crítico; câncer; estudo randomizado.

ABSTRACT

Although cancer treatments (surgery, radiation therapy and systemic therapy) are advantageous for survival, they can result in adverse events such as increased fatigue (sensations and fatigability), changes in circulating inflammatory markers, as well as a reduction in muscle strength and physical performance in breast cancer survivors (BCS). This study determines whether resistance training (RT) improves inflammatory markers, fatigue (sensations and fatigability), and physical performance in BCS and investigates whether the changes in the inflammatory markers, fatigue, and physical performance are associated with each other. Volunteers were randomly divided into two groups: control group (CG; n = 11) and RT group (RT; n = 11). RT (three sets of 8-12 repetitions with 80% 1RM on four exercises - leg extension, leg curl, 45° leg press, and standing calf raises) was performed three times/week for 12 weeks. Self Report Fatigue (SRF), body fat, fatigability [critical torque (CT) and W prime (W')], muscle strength, circulating inflammatory markers and physical performance were verified using the Brief Fatigue Inventory, iDXA, protocol of 60 maximal voluntary isometric contractions, 1RM test, ELISA, and six-minute walk test (6MWT), respectively. RT reduced IL-1 β , TGF- β 1, and SRF score and increased muscle strength, 6MWT, CT, and W'. In the RT group, the changes in SRF were positively associated with the changes in IL-1 β . The changes in muscle strength were associated with the changes in CT and W' and the changes in 6MWT were associated with the changes in CT, W', muscle strength, and SRF. RT improved fatigue and physical performance and reduced IL-1 β , and TGF- β 1 in BCS. While improvement in fatigue seems to be dependent on the increase in muscle strength, improvement in fatigue sensation seems to be dependent on the reduction in IL-1 β after RT. Increase in physical performance seems to be dependent on improvement in muscle strength and fatigue.

Keywords: strength training; inflammatory marker; muscle strength; critical torque; cancer; randomized controlled trial.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Fluxograma da seleção da amostra.....	26
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comparação das características iniciais entre os grupos.....	33
Tabela 2. FAR, IMC, G%, TAV, IPAQ, W' , TC, função física, força muscular e marcadores inflamatórios em SCM no momento pré e pós 12 semanas de intervenção.....	35
Tabela 3. Modelo de correlação intra-sujeitos para FAR, IPAQ, W' , TC, força muscular, TC6M e marcadores inflamatórios em SCM.....	37

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 CONSEQUÊNCIAS DO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA	14
1.1.1 Fadiga	14
1.1.2 Declínio da função física	16
1.1.3 Inflamação	17
1.2 INFLAMAÇÃO, SENSACÃO DE FADIGA E FATIGABILIDADE.....	18
1.3 TREINAMENTO DE FORÇA, INFLAMAÇÃO, DOMÍNIOS DA FADIGA E FUNÇÃO FÍSICA.....	20
1.4 JUSTIFICATIVA	22
1.5 HIPÓTESE.....	23
2 OBJETIVOS	24
2.1 OBJETIVO GERAL	24
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
3 MÉTODOS	25
3.1 DELIAMENTO DO ESTUDO	25
3.2 SUJEITOS.....	26
3.3 AVALIAÇÕES	27
3.3.1 Fadiga autorrelatada (FAR)	27
3.3.2 Nível de atividade física e Tempo sentado	27
3.3.3 Percentual de gordura e tecido adiposo visceral	28
3.3.4 Indicadores de fatigabilidade e avaliações da Contração Voluntária Isométrica Máxima	28
3.3.5 Teste de caminhada de seis minutos	29
3.3.6 Processamento e análises das amostras sanguíneas	30
3.3.7 Teste de uma repetição máxima (1-RM)	31
3.3.8 Protocolo de treinamento	31
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	32
4 RESULTADOS	33
5 DISCUSSÃO	40
5.1 PONTOS FORTES E FRACOS DO ESTUDO	46
5.2 IMPLICAÇÕES PRÁTICAS.....	46
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	48
7 CONCLUSÃO	49
8 REFERÊNCIAS	50
ANEXO I: APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA PELO COMITÊ DE ÉTICA	60
ANEXO II: ARTIGO 1	61
ANEXO III: ARTIGO 2	88

1 INTRODUÇÃO

O câncer é um dos principais problemas de saúde pública no mundo e está entre as quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos de idade) na maioria dos países (INCA, 2020). Para o Brasil, a estimativa para cada ano do triênio 2020-2022 aponta que ocorrerão 625 mil casos novos de câncer (450 mil, excluindo os casos de câncer de pele não melanoma) (INCA, 2020). Especificamente, o câncer de mama (CM) é o câncer mais frequente entre as mulheres, é a segunda causa de morte por câncer e a quinta causa de morte entre todos os outros tipos de cânceres (SMETANA et al., 2016). Embora a prevalência do CM seja menor nos países em desenvolvimento, a incidência ajustada à idade é maior nestes países (SIEGEL; NAISHADHAM; JEMAL, 2013).

Por outro lado, embora a incidência do CM seja cada vez mais alta entre as mulheres, tem sido observado uma manutenção ou mesmo redução das taxas de mortalidade pela doença (INCA, 2020). Estes dados indicam que o acesso aos procedimentos de diagnóstico e tratamento são medidas essenciais para minimizar a taxa de mortalidade de CM. Corroborando a esta inferência, países desenvolvidos vêm apresentando declínios na taxa de mortalidade por CM de 1,8% ao ano (SOCIETY, 2019). Outro indicador melhorado pelas evoluções relacionadas, sobretudo, às técnicas de diagnóstico e das terapias de tratamento de CM, é o tempo de sobrevida de pacientes após o diagnóstico da doença (BRAY et al., 2018). No Brasil, a estimativa de sobrevida mínima de cinco anos foi de 75,2% para o período de 2010 a 2014 (INCA, 2019). Em países desenvolvidos como os Estados Unidos, a taxa relativa de sobrevida mínima de 5 e 10 anos para mulheres com CM invasivo é de 90% e 83%, respectivamente (SOCIETY, 2021). A alta prevalência do CM somada às estimativas de tempo de sobrevida após o diagnóstico da doença indicam um número cada vez maior de pacientes SCM (SHAPIRO, C. L., 2018). Por exemplo, espera-se que quase 75% dos sobreviventes do câncer constituam a faixa etária mais velha (≥ 65 anos) até 2040 (SHAPIRO, C. L., 2018).

Em contrapartida, embora o número de SCM tenha aumentado substancialmente nas últimas duas décadas, os efeitos adversos causados pelo tratamento (*i.e.*, toxicidade) podem causar vários eventos adversos, tais como fadiga, baixa função física e aumento da inflamação em pacientes em tratamento e SCM (BERGER et al., 2015; DIMEO, 2001; GIVEN et al., 2000; SCHMIDT et al., 2016; VERWEIJ et al., 2016). As mudanças drásticas na composição corporal após o diagnóstico do câncer e suas consequências (*i.e.*, alteração do perfil inflamatório, fadiga, baixa função física) estão diretamente associadas ao desenvolvimento, a recidiva e a mortalidade no CM (FRIEDENREICH, C. M. et al., 2012; HARTZ; HE; RIMM, 2012;

KRISHNAN et al., 2013; MAJED et al., 2008; NIU et al., 2013; OLLBERDING et al., 2013; PATTERSON et al., 2010; WU et al., 2009). Esses eventos adversos podem se tornar persistentes durante anos, impactando na qualidade de vida dos pacientes SCM (BERGER et al., 2015; BOWER, JULIENNE E et al., 2000).

1.1 CONSEQUÊNCIAS DO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

1.1.1 Fadiga

A fadiga relatada ao câncer vem sendo reportada como um dos principais efeitos adversos do tratamento em pacientes durante o tratamento e em SCM (BERGER et al., 2015; DIMEO, 2001). O % de pacientes com câncer que sofrem de fadiga é extremamente elevada, variando de 75 a 99% (BARSEVICK et al., 2013). A fadiga relatada ao câncer impacta negativamente sua qualidade de vida, função física, atividades da vida diária e tempo de vida em SCM (ABRAHAMS et al., 2016; BOWER, JULIENNE E et al., 2000; GIVEN et al., 2000; VERWEIJ et al., 2016). Apesar da alta prevalência de fadiga em SCM, os mecanismos responsáveis e as estratégias de reabilitação ideais para tratar a fadiga em populações clínicas ainda são pouco compreendidos.

Recentemente, para facilitar o entendimento, a fadiga é definida como um sintoma incapacitante dividida em dois atributos, sendo eles, a fadiga de desempenho (*i.e.*, fatigabilidade) e sensações de fadiga (ENOKA, R. M.; DUCHATEAU, J., 2016; KLUGER; KRUPP; ENOKA, 2013). A fatigabilidade ou fadiga de desempenho é definida como a magnitude ou taxa de declínio do desempenho motor ao longo de uma determinada tarefa física. A fatigabilidade é mensurada utilizando medidas objetivas do desempenho motor como, por exemplo, declínio no pico de torque ao longo do tempo durante a execução de uma tarefa física (ENOKA, R. M.; DUCHATEAU, J., 2016; KLUGER et al., 2013). Em contrapartida, as sensações de fadiga referem-se a sensações subjetivas de cansaço, incluindo sensação de falta de vigor ou energia, ou diminuição da motivação para continuar uma tarefa (ENOKA, R. M.; DUCHATEAU, J., 2016; KLUGER et al., 2013). Nesse sentido, a sensação de fadiga é, comumente, mensurada por escalas de autorrelato (*i.e.*, questionários) e pode ser avaliada durante a execução de uma tarefa (desempenho motor) ou em repouso.

Com base nessa dicotomia, diferentes processos fisiológicos podem envolver esses dois atributos (*i.e.*, sensações e fadigabilidade) da fadiga (ENOKA, R. M.; DUCHATEAU, J., 2016; KLUGER et al., 2013). Desse modo, a sensação de fadiga é atribuída a fatores homeostáticos (*i.e.*, neurotransmissores e metabólitos) e psicológicos (*i.e.*, humor e motivação), enquanto a fadigabilidade é atribuída a fatores periféricos (*i.e.*, cinética de cálcio e metabolismo do músculo esquelético) e fatores centrais (*i.e.*, ativação muscular) (ENOKA, ROGER M; DUCHATEAU, JACQUES, 2016; HUNTER, SANDRA K, 2017; HUREAU; BROXTERMAN; WEAVIL, 2016). Embora a fadiga é compartimentalizada e dicotomizada em central e periférica, os estudos científicos evidenciam que esses fenômenos são compensatórios na tentativa de manter a homeostase durante o exercício (*i.e.*, sistemas fisiológicos redundantes e feedback) (ENOKA, ROGER M; DUCHATEAU, JACQUES, 2016; HUNTER, SANDRA K, 2017; HUREAU et al., 2016). Por isso, identificar a etiologia da fadiga, separando a fadigabilidade da sensação de fadiga, vem sendo um grande desafio.

Nesse contexto, na tentativa de compreender a fadigabilidade, os estudos têm investigado dois parâmetros distintos capazes de mensurar a fadigabilidade, sendo eles, o torque crítico (TC) e o W prime (W'). Sabendo que a fadiga e desempenho têm, atualmente, se estabelecidos na observação da produção de torque em um domínio de tempo (*i.e.*, relação força produzida e a duração do exercício), tem sido evidenciado que está relação não é linear, mas, ao invés, é curvilínea (BURNLEY, M.; JONES, 2016; POOLE, D. C. et al., 2016). Por exemplo, uma elevada capacidade de sustentar o exercício é observada quando o torque aplicado é baixo e uma baixa capacidade de resistir ao exercício quando um torque elevado é aplicado. Esta relação proporciona, matematicamente, uma curva hiperbólica, onde a assíntota representa um torque tolerável e é definida como TC. Já a constante da curvatura é definida como W' e representa a quantidade de trabalho realizado (BURNLEY, M.; JONES, 2016; POOLE, D. C. et al., 2016).

Este fenômeno (*i.e.*, torque/tempo) é observado em várias tarefas de desempenho, tais como corridas, ciclismo, natação, remo e, também, contrações isométricas e dinâmicas, além de outras condições (*i.e.*, atletas e idosos) e em outros animais (*i.e.*, salamandras, caranguejos, camundongos e cavalos) (BURNLEY, M.; JONES, 2016; POOLE, D. C. et al., 2016). Isso é interessante porque indica que a relação do torque com o tempo é hiperbólica em sua natureza e, portanto, a TC pode ser considerado um limiar biológico entre exercício tolerável e exercício não tolerável (*i.e.*, fadigabilidade) (BURNLEY, M.; JONES, 2016; POOLE, D. C. et al., 2016). Já o W' pode ser entendido como a capacidade de realizar trabalho acima do limiar crítico

(BURNLEY, M.; JONES, 2016; POOLE, D. C. et al., 2016). Portanto, W' e TC podem ser entendidos como indicadores de tolerância ao exercício, ou seja, indicadores de fatigabilidade.

Os trabalhos científicos têm mostrado que os declínios em W' e TC são bem evidentes em populações clínicas (POOLE, DAVID C et al., 2016; VENI et al., 2019). Além disso, é sabido que W' e TC estão associados ao tempo despendido em atividades de vida diária (VENI et al., 2019) e podem explicar parcialmente o aumento na tolerância ao exercício em populações clínicas (DENADAI; GRECO, 2018). Sendo assim, parece razoável supor que os aumentos de W' e TC podem estar associados a melhora da tolerância ao exercício, e conseqüentemente, a melhora da função física. No entanto, essa relação ainda é pouco investigada, principalmente em SCM. Portanto, torna-se necessário o desenvolvimento de estudos que investiguem os efeitos de uma estratégia de intervenção, por exemplo o treinamento de força (TF), sobre a melhora de W' e TC (*i.e.*, fatigabilidade) e sua associação com a função física em SCM.

1.1.2 Declínio da função física

O declínio da função física, definida pelo *Centers for Disease Control and Prevention* como dificuldades em realizar tarefas físicas (*i.e.*, caminhar certa distância, subir um lance de escada, se manter em pé por certo tempo, levantar de uma cadeira ou carregar um objeto com massa determinada) (HOLMES et al., 2009), é fortemente associada com a baixa qualidade de vida, risco de quedas e fratura osteoporóticas, hospitalizações, doenças cardio e cerebrovasculares e mortalidade em adultos de meia idade (MARTIN et al., 2010) e idosos (GURALNIK et al., 2000; GURALNIK et al., 1995; MCGINN et al., 2008).

Especificamente no CM, tem sido mostrado que depois que o câncer é diagnosticado, as mulheres começam o tratamento, que pode consistir em cirurgia, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal e / ou imunoterapia. Esses tratamentos apresentam efeitos adversos na qualidade de vida dos pacientes (BAKER; HAFFER; DENNISTON, 2003), principalmente afetando negativamente a função física em SCM (HEWITT; ROWLAND; YANCIK, 2003; NEIL-SZTRAMKO et al., 2014). Por exemplo, dados observacionais mostraram que SCM reduzem a função física (ou seja, velocidade da marcha) mais cedo do que indivíduos com idade semelhante, nunca diagnosticados com câncer ou expostos ao tratamento do câncer (GUIDA et al., 2019; HENDERSON; NESS; COHEN, 2014).

De suma importância o declínio na função física (ou seja, medidas objetivas da função de todo o corpo relacionadas à locomoção) estão fortemente associados à incapacidade física e

a mortalidade em SCM (BROWN, J.; HARHAY; HARHAY, 2015; VERWEIJ et al., 2016). De preocupação particular é o fato de que a redução da função física (*i.e.*, velocidade da marcha) está fortemente associada às complicações relacionadas ao tratamento no câncer e ao tempo de sobrevida (BLAIR et al., 2019; BROWN, J. et al., 2015; VERWEIJ et al., 2016). Por exemplo, um declínio na função física (*i.e.*, velocidade da marcha) nos primeiros 2 anos após o diagnóstico do CM prediz a sobrevivência de 10 anos em mulheres mais velhas (SEHL et al., 2013). Assim, o declínio da função física é sugerido como um biomarcador prognóstico de mortalidade, baixa qualidade de vida, incapacidade física, e complicações relacionadas ao tratamento entre SCM (SEHL et al., 2013; VERWEIJ et al., 2016). Portanto, é de extrema importância a intervenção com métodos eficientes para prevenir e/ou recuperar a função física em SCM e assim, melhorar a qualidade de vida e sobrevida dessa população.

1.1.3 Inflamação

A ativação do sistema imunológico em resposta ao próprio tumor (EDECHI et al., 2019) ou o tratamento para o CM (*i.e.*, quimioterapia e radioterapia) estão associados ao aumento circulatório de citocinas pró-inflamatórias (*i.e.*, TNF- α , IL-1 β , IL-6, INF- γ , TGF- β), culminando em um perfil inflamatório elevado (HERSKIND; BAMBERG; RODEMANN, 1998; SCHMIDT et al., 2016). Além disso, têm sido mostrado que 68-74% das mulheres aumentam a gordura corporal desde o primeiro ano do diagnóstico de CM (IRWIN et al., 2005). Nesse sentido, o tecido adiposo é considerado um órgão endócrino por secretar uma grande variedade de substâncias, como por exemplo as citocinas pró-inflamatórias (RODRÍGUEZ et al., 2015). Esse fenômeno ocorre em razão do tecido adiposo se expandir e aumenta o recrutamento de infiltrados imunológicos (*i.e.*, macrófagos, neutrófilos, linfócitos T e B, mastócitos, células esponjosas e células dendríticas) alterando o perfil de secreção das citocinas (RODRÍGUEZ et al., 2015). Interessantemente, o tecido adiposo da região visceral, durante a obesidade, tem se mostrado mais ativo em relação às alterações do perfil de secreção das citocinas pró-inflamatórias (*i.e.*, aumento de IL-6, TNF- α , IL-1 β) e contribui diretamente para um estado inflamatório aumentado (FRIED, SUSAN K; BUNKIN, DOVE A; GREENBERG, ANDREW S, 1998; MAURY et al., 2007). Portanto, a ativação do sistema imunológico em resposta ao próprio tumor, o tratamento do CM e o aumento da gordura corporal são fatores associados ao aumento do perfil inflamatório em SCM.

Nesse contexto, o aumento dos marcadores inflamatórios como TNF- α , IL-1 β e IL-6 estão associados com o diabetes tipo II (DONATH, 2014), CM (FRIEDENREICH, CHRISTINE

M et al., 2012; NIU et al., 2013), doenças cardiovasculares (CAMILLERI et al., 2012; SHAPIRO, Y. et al., 2014) e reincidência do CM (COLE, 2009). Além disso, os marcadores inflamatórios elevados contribuem para o aumento do risco de mortalidade (DAGENAIS et al., 2005; KAICHI et al., 2017; SAHAKYAN et al., 2015). Por exemplo, os níveis mais altos de IL-6 ($\geq 3,19$ pg / ml) foram associados a um risco duas vezes maior de mortalidade quando comparados com o quartil mais baixo ($\leq 1,9$ pg / ml) em uma amostra populacional de idoso saudáveis (HARRIS et al., 1999). Concomitantemente, pacientes portadores de patologias que apresentavam níveis circulantes de IL-6 superiores a 3 pg/ml tiveram uma sobrevida global menor do que aqueles pacientes com níveis circulantes de IL-6 inferiores (< 3 pg/ml) (LAI et al., 2002). Em linha com esses achados, uma meta-análise sugere que o valor que corte da IL-6 sérica de aproximadamente 4,20 pg/ml parece ser um biomarcador mais preciso do mau prognóstico do câncer, tanto para a sobrevida geral quanto para a sobrevida livre de doença (XU et al., 2016). Interessantemente, específico no CM, tem sido mostrado que os níveis séricos de IL-6 acima de 1,3 pg/ml foram associados a um tempo médio de sobrevida de quatro meses em pacientes com câncer metastático, enquanto que pacientes com níveis séricos de IL-6 abaixo de 1,3 pg/ml apresentaram um tempo médio de sobrevida de 13 meses (BACHELOT et al., 2003). Adicionalmente, pacientes com níveis séricos de IL-6 acima do quartil mais alto (5,5 pg/ ml) apresentaram um tempo de sobrevida de um mês, enquanto que pacientes com níveis de IL-6 abaixo de 5,5 pg/ml apresentaram 12 meses de sobrevida (BACHELOT et al., 2003). Assim, esse trabalho sugere que os níveis elevados de IL-6 no soro são correlacionados a uma menor sobrevida em pacientes com CM metastático. Portanto, com base nas evidências científicas, estratégias de intervenções que minimizem os marcadores inflamatórios e suas ações negativas no organismo é de suma importância para a saúde e sobrevida em SCM.

1.2 INFLAMAÇÃO, SENSAÇÃO DE FADIGA E FATIGABILIDADE

A fadiga relacionada ao câncer é um dos principais efeitos colaterais do tratamento do CM (BERGER et al., 2015; DIMEO, 2001) e pode perdurar anos após o fim do tratamento (BERGER et al., 2015), afetando negativamente a qualidade de vida de SCM (BOWER, J. E., 2014). Nesse sentido, o número de estudos que investigam os possíveis mecanismos que desencadeiam a fadiga relacionada ao câncer vêm crescendo consideravelmente. Nessa perspectiva, uma série de trabalhos têm investigado a possível relação entre a fadiga relacionada ao câncer e os níveis circulatórios de marcadores inflamatórios (DANTZER et al., 2014; LAVOY; FAGUNDES; DANTZER, 2016; VANDERVEEN, BRANDON N et al., 2019;

WANING et al., 2015). Por exemplo, SCM fadigadas apresentam níveis circulantes mais elevados de citocinas pró-inflamatórias quando comparadas a SCM não fadigadas (BOWER, JULIENNE E et al., 2002). Dessa forma, a ativação do sistema imunológico em resposta ao próprio tumor (EDECHI et al., 2019) ou o tratamento (HERSKIND et al., 1998) parece ser um mecanismo para fadiga relacionada ao câncer (BOWER, J. E., 2014; LAVOY et al., 2016).

Nesse cenário, algumas citocinas foram identificadas como alvos para o desenvolvimento das sensações de fadiga, enquanto outras citocinas parecem estar relacionadas a possíveis ativadores de fadiga de desempenho (ou seja, fatigabilidade) (BOWER, J. E., 2014; LAVOY et al., 2016; PROSCHINGER; FREESE, 2019; VANDERVEEN, BRANDON N et al., 2019; WANING et al., 2015). Nesse sentido, o aumento dos níveis circulantes de interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 beta (IL-1 β) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) podem desencadear uma resposta aferente no sistema nervoso central, estimulando a atividade da microglia que causa deficiências da neurotransmissão dopaminérgica (DANTZER et al., 2014; LAVOY et al., 2016; PROSCHINGER; FREESE, 2019). Essa neurotransmissão dopaminérgica prejudicada resulta em inativação neuronal, induzindo, em última instância, as sensações de fadiga (DANTZER et al., 2014; LAVOY et al., 2016; PROSCHINGER; FREESE, 2019). Além disso, esses mediadores inflamatórios ativam periféricamente as vias de comunicação imunocerebral, aumentando a expressão de IL-1 β pelos macrófagos cerebrais e do TNF- α e IL-6 pela microglia (DANTZER et al., 2014; LAVOY et al., 2016; OLMOS; LLADÓ, 2014; PROSCHINGER; FREESE, 2019). Esses mediadores inflamatórios locais (cérebro) aumentados contribuem para a inativação neuronal, redução da síntese de fatores neurotróficos, estresse oxidativo e neurotoxicidade que resulta na sensação de fadiga (DANTZER et al., 2014; LAVOY et al., 2016; OLMOS; LLADÓ, 2014; PROSCHINGER; FREESE, 2019).

Além disso, VanderVeen et al. mostraram que o nível elevado de IL-6 circulante foi capaz de aumentar a fatigabilidade (*i.e.*, redução da força muscular durante contrações submáximas repetidas) em um modelo animal, provavelmente por meio da interrupção da homeostase metabólica do músculo esquelético (VANDERVEEN, BRANDON N et al., 2019). O aumento do nível de IL-6 circulante ativa a glicoproteína 130 do músculo esquelético, que causa diminuição do conteúdo mitocondrial e provoca disfunção mitocondrial, resultando na fadiga de desempenho (VANDERVEEN, BRANDON N et al., 2019). Finalmente, Waning et al., descobriram que o aumento dos níveis circulantes do fator de crescimento transformador-beta (TGF- β) ativa a NADPH oxidase 4 no músculo esquelético, causando a oxidação do receptor 1 de Rianodina (RYR-1) em um modelo experimental de câncer (WANING et al.,

2015). A oxidação do RYR-1 resulta em vazamento de cálcio (Ca^{2+}) intracelular que por sua vez, reduz o Ca^{2+} tetânico e enfraquece a produção de força muscular (*i.e.*, fadigabilidade) (VANDERVEEN, BRANDON N et al., 2019). Assim, parece razoável supor que essas citocinas circulantes (ou seja, IL-6, TNF- α , IL-1 β e TGF- β 1) podem ser o alvo de intervenções terapêuticas para melhorar a fadiga (fadigabilidade e sensações de fadiga) em SCM.

1.3 TREINAMENTO DE FORÇA, INFLAMAÇÃO, DOMÍNIOS DA FADIGA E FUNÇÃO FÍSICA

O exercício regular é considerado uma estratégia de tratamento eficiente para promover reduções na gordura corporal, redução da fadiga, aumento da massa muscular, melhora da função física e dos marcadores inflamatórios circulantes em idosos e SCM (DONGES et al., 2013; FRIEDENREICH et al., 2011; GIANNOPOULOU et al., 2005; MAVROS et al., 2014; NUNES, P. R. et al., 2016; NUNES, P. R. P. et al., 2016; PARK; KWAK; JI, 2015; RIESCO et al., 2012; RYAN et al., 2014; RYAN; NICKLAS, 2004; VAN GEMERT et al., 2016).

Especificamente, o TF tem se mostrado um método não farmacológico eficaz para reduzir a fadiga, os marcadores inflamatórios circulantes, aumentar a massa muscular, a força muscular e melhorar a função física em SCM (BROWN, J. C. et al., 2011; MENESES-ECHÁVEZ, JOSE F et al., 2016; MENESES-ECHÁVEZ, JOSÉ FRANCISCO; GONZÁLEZ-JIMÉNEZ; RAMÍREZ-VÉLEZ, 2015; SANTAGNELLO et al., 2020). O Colégio Americano de Medicina Esportiva recomenda que o TF seja composto de oito a dez exercícios, uma a três séries de 8 a 15 repetições, intensidade $\geq 70\%$ de 1RM, realizado duas a três vezes por semana para SCM (SCHMITZ et al., 2010).

Estudos prévios mostram que o TF ($\geq 60\%$ de 1RM) são diretamente relacionadas com os ganhos de força, potência e massa musculares (fatores associados positivamente com a função física) em SCM (BROWN, J. C.; TROXEL; SCHMITZ, 2012; SANTAGNELLO et al., 2020). Sendo assim, o TF recomendado pelo Colégio Americano de Medicina Esportiva parece eficaz para melhorar a função física em SCM (SERRA et al., 2018; YUEN; SWORD, 2007). Além disso, o TF tem se mostrado um método eficiente na melhora da sensação de fadiga e diminuição dos níveis de marcadores pró-inflamatórios circulantes em SCM (BROWN, J. C. et al., 2011; MENESES-ECHÁVEZ, JOSE F et al., 2016; MENESES-ECHÁVEZ, JOSÉ FRANCISCO et al., 2015).

Desse modo, o TF é considerado um método não farmacológico eficaz para reduzir a fadiga e os níveis de marcadores inflamatórios circulantes (ou seja, citocinas pró-inflamatórias)

e, conseqüentemente, melhorar a função física em SCM. Sendo assim, como níveis mais elevados de citocinas pró-inflamatórias circulantes podem ser um possível mecanismo para a fadiga relacionada ao câncer (BERGER; GERBER; MAYER, 2012; BOWER, J. E., 2014; HEESSEN et al., 2006; LAVOY et al., 2016), parece razoável sugerir que o TF melhora a fadiga ao neutralizar as citocinas pró-inflamatórias circulantes. No entanto, normalmente, os efeitos do TF sobre a fadiga e os marcadores inflamatórios circulantes são estudados separadamente em SCM. Conseqüentemente, há um entendimento mínimo de como esses efeitos do TF estão relacionados. Nessa perspectiva, apenas um estudo avaliou o efeito do TF na fadiga e nos níveis de marcadores inflamatórios circulantes em SCM. Embora Serra et al., tenha constatado que o TF reduziu alguns marcadores inflamatórios circulantes (*i.e.*, IL-6sR, TNF- α , SAA) e também as sensações de fadiga desde o início até a pós-intervenção em SCM, a associação entre alterações nos níveis de marcadores inflamatórios e mudanças nas sensações de fadiga não foram relatadas no estudo (SERRA et al., 2018). Além do mais, os autores relataram que a falta de um grupo controle (sem TF) e o risco de regressão à média podem ter limitado a inferência a partir da interpretação dos dados. Além disso, embora a literatura sobre o efeito do TF na fadiga tenha tipicamente se concentrado nas sensações de fadiga (SCHMITZ et al., 2010), há conhecimento limitado sobre o efeito do TF na fatigabilidade e os mecanismos envolvidos na melhoria da fatigabilidade. Nesse sentido, é incerto se a melhora na fadiga (*i.e.*, fatigabilidade e sensações de fadiga) é mediada por alterações nos níveis de citocinas pró-inflamatórias circulantes após TF em SCM. Nesse contexto, identificar os efeitos do TF sobre os marcadores inflamatórios e sua relação com o desenvolvimento da fadiga pode ser de importância crítica para elaboração de protocolos de intervenção eficientes na prevenção ou tratamento da fadiga em SCM (ENOKA et al., 2011; ENOKA; DUCHATEAU, 2008; ENOKA, R. M.; DUCHATEAU, J., 2016; HUNTER, S. K., 2017; HUNTER; PEREIRA; KEENAN, 2016).

Além do mais, outro ponto limitante na literatura é a relação entre os dois atributos da fadiga (*i.e.*, fatigabilidade e sensações de fadiga) e a função física em resposta ao TF. Nesse sentido, é sabido que a função física pode ser limitada pela fatigabilidade (ENOKA et al., 2011; ENOKA; DUCHATEAU, 2008; ENOKA, R. M.; DUCHATEAU, J., 2016; HUNTER, S. K., 2017; HUNTER et al., 2016). Concomitantemente, as sensações de cansaço e fraqueza (*i.e.*, sensação de fadiga) que acompanham algumas condições clínicas também podem contribuir para a redução da função física do paciente (ENOKA, R. M.; DUCHATEAU, J., 2016; HUNTER et al., 2016). Sendo assim, como a fadiga (*i.e.*, fatigabilidade e sensações de fadiga) tem sido apontada como um possível contribuinte para a redução da função física (ENOKA et al., 2011; ENOKA; DUCHATEAU, 2008; ENOKA, R. M.; DUCHATEAU, J., 2016;

HUNTER, S. K., 2017; HUNTER et al., 2016), parece razoável supor que o TF possa melhorar a função física decorrente da redução da fadiga. No entanto, essa relação ainda não está clara, principalmente em SCM. Dado que os testes de função física fornecem uma medida clinicamente relevante da função física (REUBEN; SIU, 1990), verificar a associação entre testes de função física (i.e., teste de caminhada de seis minutos) e medidas de fadigabilidade e de sensação de fadiga em resposta ao TF é necessário para o avanço da literatura científica. Além disso, compreender melhor a relação entre fadiga e função física pode contribuir para a elaboração de protocolos de intervenção eficientes na prevenção ou tratamento da redução da função física. Nesse sentido, o desenvolvimento de protocolos de intervenções que melhorem a função física é de suma importância clínica, uma vez que têm sido reportado em estudos anteriores que o aumento de 0.10 m/s da velocidade da marcha (i.e., aumento da função física) prediz a redução 12% da mortalidade entre os sobreviventes do câncer (BROWN, J. et al., 2015).

1.4 JUSTIFICATIVA

Embora a fadiga é um dos principais efeitos colaterais do tratamento do CM e impacta negativamente a qualidade de vida em SCM, as estratégias de reabilitação ideais para tratar a fadiga em populações clínicas ainda são pouco compreendidos. Nesse contexto, os estudos sobre o efeito do TF na fadiga têm tipicamente se concentrado nas sensações de fadiga, portanto, há conhecimento limitado sobre o efeito do TF na fadigabilidade e os mecanismos envolvidos. Além disso, outro ponto limitante na literatura é se a melhora da fadiga (i.e., fadigabilidade e sensações de fadiga) com TF estão associados com o aumento da função física em SCM. Sendo assim, é incerto se a melhora dos domínios da fadiga está associada ao aumento da função física em SCM. Portanto, compreender os efeitos do TF sobre fadigabilidade e sua relação com a melhora da função física poderá proporcionar estratégias de reabilitação ideais para tratar a fadiga e suas consequências em SCM.

Além disso, embora o TF é considerado um método não farmacológico eficaz para reduzir a fadiga e os níveis de marcadores inflamatórios circulantes em SCM, os efeitos do TF sobre o perfil inflamatório e a relação com os domínios da fadiga são pouco investigados. Nesse sentido, como os níveis mais elevados de citocinas pró-inflamatórias circulantes podem ser um possível mecanismo para a fadiga relacionada ao câncer parece razoável sugerir que o TF melhora a fadiga ao neutralizar as citocinas pró-inflamatórias circulantes. No entanto, normalmente, os efeitos do TF sobre a fadiga e os marcadores inflamatórios circulantes são

estudados separadamente em SCM e, conseqüentemente, há um entendimento mínimo de como esses efeitos do TF estão relacionados. Portanto, compreender os possíveis efeitos mediadores do TF sobre a inflamação e sua relação com a fadiga em SCM contribuirá para o enriquecimento do conhecimento científico e, além disso, evidenciará a importância do TF como estratégia de tratamento para os efeitos colaterais do tratamento do CM.

1.5 HIPÓTESE

O TF melhora, concomitantemente, os níveis de marcadores inflamatórios circulantes (IL-6, TNF- α , IL-1 β , INF- γ e TGF- β 1), os domínios da fadiga (sensações de fadiga e fatigabilidade), a força muscular, a gordura corporal e a função física em SCM.

A melhora na fadiga (i.e., fatigabilidade e sensações de fadiga) está associada as alterações nos níveis circulatórios de citocinas pró-inflamatórias após TF em SCM.

A melhora na fadiga (i.e., fatigabilidade e sensações de fadiga) com TF está associada com o aumento da função física em SCM.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar se o TF melhora o perfil inflamatório, a força muscular, a gordura corporal, a função física e os domínios da fadiga em SCM.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Investigar se o TF melhora, concomitantemente, os níveis de marcadores inflamatórios circulantes (IL-6, TNF- α , IL-1 β , INF- γ e TGF- β 1), os domínios da fadiga (sensações de fadiga e fatigabilidade), a força muscular, a gordura corporal e a função física em SCM.

Além disso, investigar se as mudanças nos níveis de marcadores inflamatórios circulantes, nos domínios de fadiga e na função física estão associados entre si.

3 MÉTODOS

3.1 DELIAMENTO DO ESTUDO

Os dados coletados no momento inicial foram utilizados para o desenvolvimento de um artigo transversal (Anexo III), enquanto que os dados de intervenção com o treinamento de força (pré e pós) foram utilizados para o desenvolvimento de um segundo artigo científico. A tese será apresentada com base nos achados do artigo de intervenção (Anexo II).

Sendo assim, este estudo é um ensaio clínico randomizado (NCT03644329) que foi realizado durante um período de 12 semanas. As voluntárias foram recrutadas em dois hospitais de oncologia da cidade de Uberaba-MG. O recrutamento das voluntárias é apresentado na Figura 1. Para realizar a randomização dos grupos, nós utilizamos o software Medcalc[®]. Todas as voluntárias selecionadas (GC: n = 11 e TF: n = 11) realizaram avaliações no início e no final do estudo. Durante duas semanas, as voluntárias (n = 22) visitaram o laboratório de pesquisa e foram submetidas a avaliações de coleta sangue, percentual de gordura, tecido adiposo visceral, função física, autorrelato de fadiga e fadigabilidade. Na primeira visita, as voluntárias foram entrevistadas utilizando questionários para obtenção das seguintes informações: histórico médico, tempo sentado, nível de atividade física e autorrelato de fadiga. Na visita 2, as amostras de sangue foram coletadas e o exame de absorciometria por raios-X com dupla energia (iDXA) foi realizado. Na visita 3, o teste de fadigabilidade (i.e., TC e W') foi realizado. Na visita 4, foi realizado o teste de função física (i.e., teste de caminhada de seis minutos). Na visita 5, as voluntárias realizaram uma familiarização de uma semana com os equipamentos utilizados para o TF. Na visita 6, foi realizado o teste de força máxima de 1RM. Entre 24 e 48 horas após teste de 1RM, o protocolo de TF foi iniciado. Cada avaliação foi realizada em dias diferentes, com intervalo de 24 a 48 horas entre elas. Ao final do estudo, as avaliações foram realizadas conforme os protocolos de avaliações do início do estudo, com intervalo de 48 horas após a última sessão de exercícios e no mesmo horário do dia para evitar efeitos residuais da última sessão e minimizar os efeitos das variações biológicas diurnas.

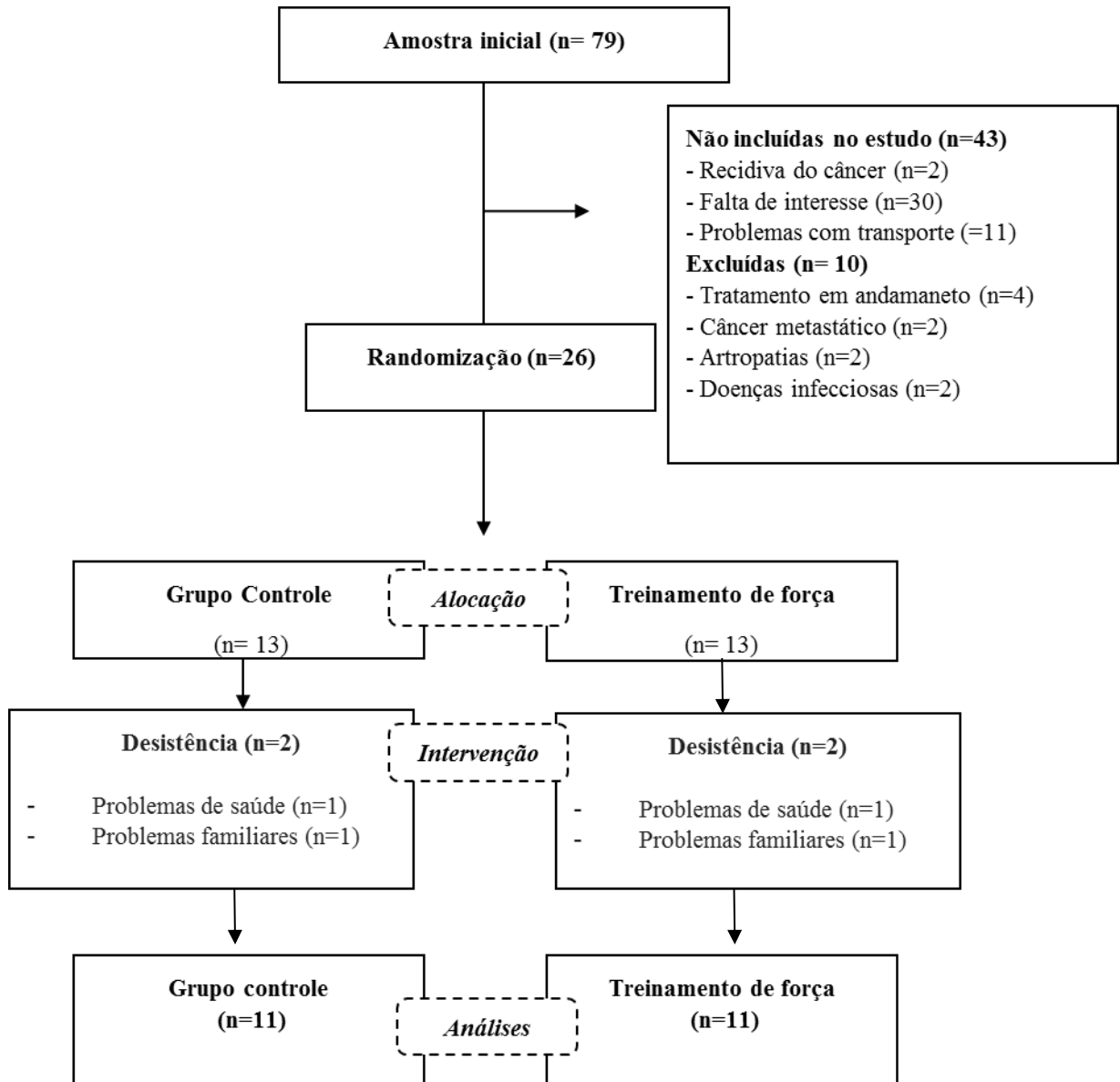


Figura 1. Fluxograma da seleção da amostra

3.2 SUJEITOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética para Uso de Seres Humanos da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (número CAAE: 82691818.0.0000.5154) e foi redigido de acordo com as normas estabelecidas pela Declaração de Helsinque. Todas as voluntárias assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes de participar deste estudo.

Todas as voluntárias selecionadas para o estudo atenderam aos critérios de inclusão, que foram: mulheres com idade entre 40 e 75 anos; sobreviventes de CM e tratados para CM não metastático (Estágio I-III). Os critérios de exclusão foram: tratamento para CM em andamento;

câncer metastático; uso regular de álcool; pressão arterial não controlada; presença de miopatias, artropatias e neuropatias; presença de distúrbios musculares, tromboembólicos e gastrointestinais; presença de doenças vasculares e infecciosas.

3.3 AVALIAÇÕES

3.3.1 Fadiga autorrelatada (FAR)

A FAR foi avaliada utilizando o Inventário breve de fadiga (MENDOZA et al., 1999), que explora o nível de fadiga específica para pacientes com câncer. O questionário quantifica o impacto da sensação da fadiga na funcionalidade do indivíduo nas últimas 24 horas, avaliando quatro domínios: fadiga de agora, nível usual de fadiga, pior nível de fadiga e interferência da fadiga nos subdomínios (atividade geral, humor, caminhar, trabalho, social e lazer). A pontuação de cada item varia de zero (sem fadiga) a dez pontos (tão ruim quanto você possa imaginar). O questionário tem pontuação máxima de 10 pontos e quanto maior a pontuação, maior a intensidade relacionada à fadiga. Todas as voluntárias foram classificadas de acordo com seu nível de fadiga com base na estratificação fornecida pelo questionário, que foi: 0 pontos (sem fadiga), 1-3 pontos (fadiga leve), 4-6 pontos (fadiga moderada) e 7-10 pontos (fadiga severa).

3.3.2 Nível de atividade física e Tempo sentado

A avaliação do nível de atividade física e do tempo despendido no comportamento sedentário (tempo sentado) foi avaliada por meio da versão curta do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ-SF) (ROSENBERG et al., 2008). O tempo sentado foi quantificado utilizando a seção específica do IPAQ-SF, que possibilita a estimativa do número total de horas e minutos por dia que o indivíduo permanece sentado. As voluntárias foram instruídas a pensarem sobre o tempo que permanecera sentado no trabalho, em casa e/ou durante as atividades de lazer em três dias da semana anterior a avaliação. Elas foram orientadas a estimar

o número total de horas e minutos por dia que permanecera sentadas para dois dias úteis e um dia do fim de semana. A média do tempo sentado dos dias na semana foi multiplicada por cinco e o tempo do dia do final de semana foi multiplicado por dois. Os valores foram somados para determinar o tempo sentado da semana. Os valores são apresentados em minutos por semana.

3.3.3 Percentual de gordura e tecido adiposo visceral

Para mensuração da massa corporal foi utilizada balança antropométrica tipo plataforma e digital (Lider®, Brasil), com capacidade até 300 kg e precisão de 0,05 kg, com o indivíduo descalço e com mínimo de roupa. A estatura foi determinada por estadiômetro acoplado a balança com precisão de 0,5 cm. Após a avaliação desses componentes antropométricos foi calculado o índice de massa corporal ($IMC = \text{massa corporal (kg)} / \text{estatura}^2 \text{ (m}^2\text{)}$).

A porcentagem de gordura (%G) e a tecido adiposo visceral (TAV) foram medidas utilizando Absorciometria de raios-x de dupla energia (Lunar iDXA, GE Healthcare, USA) e quantificada pelo software: Encore versão 14.10. Vinte e quatro horas antes da avaliação, as voluntárias foram instruídas a ingerir no mínimo dois litros de água para padronizar o nível de hidratação e a realizarem jejum de 8 a 10 horas antes da avaliação. As medidas foram realizadas no mesmo horário do dia (pré e pós-intervenção) entre 8h00 e 10h00. Durante a mensuração, as voluntárias usaram roupas leves, confortáveis e sem a presença de objetos metálicos. Todas as medições DXA foram realizadas pelo mesmo examinador experiente. O iDXA (GE®) apresenta um baixo coeficiente de variação (~1,0%) para a massa gorda total (ROTHNEY et al., 2012).

3.3.4 Indicadores de fatigabilidade e avaliações da Contração Voluntária Isométrica Máxima

O TC e W' foram avaliados por meio de um protocolo de 60 contrações isométricas voluntárias máximas (CIVM) (BURNLEY, MARK, 2009). O teste foi realizado em um laboratório climatizado (temperatura padronizada: 21–25 ° C). A célula de carga tipo S (tensão-compressão máxima = 200 kgf, precisão de 0,1 kgf, erro máximo de medição = 0,33%, Miotec®, Brasil) foi fixada logo acima dos maléolos da perna direita, sem imobilização da articulação do tornozelo. As voluntárias foram orientadas a sentarem na cadeira teste e, posteriormente, as articulações do quadril e joelho foram ajustadas em uma angulação de 100° e 70°, respectivamente. O movimento do tronco foi limitado por dois cintos de couro cruzados

na altura do peito e um cinto de couro fixado na região abdominal. As mãos foram posicionadas sobre (segurando) os cintos de couro cruzados no peito, na altura dos ombros. Inicialmente, as voluntárias realizaram um aquecimento durante um período de dois minutos (ou seja, 24 contrações isométricas com três segundos de contração, dois segundos de descanso) com esforço submáximo, descrito pela voluntária como sendo confortável. Após um descanso de três minutos, as voluntárias foram instruídas a realizarem a CIVM o mais rápido e forte possível. As medidas da CIVM foram realizadas três vezes, com um minuto de descanso entre cada medida. O maior valor obtido das três CIVMs foi utilizado para análise estatística. Após a obtenção da CIVM, as voluntárias descansaram durante cinco minutos e então, foram solicitadas a realizarem 60 CIVMs (três segundos de contração, dois segundos de descanso) por um período de cinco minutos. As voluntárias não foram informadas sobre o tempo ou número de contrações durante o teste. A força muscular de cada contração foi registrada com sendo a média dos valores obtidos no platô de contração (2-2,5 segundos) capturados por meio de um conversor analógico-digital (Miotol, Miotec®, Brasil), com frequência de amostragem de 2.000 Hz e analisados em um software específico denominado de MioGraph (Miotec®, Brasil). Para evitar erros de medição, antes de iniciar as avaliações, a célula de carga foi calibrada usando uma carga conhecida. Após a obtenção dos dados, o TC foi definido como sendo a média das últimas seis CIVMs do teste de 60 CIVMs (BURNLEY, MARK, 2009). W' foi definido como sendo todos os impulsos (trabalho) realizados acima do TC. O software GraphPad Prism (versão 5.0, GraphPad Software Inc., San Diego, CA) foi usado para calcular a área sob a curva (força x tempo), usando o TC como limite.

Como o TC representa um limite crítico entre o exercício tolerável e não tolerável (POOLE, DAVID C et al., 2016), as voluntárias realizaram a CIVM (3 segundos de contração, 2 segundos de repouso) a 10% acima e abaixo do valor de TC para confirmar o limite crítico. Como resultados, as voluntárias realizaram em média 8,6 minutos no teste acima e 30,1 minutos no teste abaixo do TC, confirmando o valor do TC.

3.3.5 Teste de caminhada de seis minutos

Antes do teste, todas as voluntárias realizaram um aquecimento (caminhada de cinco minutos) na velocidade usual de caminhada. O teste de caminhada de seis minutos (TC6M) foi realizado em uma quadra poliesportiva coberta (32 m + 19,5 m + 32 m + 19,5 m de comprimento) de piso plano. Foi realizado uma marcação no chão com fita adesiva de cores

vivas que indicava o início e o final de cada volta de 103 metros. Todas as voluntárias foram estimuladas (*i.e.*, estímulo verbal, “você está indo muito bem”, “ande o mais rápido possível”) a caminhar o mais rápido possível, sem interrupções durante o teste. A distância foi registrada após cada voluntária completar o teste. A avaliação foi supervisionada por um profissional experiente. A confiabilidade teste-reteste foi quantificada pelo ICC com IC95% e mostrou excelente confiabilidade teste-reteste [ICC = 0,89; CI95% = (0,70 - 0,95)].

3.3.6 Processamento e análises das amostras sanguíneas

As amostras sanguíneas foram colhidas por profissional qualificado entre as oito e dez horas da manhã, após 8-10 horas de jejum. As amostras do momento pós-intervenção foram colhidas após 48 horas da última sessão de treinamento para evitar efeito residual do exercício.

A punção venosa foi realizada em sistema fechado a vácuo (Vacutainer®, England), na fossa antecubital, obtendo-se 8 ml de sangue, coletado diretamente em tubo seco com gel separador de soro. Ao final de cada coleta, o sangue foi centrifugado por 10 minutos (3.000 rpm) e o soro sanguíneo foi separado e estocado em microtubos tipo Eppendorf, posteriormente, as amostras foram armazenadas em um freezer à -80°C para análises futuras.

A IL-6, IL-10, IL-1 β , TNF- α , Interferon- γ e TGF- β 1 foram quantificados no soro usando o ensaio de imunoabsorção enzimática [Readwell Touch equipment - Robonik®, Índia; Kits - BD OptEIA™, EUA e BD Biosciences®, San Diego, EUA]. Todas as análises foram realizadas em duplicata e a média dos valores foi utilizado para as análises. A análise foi realizada por um profissional qualificado cego para a alocação dos grupos. O limite de detecção dos kits usados para IL1- β , TGF- β 1, TNF- α , Interferon- γ , IL-6 e IL-10 foram 0,8 pg / mL, 7,0 pg / mL, 2,0 pg / ml, 1,0 pg / mL, 2,2 pg / mL e 2,0 pg / mL, respectivamente. A confiabilidade teste-reteste foi quantificada pelo coeficiente de correlação intraclassa (ICC) com intervalo de confiança de 95% (IC95%) e mostrou excelente confiabilidade teste-reteste para IL1- β (ICC = 0,90; IC95% = 0,74 - 0,96), TGF - β 1 (ICC = 0,99; IC95% = 0,98 - 0,99), TNF- α (ICC = 0,80; IC95% = 0,51 - 0,92), Interferon- γ (ICC = 0,96; IC95% = 0,91 - 0,98), IL-6 (ICC = 0,97; IC95% = 0,92 - 0,99), mas não para IL-10 (ICC = 0,39; IC95% = -0,54 - 0,75). Os coeficientes de variação inter-ensaio para IL1- β , TGF- β 1, TNF- α , Interferon- γ , IL-6 e IL-10 foram 3,1%, 5,0%, 5,3%, 9,9%, 10,9% e 10,8%, respectivamente.

3.3.7 Teste de uma repetição máxima (1-RM)

Previamente ao teste de 1-RM, as voluntárias realizaram três sessões de exercícios, em dias alternados, para familiarização com o equipamento e as técnicas de cada exercício (extensão de perna, flexão de perna, leg press 45 ° e panturrilha; Mold Mac[®]). Durante o período de familiarização, as voluntárias realizaram os exercícios com cargas baixas e subjetivas. Após esta semana, foi realizada uma sessão de familiarização com o teste 1RM e, após 48 horas, o re-teste do 1RM.

No dia do teste, estipulou-se um aquecimento de aproximadamente 15 repetições, com carga subjetiva (identificada como 30 a 40% de 1-RM) determinada durante a familiarização. Após um descanso de um minuto, a carga foi aumentada (identificada como 50 a 60% de 1 RM) e solicitado às mulheres a realização de oito a 12 repetições. E por fim, após um minuto de descanso, aumentou-se a carga (identificada como 80 a 90% de 1 RM) e foi solicitado às mulheres a realização de três a cinco repetições.

Após este procedimento, a carga foi aumentada consideravelmente e realizada a primeira tentativa de 1 RM. Caso a voluntária fosse (ou não) incapaz de realizar o movimento, era estipulado de três a cinco minutos de repouso antes da próxima tentativa com uma nova carga (maior ou menor dependendo do desempenho). Procedeu-se até encontrar a carga equivalente a 1 RM para cada exercício. Foram realizadas no máximo de três a cinco tentativas para determinar a carga máxima (ORSATTI et al., 2012). A carga máxima adotada foi aquela alcançada na última execução do exercício com sucesso e com movimento completo pelo indivíduo.

O teste de 1-RM do leg press 45° (amplitude de movimento: 90° - 180°) foi utilizado para determinar os ganhos de força muscular, enquanto os testes de 1-RM dos exercícios de extensão de perna, flexão de perna e panturrilha foram avaliados apenas para determinar as cargas de treinamento. Cada teste de 1-RM correspondente a diferentes exercícios foi realizado em dias separados para evitar o efeito residual (fadiga) do teste anterior. A confiabilidade teste-reteste foi quantificada pelo ICC com IC 95% e mostrou excelente confiabilidade teste-reteste [ICC = 0,99; IC 95% = (0,99 - 0,99)].

3.3.8 Protocolo de treinamento

O protocolo de TF foi realizado por 12 semanas e seguiu as diretrizes do Colégio Americano de Medicina Esportiva (ADAMS, 2002). As intensidades utilizadas foram as cargas

necessárias para realizar entre 8 e 12 repetições máximas (ou seja, ~ 80% de 1RM) na primeira série de cada exercício. Todas as voluntárias foram instruídas a realizar três séries com o máximo de repetições possíveis até a falha concêntrica em cada série. Foi realizado uma recuperação de 90 segundos entre as séries e exercícios, além disso, foi padronizado de um a dois segundos para cada ação muscular. Os exercícios foram: extensão de perna, flexão de perna, leg press 45 ° e panturrilha (Moldmac®, Franca, SP, Brasil). Todas as voluntárias realizaram TF três dias por semana (dias não consecutivos) sob supervisão de dois profissionais de Educação Física qualificados. A cada semana, a carga de treinamento era ajustada para manter as repetições máximas entre 8-12. A adesão do protocolo de treinamento foi de 100% para todas as voluntárias. A progressão do TF foi realizada da seguinte maneira: Semana 1: uma série de 15-20 repetições a ~ 60% de 1-RM (quatro exercícios). Semana 2: duas séries de 12-15 repetições a ~ 70% de 1-RM. Semana 3 a 12º: três séries de 8-12 repetições a ~ 80% de 1-RM. O grupo controle realizou alongamento duas vezes por semana durante 12 semanas.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O Coeficiente de Correlação Intraclasse (ICC) usando um modelo de efeito aleatório bidirecional com concordância absoluta foi utilizado para investigar a confiabilidade teste-reteste. A distribuição dos dados foi determinada pelo teste de Shapiro-Wilk. Se os dados não apresentassem distribuições normais, uma transformação de log (log10) foi utilizada para normalizar a distribuição antes das análises estatísticas. O teste de Levene foi utilizado para verificar a homogeneidade. Para comparar as características do momento inicial entre os grupos, o teste t de Student foi usado para variáveis contínuas e o teste qui-quadrado de Pearson foi usado para as variáveis categóricas. Os dados contínuos são apresentados como média e desvio padrão. As variáveis categóricas são apresentadas em porcentagem. Usando o *baseline* como covariável, ANCOVA (GLM) foi usada para comparar as mudanças (deltas = Δ) conforme recomendado por Bland e Altman (BLAND; ALTMAN, 2015). Os valores delta são apresentados como média e desvio padrão. ANCOVA (GLM) é apresentada como a inclinação (B) e IC95% de B. O poder observado e o tamanho do efeito (eta quadrado parcial = η^2) também foram calculados. Para determinar se as mudanças nas variáveis de interesse estavam associadas entre si, utilizamos uma regressão múltipla adotando um modelo intra-sujeito, conforme recomendado por Bland e Altman (BLAND; ALTMAN, 2015). As associações são apresentadas como o coeficiente de correlação. O nível de significância adotado foi de 5%.

4 RESULTADOS

As características gerais, tratamento do câncer, uso de medicamentos, tempo sentado e nível de atividade física são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Comparação das características iniciais entre os grupos.

	GC (n = 11)	TF (n = 11)	P
Características gerais			
Idade (anos)	57,7 ± 8,8	52,1 ± 10,1	0,187
IMC (kg/m ²)	26,2 ± 6,4	26,2 ± 3,3	0,998
Tempo pós-menopausa (anos)	7,8 ± 7,8	5,2 ± 4,1	0,352
Fumo (%)	9,1 (n = 1)	0,0 (n = 0)	0,306
Log. IPAQ (min/sem,)	2,3 ± 0,2	2,4 ± 0,6	0,689
Log. Tempo sentado (min/sem,)	3,4 ± 0,2	3,4 ± 0,1	0,351
TC6M (m)	591,69 ± 59,4	624,75 ± 46,5	0,162
Sem fadiga (%)	0,0 (n = 0)	9,1 (n = 1)	0,306
Fadiga leve (%)	45,5 (n = 5)	36,7 (n = 4)	0,665
Fadiga moderada (%)	18,2 (n = 2)	36,7 (n = 4)	0,170
Fadiga severa (%)	36,7 (n = 4)	9,0 (n = 1)	0,127
FAR - total (pontos)	5,67 ± 2,9	3,86 ± 2,4	0,137
Tratamento do câncer			
Tempo após a cirurgia (anos)	4,7 ± 4,0	4,7 ± 3,9	1,000
Radioterapia (%)	45,5 (n = 5)	36,7 (n = 4)	0,665
Quimioterapia (%)	27,3 (n = 3)	18,2 (n = 2)	0,427
Radioterapia e quimioterapia (%)	27,3 (n = 3)	45,5 (n = 5)	0,375
Tempo de radioterapia (sem,)	6,5 ± 1,4	6,0 ± 0,5	0,393
Tempo de quimioterapia (meses)	5,4 ± 0,2	5,7 ± 2,2	0,813
Sessões de quimioterapia (n°)	7,0 ± 1,4	7,5 ± 3,8	0,787
Sessões de radioterapia (n°)	32,5 ± 6,5	30,5 ± 2,9	0,425
Tempo após o fim do tratamento (anos)	3,7 ± 3,6	4,2 ± 3,8	0,782
Medicamentos			
Hormonioterapia (%)	54,5 (n = 6)	45,4 (n = 5)	0,670
Tempo da hormonioterapia (anos)	1,5 ± 1,0	1,8 ± 0,7	0,540
Diabetes (%)	9,1 (n = 1)	0,0 (n = 0)	0,306
Hipertensão (%)	45,5 (n = 5)	45,5 (n = 5)	1,000
Hipercolesterolemia (%)	18,2 (n = 2)	18,2 (n = 2)	1,000
Hipertireoidismo (%)	27,3 (n = 3)	18,2 (n = 2)	0,611
Depressão (%)	54,5 (n = 6)	18,2 (n = 2)	0,076

GC = grupo controle , TF= grupo treinamento de força, IMC= índice de massa corporal , IPAQ=questionário internacional de atividade física , TC6M = teste de caminhada de seis minutos, FAR = fadiga autorrelatada, Log= dados não paramétricos foram logados (log10).

Após 12 semanas de intervenção, o grupo TF aumentou ($P < 0,05$) a força muscular (1RM - leg press 45°), CIVM, TC6M, TC e W' quando comparado ao GC (Tabela 2). Além disso, o grupo TF reduziu ($P < 0,05$) a FAR (pontuação total), os subdomínios da FAR (atividade geral, trabalho e lazer) e os níveis circulantes de IL-1 β e TGF- β 1 quando comparados ao GC. Não houve diferença entre os grupos para os níveis circulantes de IL-6, IL-10, TNF- α e INF- γ (Tabela 2).

Tabela 2. FAR, IMC, G%, TAV, IPAQ, W' , TC, função física, força muscular e marcadores inflamatórios em SCM no momento pré e pós 12 semanas de intervenção.

	GC (n = 11)		TF (n = 11)		GC $\Delta\#$	TF $\Delta\#$	B	P	η^2p	PO
	Pré	Pós	Pré	Pós						
FAR -total (pontos)	5,67 ± 2,9	5,88 ± 2,4	3,86 ± 2,4	2,82 ± 2,0	0,55 ± 0,4	-1,38 ± 0,4*	1,93 (0,52; 3,33)	0,010	0,30	0,78
FAR- agora (pontos)	4,90 ± 3,1	5,54 ± 2,8	3,90 ± 2,1	3,36 ± 2,5	0,87 ± 0,7	-0,78 ± 0,7	1,65 (-0,48; 3,78)	0,121	0,12	0,33
FAR- nível usual (pontos)	4,63 ± 2,9	5,36 ± 2,9	4,72 ± 2,3	4,36 ± 3,2	0,70 ± 0,8	-0,34 ± 0,8	1,04 (-1,56; 3,65)	0,412	0,03	0,12
FAR- pior nível (pontos)	7,09 ± 3,5	6,63 ± 2,8	6,00 ± 2,7	4,9 ± 3,5	-0,19 ± 0,8	-1,35 ± 0,8	1,16 (-1,38; 3,72)	0,352	0,04	0,14
FAR- atividade geral (pontos)	5,72 ± 3,5	6,45 ± 2,8	4,27 ± 3,5	2,09 ± 2,3	1,18 ± 0,7	-2,63 ± 0,7*	3,82 (1,69; 5,95)	0,001	0,42	0,94
FAR- humor (pontos)	5,36 ± 3,7	5,18 ± 3,3	2,36 ± 2,6	2,63 ± 3,2	0,45 ± 0,8	-3,36 ± 0,8	0,81 (-1,92; 3,55)	0,541	0,02	0,09
FAR- caminhar (pontos)	6,36 ± 3,5	5,63 ± 3,5	3,90 ± 3,8	2,09 ± 2,9	-0,15 ± 0,8	-2,38 ± 0,8	2,23 (-0,23; 4,70)	0,074	0,15	0,43
FAR- trabalho (pontos)	5,36 ± 3,8	5,72 ± 3,6	3,72 ± 3,8	2,36 ± 2,7	0,73 ± 0,76	-1,73 ± 0,7*	2,47 (0,16; 4,77)	0,037	0,21	0,56
FAR- social (pontos)	5,81 ± 3,6	5,27 ± 3,3	2,45 ± 3,5	2,27 ± 2,7	0,36 ± 0,8	-1,09 ± 0,8	1,46 (-1,18; 4,11)	0,262	0,06	0,19
FAR- lazer (pontos)	6,36 ± 3,5	7,45 ± 3,0	3,09 ± 3,5	2,00 ± 2,5	1,88 ± 0,6	-1,88 ± 0,6*	3,76 (1,58; 5,93)	0,002	0,40	0,93
IMC (kg/m ²)	26,28 ± 6,4	26,27 ± 6,6	26,22 ± 3,3	26,52 ± 5,0	0,43 ± 0,2	0,24 ± 0,19	0,18 (-0,40; 0,77)	0,523	0,02	0,09
G%	39,21 ± 6,9	39,41 ± 7,0	43,19 ± 3,5	42,25 ± 3,6	0,16 ± 0,4	-0,90 ± 0,4	1,07 (-0,26; 2,26)	0,108	0,13	0,36
TAV (g)	858,20 ± 586,6	871,80 ± 583,7	776,09 ± 324,1	764,09 ± 354,6	14,48 ± 43,9	-12,80 ± 41,9	27,29 (-100,56; 155,16)	0,659	0,11	0,07
Log, IPAQ (min/sem,)	2,32 ± 0,2	2,05 ± 0,4	2,40 ± 0,6	2,49 ± 0,5	-0,31 ± 0,1	0,13 ± 0,1*	-0,44 (-0,08; -0,00)	0,047	0,19	0,52
W' (N/m.s)	1703,81 ± 563,79	1607,64 ± 482,89	1964,51 ± 822,75	2706,63 ± 1056,03	-104,07 ± 151,44	750,01 ± 151,44*	- 854,08 (-1306,49; - 401,68)	0,001	0,45	0,96
TC (N/m.s)	53,14 ± 12,8	51,75 ± 12,17	50,82 ± 15,34	57,75 ± 14,89	-1,23 ± 1,8	6,90 ± 1,8*	-8,13 (-13,58; -2,69)	0,006	0,34	0,84
CIVM (N/m)	109,49 ± 24,03	106,78 ± 19,28	116,10 ± 29,77	140,74 ± 37,37	- 2,80 ± 4,2	24,73 ± 4,2*	- 27,53 (- 40,25; -14,80)	<0,001	0,51	0,99
1RM - leg press (kg)	139,88 ± 35,12	137,22 ± 31,37	160,36 ± 47,99	201,18 ± 59,01	-1,80 ± 5,5	40,11 ± 5,0*	- 41,92 (-57,96; -25,87)	<0,001	0,64	0,99
TC6M (m)	591,69 ± 59,4	574,88 ± 62,29	624,75 ± 46,5	664,83 ± 40,72	- 18,70 ± 7,3	41,96 ± 7,3 *	- 60,67 (- 82,99; -38,35)	<0,001	0,63	1,00
Log, IL-1 β (pg/ml)	0,86 ± 0,3	0,90 ± 0,3	0,71 ± 0,2	0,59 ± 0,1	0,10 ± 0,1	- 0,18 ± 0,1 *	0,28 (0,20; 0,54)	0,037	0,24	0,60
Log, TGF- β 1 (pg/ml)	3,61 ± 0,8	3,69 ± 0,6	2,98 ± 0,5	3,01 ± 0,4	0,34 ± 0,1	- 0,09 ± 0,1*	0,44 (0,10; 0,77)	0,012	0,33	0,75
Log, IL-6 (pg/ml)	1,05 ± 0,4	0,92 ± 0,5	0,73 ± 0,5	0,82 ± 0,3	- 0,06 ± 0,1	0,03 ± 0,1	- 0,09 (- 0,46; 0,27)	0,595	0,01	0,08
Log, TNF- α (pg/ml)	1,06 ± 0,3	1,20 ± 0,3	0,99 ± 0,2	1,06 ± 0,3	0,15 ± 0,1	0,05 ± 0,1	0,09 (- 0,20; 0,38)	0,508	0,02	0,09
Log, IL-10 (pg/ml)	1,03 ± 0,3	0,90 ± 0,1	0,94 ± 0,3	0,90 ± 0,3	- 0,05 ± 0,1	- 0,06 ± 0,1	0,01 (- 0,16; 0,19)	0,876	0,00	0,05
Log, INF- γ (pg/ml)	1,42 ± 0,5	1,47 ± 0,5	0,96 ± 0,7	1,03 ± 0,4	0,23 ± 0,1	- 0,10 ± 0,1	0,34 (- 0,17; 0,85)	0,175	0,11	0,26

Os dados são expressos como média ou intervalo de confiança (IC), GC = grupo controle, TF = grupo treinamento de força, FAR = fadiga autorrelatada, IMC = índice de massa corporal, G% = percentual de gordura, TAV = tecido adiposo visceral, IPAQ = questionário internacional de atividade física, W' = trabalho acima do TC, TC = torque crítico, CIVM = contração isométrica voluntária máxima, TC6M = teste de caminhada de seis minutos, IL-1 β = interleucina-1- beta, TGF- β 1 = fator de transformação do crescimento-beta-1, IL-6 = interleucina-6, TNF- α = fator de necrose tumoral-alfa, IL-10 = interleucina-10, INF- γ = interferon-gama, Log = valores são expressos em logaritmo (base 10), B = coeficiente de regressão, η^2p = eta-quadrado parcial, PO = poder observado, Δ = delta, # = ajustado para o baseline, * = diferença entre os grupos $p < 0,05$

Os coeficientes de correlação com observações repetidas (correlação intra-sujeitos) entre FAR, IPAQ, W' , TC, força muscular, TC6M e marcadores inflamatórios em SCM são apresentados na Tabela 3.

Quando as associações foram feitas independentemente dos grupos de intervenção ($n = 22$), as alterações no TC e W' foram associadas às alterações na força muscular (TC: $r = 0,63$ e $P = 0,002$ e W' : $r = 0,66$ e $P = 0,001$). As mudanças no TC6M foram associadas ($P < 0,05$) às mudanças no TC ($r = 0,59$ e $P = 0,003$), W' ($r = 0,65$ e $P = 0,001$), força muscular ($r = 0,78$ e $P < 0,001$) e níveis de FAR (pontuação total) ($r = -0,54$ e $P = 0,007$). Quando as associações foram feitas separadamente pelos grupos de intervenção, nós observamos que no grupo TF ($n = 11$), as mudanças no TC e W' foram associadas às mudanças na força muscular (TC: $r = 0,68$ e $P = 0,014$ e W' : $r = 0,73$ e $P = 0,007$). Além disso, as mudanças no TC6M foram associadas às mudanças no TC ($r = 0,69$ e $P = 0,014$), W' ($r = 0,81$ e $P = 0,001$), força muscular ($r = 0,87$ e $P < 0,001$) e níveis de FAR (total pontuação) ($r = -0,59$ e $P = 0,043$). Adicionalmente, as mudanças nos níveis de FAR (escore total) foram associadas às mudanças nos níveis circulantes de IL-1 β ($r = 0,70$ e $P = 0,016$). Em contrapartida, para o GC ($n = 11$), nós observamos que as mudanças no TC foram associadas ($P < 0,05$) às mudanças no FAR- lazer (pontos) ($r = -0,65$ e $P = 0,022$). Por fim, não observamos associações das mudanças nos níveis circulantes de IL-1 β ($r = 0,352$; $P = 0,121$), TGF- β 1 ($r = 0,126$; $P = 0,598$), IL-6 ($r = 0,246$; $P = 0,295$), IL-10 ($r = -0,324$; $P = 0,163$), TNF- α ($r = -0,077$; $P = 0,740$) e INF- γ ($r = 0,094$; $P = 0,688$) com as alterações no TAV.

FAR- trabalho (pontos)	r = 0,214 (P=0,505)	r = 0,763 (P=0,004) *									
FAR- lazer (pontos)	r = -0,109 (P=0,735)	r = 0,805 (P=0,002) *	r = 0,788 (P=0,002) *								
Log.IPAQ (min/sem.)	r = -0,122 (P = 0,709)	r = 0,031 (P= 0,944)	r = -0,054 (P=0,873)	r = 0,288 (P=0,364)							
W' (N/m.s)	r = -0,359 (P =0,251)	r = 0,347 (P= 0,267)	r = 0,044 (P =0,889)	r = 0,370 (P =0,235)	r = 0,089 (P =0,776)						
TC (N/m.s)	r = -0,490 (P=0,105)	r = 0,094 (P = 0,764)	r = -0,337 (P = 0,283)	r = 0,137 (P =0,668)	r = 0,438 (P =0,155)	r = 0,568 (P =0,054)					
1RM - leg press (kg)	r = -0,507 (P=0,092)	r = 0,209 (P =0,512)	r = 0,164 (P =0,611)	r = 0,288 (P =0,364)	r = 0,221 (P = 0,488)	r = 0,732 (P=0,007) *	r = 0,683 (P=0,014) *				
TC6M (m)	r = -0,590 (P =0,043) *	r = 0,397 (P =0,201)	r = 0,094 (P =0,766)	r = 0,453 (P =0,139)	r = 0,109 (P =0,734)	r = 0,812 (P=0,001) *	r = 0,685 (P=0,014) *	r = 0,872 (P=< 0,001) *			
Log. IL-1β (pg/ml)	r = 0,704 (P = 0,016) *	r = 0,094 (P = 0,787)	r = 0,044 (P = 0,894)	r = - 0,291 (P = 0,384)	r = - 0,336 (P = 0,311)	r = - 0,327 (P = 0,327)	r = - 0,460 (P = 0,154)	r = - 0,396 (P = 0,228)	r = - 0,444 (P = 0,170)		
Log.TGF-β1 (pg/ml)	r = - 0,306 (P = 0,360)	r = - 0,236 (P = 0,483)	r = - 0,151 (P = 0,656)	r = 0,031 (P = 0,985)	r = - 0,044 (P = 0,892)	r = 0,173 (P = 0,610)	r = 0,322 (P = 0,334)	r = - 0,100 (P = 0,766)	r = - 0,164 (P = 0,630)	r = 0,614 (P = 0,065)	
GC (n=11)											

	FAR -total (pontos)	FAR- atividade geral (pontos)	FAR- trabalho (pontos)	FAR- lazer (pontos)	Log.IPAQ (min/sem.)	W' (N/m.s)	TC (N/m.s)	1RM - leg press (kg)	TC6M (m)	Log. IL-1β (pg/ml)
FAR- atividade geral (pontos)	r = -0,356 (P = 0,255)									
FAR- trabalho (pontos)	r = -0,268 (P=0,400)	r = 0,846 (P=0,001) *								
FAR- lazer (pontos)	r = -0,370 (P=0,237)	r = 0,767 (P=0,004) *	r = 0,508 (P=0,091)							
Log.IPAQ (min/sem.)	r = -0,254 (P = 0,424)	r = -0,031 (P = 0,909)	r = 0,089 (P = 0,788)	r = -0,054 (P = 0,866)						
W' (N/m.s)	r = -0,225 (P = 0,481)	r = -0,197 (P=0,537)	r = - 0,316 (P=0,316)	r = -0,181 (P=0,571)	r = 0,371 (P =0,235)					
TC (N/m.s)	r = -0,207 (P =0,516)	r = -0,249 (P =0,351)	r = -0,212 (P =0,509)	r = -0,649 (P =0,022) *	r = 0,256 (P =0,410)	r = 0,393 (P =0,205)				
1RM - leg press (kg)	r = 0,514 (P=0,128)	r = -0,615 (P =0,058)	r = -0,556 (P =0,0,89)	r = -0,407 (P =0,242)	r = -0,031 (P =0,925)	r = 0,089 (P=0,803)	r = 0,134 (P=0,711)			
TC6M (m)	r = -0,478 (P =0,115)	r = -0,431 (P =0,161)	r = -0,346 (P = 0,270)	r = -0,279 (P = 0,380)	r = 0,114 (P =0,728)	r = 0,173 (P =0,588)	r = 0,320 (P =0,310)	r = 0,314 (P=0,376)		
Log. IL-1β (pg/ml)	r = - 0,031 (P = 0,982)	r = 0,330 (P = 0,352)	r = 0,439 (P = 0,203)	r = - 0,031 (P = 0,952)	r = - 0,254 (P = 0,478)	r = 0,619 (P = 0,056)	r = - 0,104 (P = 0,773)	r = - 0,337 (P = 0,414)	r = - 0,109 (P = 0,767)	

Log. TGF- β 1 (pg/ml)	r = 0,552 (P = 0,098)	r = 0,286 (P = 0,423)	r = - 0,194 (P = 0,589)	r = 0,134 (P = 0,714)	r = 0,164 (P = 0,652)	r = 0,328 (P = 0,355)	r = 0,340 (P = 0,335)	r = - 0,491 (P = 0,215)	r = - 0,104 (P = 0,778)	r = - 0,094 (P = 0,796)
--------------------------------	--------------------------	--------------------------	----------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------

GC = grupo controle, TF = grupo treinamento de força, FAR = fadiga autorrelatada, IPAQ = questionário internacional de atividade física, W = trabalho acima do TC, TC = torque crítico, TC6M = teste de caminhada de seis minutos, IL-1 β = interleucina -1-beta, TGF- β 1 = fator de transformação do crescimento-beta-1, Log = os valores são expressos em logaritmo (base 10), * = p \leq 0,05

5 DISCUSSÃO

O principal achado do nosso estudo foi que o TF melhora a fadigabilidade (W' e TC), a força muscular e a função física (TC6M) e reduz a fadiga autorrelatada (FAR), IL-1 β e TGF- β 1 em SCM. Além disso, nós encontramos que as mudanças na fadigabilidade (TC e W') foram associadas às mudanças na força muscular e as mudanças na sensação de fadiga foram associadas às mudanças nos níveis circulantes de IL-1 β . Adicionalmente, encontramos que as mudanças na função física (TC6M) foram associadas às mudanças na força muscular e fadiga [FAR e fadigabilidade (TC, W')]. Assim, nosso estudo sugere que enquanto a melhora da fadigabilidade parece depender do aumento da força muscular, a melhora da sensação de fadiga parece depender da redução dos níveis circulantes de IL-1 β após o TF. Além disso, o aumento na função física parece depender tanto do aumento da força muscular quanto da melhora na fadiga.

Diante de nossos conhecimentos, este estudo é o primeiro a encontrar que o TF promoveu o aumento de W' e TC em SCM (Tabela 2). Os declínios em W' e TC podem ser claramente observados em populações clínicas (POOLE, DAVID C et al., 2016; VENI et al., 2019). Nesse contexto, W' e TC estão associados ao tempo despendido em atividades de vida diária (VENI et al., 2019) e podem explicar, parcialmente, o aumento na tolerância ao exercício em populações clínicas (DENADAI; GRECO, 2018). Assim, TF pode ser uma estratégia importante para melhorar W' e TC (i.e., fadigabilidade) em SCM.

Nós verificamos que as mudanças em W' estavam associadas às mudanças na força muscular ($r = 0,732$) (Tabela 3). Outros estudos mostraram que a quantidade de W' está positivamente associada à força muscular. Por exemplo, Kordi et al. mostraram, em um estudo transversal, que a força muscular explicou a maior quantidade de variância (75%) na magnitude do W' (KORDI; MENZIES; PARKER SIMPSON, 2018). Além disso, semelhante aos nossos achados, o ganho de força muscular pelo TF também tem se mostrado um potencial mediador do aumento de W' em jovens e idosos (DE MENEZES BASSAN; DENADAI, 2019; DE OLIVEIRA JÚNIOR; DE SOUSA; CARNEIRO, 2020). Concomitantemente, Broxterman et al. encontraram uma alta correlação entre a magnitude do W' e os declínios induzidos pela fadiga nas contrações voluntárias máximas, assim sugerindo que a força muscular pode determinar a extensão do W' (BROXTERMAN et al., 2015). Nesse contexto, nosso estudo

corroborar aos outros achados e fornece suporte adicional de que o aumento de W induzido pelo TF é, pelo menos em parte, dependente dos ganhos de força muscular.

Também descobrimos que as alterações no TC foram associadas às alterações na força muscular ($r = 0,683$) (Tabela 3). Nesse sentido, nós observamos que o percentual de contribuição do TC para a CIVM permaneceu o mesmo (pré = 43%; pós = 41%) após o TF. Isso sugere que o aumento do TC foi acompanhado pelo aumento da força muscular. O TC tem sido fortemente associado à capilaridade do músculo esquelético, as fibras musculares do tipo I (i.e., proporção e área de seção transversal) e a capacidade oxidativa (VANHATALO et al., 2016). Nessa perspectiva, os estudos têm demonstrado que o TF aumenta a capilarização (HOLLOWAY et al., 2018) e a área de seção transversal das fibras musculares do tipo I (MIJWEL et al., 2018). Embora a capacidade oxidativa e a capilarização muscular possam estar associadas à força muscular (PRIOR et al., 2016; ZANE et al., 2017), os mecanismos que vinculam a relação entre a TC e a força muscular ainda não são claros.

Em nosso estudo, 95,4% da nossa amostra era composta por mulheres fadigadas. A FAR é um dos principais efeitos colaterais do tratamento do CM (BERGER et al., 2015), impactando negativamente na qualidade de vida, na função física, nas atividades da vida diária e na sobrevivência em SCM (BERGER et al., 2015; VERWEIJ et al., 2016). Consequentemente, a redução na FAR está associada com a melhoria na qualidade de vida em SCM (KALTER et al., 2016). Nós encontramos que o TF foi capaz de reduzir a FAR (score total) em SCM (Tabela 2). Nosso resultado é consistente com uma meta-análise que mostrou que o TF é mais eficaz do que o tratamento convencional para melhorar a FAR entre os SCM (34). Assim, nosso resultado reforça as evidências dos benefícios do TF na sensação de fadiga (FAR) em SCM.

Nós também descobrimos que o TF reduziu os níveis circulantes de IL-1 β (Tabela 2). A redução nos níveis circulantes de IL-1 β após TF em SCM (KLECKNER et al., 2019; WINTERS-STONE et al., 2018) pode estar associada aos níveis basais dessa citocina. Por exemplo, em nosso estudo, os níveis basais de IL-1 β (5,1 pg/ml - soro) são semelhantes aos encontrados em pacientes com condições patológicas (IL-1 β = 3,7 pg/ml - soro) (MEYERS; ALBITAR; ESTEY, 2005). Por outro lado, os níveis basais de IL-1 β observados em nosso estudo são superiores aos níveis basais de estudos que não encontraram efeito do exercício físico na IL-1 β [i.e., 0,3 pg/ml - soro (WINTERS-STONE et al., 2018) e 1,2 pg/ml - soro (KLECKNER et al., 2019)]. Da mesma forma, Tartibian et al. encontraram que um programa

de exercícios físicos reduziu os níveis circulantes de IL-1 β em mulheres na pós-menopausa com níveis circulantes mais elevados dessa citocina (3,6 pg/ml - soro) (TARTIBIAN et al., 2015). Sendo assim, é possível, portanto, que os efeitos do TF sobre os níveis circulantes de IL-1 β possam ser dependentes dos níveis basais dessa citocina. Outro possível mecanismo associado as alterações na IL-1 β pode ser sua relação com o TGF- β 1. Embora em nosso estudo não encontramos associação entre os níveis de TGF- β 1 e IL-1 β , essas citocinas foram as únicas que reduziram com o TF. Nesse sentido, uma série de estudos mostraram que níveis mais elevados de TGF- β estimulam monócitos no sangue periférico humano a expressar IL-1 β (FONTANA et al., 1992; WAHL et al., 1987). Por exemplo, a expressão do gene IL-1 β é induzida em monócitos algumas horas após a exposição ao TGF- β (WAHL et al., 1987). Uma implicação disso é a possibilidade de que a redução de TGF- β pelo TF pode ter mediado a redução de IL-1 β em SCM. Portanto, o TF reduz os níveis circulantes de IL-1 β em SCM; no entanto, esse efeito parece ser dependente dos níveis basais de IL-1 β e da mudança nos níveis circulantes de TGF- β 1.

Encontramos que as alterações na IL-1 β foram associadas às alterações na sensação de fadiga apenas em SCM que realizaram o TF ($r = 0,704$) (Tabela 3). Embora a relação entre as citocinas pró-inflamatórias e a sensação de fadiga ainda não seja clara, acredita-se que a neuroinflamação seja o possível mecanismo que explica essa relação (DANTZER et al., 2014; LAVOY et al., 2016). A síntese de citocinas pró-inflamatórias em macrófagos periféricos durante o tratamento do câncer pode servir como via de comunicação primária do sistema imunológico para o cérebro (DANTZER et al., 2014; LAVOY et al., 2016). Esse sinal pró-inflamatório é transferido pelo complexo do nervo vago, que então, sinaliza para o sistema nervoso central (SNC) ou atua diretamente no SNC, passando pela barreira hematoencefálica ou órgãos circunventriculares (DANTZER et al., 2014; LAVOY et al., 2016). Ao fazer isso, esses sinais podem estimular a microglia / macrófagos cerebrais por meio de receptores de IL-1 β (DANTZER et al., 2014; LAVOY et al., 2016). A atividade dos macrófagos cerebrais reduz a transferência de lactato dos astrócitos para os neurônios com o objetivo de se beneficiar mais do lactato astrocítico, causando um desequilíbrio nos aspectos neuroenergéticos e resultando na fadiga central (DANTZER et al., 2014; LAVOY et al., 2016). Além disso, parece que a expressão de IL-1 β pelos macrófagos cerebrais contribui para um acúmulo de adenosina que pode prejudicar a neurotransmissão dopaminérgica, resultando em inativação neuronal e fadiga central (DANTZER et al., 2014; LAVOY et al., 2016). A fadiga central resulta na sensação de fadiga (DANTZER et al., 2014; LAVOY et al., 2016). De maneira geral, portanto, parece que

a redução do nível circulante de IL1- β medeia, pelo menos em parte, a relação entre o TF e a melhora na sensação de fadiga em SCM.

O declínio na função física (ou seja, testes de caminhada: medidas objetivas da função do corpo todo relacionada à locomoção) está fortemente associado à incapacidade física, tempo de sobrevivência e risco de mortalidade em SCM (BROWN, J. et al., 2015; VERWEIJ et al., 2016). Em nosso estudo, o TF aumentou o desempenho no TC6M em SCM (Tabela 2). Esse achado é consistente com os estudos de Serra et al. (SERRA et al., 2018) e Yuen e Sword (YUEN; SWORD, 2007) que encontraram que o TF aumenta o desempenho no TC6M em SCM. Além disso, nós descobrimos que o TF foi capaz de aumentar 0,11 m/s no TC6M. Nossos achados são de importância clínica relevante, visto que uma melhora de 0,10 m/s na velocidade da marcha é considerada um efeito clínico grande (PERERA et al., 2006). Adicionalmente, foi demonstrado que o aumento de 0,10 m/s na velocidade da caminhada rápida prediz uma redução de 12% na mortalidade entre os sobreviventes do câncer (BROWN, J. et al., 2015). Assim, nossos resultados reforçam a ideia de que o TF é uma estratégia eficiente para aumentar a função física em SCM.

Nós encontramos que as alterações no TC6M foram associadas às alterações no TC e W' [indicadores de fatigabilidade e tolerância ao exercício (POOLE, DAVID C et al., 2016)] (Tabela 3). De acordo com nossos achados, tem sido mostrado que a fatigabilidade e a redução na tolerância ao exercício apresentam-se como possíveis preditores da função física (DENADAI; GRECO, 2018; JUSTICE et al., 2014; SENEFFELD; YOON; HUNTER, 2017). Por exemplo, Senefeld et al. constataram que a redução no percentual da CIVM dos músculos extensores de joelho (fatigabilidade) estava negativamente associada a função física (TC6M) em idosos (SENEFFELD et al., 2017). Da mesma forma, a fatigabilidade dos músculos dorsiflexores do tornozelo foi negativamente associada ao desempenho no teste de caminhada de 500 metros em idosos (JUSTICE et al., 2014). Por fim, Denadai e Greco propõem que o aumento do W' pelo TF pode ajudar a explicar, pelo menos em parte, as mudanças no TC6M em populações clínicas (DENADAI; GRECO, 2018). Portanto, nossos achados fortalecem a literatura científica, demonstrando que a melhora na fatigabilidade (i.e., TC e W') pelo TF explica, pelo menos em parte, as melhorias na função física em SCM. No entanto, nossos dados devem ser interpretados com cautela, uma vez que as mudanças em W' e TC foram fortemente correlacionadas com as mudanças na força muscular (tabela 3). Além disso, as mudanças no TC6M foram associadas às mudanças na força muscular (Tabela 3). De fato, a força muscular tem sido associada com o desempenho em testes de caminhada (i.e., TC6M) em idosos (FRANCIS et al., 2019), pacientes com DPOC (RAUSCH-OSTHOFF et al., 2014) e pacientes

com câncer retal (SINGH et al., 2018). Adicionalmente, foi demonstrado que a força muscular pode ser um importante fator determinante da fadigabilidade (BROXTERMAN et al., 2015; DE OLIVEIRA JÚNIOR et al., 2020). Assim, parece razoável supor que a associação entre fadigabilidade e função física observada em nosso estudo pode estar reproduzindo a relação entre força muscular e função física.

Nós também encontramos que as mudanças no TC6M (função física) foram associadas com às mudanças na FAR (pontuação total) (Tabela 3). Nesse sentido, vários estudos investigaram a relação entre a FAR e a função física em condições patológicas. Em consonância com nossos achados, esses estudos sugerem que a FAR está negativamente associada com a função física (SANDUSKY et al., 2009; VAN WEERT et al., 2006) e que as mudanças na fadiga parecem estar associadas com as mudanças na função física (VAN WEERT et al., 2006). Portanto, nossos resultados sugerem que a melhora na função física com o TF é, pelo menos em parte, mediada pela redução da FAR em SCM.

Encontramos que o TF reduziu os níveis circulantes de TGF- β 1 em SCM (Tabela 2). Este resultado é clinicamente importante, uma vez que os altos níveis circulantes de TGF- β 1 estão associados com a pior sobrevida no CM (GRAU et al., 2008) e contribuem para a redução da massa e força musculares (VANDERVEEN, B. N.; FIX; CARSON, 2017; WANING et al., 2015). Esse achado é consistente com o estudo de Rajabi et al., que mostraram uma redução nos níveis plasmáticos de TGF- β em mulheres idosas após um protocolo de TF (RAJABI et al., 2019). Embora outros estudos não tenham observado uma redução no TGF- β após TF (CHUA et al., 2008; SCHOBER-HALPER et al., 2016), a população (i.e., pacientes com obesidade ou osteoartrite ou homens) e a estratégia de intervenção (treinamento de resistência com elástico ou dieta) foram diferentes do nosso estudo. Essas diferenças dificultam a comparação direta entre os estudos. Portanto, embora nossos achados sugerem que 12 semanas de TF é capaz de reduzir os níveis circulantes de TGF- β 1 em SCM, mais estudos são necessários para esclarecer se os efeitos do TF nos níveis circulantes de TGF- β 1 são dependentes da população e de diferentes tipos de intervenções.

Embora os mecanismos exatos pelos quais o exercício físico pode reduzir os níveis de TGF- β 1 não sejam totalmente compreendidos, alguns fatores foram identificados como contribuintes para o efeito anti-inflamatório do exercício físico. Por exemplo, a gordura corporal, particularmente o TAV, é uma das principais fontes de citocinas inflamatórias, como o TGF- β (TRAYHURN; WOOD, 2004). No entanto, em nosso estudo, o TF não reduziu o TAV em SCM. Além disso, não encontramos associação entre as mudanças no TAV pelo TF com mudanças nos níveis circulantes de TGF- β 1 ($r = 0,126$; $P = 0,598$). Nesse sentido, foi mostrado

que as intervenções com o exercício físico têm efeitos anti-inflamatórios, independentemente das alterações na gordura corporal (OBERBACH et al., 2006). Portanto, estudos futuros são necessários para identificar os possíveis mecanismos pelos quais o TF modula os níveis circulantes de TGF- β 1 em SCM.

Não foram encontradas diferenças significativas nos níveis circulantes de IL-6, TNF- α , INF- γ e IL-10 após o TF (Tabela 2). Nossos achados são consistentes com os dados obtidos nos estudos de Rogers et al., (ROGERS et al., 2014) e Winters-Stone et al., (WINTERS-STONE et al., 2018) que não encontraram alteração nos níveis circulantes de IL-6, IL 10 e TNF- α em pacientes com histórico de CM após TF. No entanto, uma meta-análise mostrou que os efeitos do exercício físico nos níveis circulantes de citocinas (i.e., IL-6 e TNF- α) são inconsistentes em SCM (KANG et al., 2017). Embora as razões para essa inconsistência não sejam claras, isso pode estar associado aos níveis basais de citocinas. Por exemplo, em nosso estudo, os níveis basais (soro) de IL-6, INF- γ , IL-10, TNF- α foram de 5,3 pg/ml, 9,1 pg/ml, 8,7 pg/ml e 9,7 pg/ml, respectivamente. Rogers et al., (ROGERS et al., 2014) e Winters-Stone et al., (WINTERS-STONE et al., 2018) também não encontraram mudanças nos níveis circulantes de citocinas após TF em SCM com níveis basais semelhantes ao nosso estudo (Rogers et al: níveis basais (soro) = IL-6 de 2,6 pg/ml, IL-10 de 5,5 pg/ml e TNF- α de 7,7 pg/ml; Winters-Stone et al: níveis basais (soro) = IL-6 de 2,0 pg/ml e TNF- α de 7,3 pg/ml). Por fim, Chupel et.al., mostraram que mulheres idosas com níveis basais (plasma) de INF- γ de 5,53 pg/ml não alteraram seus níveis circulantes após a TF (CHUPEL et al., 2017). Em contraste, Dieli-Conwright et al., mostraram que SCM com níveis basais de IL-6 circulante de 30 pg/ml (plasma) reduziu seus níveis após o exercício (DIELI-CONWRIGHT et al., 2018). Da mesma forma, Lima et al. mostraram que idosos com condições patológicas que apresentavam níveis basais (plasma) de IL-6 de 30 pg/ml e TNF- α de 17,1 pg/ml diminuíram suas concentrações circulantes após o exercício físico (LIMA et al., 2015). Assim, parece que a falta de efeito do TF (exercício físico) sobre as citocinas (IL-6, TNF- α , INF- γ e IL-10) em nosso estudo pode ser devido aos baixos níveis circulantes.

Além disso, outro fator que pode ter contribuído para a falta de efeito do TF sobre as citocinas em nosso estudo pode estar atribuído a ausência de alterações na gordura corporal, especificamente no TAV após TF (Tabela 2). De fato, foi demonstrado que o tecido adiposo está associado a citocinas pró-inflamatórias (TRAYHURN; WOOD, 2004). Interessantemente, o TAV, durante a obesidade, tem se mostrado mais ativo em relação às alterações do perfil de secreção das citocinas pró-inflamatórias (i.e., IL-6, TNF- α , INF- γ) e contribui diretamente para um estado inflamatório aumentado (FRIED, S. K.; BUNKIN, D. A.; GREENBERG, A. S.,

1998; TRAYHURN; WOOD, 2004). Esse fenômeno ocorre devido ao fato de que durante a obesidade, o tecido adiposo se expande de forma considerável e aumenta o recrutamento de infiltrados imunológicos (i.e., macrófagos, neutrófilos, linfócitos T e B, mastócitos, células esponjosas e células dendríticas) alterando o perfil de secreção das citocinas (FRIED, S. K. et al., 1998; TRAYHURN; WOOD, 2004). Nesse sentido, tem sido mostrado que a redução dos níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias (i.e., IL6) pelo TF é mediada, em parte, pela redução da gordura abdominal (NUNES, P. R. et al., 2016). Portanto, parece que a falta de efeito do TF (exercício físico) sobre as citocinas (IL-6, TNF- α , INF- γ e IL-10) em nosso estudo pode ser devido à falta de redução da gordura visceral.

5.1 PONTOS FORTES E FRACOS DO ESTUDO

O nosso estudo apresenta como pontos fortes os seguintes fatores: este estudo foi um ensaio clínico randomizado, todas as medidas foram realizadas pelo mesmo avaliador e acompanhadas por profissionais treinados, as SCM que realizaram o TF completaram a intervenção com total aderência ao protocolo, os testes apresentaram alta reprodutibilidade (exceto para IL-10), reduzindo o viés. Também é importante notar que nenhum evento adverso do TF foi relatado e as voluntárias demonstraram não ter problemas em participar do protocolo de treinamento bem estruturado e supervisionado. Uma limitação do estudo está relacionada ao pequeno número de participantes devido à natureza da intervenção, o que pode ter enfraquecido a análise estatística. No entanto, o tamanho do efeito e o poder estatístico realizados no estudo demonstraram um alto poder e um grande tamanho de efeito. Outra limitação do estudo é que a dieta não foi avaliada, mas todas as voluntárias foram orientadas a não mudar sua dieta ao longo do estudo. Além disso, nosso estudo não foi cegado, mas foi supervisionado por um profissional cego para os grupos. Finalmente, nossos resultados não devem ser generalizados para outras condições (por exemplo, outros tipos de cânceres e/ou pessoas com o tratamento para o câncer em andamento) ou populações.

5.2 IMPLICAÇÕES PRÁTICAS

Como aplicações práticas, nosso estudo mostra que compreender os benefícios do TF nos efeitos adversos do tratamento do CM (i.e., sensação de fadiga, fatigabilidade e marcadores inflamatórios) em sobreviventes é de suma importância para incluir os profissionais de Educação Física e o treinamento de força nas políticas públicas de saúde. Além disso, protocolos

tradicionais de TF (três séries, oito -12 repetições, com intensidade de 80% de 1-RM, três vezes por semana) pode ser uma estratégia não farmacológica eficaz para melhorar a fadiga (sensação e fatigabilidade), a função física (força muscular e TC6M) e reduzir os níveis circulantes de IL-1 β e TGF- β 1 em SCM. Por fim, o protocolo de TF composto por exercícios para membros inferiores pode ser uma estratégia alternativa de intervenção eficaz para mulheres SCM que apresentam contraindicações médicas (linfedema grave) e/ou receio em levantar pesos com os membros superiores.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As descobertas do estudo reforçam as evidências sobre os benefícios do TF na redução da percepção de fadiga em SCM. Esse achado é de extrema importância, uma vez que a redução da sensação de fadiga impacta positivamente na qualidade de vida, na melhora da função física e promove maior sobrevida em SCM. Além disso, o nosso estudo contribui para o avanço da literatura científica ao apresentar novas descobertas sobre os efeitos positivos do TF no aumento dos indicadores de fatigabilidade (W' e TC). Nesse contexto, a melhora da fatigabilidade pode promover o aumento da tolerância ao exercício e conseqüentemente, resultar na maior capacidade em realizar atividades da vida diária. Além disso, os nossos resultados apoiam ainda mais a ideia de que TF é uma estratégia eficiente para aumentar a função física (TC6M) em SCM. Nesse sentido, esse achado é de importância clínica relevante, pois uma melhora na velocidade da marcha (i.e., 0.10 m/s) é capaz de prever uma redução de 12% na mortalidade entre os sobreviventes do câncer. Adicionalmente, o nosso estudo mostra que o TF é capaz de reduzir os níveis circulantes de marcadores inflamatórios (TGF- β 1, IL-1 β), esses resultados são importantes, uma vez que a redução dos níveis circulantes dos marcadores inflamatórios pode promover a maior sobrevida no CM e contribuir para a manutenção e/ou evitar a redução da massa e forças musculares. Além disso, o nosso estudo fornece um novo avanço no conhecimento científico ao investigar os possíveis caminhos (inflamatório, desempenho muscular) pelos quais o TF medeia a melhora dos domínios da fadiga, nesse caso, a melhor compreensão desses fatores pode contribuir para o sucesso do desenvolvimento de estratégias de tratamento específicos para a fadiga.

Outro ponto relevante é que o nosso estudo possuiu uma grande aplicação prática, pois evidencia que o protocolo de TF tradicional (três séries, 8 a 12 repetições por série, com intensidade de 80% de uma repetição máxima, três vezes por semana) pode ser utilizado como uma estratégia de intervenção não farmacológica pelos profissionais da ciência da saúde para minimizar os efeitos adversos do tratamento do CM. Nesse sentido, nossos dados fortalecem a importância da inserção do exercício físico como ferramenta de intervenção no ambiente clínico.

7 CONCLUSÃO

Particularmente, nosso estudo contribui com a literatura anterior, sugerindo que a melhora induzida pelo TF na sensação de fadiga parece ser parcialmente dependente da melhora na inflamação (ou seja, redução nos níveis circulatórios de IL-1 β) em SCM. No entanto, a melhora induzida pelo TF na fatigabilidade parece não ser dependente de mudanças nos biomarcadores inflamatórios (isto é, IL-1 β e TGF- β 1), mas parcialmente dependente da melhora da força muscular em SCM. Além disso, a melhora induzida pelo TF na função física parece ser parcialmente dependente da melhora na fadiga e força muscular em SCM.

8 REFERÊNCIAS

- ABRAHAMS, H. et al. Risk factors, prevalence, and course of severe fatigue after breast cancer treatment: a meta-analysis involving 12 327 breast cancer survivors. **Annals of Oncology**, v. 27, n. 6, p. 965-974, 2016.
- ADAMS, K. Progression models in resistance training for healthy adults. **Medicine & science in sports & exercise**, v. 34, n. 2, p. 364-380, 2002.
- BACHELOT, T. et al. Prognostic value of serum levels of interleukin 6 and of serum and plasma levels of vascular endothelial growth factor in hormone-refractory metastatic breast cancer patients. **Br J Cancer**, v. 88, n. 11, p. 1721-6, Jun 2 2003.
- BAKER, F.; HAFFER, S. C.; DENNISTON, M. Health-related quality of life of cancer and noncancer patients in Medicare managed care. **Cancer**, v. 97, n. 3, p. 674-81, Feb 1 2003.
- BARSEVICK, A. M. et al. Recommendations for high-priority research on cancer-related fatigue in children and adults. **J Natl Cancer Inst**, v. 105, n. 19, p. 1432-40, Oct 02 2013.
- BERGER, A. M.; GERBER, L. H.; MAYER, D. K. Cancer-related fatigue: implications for breast cancer survivors. **Cancer**, v. 118, n. S8, p. 2261-2269, 2012.
- BERGER, A. M. et al. Cancer-related fatigue, version 2.2015. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 13, n. 8, p. 1012-1039, 2015.
- BLAIR, C. K. et al. Effects of cancer history on functional age and mortality. **Cancer**, v. 125, n. 23, p. 4303- 4309, 2019.
- BLAND, J. M.; ALTMAN, D. G. Best (but oft forgotten) practices: testing for treatment effects in randomized trials by separate analyses of changes from baseline in each group is a misleading approach. **Am J Clin Nutr**, v. 102, n. 5, p. 991-4, Nov 2015.
- BOWER, J. E. Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments. **Nat Rev Clin Oncol**, v. 11, n. 10, p. 597-609, Oct 2014.
- BOWER, J. E. et al. Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. **Psychosomatic medicine**, v. 64, n. 4, p. 604-611, 2002.
- BOWER, J. E. et al. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. **Journal of clinical oncology**, v. 18, n. 4, p. 743-743, 2000.
- BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.
- BROWN, J.; HARHAY, M.; HARHAY, M. Physical function as a prognostic biomarker among cancer survivors. **British journal of cancer**, v. 112, n. 1, p. 194, 2015.

- BROWN, J. C. et al. Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors: a meta-analysis. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 20, n. 1, p. 123-33, Jan 2011.
- BROWN, J. C.; TROXEL, A. B.; SCHMITZ, K. H. Safety of weightlifting among women with or at risk for breast cancer-related lymphedema: musculoskeletal injuries and health care use in a weightlifting rehabilitation trial. **Oncologist**, v. 17, n. 8, p. 1120-8, 2012.
- BROXTERMAN, R. et al. Influence of blood flow occlusion on the development of peripheral and central fatigue during small muscle mass handgrip exercise. **The Journal of physiology**, v. 593, n. 17, p. 4043-4054, 2015.
- BURNLEY, M. Estimation of critical torque using intermittent isometric maximal voluntary contractions of the quadriceps in humans. **Journal of Applied Physiology**, v. 106, n. 3, p. 975-983, 2009.
- BURNLEY, M.; JONES, A. M. Power-duration relationship: Physiology, fatigue, and the limits of human performance. **Eur J Sport Sci**, p. 1-12, Nov 03 2016.
- CAMILLERI, G. et al. The role of cytokines in cardiovascular disease in menopause. **Climacteric**, v. 15, n. 6, p. 524-530, 2012.
- CHUA, S. D., JR. et al. Effect of an exercise and dietary intervention on serum biomarkers in overweight and obese adults with osteoarthritis of the knee. **Osteoarthritis Cartilage**, v. 16, n. 9, p. 1047-53, Sep 2008.
- CHUPEL, M. U. et al. Strength Training Decreases Inflammation and Increases Cognition and Physical Fitness in Older Women with Cognitive Impairment. **Front Physiol**, v. 8, p. 377, 2017.
- COLE, S. W. Chronic inflammation and breast cancer recurrence. **Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 27, n. 21, p. 3418, 2009.
- DAGENAIS, G. R. et al. Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease. **American heart journal**, v. 149, n. 1, p. 54-60, 2005.
- DANTZER, R. et al. The neuroimmune basis of fatigue. **Trends in neurosciences**, v. 37, n. 1, p. 39-46, 2014.
- DE MENEZES BASSAN, N.; DENADAI, B. S. Effects of resistance training on impulse above end-test torque and muscle fatigue. v. 104, n. 7, p. 1115-1125, Jul 2019.
- DE OLIVEIRA JÚNIOR, G. N.; DE SOUSA, J. F. R.; CARNEIRO, M. Resistance training-induced improvement in exercise tolerance is not dependent on muscle mass gain in post-menopausal women. p. 1-9, Aug 17 2020.
- DENADAI, B. S.; GRECO, C. C. Resistance training and exercise tolerance during high-intensity exercise: moving beyond just running economy and muscle strength. **Journal of applied physiology**, v. 124, n. 2, p. 526- 528, 2018.

DIELI-CONWRIGHT, C. M. et al. Adipose tissue inflammation in breast cancer survivors: effects of a 16-week combined aerobic and resistance exercise training intervention. **Breast Cancer Res Treat**, v. 168, n. 1, p. 147- 157, Feb 2018.

DIMEO, F. C. Effects of exercise on cancer-related fatigue. **Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society**, v. 92, n. S6, p. 1689-1693, 2001.

DONATH, M. Y. Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes: time to start. **Nature reviews Drug discovery**, v. 13, n. 6, p. 465-476, 2014.

DONGES, C. E. et al. Comparative effects of single-mode vs. duration-matched concurrent exercise training on body composition, low-grade inflammation, and glucose regulation in sedentary, overweight, middle-aged men. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 38, n. 7, p. 779-788, 2013.

EDECHI, C. A. et al. Regulation of Immunity in Breast Cancer. **Cancers (Basel)**, v. 11, n. 8, Jul 30 2019.

ENOKA, R. M. et al. Unraveling the neurophysiology of muscle fatigue. **J Electromyogr Kinesiol**, v. 21, n. 2, p. 208-19, Apr 2011.

ENOKA, R. M.; DUCHATEAU, J. Muscle fatigue: what, why and how it influences muscle function. **J Physiol**, v. 586, n. 1, p. 11-23, Jan 01 2008.

_____. Translating fatigue to human performance. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 48, n. 11, p. 2228-2238, 2016.

FONTANA, A. et al. Modulation of the immune response by transforming growth factor beta. **International archives of allergy and immunology**, v. 99, n. 1, p. 1-7, 1992.

FRANCIS, P. et al. Age-Group Differences in the Performance of Selected Tests of Physical Function and Association With Lower Extremity Strength. **J Geriatr Phys Ther**, v. 42, n. 1, p. 1-8, Jan/Mar 2019.

FRIED, S. K.; BUNKIN, D. A.; GREENBERG, A. S. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 83, n. 3, p. 847-850, 1998.

FRIEDENREICH, C. M. et al. Case-control study of markers of insulin resistance and endometrial cancer risk. **Endocr Relat Cancer**, v. 19, n. 6, p. 785-92, Dec 2012.

FRIEDENREICH, C. M. et al. Changes in insulin resistance indicators, IGFs, and adipokines in a year-long trial of aerobic exercise in postmenopausal women. **Endocrine-related cancer**, v. 18, n. 3, p. 357-369, 2011.

GIANNOPOULOU, I. et al. Effects of diet and/or exercise on the adipocytokine and inflammatory cytokine levels of postmenopausal women with type 2 diabetes. **Metabolism**, v. 54, n. 7, p. 866-875, 2005.

GIVEN, C. W. et al. Comparison of changes in physical functioning of elderly patients with new diagnoses of cancer. **Medical care**, p. 482-493, 2000.

GRAU, A. M. et al. Circulating transforming growth factor- β -1 and breast cancer prognosis: results from the Shanghai Breast Cancer Study. **Breast cancer research and treatment**, v. 112, n. 2, p. 335-341, 2008.

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

GURALNIK, J. M. et al. Lower extremity function and subsequent disability consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 55, n. 4, p. M221-M231, 2000.

GURALNIK, J. M. et al. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. **New England Journal of Medicine**, v. 332, n. 9, p. 556-562, 1995.

HARRIS, T. B. et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. **Am J Med**, v. 106, n. 5, p. 506-12, May 1999.

HARTZ, A.; HE, T.; RIMM, A. Comparison of adiposity measures as risk factors in postmenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 97, n. 1, p. 227-33, Jan 2012.

HEESEN, C. et al. Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour? **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 77, n. 1, p. 34-9, Jan 2006.

HENDERSON, T. O.; NESS, K. K.; COHEN, H. J. Accelerated aging among cancer survivors: from pediatrics to geriatrics. **Am Soc Clin Oncol Educ Book**, v. 34, p. e423-e430, 2014.

HERSKIND, C.; BAMBERG, M.; RODEMANN, H. P. The role of cytokines in the development of normal- tissue reactions after radiotherapy. **Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Rontgengesellschaft...[et al]**, v. 174, p. 12-15, 1998.

HEWITT, M.; ROWLAND, J. H.; YANCIK, R. Cancer survivors in the United States: age, health, and disability. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 58, n. 1, p. 82-91, Jan 2003.

HOLLOWAY, T. M. et al. Microvascular adaptations to resistance training are independent of load in resistance- trained young men. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 315, n. 2, p. R267-R273, Aug 1 2018.

HOLMES, J. et al. Aging differently: Physical limitations among adults aged 50 years and over: United States, 2001-2007. **NCHS Data Brief**, n. 20, p. 1-8, Jul 2009.

HUNTER, S. K. Performance fatigability: mechanisms and task specificity. **Cold Spring Harb Perspect Med**, v. 8, p. a029728, May 15 2017.

HUNTER, S. K.; PEREIRA, H. M.; KEENAN, K. G. The aging neuromuscular system and motor performance. **J Appl Physiol** (1985), v. 121, n. 4, p. 982-995, Oct 01 2016.

HUREAU, T. J.; BROXTERMAN, R. M.; WEAVIL, J. C. The mechanistic basis of the power–time relationship: potential role of the group III/IV muscle afferents. **The Journal of physiology**, v. 594, n. 24, p. 7165, 2016.

INCA. A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação. . 2019.

_____. **Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil**. 2020.

IRWIN, M. L. et al. Changes in body fat and weight after a breast cancer diagnosis: Influence of demographic, prognostic and lifestyle factors. **Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 23, n. 4, p. 774, 2005.

JUSTICE, J. N. et al. Fatigability of the dorsiflexors and associations among multiple domains of motor function in young and old adults. **Experimental gerontology**, v. 55, p. 92-101, 2014.

KAICHI, Y. et al. Relationship between sudden natural death and abdominal fat evaluated on postmortem CT scans. **Obesity science & practice**, v. 3, n. 2, p. 219-223, 2017.

KALTER, J. et al. Mediators of exercise effects on HRQoL in cancer survivors after chemotherapy. **Med Sci Sports Exerc**, v. 48, n. 10, p. 1859-1865, 2016.

KANG, D. W. et al. Effects of Exercise on Insulin, IGF Axis, Adipocytokines, and Inflammatory Markers in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-analysis. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 26, n. 3, p. 355-365, Mar 2017.

KLECKNER, I. R. et al. Effects of exercise on inflammation in patients receiving chemotherapy: a nationwide NCORP randomized clinical trial. **Supportive Care in Cancer**, v. 27, n. 12, p. 4615-4625, 2019.

KLUGER, B. M.; KRUPP, L. B.; ENOKA, R. M. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. **Neurology**, v. 80, n. 4, p. 409-16, Jan 22 2013.

KORDI, M.; MENZIES, C.; PARKER SIMPSON, L. Relationship between power-duration parameters and mechanical and anthropometric properties of the thigh in elite cyclists. **Eur J Appl Physiol**, v. 118, n. 3, p. 637- 645, Mar 2018.

KRISHNAN, K. et al. Associations between weight in early adulthood, change in weight, and breast cancer risk in postmenopausal women. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 22, n. 8, p. 1409-16, Aug 2013.

LAI, R. et al. Prognostic value of plasma interleukin-6 levels in patients with chronic lymphocytic leukemia. **Cancer**, v. 95, n. 5, p. 1071-1075, 2002.

LAVOY, E. C.; FAGUNDES, C. P.; DANTZER, R. Exercise, inflammation, and fatigue in cancer survivors. **Exerc Immunol Rev**, v. 22, p. 82-93, 2016.

- LIMA, L. G. et al. Effect of aerobic training and aerobic and resistance training on the inflammatory status of hypertensive older adults. **Aging Clin Exp Res**, v. 27, n. 4, p. 483-9, Aug 2015.
- MAJED, B. et al. Is obesity an independent prognosis factor in woman breast cancer? **Breast cancer research and treatment**, v. 111, n. 2, p. 329-342, 2008.
- MARTIN, L. G. et al. Trends in disability and related chronic conditions among people ages fifty to sixty-four. **Health Aff (Millwood)**, v. 29, n. 4, p. 725-31, Apr 2010.
- MAURY, E. et al. Adipokines oversecreted by omental adipose tissue in human obesity. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 293, n. 3, p. E656-E665, 2007.
- MAVROS, Y. et al. Reductions in C-reactive protein in older adults with type 2 diabetes are related to improvements in body composition following a randomized controlled trial of resistance training. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, v. 5, n. 2, p. 111-20, Jun 2014.
- MCGINN, A. P. et al. Walking speed and risk of incident ischemic stroke among postmenopausal women. **Stroke**, v. 39, n. 4, p. 1233-1239, 2008.
- MENDOZA, T. R. et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. **Cancer**, v. 85, n. 5, p. 1186-1196, 1999.
- MENESES-ECHÁVEZ, J. F. et al. The effect of exercise training on mediators of inflammation in breast cancer survivors: a systematic review with meta-analysis. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 25, n. 7, p. 1009-1017, 2016.
- MENESES-ECHÁVEZ, J. F.; GONZÁLEZ-JIMÉNEZ, E.; RAMÍREZ-VÉLEZ, R. Effects of supervised exercise on cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. **BMC cancer**, v. 15, n. 1, p. 77, 2015.
- MEYERS, C. A.; ALBITAR, M.; ESTEY, E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. **Cancer**, v. 104, n. 4, p. 788-93, Aug 15 2005.
- MIJWEL, S. et al. Exercise training during chemotherapy preserves skeletal muscle fiber area, capillarization, and mitochondrial content in patients with breast cancer. **The FASEB Journal**, v. 32, n. 10, p. 5495-5505, 2018.
- NEIL-SZTRAMKO, S. E. et al. Aerobic capacity and upper limb strength are reduced in women diagnosed with breast cancer: a systematic review. **J Physiother**, v. 60, n. 4, p. 189-200, Dec 2014.
- NIU, J. et al. The association between leptin level and breast cancer: a meta-analysis. **PloS one**, v. 8, n. 6, p. e67349, 2013.
- NUNES, P. R. P. et al. Effect of resistance training on muscular strength and indicators of abdominal adiposity, metabolic risk, and inflammation in postmenopausal women: controlled

and randomized clinical trial of efficacy of training volume. **Age**, v. 38, n. 2, p. 1-13, Apr 2016.

OBERBACH, A. et al. Effect of a 4 week physical training program on plasma concentrations of inflammatory markers in patients with abnormal glucose tolerance. **Eur J Endocrinol**, v. 154, n. 4, p. 577-85, Apr 2006.

OLLBERDING, N. J. et al. Prediagnostic leptin, adiponectin, C-reactive protein, and the risk of postmenopausal breast cancer. **Cancer prevention research**, v. 6, n. 3, p. 188-195, 2013.

OLMOS, G.; LLADÓ, J. Tumor necrosis factor alpha: a link between neuroinflammation and excitotoxicity. **Mediators of inflammation**, v. 2014, 2014.

ORSATTI, F. L. et al. Muscle mass gain after resistance training is inversely correlated with trunk adiposity gain in postmenopausal women. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, v. 26, n. 8, p. 2130-2139, 2012.

PARK, S.-M.; KWAK, Y.-S.; JI, J.-G. The Effects of Combined Exercise on Health-Related Fitness, Endotoxin, and Immune Function of Postmenopausal Women with Abdominal Obesity. **Journal of immunology research**, v. 2015, 2015.

PATTERSON, R. E. et al. Physical activity, diet, adiposity and female breast cancer prognosis: a review of the epidemiologic literature. **Maturitas**, v. 66, n. 1, p. 5-15, 2010.

PERERA, S. et al. Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults. **J Am Geriatr Soc**, v. 54, n. 5, p. 743-9, May 2006.

POOLE, D. C. et al. Critical Power: An Important Fatigue Threshold in Exercise Physiology. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 48, n. 11, p. 2320-2334, Nov 2016.

PRIOR, S. J. et al. Sarcopenia Is Associated With Lower Skeletal Muscle Capillarization and Exercise Capacity in Older Adults. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 71, n. 8, p. 1096-101, Aug 2016.

PROSCHINGER, S.; FREESE, J. Neuroimmunological and Neuroenergetic Aspects in Exercise-Induced Fatigue. **Exercise immunology review**, v. 25, p. 8-19, 2019.

RAJABI, P. et al. The effect of resistance training with theraband on the transforming growth factor- β in the elderly women. **Immunoregulation**, v. 1, n. 2, p. 81-86, 2019.

RAUSCH-OSTHOFF, A. K. et al. Association between peripheral muscle strength, exercise performance, and physical activity in daily life in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Multidiscip Respir Med**, v. 9, n. 1, p. 37, 2014.

REUBEN, D. B.; SIU, A. L. An objective measure of physical function of elderly outpatients: the Physical Performance Test. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 38, n. 10, p. 1105-1112, 1990.

RIESCO, E. et al. Effect of exercise training combined with phytoestrogens on adipokines and C-reactive protein in postmenopausal women: a randomized trial. **Metabolism**, v. 61, n.

2, p. 273-280, 2012.

RODRÍGUEZ, A. et al. Revisiting the adipocyte: a model for integration of cytokine signaling in the regulation of energy metabolism. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 309, n. 8, p. E691-E714, 2015.

ROGERS, L. Q. et al. Biobehavioral factors mediate exercise effects on fatigue in breast cancer survivors. **Med Sci Sports Exerc**, v. 46, n. 6, p. 1077-88, Jun 2014.

ROSENBERG, D. E. et al. Assessment of sedentary behavior with the International Physical Activity Questionnaire. **Journal of physical activity & health**, v. 5, p. S30, 2008.

ROTHNEY, M. P. et al. Precision of GE Lunar iDXA for the measurement of total and regional body composition in nonobese adults. **J Clin Densitom**, v. 15, n. 4, p. 399-404, Oct-Dec 2012.

RYAN, A. S. et al. Aerobic exercise and weight loss reduce vascular markers of inflammation and improve insulin sensitivity in obese women. **J Am Geriatr Soc**, v. 62, n. 4, p. 607-614, 2014.

RYAN, A. S.; NICKLAS, B. J. Reductions in plasma cytokine levels with weight loss improve insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women. **Diabetes care**, v. 27, n. 7, p. 1699-1705, 2004.

SAHAKYAN, K. R. et al. Normal-weight central obesity: implications for total and cardiovascular mortality. **Annals of internal medicine**, v. 163, n. 11, p. 827-835, 2015.

SANDUSKY, S. B. et al. Fatigue: an overlooked determinant of physical function in scleroderma. **Rheumatology (Oxford)**, v. 48, n. 2, p. 165-9, Feb 2009.

SANTAGNELLO, S. B. et al. Improvements in muscle strength, power, and size and self-reported fatigue as mediators of the effect of resistance exercise on physical performance breast cancer survivor women: a randomized controlled trial. **Support Care Cancer**, v. 28, n. 12, p. 6075-6084, Dec 2020.

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, Feb 1 2016.

SCHMITZ, K. H. et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 42, n. 7, p. 1409-1426, 2010.

SCHOBBER-HALPER, B. et al. Elastic band resistance training influences transforming growth factor- β receptor I mRNA expression in peripheral mononuclear cells of institutionalised older adults: the Vienna Active Ageing Study (VAAS). v. 13, p. 22, 2016.

SEHL, M. et al. Decline in physical functioning in first 2 years after breast cancer diagnosis

predicts 10-year survival in older women. **J Cancer Surviv**, v. 7, n. 1, p. 20-31, Mar 2013.

SENEFELD, J.; YOON, T.; HUNTER, S. K. Age differences in dynamic fatigability and variability of arm and leg muscles: Associations with physical function. **Experimental gerontology**, v. 87, p. 74-83, 2017.

SERRA, M. C. et al. Resistance training reduces inflammation and fatigue and improves physical function in older breast cancer survivors. **Menopause (New York, NY)**, v. 25, n. 2, p. 211-216, 2018.

SHAPIRO, C. L. Cancer survivorship. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 25, p. 2438-2450, 2018. SHAPIRO, Y. et al. Diabetes and menopause aggravate age-dependent deterioration in arterial stiffness. **Menopause**, v. 21, n. 11, p. 1234-1238, 2014.

SIEGEL, R.; NAISHADHAM, D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2013. **CA Cancer J Clin**, v. 63, n. 1, p. 11-30, Jan 2013.

SINGH, F. et al. Feasibility and Preliminary Efficacy of a 10-Week Resistance and Aerobic Exercise Intervention During Neoadjuvant Chemoradiation Treatment in Rectal Cancer Patients. v. 17, n. 3, p. 952-959, Sep 2018.

SMETANA, K. et al. Ageing as an important risk factor for cancer. **Anticancer research**, v. 36, n. 10, p. 5009- 5017, 2016.

SOCIETY, A. C. Cancer facts and figures. 2019.

_____. Cancer Facts & Figures 2021. 2021.

TARTIBIAN, B. et al. A randomized controlled study examining the effect of exercise on inflammatory cytokine levels in post-menopausal women. **Post Reprod Health**, v. 21, n. 1, p. 9-15, Mar 2015.

TRAYHURN, P.; WOOD, I. S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. **Br J Nutr**, v. 92, n. 3, p. 347-55, Sep 2004.

VAN GEMERT, W. A. et al. Effect of weight loss with or without exercise on inflammatory markers and adipokines in postmenopausal women: the SHAPE-2 trial, a randomized controlled trial. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, 2016.

VAN WEERT, E. et al. Cancer-related fatigue: predictors and effects of rehabilitation. **Oncologist**, v. 11, n. 2, p. 184-96, Feb 2006.

VANDERVEEN, B. N.; FIX, D. K.; CARSON, J. A. Disrupted Skeletal Muscle Mitochondrial Dynamics, Mitophagy, and Biogenesis during Cancer Cachexia: A Role for Inflammation. v. 2017, p. 3292087, 2017.

VANDERVEEN, B. N. et al. The regulation of skeletal muscle fatigability and mitochondrial function by chronically elevated interleukin-6. **Experimental Physiology**, v. 104, n. 3, p. 385-397, 2019.

VANHATALO, A. et al. The mechanistic bases of the power–time relationship: muscle metabolic responses and relationships to muscle fibre type. **The Journal of physiology**, v. 594, n. 15, p. 4407-4423, 2016.

VENI, T. et al. Handgrip fatiguing exercise can provide objective assessment of cancer-related fatigue: a pilot study. **Supportive Care in Cancer**, v. 27, n. 1, p. 229-238, 2019.

VERWEIJ, N. M. et al. Physical performance measures for predicting outcome in cancer patients: a systematic review. **Acta oncologica**, v. 55, n. 12, p. 1386-1391, 2016.

WAHL, S. M. et al. Transforming growth factor type beta induces monocyte chemotaxis and growth factor production. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 84, n. 16, p. 5788-5792, 1987.

WANING, D. L. et al. Excess TGF- β mediates muscle weakness associated with bone metastases in mice. **Nature medicine**, v. 21, n. 11, p. 1262, 2015.

WINTERS-STONE, K. M. et al. The effects of resistance exercise on biomarkers of breast cancer prognosis: a pooled analysis of three randomized trials. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 27, n. 2, p. 146-153, 2018.

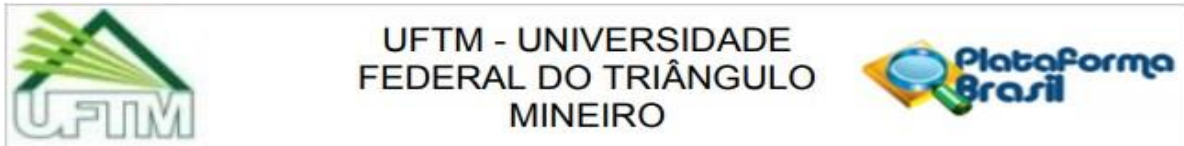
WU, M. et al. Circulating levels of leptin, adiposity and breast cancer risk. **British journal of cancer**, v. 100, n. 4, p. 578-582, 2009.

XU, J. et al. Diagnostic and prognostic value of serum interleukin-6 in colorectal cancer. **Medicine**, v. 95, n. 2, 2016.

YUEN, H. K.; SWORD, D. Home-based exercise to alleviate fatigue and improve functional capacity among breast cancer survivors. **J Allied Health**, v. 36, n. 4, p. e257-75, Winter 2007.

ZANE, A. C. et al. Muscle strength mediates the relationship between mitochondrial energetics and walking performance. **Ageing Cell**, v. 16, n. 3, p. 461-468, Jun 2017.

ANEXO I: APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA PELO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: TREINAMENTO DE FORÇA E COMPOSIÇÃO CORPORAL, FATIGABILIDADE E DESEMPENHO FÍSICO-FUNCIONAL EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA COM HISTÓRICO DE CÂNCER DE MAMA

Pesquisador: Fábio Lera Orsatti

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 82691818.0.0000.5154

Instituição Proponente: Pro Reitoria de Pesquisa

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.651.582

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado em reunião de Colegiado do CEP-UFTM em 11/05/2018.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1063818.pdf	07/05/2018 19:28:47		Aceito
Outros	Termo_de_autorizacao.pdf	07/05/2018 19:26:22	Fernanda Maria Martins	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	07/05/2018 19:25:48	Fernanda Maria Martins	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Formulario_CEP.doc	07/05/2018 19:25:32	Fernanda Maria Martins	Aceito
Outros	SF_36.doc	30/01/2018 18:03:40	Fernanda Maria Martins	Aceito
Outros	Teste.pdf	30/01/2018 17:59:39	Fernanda Maria Martins	Aceito
Outros	Questionario_fadiga.pdf	30/01/2018 17:58:59	Fernanda Maria Martins	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_autorizacao.pdf	30/01/2018 17:47:10	Fernanda Maria Martins	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	30/01/2018 17:45:55	Fernanda Maria Martins	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UBERABA, 12 de Maio de 2018

Assinado por:
Daniel Fernando Bovolenta Ovigli
(Coordenador)

ANEXO II: ARTIGO 1

Jun 04, 2021

Dear MS Martins,

The Journal of Strength and Conditioning Research has received your revised submission JSCR-08-15324R1 entitled, "LOWER-BODY RESISTANCE TRAINING IMPROVES IL-1 β , TGF- β 1 LEVELS, PHYSICAL PERFORMANCE, AND FATIGUE IN BREAST CANCER SURVIVORS"

You may check the status of your manuscript by logging onto the Editorial Manager.

<https://www.editorialmanager.com/jscr/>

Your username is: fernanda_mmartins <https://www.editorialmanager.com/jscr/default.aspx>

Kind Regards,

Journal of Strength and Conditioning Research.

LOWER-BODY RESISTANCE TRAINING IMPROVES IL-1 β , TGF- β 1 LEVELS, PHYSICAL PERFORMANCE, AND FATIGUE IN BREAST CANCER SURVIVORS

Fernanda Maria Martins^a, Samarita Beraldo Santagnello^a, Gersiel Nascimento de Oliveira Junior^a, Jairo de Freitas Rodrigues de Sousa, Márcia Antoniazi Michelin^c, Rosekeila Simões Nomelini^c, Eddie Fernando Candido Murtac, Fábio Lera Orsatti ^{a,b}

^a Exercise Biology Research Group (BioEx) and ^b Department of Sport Sciences, Federal University of Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, Minas Gerais, Brazil.

^c Research Institute of Oncology (IPON) and Gynecology and Obstetrics course, Federal University of Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, Minas Gerais, Brazil.

Corresponding Author:

F.L.O. Exercise Biology Research Group (BioEx), Department of Sport Sciences, Federal University of Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, Minas Gerais, Brazil; Avenida Tutunas, 490, Uberaba-MG, Brazil, 38061-500. Address correspondence to: F.L.O.; e-mail: fabiorsatti@gmail.com or fabio.orsatti@uftm.edu.br

Abstract

This paper ascertains whether resistance training (RT) improves inflammatory markers, fatigue (sensations and fatigability), and physical performance in breast cancer survivors (BCS) and investigates whether the changes in the inflammatory markers, fatigue, and physical performance are associated with each other. Volunteers were randomly divided into two groups: control group (CG; n = 11) and RT group (RT; n = 11). RT (three sets of 8-12 repetitions with 80% 1RM on four exercises - leg extension, leg curl, 45° leg press, and calf) was performed three times/week for 12 weeks. Self Report Fatigue (SRF), fatigability [critical torque (CT) and W prime (W')], muscle strength, circulating inflammatory markers were assessed using the Brief Fatigue Inventory, iDXA, 1RM test, protocol of 60 maximal voluntary isometric contractions, and ELISA, respectively. RT reduced IL-1 β , TGF- β 1, and SRF score and increased muscle strength, 6MWT, CT, and W'. In the RT group, the changes in SRF were positively associated with the changes in IL-1 β . The changes in muscle strength were associated with the changes in CT and W' and the changes in 6MWT were associated with the changes in CT, W', muscle strength, and SRF. RT improved fatigue and physical performance and reduced IL-1 β , and TGF- β 1 in BCS. While improvement in fatigability seems to be dependent on the increase in muscle strength, improvement in the fatigue sensation seems to be dependent on the reduction in IL-1 β after RT. Increase in physical performance seems to be dependent on improvement in muscle strength and fatigue.

Keywords: Strength training, Inflammatory Marker, Muscle Strength, Critical Torque, Cancer, Randomized controlled trial.

INTRODUCTION

Recently, fatigue has been defined, within a theoretical framework, as a disabling symptom with attributes of performance fatigability and sensations of fatigue (ENOKA; DUCHATEAU, 2016; KLUGER; KRUPP; ENOKA, 2013) to facilitate understanding. Performance fatigability is defined as the magnitude or rate of decline in motor performance over a given time. Performance fatigability is measured by an objective measure of motor performance such as a decline in peak torque over time. Sensations of fatigue refer to subjective sensations of weariness including feelings of a lack of vigor or energy, or decreased motivation to continue a task. Sensations of fatigue are measured by self-report scales and state or trait may

be evaluated during motor performance or at rest. Based on this dichotomy, different physiological processes may involve these two attributes (sensations and fatigability) of fatigue (ENOKA; DUCHATEAU, 2016; KLUGER et al., 2013). Thus, sensations of fatigue have been attributed to homeostatic (e.g., neurotransmitters and metabolites) and psychological (e.g., mood and motivation) factors, while performance fatigability has been attributed to peripheral (e.g. calcium kinetics and metabolism and products) and central (muscle activation) factors (ENOKA; DUCHATEAU, 2016; KLUGER et al., 2013).

Breast cancer is the most commonly diagnosed cancer and the leading cause of death among women (BRAY et al., 2018). However, more women are surviving breast cancer due to earlier detection of the disease and advances in the treatment of cancer (NOUNOU et al., 2015). Breast cancer survivors (BCS) commonly report fatigue (BERGER et al., 2015), which (fatigue) can remain for years after treatment ends (BERGER et al., 2015) and negatively impact their quality of life, physical performance, activities of daily living, and survival (BERGER et al., 2015; VERWEIJ et al., 2016). Particularly, poor physical performance (i.e., low walking speed) is suggested as a prognostic biomarker of mortality, functional decline and treatment-related complications among cancer survivors (BROWN; HARHAY; HARHAY, 2015; VERWEIJ et al., 2016). Despite the high prevalence of fatigue among cancer survivors, the responsible mechanisms and optimal rehabilitation strategies to treat fatigue in clinical populations are still poorly understood.

As fatigued breast cancer survivors have higher circulating levels of pro-inflammatory cytokine to non-fatigued survivors (BOWER, JULIENNE E et al., 2002), it has been suggested that the activation of the immune system in response to the tumor itself (EDECHI et al., 2019) or treatments (HERSKIND; BAMBERG; RODEMANN, 1998) may be a possible mechanism for cancer-related fatigue (BOWER, J. E., 2014; LAVOY; FAGUNDES; DANTZER, 2016). Some cytokines have been identified as targets for the development of sensations of fatigue, while other cytokines appear to be related to possible peripheral fatigue activators (e.g., performance fatigability) (DANTZER et al., 2014; LAVOY et al., 2016; VANDERVEEN, BRANDON N et al., 2019; WANING et al., 2015). Thus, increased circulating levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 beta (IL-1 β), and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) may trigger an afferent response in the central nervous system, stimulating microglia/brain macrophages activity, which causes deficiencies in dopaminergic neurotransmission (DANTZER et al., 2014; LAVOY et al., 2016). This impaired dopaminergic neurotransmission results in neuronal inactivation, ultimately inducing sensations of fatigue (DANTZER et al., 2014; LAVOY et al., 2016). Moreover, these peripheral inflammatory mediators activate

immune-cerebral communication pathways by increasing expression of IL-1 β by brain macrophages and TNF- α by microglia (DANTZER et al., 2014; LAVOY et al., 2016; OLMOS; LLADÓ, 2014). These increased local inflammatory mediators contribute to neuronal inactivation, a reduction in the synthesis of neurotrophic factors, oxidative stress and neurotoxicity, resulting in sensations of fatigue (DANTZER et al., 2014; LAVOY et al., 2016; OLMOS; LLADÓ, 2014). Moreover, VanderVeen et. al showed that the elevated circulating IL-6 level was able to increase fatigability (reduction of muscle strength during repeated submaximal contractions) in an animal model, probably via the disruption of skeletal muscle metabolic homeostasis (VANDERVEEN, BRANDON N et al., 2019). The increase in circulating IL-6 level activates skeletal muscle glycoprotein 130, which causes decreased mitochondrial content and dysfunction, resulting in peripheral fatigue (VANDERVEEN, BRANDON N et al., 2019). Finally, Waning et.al found that increased circulating levels of transforming growth factor-beta (TGF- β) activate NADPH oxidase 4 in skeletal muscle causing Ryanodine receptor 1 (RYR-1) oxidation (WANING et al., 2015) in an experimental model of cancer. The RYR-1 oxidation results in an intracellular Ca²⁺ leak that lowers tetanic Ca²⁺ and weakens muscle force production (fatigability) (WANING et al., 2015). Thus, it seems reasonable to assume that these circulating cytokines (i.e., IL-6, TNF- α , IL-1 β , and TGF- β 1) may be the target of therapeutic interventions to improve fatigue (performance fatigability and sensations of fatigue) in BCS.

Resistance training (RT) has emerged as an effective non-pharmacological method to reduce fatigue (MENESES-ECHÁVEZ; GONZÁLEZ-JIMÉNEZ; RAMÍREZ-VÉLEZ, 2015) and circulating inflammatory marker levels (i.e. pro-inflammatory cytokines) (MENESES-ECHAVEZ et al., 2016) in BCS. Therefore, as higher levels of circulating pro-inflammatory cytokine may be a possible mechanism for cancer-related fatigue (BOWER, J. E., 2014; LAVOY et al., 2016), it seems reasonable to suggest that RT improves fatigue by counteracting circulating pro-inflammatory cytokine (LAVOY et al., 2016). However, typically, the effects of RT on fatigue and circulating inflammatory markers are studied separately in BSC. Consequently, there is minimal understanding of how these effects of RT are related. We found only one study that evaluated the effect of RT on fatigue and circulating inflammatory marker levels in BCS. Although Serra et.al (SERRA et al., 2018) found that RT reduced some circulating inflammatory markers (IL-6sR, TNF- α , SAA) and also sensations of fatigue from baseline to post-intervention in BCS, the association between changes in inflammatory marker levels and changes in the sensations of fatigue was not reported in the study. Moreover, the authors reported that the lack of a control group (without RT) and risk of regression to the mean

may have limited the inference from the interpretation of the data. Besides, although the literature on the effect of RT in fatigue has typically concentrated on sensations of fatigue (SCHMITZ et al., 2010), there is limited knowledge on the effect of RT in performance fatigability and the involved mechanisms that improve performance fatigability in BCS. Thus, it is uncertain whether the reduction in fatigue (performance fatigability and sensations of fatigue) is mediated by changes in circulating pro-inflammatory cytokine levels following RT in BCS.

Therefore, this study aimed to investigate whether RT concomitantly improves circulating inflammatory marker levels (IL-6, TNF- α , IL-1 β , INF- γ and TGF- β 1), the attributes of fatigue (sensations of fatigue and performance fatigability), and physical performance in BCS. Moreover, it also investigated whether the changes in the circulating inflammatory marker levels, attributes of fatigue, and physical performance are associated with each other.

METHODS

Experimental Approach to the Problem

This randomized clinical trial (NCT03644329) was carried out over a period of 12 weeks. The BCS were selected in two different oncology hospitals. The recruitment of volunteers is shown in figure 1. We used the Medcalc[®] software (Create random group) to assign cases to random groups. All selected volunteers (CG: n = 11 and TR: n = 11) performed assessments at the baseline and the end of the study. Over two weeks, these volunteers (n = 22) visited the laboratory and were subjected to an assessment of their blood samples, fat percentage, physical performance, self-report fatigue, and muscle fatigue. The first visit involved medical history, sitting time, level of physical activity, and self-report fatigue questionnaires were performed. On visit 2, the blood samples were collected and iDXA was performed. On visit 3, muscle fatigue tests (i.e., CT and W') were performed. On visit 4, a physical performance test (i.e., six-minute walk test) was performed. On visit 5, the volunteers performed a week-long familiarization with the equipment used for the RT. On visit 6, the maximum strength test of 1RM was performed. Between 24 and 48 hours after the 1RM, the RT protocol was initiated. Each assessment was performed on different days with a 24- to 48-hour interval. At the end of the study, the assessments were carried out, as performed for the baseline assessments, with a 48-hour interval after the last exercise session and at the same time of the day to avoid residual effects of the last session and to minimize the effects of daytime

biological variations.

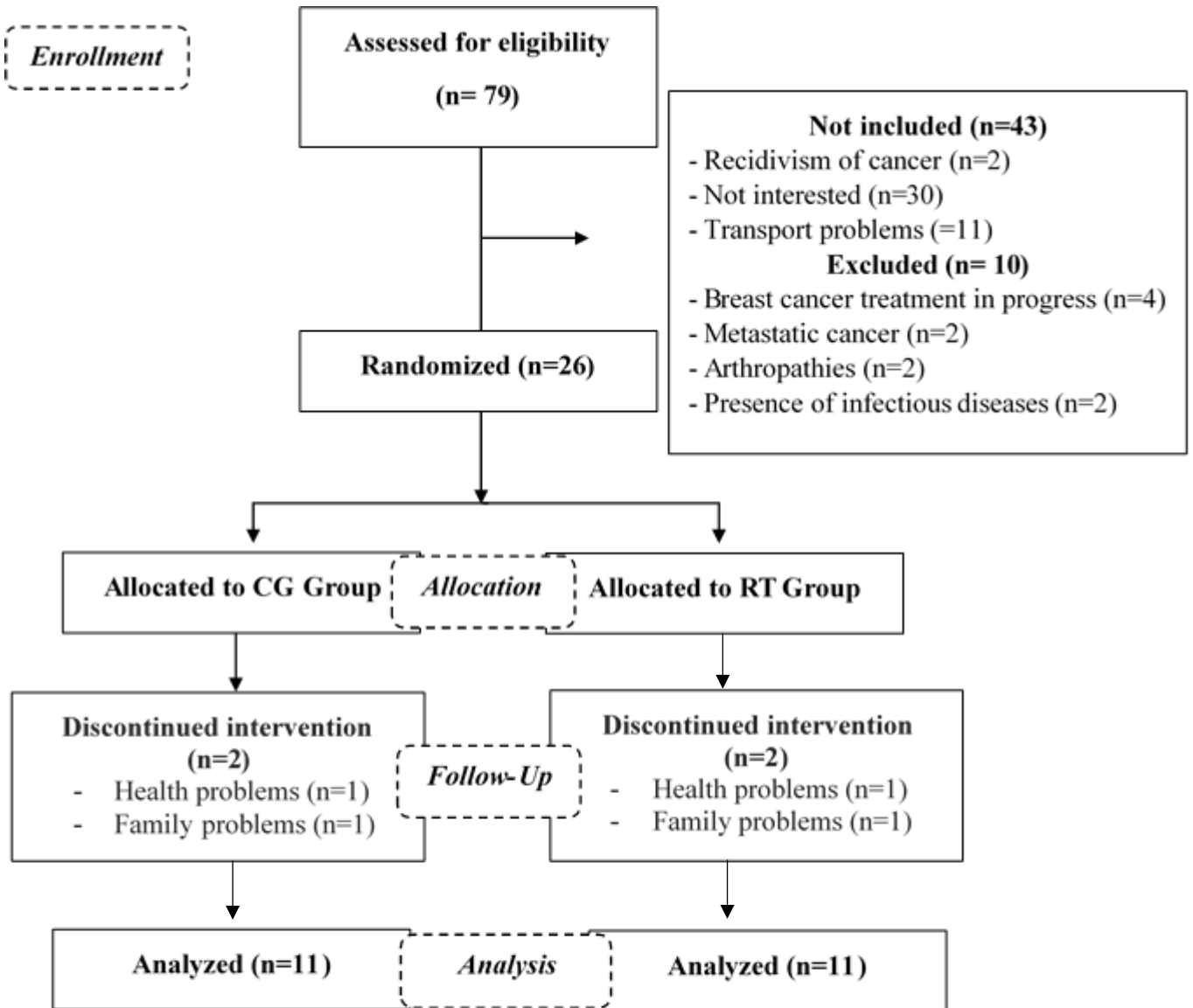


Figure 1. Consort flow diagram showing numbers of patients at each stage of the trial

Subjects

The study was approved by the University Ethics Committee on the Use of Human Subjects (number CAAE: 82691818.0.0000.5154) and was written according to the standards established by the Declaration of Helsinki. Ethical guidelines were followed as all participants signed an informed consent form before participating in this study.

All the selected volunteers met the inclusion criteria, which were: women aged between

40 and 75; breast cancer survivors and treated for nonmetastatic breast cancer (Stage I-III). Exclusion criteria were: breast cancer treatment in progress; metastatic cancer; regular alcohol use; uncontrolled blood pressure; presence of myopathies, arthropathies, and neuropathies; presence of muscular, thromboembolic, and gastrointestinal disorders; presence of cardiovascular and infectious diseases.

Procedures

Self Report Fatigue

The SRF was assessed through the Brief Fatigue Inventory (MENDOZA et al., 1999) questionnaire that explores the level of specific fatigue for cancer patients. The questionnaire quantifies the impact of fatigue on the individual's functionality over the past 24 hours. The questionnaire evaluates 4 domains: fatigue now, usual level of fatigue, worst level of fatigue and interference of fatigue in the subdomains (general activity, mood, walking ability, normal work, relations with other people, and enjoyment of life). The score for each item ranges from zero (no fatigue) to ten points (as bad as you can imagine). The questionnaire has a maximum score of 10 points and the higher the questionnaire score, the greater the intensity related to fatigue. All volunteers were classified according to their level of fatigue based on the stratification provided by the questionnaire, which was 0 points (no fatigue), 1-3 points (mild fatigue), 4-6 points (moderate fatigue), and 7-10 points (severe fatigue).

Sitting time and Level of physical activity

The evaluation of the level of physical activity and the time spent in sedentary behavior were assessed by the short form of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-SF).

Fat percentage

Fat percentage (% F) and visceral adiposity tissue (VAT) were assessed by dual X-ray absorptiometry [(DXA) Lunar iDXA; GE®, Madison, WI, USA] and quantified by Encore Software, version 14.10. The DXA measurements were performed at the same time of day (at pre and post intervention) between 08h00 am and 10h00 am, after 8-10 hours of fasting. To standardize the level of hydration, the volunteers were instructed to consume 2-L of water

during the day prior to the DXA assessments. The volunteers dressed in light and comfortable clothes without any metal fastenings. All DXA measurements were performed by the same experienced examiner. The iDXA (GE®) had a low coefficient of variation of 1.0% for total body fat mass (ROTHNEY et al., 2012).

Muscle fatigue indicators and Maximal Isometric Voluntary Contraction (MVC) assessments

The critical torque and W' were evaluated using a protocol of 60 maximal voluntary isometric contractions (MVC) (BURNLEY, 2009). The test was performed in a climate-controlled (21–25°C) laboratory. The S- beam load cell (maximum tension-compression = 200 kgf, precision of 0.1 kgf, maximum error of measurement = 0.33%, Miotec®, Brazil) was attached just above the malleolus without static fixation of the ankle joint. The participants were placed in a sitting position and securely strapped into the test chair, with the hip and knee joints at angles of 100° and 70°, respectively. The trunk movement was limited by two cross-shoulder harnesses and an abdomen belt. The hands were positioned over (holding) cross-shoulder harnesses. Initially, the participants did a warm-up over a period of 2 min (i.e., 24 contractions with 3 s contraction, 2 s rest) with submaximal effort described as comfortable. After a rest of 3 min, the individuals were instructed to perform the MVC as fast and as hard as possible. The MVC measurements were performed three times, with one minute of rest between each measurement. The highest value obtained from the three MVCs were used for statistical analysis. After obtaining the MVC, the subjects rested for 5 minutes and then were required to perform 60 MVCs (3 s contraction, 2 s rest) over a period of 5 min. Participants were not informed of the time or number of contractions during the test. Muscle strength of each contraction was recorded with the average of the values obtained in the contraction plateau (22.5 s) captured using an analogic-to-digital converter (Miotol, Miotec®, Brazil), with a sampling frequency of 2000 Hz and analyzed in a specific software MioGraph (Miotec®, Brazil). To avoid measurement errors, before starting assessments, the load cell was calibrated using a known load. After obtaining the data, the CT was defined as the average of the last six contractions of the 60 MVCs (BURNLEY, 2009). W' was defined as all impulses carried out above CT. The software GraphPad Prism (version 5.0, GraphPad Software Inc., San Diego, CA) was used to calculate the area under the curve (force vs time), using the CT as the threshold.

As the critical torque represents a critical threshold between tolerable and non-tolerable exercise (POOLE et al., 2016), the volunteers performed MVC (3 s contraction, 2 s rest) at 10% above and below the critical torque value to confirm the critical threshold. The volunteers spent

an average of 8.6 minutes in the above test and 30.1 minutes in the test below the CT, confirming the value of CT.

Six-minute walk test

Before the test, all volunteers performed a warm-up (walking for five min.) at the usual walking speed. The six-minute walk test (6MWT) was performed indoors on a flat floor in a sports court (32 m + 19.5 m + 32 m + 19.5 m of length). A line, which indicated the beginning and end of each 103 m lap, was marked on the floor using brightly colored tape. All volunteers were stimulated (e. g. verbal stimulus, “you are doing great”, “walk as fast as you can”) to walk as fast as possible with no interruptions during the test. The distance was recorded after each volunteer completed the test. The assessment was supervised by a qualified professional. The test-retest reliability was quantified by ICC with CI95% and showed excellent test-retest reliability [ICC = 0.89; CI95% = (0.70 – 0.95)].

Blood samples

Blood samples (8 ml; venous) were collected (serum) between 7:30 AM and 9:00 AM after an overnight fast (10-12 hours). The sample was centrifuged for 10 min (3.000 rpm) and samples were separated and stocked (-80C) for future analysis. The serum IL-6, IL-10, IL-1 β , TNF- α , Interferon- γ and TGF- β 1 were quantified using enzyme-linked immunosorbent assay [Readwell Touch equipment - Robonik®, India; Kits - BD OptEIA™, USA and BD Biosciences®, San Diego, USA] method. All analyses were performed in duplicate and the mean value was used for the analyses. The analysis was performed by an observer who was blinded to group allocation. The detection limit of kits used for IL1- β , TGF- β 1, TNF- α , Interferon- γ , IL-6 and IL-10 were 0.8 pg/mL, 7.0 pg/mL, 2.0 pg/ml, 1.0 pg/mL, 2.2 pg/mL and 2.0 pg/mL, respectively. The test-retest reliability was quantified by intraclass correlation coefficient (ICC) with a confidence interval of 95 % (CI95%) and showed excellent test-retest reliability for IL1- β (ICC = 0.90; CI95% = 0.74 – 0.96), TGF- β 1 (ICC = 0.99; CI95% = 0.98 – 0.99), TNF- α (ICC = 0.80; CI95% = 0.51 – 0.92), Interferon- γ (ICC= 0.96; CI95% = 0.91 – 0.98), IL-6 (ICC = 0.97; CI95% = 0.92 – 0.99), but not for the IL-10 (ICC = 0.39; CI95% = - 0.54 – 0.75). The inter-assay coefficients of variation for IL1- β , TGF- β 1, TNF- α , Interferon- γ , IL-6 and IL-10 were 3.1%, 5.0%, 5.3%, 9.9%, 10.9% and 10.8%, respectively.

Maximum Strength Test

All volunteers participated in a one-week familiarization period (3 sessions in week 1, nonconsecutive days) with low-loads to become familiar with the exercise technique (leg extension, leg curl, 45° leg press, and calf raise; Mold Mac®).

Initially, a warm-up of approximately 15 repetitions was performed using a load of 30-40% of 1 repetition maximum (1RM), determined during the familiarization. After a 1-minute rest, the load was increased, and 8 to 12 repetitions were performed with 50–60 % of 1RM. After a 1-minute rest, the load was increased, and 3 to 5 repetitions were performed with a load of 80–90 % of 1RM. After a 3- to 5-minute rest, the load was considerably increased, and the volunteers were instructed to perform their maximal strength to lift the load. When the load was overestimated (unsuccessful lift) or underestimated (more than 1 repetition), the volunteers were instructed to have a 3- to 5-minute rest before a new attempt with a lower or higher load, respectively. This procedure was performed to find the equivalent load of 1RM, which ranged between 1 and 5 attempts. The load that was adopted as the maximum load was accessed when the volunteer performed one only repetition.

The 45° leg press (movement range: 90° – 180°) 1RM test was used to determine the muscle strength gains, while the leg extension, leg curl, and calf raise 1RM tests were only assessed to determine the RT loads. Each 1RM test corresponding to different exercises was performed on separate days to avoid the residual effect (fatigue) of the previous test. The test-retest reliability was quantified by ICC with CI 95% and showed excellent test-retest reliability [ICC = 0.99; CI 95% = (0.99 – 0.99)].

Resistance training protocol

The resistance training protocol was performed for 12 weeks and followed the American College of Sports Medicine guidelines (ADAMS, 2002). The intensities used were the loads required to perform between 8 and 12 repetitions (i.e., ~80% of 1RM) in the first set of each exercise. All volunteers were instructed to perform three sets as many repetitions as possible until the concentric failure in each set, a 90- second recovery between sets and exercises, and one to two seconds for each muscle action. The exercises were: leg extension, leg curl, 45° leg press, and calf raise (Moldmac®, Franca, SP, Brazil). All volunteers performed RT three days a week (non-consecutive days) and two fitness professionals supervised all RT sessions. Each week, the load was adjusted to maintain the repetitions between 8-12.

Attendance was 100% for all volunteers. The RT progression was planned as described. Week 1: one set of 15-20 repetitions at ~60% of 1RM (four exercises). Week 2: two sets of 12-15 repetitions at ~70% of 1RM. Week 3 to 12^o: three sets of 8-12 repetitions at ~80% of 1RM. The control group performed stretching twice a week for 12 weeks.

Statistical analysis

The ICC using a two-way random-effect model with absolute agreement was used to investigate the test-retest reliability. The distribution of the data was determined by the Shapiro-Wilk test. If the data are not normally distributed, a log transform (\log_{10}) was used to normalize the distribution before statistical analysis. Levene's test was used to verify the homogeneity. To compare the baseline characteristics between the groups, Student's t test was used for continuous variables and the Pearson chi-square test was used for categorical variables. Continuous data are presented as the mean and standard deviation. The categorical variables are presented in percentage. Using the baseline as the covariate, ANCOVA (GLM) was used to compare the changes (deltas = Δ) as recommended by Bland and Altman (BLAND; ALTMAN, 2015). Delta values are presented as the mean and standard deviation. ANCOVA (GLM) is presented as the slope (B) and CI95% of B. The power observed and the effect size (partial eta squared = η^2) were also calculated. To determine whether the changes in the variables of interest were associated with each other, we used a multiple regression adopting an in-subject model, as recommended by Bland and Altman (BLAND; ALTMAN, 2015). Association is presented as the coefficient of correlation. The significance level was set at 5%.

RESULTS

The overall characteristics, cancer treatment, medication use, sitting time, and level of physical activity are shown in Table 1.

Table 1. Baseline characteristics between groups.

	CG (n = 11)	RT (n = 11)	P
General characteristics			
Age (years)	57.7 ± 8.8	52.1 ± 10.1	0.187
BMI (kg/m ²)	26.2 ± 6.4	26.2 ± 3.3	0.998
Postmenopausal time (years)	7.8 ± 7.8	5.2 ± 4.1	0.352
Smoking (%)	9.1 (n = 1)	0.0 (n = 0)	0.306
Log.IPAQ (min/week)	2.3 ± 0.2	2.4 ± 0.6	0.689
Log.Sitting time (min/week)	3.4 ± 0.2	3.4 ± 0.1	0.351
6MWT (m)	591.69 ± 59.4	624.75 ± 46.5	0.162
No fatigue (%)	0.0 (n = 0)	9.1 (n = 1)	0.306
Mild fatigue (%)	45.5 (n = 5)	36.7 (n = 4)	0.665
Moderate fatigue (%)	18.2 (n = 2)	36.7 (n = 4)	0.170
Severe fatigue (%)	36.7 (n = 4)	9.0 (n = 1)	0.127
SRF -total score (points)	5.67 ± 2.9	3.86 ± 2.4	0.137
Treatment of cancer			
Surgery Time (years)	4.7 ± 4.0	4.7 ± 3.9	1.000
Radiotherapy (%)	45.5 (n = 5)	36.7 (n = 4)	0.665
Chemotherapy (%)	27.3 (n = 3)	18.2 (n = 2)	0.427
Radiotherapy and Chemotherapy (%)	27.3 (n = 3)	45.5 (n = 5)	0.375
Radiotherapy Time (weeks)	6.5 ± 1.4	6.0 ± 0.5	0.393
Chemotherapy Time (months)	5.4 ± 0.2	5.7 ± 2.2	0.813
Chemotherapy Sessions (n°)	7.0 ± 1.4	7.5 ± 3.8	0.787
Radiotherapy Sessions (n°)	32.5 ± 6.5	30.5 ± 2.9	0.425
End-of-Treatment (years)	3.7 ± 3.6	4.2 ± 3.8	0.782
Medical treatment			
Hormone Therapy drug (%)	54.5 (n = 6)	45.4 (n = 5)	0.670
Hormone Therapy Time (years)	1.5 ± 1.0	1.8 ± 0.7	0.540
Diabetes drug (%)	9.1 (n = 1)	0.0 (n = 0)	0.306
Hypertension drug (%)	45.5 (n = 5)	45.5 (n = 5)	1.000
Hypercholesterolemia drug (%)	18.2 (n = 2)	18.2 (n = 2)	1.000
Hyperthyroidism drug (%)	27.3 (n = 3)	18.2 (n = 2)	0.611
Depression drug (%)	54.5 (n = 6)	18.2 (n = 2)	0.076

CG= RT= resistance training group, BMI= body mass index, IPAQ= International Physical Activity Questionnaire, 6MWT= six-minute walk test, SRF= Self-reported fatigue, Log=non-parametric data were logged (log10)

After 12 weeks of intervention, the RT group increased ($P < 0.05$) muscle strength (1RM - 45° leg press), MVC, 6MWT, CT, and W' when compared to the CG (Table 2). Moreover, the RT group reduced ($P < 0.05$) SRF (total score), SRF subdomains (general activity, work and enjoyment of life), and circulating levels of IL-1 β and TGF- β 1 when compared to the CG. There was no difference between the groups for circulating levels of IL- 6, IL-10, TNF- α , and INF- γ (Table 2).

Table 2. SRF, BMI, F%, VAT, IPAQ, W', CT, physical performance, muscle strength and inflammatory makers in the breast cancer survivor at baseline and after 12 weeks of intervention

	CG (n = 11)		RT (n = 11)		CT $\Delta\#$	RT $\Delta\#$	B	P	η^2p	OP
	Pre	Post	Pre	Post						
SRF -total score (points)	5.67 ± 2.9	5.88 ± 2.4	3.86 ± 2.4	2.82 ± 2.0	0.55 ± 0.4	-1.38 ± 0.4*	1.93 (0.52; 3.33)	0.010	0.30	0.78
SRF –Now (points)	4.90 ± 3.1	5.54 ± 2.8	3.90 ± 2.1	3.36 ± 2.5	0.87 ± 0.7	-0.78 ± 0.7	1.65 (-0.48;3.78)	0.121	0.12	0.33
SRF-Usual Level (points)	4.63 ± 2.9	5.36 ± 2.9	4.72 ± 2.3	4.36 ± 3.2	0.70 ± 0.8	-0.34 ± 0.8	1.04 (-1.56; 3.65)	0.412	0.03	0.12
SRF-Worst Level (points)	7.09 ± 3.5	6.63 ± 2.8	6.00 ± 2.7	4.9 ± 3.5	-0.19 ± 0.8	-1.35 ± 0.8	1.16 (-1.38; 3.72)	0.352	0.04	0.14
SRF-General activity (points)	5.72 ± 3.5	6.45 ± 2.8	4.27 ± 3.5	2.09 ± 2.3	1.18 ± 0.7	-2.63 ± 0.7*	3.82 (1.69; 5.95)	0.001	0.42	0.94
SRF-Mood (points)	5.36 ± 3.7	5.18 ± 3.3	2.36 ± 2.6	2.63 ± 3.2	0.45 ± 0.8	-3.36 ± 0.8	0.81 (-1.92; 3.55)	0.541	0.02	0.09
SRF-Walking ability (points)	6.36 ± 3.5	5.63 ± 3.5	3.90 ± 3.8	2.09 ± 2.9	-0.15 ± 0.8	-2.38 ± 0.8	2.23 (-0.23; 4.70)	0.074	0.15	0.43
SRF-Work (points)	5.36 ± 3.8	5.72 ± 3.6	3.72 ± 3.8	2.36 ± 2.7	0.73 ± 0.76	-1.73 ± 0.7*	2.47 (0.16; 4.77)	0.037	0.21	0.56
SRF- Social (points)	5.81 ± 3.6	5.27 ± 3.3	2.45 ± 3.5	2.27 ± 2.7	0.36 ± 0.8	-1.09 ± 0.8	1.46 (-1.18; 4.11)	0.262	0.06	0.19
SRF-Enjoyment of life (points)	6.36 ± 3.5	7.45 ± 3.0	3.09 ± 3.5	2.00 ± 2.5	1.88 ± 0.6	-1.88 ± 0.6*	3.76 (1.58; 5.93)	0.002	0.40	0.93
BMI (kg/m ²)	26.28 ± 6.4	26.27 ± 6.6	26.22 ± 3.3	26.52 ± 5.0	0.43 ± 0.2	0.24 ± 0.19	0.18 (-0.40; 0.77)	0.523	0.02	0.09
F%	39.21 ± 6.9	39.41 ± 7.0	43.19 ± 3.5	42.25 ± 3.6	0.16 ± 0.4	-0.90 ± 0.4	1.07 (-0.26; 2.26)	0.108	0.13	0.36
VAT (g)	858.20 ± 586.6	871.80 ± 583.7	776.09 ± 324.1	764.09 ± 354.6	14.48 ± 43.9	-12.80 ± 41.9	27.29 (-100.56; 155.16)	0.659	0.11	0.07
Log.IPAQ (min/week)	2.32 ± 0.2	2.05 ± 0.4	2.40 ± 0.6	2.49 ± 0.5	-0.31 ± 0.1	0.13 ± 0.1*	-0.44 (-0.08; -0.00)	0.047	0.19	0.52
W' (N/m.s)	1703.81 ± 563.79	1607.64 ± 482.89	1964.51 ± 822.75	2706.63 ± 1056.03	-104.07 ± 151.44	750.01 ± 151.44*	- 854.08 (-1306.49; - 401.68)	0.001	0.45	0.96
CT (N/m.s)	53.14 ± 12.8	51.75 ± 12.17	50.82 ± 15.34	57.75 ± 14.89	-1.23 ± 1.8	6.90 ± 1.8*	-8.13 (-13.58; -2.69)	0.006	0.34	0.84
MVC (N/m.s)	109.49 ± 24.03	106.78 ± 19.28	116.10 ± 29.77	140.74 ± 37.37	- 2.80 ± 4.2	24.73 ± 4.2*	- 27.53 (- 40.25; -14.80)	<0.001	0.51	0.99
1RM - leg press (kg)	139.88 ± 35.12	137.22 ± 31.37	160.36 ± 47.99	201.18 ± 59.01	-1.80 ± 5.5	40.11 ± 5.0*	- 41.92 (-57.96; -25.87)	<0.001	0.64	0.99
6MWT (m)	591.69 ± 59.4	574.88 ± 62.29	624.75 ± 46.5	664.83 ± 40.72	- 18.70 ± 7.3	41.96 ± 7.3 *	- 60.67 (- 82.99; -38.35)	<0.001	0.63	1.00
Log. IL-1 β (pg/ml)	0.86 ± 0.3	0.90 ± 0.3	0.71 ± 0.2	0.59 ± 0.1	0.10 ± 0.1	- 0.18 ± 0.1 *	0.28 (0.20; 0.54)	0.037	0.24	0.60
Log. TGF- β 1 (pg/ml)	3.61 ± 0.8	3.69 ± 0.6	2.98 ± 0.5	3.01 ± 0.4	0.34 ± 0.1	- 0.09 ± 0.1*	0.44 (0.10; 0.77)	0.012	0.33	0.75
Log. IL-6 (pg/ml)	1.05 ± 0.4	0.92 ± 0.5	0.73 ± 0.5	0.82 ± 0.3	- 0.06 ± 0.1	0.03 ± 0.1	- 0.09 (-0.46; 0.27)	0.595	0.01	0.08
Log. TNF- α (pg/ml)	1.06 ± 0.3	1.20 ± 0.3	0.99 ± 0.2	1.06 ± 0.3	0.15 ± 0.1	0.05 ± 0.1	0.09 (-0.20; 0.38)	0.508	0.02	0.09
Log. IL-10 (pg/ml)	1.03 ± 0.3	0.90 ± 0.1	0.94 ± 0.3	0.90 ± 0.3	- 0.05 ± 0.1	- 0.06 ± 0.1	0.01 (- 0.16; 0.19)	0.876	0.00	0.05
Log. INF- γ (pg/ml)	1.42 ± 0.5	1.47 ± 0.5	0.96 ± 0.7	1.03 ± 0.4	0.23 ± 0.1	- 0.10 ± 0.1	0.34 (- 0.17; 0.85)	0.175	0.11	0.26

Data are expressed as mean (SD) or confidence interval (IC). CG= control group, RT= resistance training group, SRF= Self-reported fatigue, BMI= body mass index, F%= fat percentage, VAT= visceral adiposity tissue, IPAQ= International Physical Activity Questionnaire, W' = work above critical torque, CT= Critical torque, MVC= maximum voluntary isometric contraction, 6MWT= six-minute walk test, IL-1 β = interleukin-1- beta, TGF- β 1= Transforming growth factor-beta-1, IL-6= Interleukin-6, TNF- α = Tumor necrosis factor-alpha, IL-10= Interleukin-10, INF- γ = interferon-gamma, Log = values are expressed in logarithm (base 10), B= regression coefficient, η^2p = partial eta-squared, OP= observed power, Δ = delta, # = adjusted for baseline, *= difference between groups p < 0.05.

Correlation coefficients with repeated observations (correlation within subjects) between SRF, IPAQ, W', CT, muscle strength, 6 MWT and inflammatory makers in breast cancer survivors are shown in Table 3. When the associations were made independently of the intervention groups (n = 22), the changes in CT and W' were significantly associated with the changes in muscle strength (CT: r = 0.63 and P = 0.002 and W': r = 0.66 and P = 0.001). The changes in 6MWT were significantly associated (P < 0.05) with the changes in CT (r = 0.59 and P = 0.003), W' (r = 0.65 and P = 0.001), muscle strength (r = 0.78 and P < 0.001) and SRF levels (total score) (r = -0.54 and P = 0.007). When the associations were made separately by intervention groups in the RT group (n = 11), the changes in CT and W' were significantly associated with the changes in muscle strength (CT: r = 0.68 and P = 0.014 and W': r = 0.73 and P = 0.007). The changes in 6MWT were significantly associated with the changes in CT (r = 0.69 and P = 0.014), W' (r = 0.81 and P = 0.001), muscle strength (r = 0.87 and P < 0.001) and SRF levels (total score) (r = -0.59 and P = 0.043). The changes in SRF levels (total score) were significantly associated with the changes in circulating levels of IL-1 β (r = 0.70 and P = 0.016). In the CG (n = 11), the changes in CT were significantly associated (P < 0.05) with the changes in SRF- enjoyment of life (points) (r = -0.65 and P = 0.022).

Moreover, there were no associations of the change in circulating levels of IL-1 β (r = 0.352; P = 0.121), TGF- β 1 (r = 0.126; P = 0.598), IL-6 (r = 0.246; P = 0.295), IL-10 (r = -0.324; P = 0.163), TNF- α (r = -0.077; P = 0.740) and INF- γ (r = 0.094; P = 0.688) with the changes in VAT.

Table 3. Correlation in-subject model between SRF, IPAQ, W', CT, muscle strength, 6 MWT and inflammatory makers in the breast cancer survivor.

All Volunteers (n=22)										
	SRF -total score (points)	SRF- General activity (points)	SRF- Work (points)	SRF- Enjoyment of life (points)	Log.IPAQ (min/week)	W' (N/m.s)	TC (N/m.s)	1RM - leg press (kg)	6MWT (m)	Log. IL-1 β (pg/ml)
SRF- General activity (points)	r = -0.230 (P = 0.291)									
SRF- Work (points)	r = -0.031 (P = 0.902)	r = 0.811 (P = <0.001) *								
SRF- Enjoyment of life (points)	r = -0.234 (P = 0.282)	r = 0.782 (P = <0.001) *	r = 0.636 (P = 0.001) *							
Log.IPAQ (min/week)	r = -0.187 (P = 0.394)	r = - 0.031 (P= 0.957)	r = 0.031 (P=0.905)	r = 0.100 (P=0.643)						
W' (N/m.s)	r = -0. 306 (P = 0.154)	r = 0.134 (P = 0.543)	r = -0. 077 (P=0.731)	r = 0.173 (P=0.430)	r = 0.031 (P=0.766)					
CT (N/m.s)	r = -0.391 (P =0.065)	r = -0.044 (P = 0.848)	r = -0.270 (P=0.213)	r = -0.118 (P=0.595)	r = 0.344 (P=0.107)	r = 0.535 (P =0.008) *				
1RM - leg press (kg)	r = -0.352 (P = 0.118)	r = 0.054 (P =0.828)	r = -0.031 (P=0.912)	r = 0.148 (P=0.520)	r = 0. 187 (P=0.416)	r = 0.660 (P = 0.001) *	r = 0.630 (P = 0.002) *			
6MWT (m)	r = -0. 544 (P =0.007) *	r = 0. 031 (P =0.918)	r = -0.094 (P=0.673)	r = 0.144 (P=0.508)	r = 0.109 (P=0.625)	r = 0.648 (P = 0.001) *	r = 0.589 (P = 0.003) *	r = 0.780 (P < 0.001) *		
Log. IL-1 β (pg/ml)	r = 0.282 (P = 0.227)	r = 0.254 (P = 0.277)	r = 0.424 (P = 0.062)	r = - 0.126 (P = 0.592)	r = - 0.282 (P = 0.226)	r = 0.388 (P = 0.091)	r = - 0.273 (P = 0.244)	r = - 0.260 (P = 0.295)	r = - 0.260 (P = 0.266)	
Log. TGF- β 1 (pg/ml)	r = - 0.425 (P = 0.061)	r = 0.100 (P = 0.677)	r = - 0.176 (P = 0.455)	r = 0.077 (P = 0.749)	r = 0.077 (P = 0.756)	r = 0.209 (P = 0.375)	r = 0.289 (P = 0.215)	r = - 0.118 (P = 0.643)	r = 0.209 (P = 0.837)	r = - 0.281 (P = 0.230)
RT (n=11)										
	SRF -total score (points)	SRF- General activity (points)	SRF- Work (points)	SRF- Enjoyment of life (points)	Log.IPAQ (min/week)	W' (N/m.s)	TC (N/m.s)	1RM - leg press (kg)	6MWT (m)	Log. IL-1 β (pg/ml)
SRF- General activity (points)	r = -0.100 (P= 0.757)									
SRF- Work (points)	r = 0.214 (P=0.505)	r = 0.763 (P=0.004) *								
SRF- Enjoyment of life (points)	r = -0.109 (P=0.735)	r = 0.805 (P=0.002) *	r = 0.788 (P=0.002) *							

Log.IPAQ (min/week)	r = -0.122 (P = 0.709)	r = 0.031 (P = 0.944)	r = -0.054 (P = 0.873)	r = 0.288 (P = 0.364)						
W' (N/m.s)	r = -0.359 (P = 0.251)	r = 0.347 (P = 0.267)	r = 0.044 (P = 0.889)	r = 0.370 (P = 0.235)	r = 0.089 (P = 0.776)					
CT (N/m.s)	r = -0.490 (P = 0.105)	r = 0.094 (P = 0.764)	r = -0.337 (P = 0.283)	r = 0.137 (P = 0.668)	r = 0.438 (P = 0.155)	r = 0.568 (P = 0.054)				
1RM - leg press (kg)	r = -0.507 (P = 0.092)	r = 0.209 (P = 0.512)	r = 0.164 (P = 0.611)	r = 0.288 (P = 0.364)	r = 0.221 (P = 0.488)	r = 0.732 (P = 0.007) *	r = 0.683 (P = 0.014) *			
6MWT (m)	r = -0.590 (P = 0.043) *	r = 0.397 (P = 0.201)	r = 0.094 (P = 0.766)	r = 0.453 (P = 0.139)	r = 0.109 (P = 0.734)	r = 0.812 (P = 0.001) *	r = 0.685 (P = 0.014) *	r = 0.872 (P = < 0.001) *		
Log. IL-1 β (pg/ml)	r = 0.704 (P = 0.016) *	r = 0.094 (P = 0.787)	r = 0.044 (P = 0.894)	r = -0.291 (P = 0.384)	r = -0.336 (P = 0.311)	r = -0.327 (P = 0.327)	r = -0.460 (P = 0.154)	r = -0.396 (P = 0.228)	r = -0.444 (P = 0.170)	
Log. TGF- β 1 (pg/ml)	r = -0.306 (P = 0.360)	r = -0.236 (P = 0.483)	r = -0.151 (P = 0.656)	r = 0.031 (P = 0.985)	r = -0.044 (P = 0.892)	r = 0.173 (P = 0.610)	r = 0.322 (P = 0.334)	r = -0.100 (P = 0.766)	r = -0.164 (P = 0.630)	r = 0.614 (P = 0.065)
CG (n=11)										
	SRF -total score (points)	SRF- General activity (points)	SRF- Work (points)	SRF- Enjoyment of life (points)	Log.IPAQ (min/week)	W' (N/m.s)	TC (N/m.s)	1RM - leg press (kg)	6MWT (m)	Log. IL-1 β (pg/ml)
SRF- General activity (points)	r = -0.356 (P = 0.255)									
SRF- Work (points)	r = -0.268 (P = 0.400)	r = 0.846 (P = 0.001) *								
SRF- Enjoyment of life (points)	r = -0.370 (P = 0.237)	r = 0.767 (P = 0.004) *	r = 0.508 (P = 0.091)							
Log.IPAQ (min/week)	r = -0.254 (P = 0.424)	r = -0.031 (P = 0.909)	r = 0.089 (P = 0.788)	r = -0.054 (P = 0.866)						
W' (N/m.s)	r = -0.225 (P = 0.481)	r = -0.197 (P = 0.537)	r = -0.316 (P = 0.316)	r = -0.181 (P = 0.571)	r = 0.371 (P = 0.235)					
CT (N/m.s)	r = -0.207 (P = 0.516)	r = -0.249 (P = 0.351)	r = -0.212 (P = 0.509)	r = -0.649 (P = 0.022) *	r = 0.256 (P = 0.410)	r = 0.393 (P = 0.205)				
1RM - leg press (kg)	r = 0.514 (P = 0.128)	r = -0.615 (P = 0.058)	r = -0.556 (P = 0.089)	r = -0.407 (P = 0.242)	r = -0.031 (P = 0.925)	r = 0.089 (P = 0.803)	r = 0.134 (P = 0.711)			
6MWT (m)	r = -0.478 (P = 0.115)	r = -0.431 (P = 0.161)	r = -0.346 (P = 0.270)	r = -0.279 (P = 0.380)	r = 0.114 (P = 0.728)	r = 0.173 (P = 0.588)	r = 0.320 (P = 0.310)	r = 0.314 (P = 0.376)		
Log. IL-1 β (pg/ml)	r = -0.031 (P = 0.982)	r = 0.330 (P = 0.352)	r = 0.439 (P = 0.203)	r = -0.031 (P = 0.952)	r = -0.254 (P = 0.478)	r = 0.619 (P = 0.056)	r = -0.104 (P = 0.773)	r = -0.337 (P = 0.414)	r = -0.109 (P = 0.767)	
Log. TGF- β 1 (pg/ml)	r = -0.552 (P = 0.098)	r = 0.286 (P = 0.423)	r = -0.194 (P = 0.589)	r = 0.134 (P = 0.714)	r = 0.164 (P = 0.652)	r = 0.328 (P = 0.355)	r = 0.340 (P = 0.335)	r = -0.491 (P = 0.215)	r = -0.104 (P = 0.778)	r = -0.094 (P = 0.796)

CG = control group, RT = resistance training group, SRF = self-reported fatigue, IPAQ = International Physical Activity Questionnaire, W' = work above critical torque, CT = critical torque, 6MWT = six-minute walk test, IL-1 β = interleukin-1-beta, TGF- β 1 = transforming growth factor-beta-1, Log = values are expressed in logarithm (base 10), * = p \leq 0.05

DISCUSSION

The main finding of our study was that RT improves fatigability (W' and CT), muscle strength, and physical performance (6MWT) and reduced fatigue sensation (SRF), L1- β , and TGF- β 1 in BCS. Moreover, the changes in fatigability (CT and W') were associated with the changes in muscle strength and the changes in fatigue sensation (SRF) were associated with the changes in circulating IL-1 β levels. Furthermore, the changes in physical performance (6MWT) were associated with the changes in muscle strength and fatigue [sensations (SRF) and fatigability (CT, W')]. Thus, while the improvement in fatigability seems to be dependent on the increase in muscle strength, the improvement in the fatigue sensation seems to be dependent on the reduction in circulating IL-1 β levels after RT. Moreover, the increase in physical performance seems to be dependent on both the increase in strength and the improvement in fatigue.

RT and fatigability (W' and CT)

To the best of our knowledge, our study is the first to find that the RT promoted an increase in W' and CT in BCS (Table 2). Declines in W' and CT can be clearly observed in clinical populations (POOLE et al., 2016; VENI et al., 2019). W' and CT are associated with time spent in daily living activities (VENI et al., 2019) and may partially explain an increase in exercise tolerance (DENADAI; GRECO, 2018) in clinical populations. Thus, RT may be an important strategy to improve W' and CT (i.e., fatigability) in BCS.

We found that the changes in W' were significantly associated with the changes in muscle strength ($r = 0.732$) (Table 3). Other studies have shown that the amount of W' is positively associated with muscle strength. For instance, Kordi et al. showed, in a cross-sectional study, that muscle strength explained the greatest amount of variance (75%) in the magnitude of W' (KORDI; MENZIES; PARKER SIMPSON, 2018). Moreover, similar to our findings, the gain in muscle strength caused by RT has also been shown as a potential mediator of the increase of W' in older and young adults (DE MENEZES BASSAN; DENADAI, 2019; DE OLIVEIRA JÚNIOR; DE SOUSA; CARNEIRO, 2020). In addition, Broxterman et al. showed a high correlation between the magnitude of W' and fatigue-induced declines in maximum voluntary contractions, suggesting that muscle strength may determine the extent of W' (BROXTERMAN et al., 2015). Thus, our study corroborates other findings and provides further support that the increase in W' induced by RT is, at least in part, dependent on gains in muscle strength.

We also found that the changes in CT were significantly associated with the changes in 1RM ($r = 0.683$) (Table 3). Hence, the percentage of contribution of the CT to the MVC remained the same (pre = 43%; post = 41%) after RT. This suggests that the increase in CT was accompanied by an increase in muscle strength. CT has been strongly associated with skeletal muscle capillarity, type I muscle fibers (proportion and cross-section area), and oxidative capacity (VANHATALO et al., 2016). Regarding this, studies have shown that RT increases capillarization (HOLLOWAY et al., 2018) and the cross-section area of type I muscle fibers (MIJWEL et al., 2018). Although the oxidative capacity and muscle capillarization may be associated with muscle strength (PRIOR

et al., 2016; ZANE et al., 2017), the mechanisms that link the relationship between CT and muscle strength are still unclear.

RT, fatigue sensation (SRF) and IL-1 β

In our study, 95.4% of our sample was fatigued. SRF is one of the main side effects of breast cancer treatment (BERGER et al., 2015), negatively impacting the quality of life, physical performance, activities of daily living, and survival in BCS (BERGER et al., 2015; VERWEIJ et al., 2016). Consequently, a reduction in SRF may improve the quality of life in BCS (KALTER et al., 2016). We found that RT was able to reduce SRF (total score) in BCS (Table 2). Our result is consistent with a meta-analysis that showed that RT is more effective than conventional care in improving SRF among BCS (MENESES-ECHÁVEZ et al., 2015). Thus, our results strengthen the evidence of the benefits of RT on fatigue sensation (SRF) in BCS.

We also found that RT reduced circulating levels of IL-1 β (Table 2). Although not all studies have observed a reduction in circulating levels of IL-1 β after RT in BCS (KLECKNER et al., 2019; WINTERS-STONE et al., 2018), this reduction may be associated with baseline levels of this cytokine. For example, in our study, the baseline circulating levels of IL-1 β (5.1 pg/ml - serum) are similar to the levels found in patients with pathological conditions (IL-1 β = 3.7 pg/ml - serum) (MEYERS; ALBITAR; ESTEY, 2005). On the other hand, the baseline levels of IL-1 β observed in our study are superior to baseline levels in studies that did not find an effect of physical exercise on IL-1 β [i.e., 0.3 pg/ml - serum (WINTERS-STONE et al., 2018) and 1.2 pg/ml - serum (KLECKNER et al., 2019)]. Likewise, Tartibian et al. found that a physical exercise program reduced circulating levels of IL-1 β in post-menopausal women with higher circulating levels of this cytokine (3.6 pg/ml - serum) (TARTIBIAN et al., 2015). It is possible, therefore, that the effects of RT on circulating levels of IL-1 β may be dependent on the basal circulating levels of this cytokine. Another possible mechanism associated with changes in IL-1 β may be its relationship with TGF- β . Although in our study we found no association between levels of TGF- β 1 and IL-1 β , these cytokines were the only ones that reduced with RT. A series of studies have shown that higher levels of TGF- β stimulate monocytes in human peripheral blood to express IL-1 β (FONTANA et al., 1992; WAHL et al., 1987). For example, the IL-1 β gene expression is induced in monocytes a few hours after exposure to TGF- β (WAHL et al., 1987). An implication of this is the possibility that the TGF- β reduction by RT may have mediated the IL-1 β reduction in BSC. Thus, RT reduces the circulating levels of IL-1 β in BCS; however, this effect seems to be dependent on baseline levels of IL-1 β and change in circulating levels TGF- β 1.

We found that the changes in IL-1 β were associated with the changes in fatigue sensations only in BCS that performed the RT ($r = 0.704$) (Table 3). Although the relationship between proinflammatory cytokines and sensation of fatigue is still unclear, neuroinflammation is thought to be the possible mechanism that explains this relationship (DANTZER et al., 2014; LAVOY et al., 2016). The synthesis of proinflammatory cytokines in peripheral macrophages during the treatment of cancer may serve as the primary immune-to- brain communication pathway (DANTZER et al., 2014; LAVOY et al., 2016). This proinflammatory signal is transferred via the vagal nerve complex, which then signals to the central nervous system (CNS) or they act directly

on the CNS, passing the blood-brain barrier or circumventricular organs (DANTZER et al., 2014; LAVOY et al., 2016). In doing so, these signals may stimulate microglia/brain macrophages through IL-1 β receptors (DANTZER et al., 2014; LAVOY et al., 2016). The brain macrophage activity reduces the transfer of lactate from astrocytes to neurons in order to benefit more from astrocytic lactate, causing an imbalance in the neuroenergetic aspects leading to central fatigue (DANTZER et al., 2014; LAVOY et al., 2016). Moreover, it appears that the expression of IL-1 β by brain macrophages contributes to an accumulation of adenosine that can impair dopaminergic neurotransmission, resulting in neuronal inactivation and central fatigue (DANTZER et al., 2014; LAVOY et al., 2016). Central fatigue results in the sensation of fatigue (DANTZER et al., 2014; LAVOY et al., 2016). In general, therefore, it seems that the reduction of circulating level of IL-1 β mediates, at least in part, the relationship between RT and improvement in the sensation of fatigue in the BCS.

RT and Physical performance

Decline in physical performance (i.e., walking tests: objective measures of whole-body function related to locomotion) is strongly associated with disability, survival, and mortality in BCS (BROWN et al., 2015; VERWEIJ et al., 2016). In our study, RT increased 6MWT in BCS (Table 2). This finding is consistent with that of Serra et al. (SERRA et al., 2018) and Yuen and Sword (YUEN; SWORD, 2007) who showed that RT increases performance in the 6MWT in BCS. Moreover, we found that RT was able to increase 0.11 m/s in the 6MWT. Our findings are of relevant clinical importance, as an improvement of 0.10 m/s in gait speed is considered a meaningfully large clinical effect (PERERA et al., 2006). Moreover, it has been shown that the increase of 0.10 m/s in fast walking speed predicts a 12% reduction in mortality among cancer survivors (BROWN et al., 2015). Thus, our results further support the idea that RT is an efficient strategy to increase physical performance in BCS.

We found that the changes in 6MWT were associated with the changes in CT and W' [indicators of fatigability and exercise tolerance (POOLE et al., 2016)] (Table 3). In agreement with our findings, fatigability and reduced exercise tolerance have emerged as possible predictors of physical performance (DENADAI; GRECO, 2018; JUSTICE et al., 2014; SENEFEELD; YOON; HUNTER, 2017). For example, Senefeld et al. found that the percentage reduction in the MVC of knee extensor muscles (fatigability) was negatively associated with the physical performance (6MWT) in the elderly (SENEFEELD et al., 2017). Similarly, fatigability of the ankle dorsiflexor muscles was negatively associated with the performance in the 500 m walking test in the elderly (JUSTICE et al., 2014). Finally, Denadai and Greco propose that enhanced W' by RT may help explain, at least in part, changes in 6MWD in clinical populations (DENADAI; GRECO, 2018). Therefore, our findings extend these studies by demonstrating that improved fatigability (CT and W') by RT explains, at least in part, improvements in physical performance in BCS. However, our data must be interpreted with caution since the changes in W' and CT were strongly correlated with the changes in muscle strength (table 3). Moreover, the changes in 6MWT were associated with the changes in muscle strength (Table 3). Indeed, muscle strength has been associated with the

performance in walking tests (e.g., 6MWT) in older adults (FRANCIS et al., 2019) and patients with COPD (RAUSCH-OSTHOFF et al., 2014) and rectal cancer (SINGH et al., 2018). Moreover, it has been shown that muscle strength can be an important determinant of indicators of fatigability (BROXTERMAN et al., 2015; DE OLIVEIRA JÚNIOR et al., 2020). Thus, it is reasonable to assume that the association between fatigability and physical performance observed here may be reproducing the relationship between muscle strength and physical performance.

We also found that the changes in 6MWT (physical performance) were significantly associated with the changes in SRF levels (total score) (Table 3). Several studies have investigated the relationship between SRF and physical performance in pathological conditions. In line with our findings, these studies have suggested that SRF is negatively associated with physical performance (SANDUSKY et al., 2009; VAN WEERT et al., 2006) and changes in fatigue appear to be associated with changes in physical performance (VAN WEERT et al., 2006). Therefore, our results suggest that the improvement in physical performance with RT is, at least in part, mediated by the reduction of SRF in BCS.

RT and TGF- β 1

We found that RT reduced circulating levels of TGF- β 1 in BCS (Table 2). This result is clinically important since high circulating levels of TGF- β 1 are associated with worse survival in breast cancer (GRAU et al., 2008) and contribute to the reduction of muscle mass and muscle weakness (VANDERVEEN, B. N.; FIX; CARSON, 2017; WANING et al., 2015). This finding is consistent with that of Rajabi et al (RAJABI et al., 2019) who showed a reduction in plasma TGF- β levels in elderly women after an RT protocol (RAJABI et al., 2019). Although other studies have not observed a reduction in TGF- β after TF (CHUA et al., 2008; SCHOBER-HALPER et al., 2016), the population (e.g., obesity or osteoarthritis patients or men) and intervention strategy (elastic band resistance training or diet) were different from our study. These differences make it difficult to make a direct comparison between studies. Thus, although our findings suggest that 12 weeks of RT reduces TGF- β 1 in BCS, more studies are needed to clarify whether the effects of RT on circulating levels of TGF- β 1 are dependent on populations and different types of interventions.

While the exact mechanisms by which physical exercise may reduce TGF- β 1 are not entirely understood, some factors have been identified as a contributor to the anti-inflammatory effect of physical exercise. For example, body fat, particularly VAT is one of the main sources of inflammatory cytokines, such as TGF- β (TRAYHURN; WOOD, 2004). However, in our study, RT did not reduce VAT in BCS. Moreover, we found no association between changes in VAT with RT with changes in TGF- β 1 levels ($r = 0.126$; $P = 0.598$). In fact, it has been shown that physical exercise interventions have anti-inflammatory effects, regardless of changes in body fat (OBERBACH et al., 2006). Therefore, future studies are still needed to identify the possible mechanisms by which RT modulates the circulating levels of TGF- β 1 in BCS.

RT and other cytokines (IL-6, TNF- α , INF- γ , and IL-10)

Surprisingly, no differences were found in the circulating levels of IL-6, TNF- α , INF- γ , and IL-10 after RT (Table 2). Our findings are consistent with data obtained in studies by Rogers et al. (ROGERS et al., 2014) and Winters-Stone et al. (WINTERS-STONE et al., 2018) who found no change in circulating levels of IL-6, IL 10, and TNF- α in patients with breast cancer history after RT. However, a meta-analysis showed that the effects of physical exercise on circulating levels of cytokines (e.g., IL-6 and TNF- α) are inconsistent in BCS (KANG et al., 2017). Although the reasons for this inconsistency are not clear, this may be associated with baseline levels of cytokines. For example, in our study, the circulating levels (serum) of IL-6 (5.3 pg / ml), IL-10 (8.7 pg / ml), INF- γ (9.1 pg / ml) and TNF- α (9.7 pg / ml - serum) in baseline. Rogers et al. (ROGERS et al., 2014) and Winters-Stone et al. (WINTERS-STONE et al., 2018) also found no change in circulating levels of cytokines after RT in BSC with baseline circulating cytokines levels similar to our study (Rogers et al.: baseline circulating levels (serum) = IL-6 of 2.6 pg/ml, IL-10 of 5.5 pg/ml, and TNF- α of 7.7 pg/ml; Winters-Stone et al: baseline circulating levels (serum) = IL-6 of 2.0 pg/ml and TNF- α of 7.3 pg/ml). Finally, Chupel et.al showed that elderly women with baseline circulating INF- γ levels (plasma) of 5.53 pg/ml did not change their circulating levels after RT (CHUPEL et al., 2017). By contrast, Dieli-Conwright et al. showed that BCS with baseline circulating IL-6 levels of 30 pg/ml (plasma) reduced their circulating levels after exercise (DIELI-CONWRIGHT et al., 2018). Similarly, Lima et al. showed that elderly people with pathological conditions who had baseline circulating IL-6 levels (plasma) of 30 pg/ml and TNF- α of 17.1 pg/ml decreased their circulating concentrations after physical exercise (LIMA et al., 2015). Thus, it seems that the lack of effect of RT (physical exercise) on cytokines (IL-6, TNF- α , INF- γ , and IL-10) in our study may be due to the low circulating levels.

Furthermore, another factor that may have contributed to the lack of effect of RT on cytokines in our study may be attributed to the absence of changes in body fat, specifically in VAT after TF (Table 2). In fact, it has been shown that adipose tissue is associated with pro-inflammatory cytokines (TRAYHURN; WOOD, 2004). Interestingly, VAT, during obesity, has been shown to be more active in relation to changes in the secretion profile of pro-inflammatory cytokines (ie, IL-6, TNF- α , INF- γ) and directly contributes to an increased inflammatory state (FRIED, SK; BUNKIN, DA; GREENBERG, AS, 1998; TRAYHURN; WOOD, 2004). This phenomenon occurs due to the fact that during obesity, adipose tissue expands considerably and increases the recruitment of immunological infiltrates (ie, macrophages, neutrophils, T and B lymphocytes, mast cells, spongy cells and dendritic cells) changing the profile of cytokine secretion (FRIED, SK et al., 1998; TRAYHURN; WOOD, 2004). In this regard, it has been shown that the reduction in circulating levels of pro-inflammatory cytokines (i.e., IL6) by RT is mediated, in part, by the reduction in abdominal fat (NUNES, P.R. et al., 2016). Therefore, it seems that the lack of effect of RT (physical exercise) on cytokines (IL-6, TNF- α , INF- γ and IL-10) in our study may be due to the lack of reduction in visceral fat.

The strengths of this study are related to the following: this study was a randomized controlled trial, all measurements were performed by the same evaluator and accompanied by trained professionals, the BCS who performed the RT completed the intervention with full

adherence, the tests showed high reproducibility (except for IL-10), reducing bias. It is also important to note that no adverse events of RT were reported and the volunteers seemed to have no problem participating in this well-structured and supervised RT. One limitation of the study is related to the small number of participants due to the nature of the intervention, which may have weakened statistical analysis. However, the effect size and statistical power performed in the current study demonstrated high power and large effect sizes. Another study limitation is that the diet was not evaluated, but all volunteers were instructed not to change their diet throughout the study. Our study was not blind but was supervised by a blind supervisor. Finally, the results should not be generalized for other conditions (e.g., other cancers and people undergoing cancer treatment) or population.

In short, RT reduces IL-1 β and TGF- β 1 (inflammatory markers) and improves fatigue (sensations and fatigability) and physical performance (muscle strength and 6MWT) in BCS. Particularly, our study contributes to previous literature suggesting that RT-induced improvement in the sensation of fatigue seems to be partially dependent on the improvement in inflammation (i.e., \downarrow IL-1 β) in BCS. However, RT-induced improvement in fatigability seems not to be dependent on changes in inflammatory biomarkers (i.e., IL-1 β and TGF- β 1), but rather dependent on improved muscle strength in BCS. Finally, RT-induced improvement in physical performance seems to be partially dependent on the improvement in fatigue and muscle strength in BCS.

PRACTICAL APPLICATIONS

Understanding the benefits of RT in the adverse effects of breast cancer treatment (ie, sensation of fatigue, fatigability, low physical performance and inflammatory markers) in survivors is of paramount importance for including exercise professionals and resistance training in health policies. Traditional RT protocols (three sets, 8 to 12 repetitions per set, with an intensity of 80% of the maximum of one repetition, three times a week) can be an efficient non-pharmacological strategy to improve fatigue (sensations and fatigability) and physical performance (muscle strength and 6MWT) and reduce circulating levels of IL-1 β and TGF- β 1 in BCS.

ACKNOWLEDGEMENT

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais–FAPEMIG and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior–CAPES (001).

REFERENCES

ADAMS, K. Progression models in resistance training for healthy adults. **Medicine & science in sports & exercise**, v. 34, n. 2, p. 364-380, 2002.

BERGER, A. M. et al. Cancer-related fatigue, version 2.2015. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 13, n. 8, p. 1012-1039, 2015.

BLAND, J. M.; ALTMAN, D. G. Best (but oft forgotten) practices: testing for treatment effects in randomized trials by separate analyses of changes from baseline in each group is a misleading approach. **Am J Clin Nutr**, v. 102, n. 5, p. 991-4, Nov 2015.

BOWER, J. E. Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments. **Nat Rev Clin Oncol**, v. 11, n. 10, p. 597-609, Oct 2014.

BOWER, J. E. et al. Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. **Psychosomatic medicine**, v. 64, n. 4, p. 604-611, 2002.

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

BROWN, J.; HARHAY, M.; HARHAY, M. Physical function as a prognostic biomarker among cancer survivors. **British journal of cancer**, v. 112, n. 1, p. 194, 2015.

BROXTERMAN, R. et al. Influence of blood flow occlusion on the development of peripheral and central fatigue during small muscle mass handgrip exercise. **The Journal of physiology**, v. 593, n. 17, p. 4043- 4054, 2015.

BURNLEY, M. Estimation of critical torque using intermittent isometric maximal voluntary contractions of the quadriceps in humans. **Journal of Applied Physiology**, v. 106, n. 3, p. 975-983, 2009.

CHUA, S. D., JR. et al. Effect of an exercise and dietary intervention on serum biomarkers in overweight and obese adults with osteoarthritis of the knee. **Osteoarthritis Cartilage**, v. 16, n. 9, p. 1047-53, Sep 2008.

CHUPEL, M. U. et al. Strength Training Decreases Inflammation and Increases Cognition and Physical Fitness in Older Women with Cognitive Impairment. **Front Physiol**, v. 8, p. 377, 2017.

DANTZER, R. et al. The neuroimmune basis of fatigue. **Trends in neurosciences**, v. 37, n. 1, p. 39-46, 2014.

DE MENEZES BASSAN, N.; DENADAI, B. S. Effects of resistance training on impulse above end-test torque and muscle fatigue. **Experimental Physiology**, v. 104, n. 7, p. 1115-1125, Jul 2019.

DE OLIVEIRA JÚNIOR, G. N.; DE SOUSA, J. F. R.; CARNEIRO, M. Resistance training-induced improvement in exercise tolerance is not dependent on muscle mass gain in post-menopausal women. p. 1-9, Aug 17 2020.

DENADAI, B. S.; GRECO, C. C. Resistance training and exercise tolerance during high-intensity exercise: moving beyond just running economy and muscle strength. **Journal of applied physiology**, v. 124, n. 2, p. 526-528, 2018.

DIELI-CONWRIGHT, C. M. et al. Adipose tissue inflammation in breast cancer survivors: effects of a 16-week combined aerobic and resistance exercise training intervention. **Breast Cancer Res Treat**, v. 168, n. 1, p. 147-157, Feb 2018.

EDECHI, C. A. et al. Regulation of Immunity in Breast Cancer. **Cancers (Basel)**, v. 11, n. 8, Jul

30 2019.

ENOKA, R. M.; DUCHATEAU, J. Translating Fatigue to Human Performance. **Med Sci Sports Exerc**, v. 48, n. 11, p. 2228-2238, Nov 2016.

FONTANA, A. et al. Modulation of the immune response by transforming growth factor beta. **International archives of allergy and immunology**, v. 99, n. 1, p. 1-7, 1992.

FRANCIS, P. et al. Age-Group Differences in the Performance of Selected Tests of Physical Function and Association with Lower Extremity Strength. **J Geriatr Phys Ther**, v. 42, n. 1, p. 1-8, Jan/Mar 2019.

FRIED, S. K.; BUNKIN, D. A.; GREENBERG, A. S. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 83, n. 3, p. 847-850, 1998.

GRAU, A. M. et al. Circulating transforming growth factor- β -1 and breast cancer prognosis: results from the Shanghai Breast Cancer Study. **Breast cancer research and treatment**, v. 112, n. 2, p. 335-341, 2008.

HERSKIND, C.; BAMBERG, M.; RODEMANN, H. P. The role of cytokines in the development of normal- tissue reactions after radiotherapy. **Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]**, v. 174, p. 12-15, 1998.

HOLLOWAY, T. M. et al. Microvascular adaptations to resistance training are independent of load in resistance-trained young men. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 315, n. 2, p. R267-R273, Aug 1 2018.

JUSTICE, J. N. et al. Fatigability of the dorsiflexors and associations among multiple domains of motor function in young and old adults. **Experimental gerontology**, v. 55, p. 92-101, 2014.

KALTER, J. et al. Mediators of exercise effects on HRQoL in cancer survivors after chemotherapy. **Med Sci Sports Exerc**, v. 48, n. 10, p. 1859-1865, 2016.

KANG, D. W. et al. Effects of Exercise on Insulin, IGF Axis, Adipocytokines, and Inflammatory Markers in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-analysis. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 26, n. 3, p. 355-365, Mar 2017.

KLECKNER, I. R. et al. Effects of exercise on inflammation in patients receiving chemotherapy: a nationwide NCORP randomized clinical trial. **Supportive Care in Cancer**, v. 27, n. 12, p. 4615-4625, 2019.

KLUGER, B. M.; KRUPP, L. B.; ENOKA, R. M. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. **Neurology**, v. 80, n. 4, p. 409-16, Jan 22 2013.

KORDI, M.; MENZIES, C.; PARKER SIMPSON, L. Relationship between power-duration parameters and mechanical and anthropometric properties of the thigh in elite cyclists. **Eur J Appl Physiol**, v. 118, n. 3, p. 637-645, Mar 2018.

LAVOY, E. C.; FAGUNDES, C. P.; DANTZER, R. Exercise, inflammation, and fatigue in cancer survivors. **Exerc Immunol Rev**, v. 22, p. 82-93, 2016.

LIMA, L. G. et al. Effect of aerobic training and aerobic and resistance training on the inflammatory status of hypertensive older adults. **Ageing Clin Exp Res**, v. 27, n. 4, p. 483-9, Aug 2015.

MENDOZA, T. R. et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. **Cancer**, v. 85, n. 5, p. 1186-1196, 1999.

MENESES-ECHAVEZ, J. F. et al. The Effect of Exercise Training on Mediators of

Inflammation in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review with Meta-analysis. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 25, n. 7, p. 1009-17, Jul 2016.

MENESES-ECHÁVEZ, J. F.; GONZÁLEZ-JIMÉNEZ, E.; RAMÍREZ-VÉLEZ, R. Effects of supervised exercise on cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. **BMC cancer**, v. 15, n. 1, p. 77, 2015.

MEYERS, C. A.; ALBITAR, M.; ESTEY, E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. **Cancer**, v. 104, n. 4, p. 788-93, Aug 15 2005.

MIJWEL, S. et al. Exercise training during chemotherapy preserves skeletal muscle fiber area, capillarization, and mitochondrial content in patients with breast cancer. **The FASEB Journal**, v. 32, n. 10, p. 5495-5505, 2018.

NOUNOU, M. I. et al. Breast cancer: conventional diagnosis and treatment modalities and recent patents and technologies. **Breast cancer: basic and clinical research**, v. 9, p. BCBCR. S29420, 2015.

OBERBACH, A. et al. Effect of a 4 week physical training program on plasma concentrations of inflammatory markers in patients with abnormal glucose tolerance. **Eur J Endocrinol**, v. 154, n. 4, p. 577- 85, Apr 2006.

OLMOS, G.; LLADÓ, J. Tumor necrosis factor alpha: a link between neuroinflammation and excitotoxicity. **Mediators of inflammation**, v. 2014, 2014.

PERERA, S. et al. Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults. **J Am Geriatr Soc**, v. 54, n. 5, p. 743-9, May 2006.

POOLE, D. C. et al. Critical Power: An Important Fatigue Threshold in Exercise Physiology. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 48, n. 11, p. 2320-2334, 2016.

PRIOR, S.J. et al. Sarcopenia Is Associated With Lower Skeletal Muscle Capillarization and Exercise Capacity in Older Adults. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 71, n. 8, p. 1096-101, Aug 2016.

RAJABI, P. et al. The effect of resistance training with theraband on the transforming growth factor- β in the elderly women. **Immunoregulation**, v. 1, n. 2, p. 81-86, 2019.

RAUSCH-OSTHOFF, A. K. et al. Association between peripheral muscle strength, exercise performance, and physical activity in daily life in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Multidiscip Respir Med**, v. 9, n. 1, p. 37, 2014.

ROGERS, L. Q. et al. Biobehavioral factors mediate exercise effects on fatigue in breast cancer survivors. **Med Sci Sports Exerc**, v. 46, n. 6, p. 1077-88, Jun 2014.

ROTHNEY, M. P. et al. Precision of GE Lunar iDXA for the measurement of total and regional body composition in nonobese adults. **J Clin Densitom**, v. 15, n. 4, p. 399-404, Oct-Dec 2012.

SANDUSKY, S. B. et al. Fatigue: an overlooked determinant of physical function in scleroderma. **Rheumatology (Oxford)**, v. 48, n. 2, p. 165-9, Feb 2009.

SCHMITZ, K. H. et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 42, n. 7, p. 1409-1426, 2010.

SCHOBBER-HALPER, B. et al. Elastic band resistance training influences transforming growth factor- β receptor I mRNA expression in peripheral mononuclear cells of institutionalised older adults: the Vienna Active Ageing Study (VAAS). **Immun Ageing**, v. 13, p. 22, 2016.

SENEFELD, J.; YOON, T.; HUNTER, S. K. Age differences in dynamic fatigability and

- variability of arm and leg muscles: Associations with physical function. **Experimental gerontology**, v. 87, p. 74-83, 2017.
- SERRA, M. C. et al. Resistance training reduces inflammation and fatigue and improves physical function in older breast cancer survivors. **Menopause (New York, NY)**, v. 25, n. 2, p. 211-216, 2018.
- SINGH, F. et al. Feasibility and Preliminary Efficacy of a 10-Week Resistance and Aerobic Exercise Intervention during Neoadjuvant Chemoradiation Treatment in Rectal Cancer Patients. **Integr Cancer Ther**, v. 17, n. 3, p. 952- 959, Sep 2018.
- TARTIBIAN, B. et al. A randomized controlled study examining the effect of exercise on inflammatory cytokine levels in post-menopausal women. **Post Reprod Health**, v. 21, n. 1, p. 9-15, Mar 2015.
- TRAYHURN, P.; WOOD, I. S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. **Br J Nutr**, v. 92, n. 3, p. 347-55, Sep 2004.
- VAN WEERT, E. et al. Cancer-related fatigue: predictors and effects of rehabilitation. **Oncologist**, v. 11, n. 2, p. 184-96, Feb 2006.
- VANDERVEEN, B. N.; FIX, D. K.; CARSON, J. A. Disrupted Skeletal Muscle Mitochondrial Dynamics, Mitophagy, and Biogenesis during Cancer Cachexia: A Role for Inflammation. v. 2017, p. 3292087, 2017.
- VANDERVEEN, B. N. et al. The regulation of skeletal muscle fatigability and mitochondrial function by chronically elevated interleukin-6. **Experimental Physiology**, v. 104, n. 3, p. 385-397, 2019.
- VANHATALO, A. et al. The mechanistic bases of the power–time relationship: muscle metabolic responses and relationships to muscle fibre type. **The Journal of physiology**, v. 594, n. 15, p. 4407-4423, 2016.
- VENI, T. et al. Handgrip fatiguing exercise can provide objective assessment of cancer-related fatigue: a pilot study. **Supportive Care in Cancer**, v. 27, n. 1, p. 229-238, 2019.
- VERWEIJ, N. M. et al. Physical performance measures for predicting outcome in cancer patients: a systematic review. **Acta oncologica**, v. 55, n. 12, p. 1386-1391, 2016.
- WAHL, S. M. et al. Transforming growth factor type beta induces monocyte chemotaxis and growth factor production. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 84, n. 16, p. 5788-5792, 1987.
- WANING, D. L. et al. Excess TGF- β mediates muscle weakness associated with bone metastases in mice. **Nature medicine**, v. 21, n. 11, p. 1262, 2015.
- WINTERS-STONE, K. M. et al. The effects of resistance exercise on biomarkers of breast cancer prognosis: a pooled analysis of three randomized trials. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 27, n. 2, p. 146-153, 2018.
- YUEN, H. K.; SWORD, D. Home-based exercise to alleviate fatigue and improve functional capacity among breast cancer survivors. **J Allied Health**, v. 36, n. 4, p. e257 75, winter, 2007.
- ZANE, A. C. et al. Muscle strength mediates the relationship between mitochondrial energetics and walking performance. **Ageing Cell**, v. 16, n. 3, p. 461-468, Jun 2017.

ANEXO III: ARTIGO 2

August 28, 2021

Manuscript Number: JGERIONC-D-21-00273R1

Physical function tests are potential tools to identify low physical resilience in women after breast cancer treatment.

Dear Ms Martins,

We have received the above referenced manuscript you submitted to Journal of Geriatric Oncology.

To track the status of your manuscript, please log in as an author at <https://www.editorialmanager.com/jgerionc/>, and navigate to the "Revisions Being Processed" folder.

Thank you for submitting your revision to this journal.

Kind regards,

Journal of Geriatric Oncology

(Short communication)

PHYSICAL FUNCTION TESTS ARE POTENTIAL TOOLS TO IDENTIFY LOW PHYSICAL RESILIENCE IN WOMEN AFTER BREAST CANCER TREATMENT.

Fernanda Maria Martins^a, Anselmo Alves de Oliveira^a, Samarita Beraldo Santagnello^a, Gersiel Nascimento de Oliveira Júnior^a, Luís Ronan Marquez Ferreira de Souza^{a,c}, Vítor Carvalho Lara^c, Rosekeila Simões Nomelinid^d, Fábio Lera Orsatti^{a,b}

^a Exercise Biology Research Group (BioEx), Federal University of Triângulo Mineiro, Uberaba, Minas Gerais, Brazil

^b Department of Sport Sciences, Health Science Institute, Federal University of Triângulo Mineiro, Uberaba, Minas Gerais, Brazil

^c Department of Radiology and Diagnostic Imaging, Federal University of Triângulo Mineiro, Uberaba, Minas Gerais, Brazil

^d Department of Gynecology and Obstetrics, Federal University of Triângulo Mineiro, Uberaba, Minas Gerais, Brazil

Corresponding Author:

F.L.O. Exercise Biology Research Group (BioEx), Department of Sport Sciences, Federal University of Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, Minas Gerais, Brazil; Avenida Tutunas, 490, Uberaba-MG, Brazil, 38061-500. Address correspondence to: F.L.O.; e-mail: fabiorsatti@gmail.com or fabio.orsatti@uftm.edu.br

INTRODUCTION

Physical resilience can be characterized by the individual's ability to resist a decline in physical performance or recover physical health after being exposed to a health stressor (i.e., cancer and chemotherapy) (WHITSON et al., 2016). Most studies on physical resilience and cancer have used self-reported measures of physical performance (DUAN- PORTER et al., 2016; HURRIA et al., 2019). However, self-reported measures can provide less accurate and precise information on physical performance (REUBEN et al., 1995). In this regard, it is necessary to develop more appropriate measures to assess the low physical resilience (WHITSON et al., 2016). More accurate and reliable measures to identify the low physical resilience in cancer survivor can contribute to therapeutic decision-making, taking into account individualized risks for adverse outcomes. Moreover, more appropriate measures of physical resilience can contribute to the development of preventive and rehabilitation strategies that reduce the risk of adverse outcomes and improve the degree of recovery from stressors.

Objective measures of physical performance (i.e., physical performance tests; PPT) may be promising tools to identify cancer survivors with low physical resilience. In that regard, physical performance quantification is an important component for evaluating the overall health and physiological reserve of cancer survivors. Thereby, the assessment of physical performance has been suggested as a tool to distinguish functional age from chronological age (BELSKY et al., 2015). In this perspective, it has been shown that the difference between "chronological age versus biological age" measured by PPT can be a way to quantify an individual's physical resilience capacity (WHITSON et al., 2016). Moreover, PPT are useful, quick, inexpensive, easy to perform tools, do not require special equipment or training, are applicable in the clinical environment and showed high reliability (STEFFEN; HACKER; MOLLINGER, 2002). However, the effectiveness of different PPT to identify breast cancer survivors (BCS) with low physical resilience remains unclear.

Therefore, we investigated whether different PPT can identify low physical resilience in BCS.

SUBJECTS AND METHODS

In this cross-sectional study, we recruited 215 women (BCS: n = 146 and age- matched women with no history of breast cancer: Control Group (CT: n= 69). The study included BCS of all treatment modalities (surgery, radiotherapy, chemotherapy or combination) that completed breast cancer treatment for breast cancer staging between I -III.

The women were questioned about physical activity level, menopause time, diseases and medications. Clinical data were obtained based on the analysis of the medical record. After, physical performance and anthropometric evaluations were conducted. After all the evaluations, the BCS groups were divided according to the time after the end of BC treatment: (Recent: < 1 years; Intermediate: from 1 to 3.9 years; Late: \geq 4 years). Therefore, based on the division criteria, the women were divided and allocated into four groups: control (CT: n = 69); <1 years after the end of treatment (< 1 YAT: n=60); 1-3.9 years after the end of treatment (1-3.9 YAT:

n=45) and ≥ 4 years after the end of treatment (≥ 4 YAT: n=41).

The local ethics committee approved the study with protocol number (CAAE:82691818.0.0000.5154) and all data were collected between June 2018 and June 2019.

Level of physical activity

The level of physical activity was assessed by the short form of the International Physical Activity Questionnaire.

Anthropometric measurements

Body mass was measured using a digital scale (G-life®, São Paulo - Brazil). Height was measured using an inextensible tape measure. Body Mass Index (BMI) was calculated as the ratio between body mass and height square.

Handgrip

The muscle strength was measured with a manual dynamometer (Jamar®, Brazil) in the right and left hands. Three measurements were performed and the highest value was recorded.

4-meter walk test (4-MWT)

The usual walking test was evaluated by the time walking at a distance of 4 m, in which the women autoselected the velocity. Two measures were performed and the shortest time was recorded.

Five-times-sit-to-stand test (FTSST)

The volunteers were instructed to perform repeated standing and sitting movements from an armless chair (0.45m height) as fast as possible. The time to complete five full repetitions was recorded.

Timed up and go test (TUG)

The volunteers were asked to rise from a chair without using upper limbs, walk three meters, turn around an obstacle, walk back, and sit down on the chair. The time to complete the route was recorded.

Short Physical Performance Battery (SPPB)

The SPPB consisted of three tests to detect mobility. The balance test consisted of three positions: Side-by-Side Stand, Semi-Tandem Stand, and Tandem Stand. The score was based on the time hold (10 seconds) in each position. The 4-MWT and FTSST tests were performed as described in the previous sessions. The SPPB total score varied from zero to 12 points.

Statistical analysis

Kolmogorov Smirnov and Levene's tests were used to verify distribution and homogeneity, respectively. ANOVA and ANCOVA (GLM) were used to compare the groups. The confounding variables used in the ANCOVA were age, menopause, smoking, and number of medications, BMI, muscle strength and level of physical activity. When necessary, the Bonferroni Post Hoc test was performed. Binary logistic regression was used to compare categorical variables. Data are presented as mean, confidence interval of 95% (95% CI) or percentage. The power observed and the effect size (partial eta squared = η^2) were also calculated. The significance level was set at 5%.

RESULTS

There were no statistical differences between the groups for general characteristics, marital status, education level, physical activity status, use of medicine and cancer treatment characteristics (Table 1).

Table 1. Comparison of general characteristics, marital status, education attainment, physical activity status, cancer treatment and medical treatment between Groups.

	CT (n=69)	< 1 YAT (n=60)	1-3.9 YAT (n=45)	≥ 4 YAT (n=41)	P
General characteristics					
Age (years)	58.5 (56.6; 60.4)	57.1 (54.9; 59.3)	55.9 (53.2; 58.6)	59.4 (56.9; 61.9)	0.216
BMI (kg/m ²)	27.9 (26.6; 29.2)	28.5 (27.2; 29.9)	26.9 (24.9; 29.0)	27.2 (26.1; 28.3)	0.406
Menopause (%)	94.2 (n=65)	83.3 (n=50)	86.6 (n=39)	100.0 (n=41)	0.302
Smoker (%)	13.0 (n=9)	11.6 (n=7)	17.7 (n=8)	2.4 (n=1)	0.263
Marital status					
Single (%)	17.3 (n=12)	18.3 (n=11)	17.7 (n=13)	9.7 (n=4)	0.933
Married (%)	42.0 (n=29)	48.3 (n=29)	44.4 (n=20)	53.6 (n=22)	0.321
Divorced (%)	15.9 (n=11)	20.0 (n=12)	11.1 (n=5)	17.0 (n=7)	0.977
Widow (%)	24.6 (n=17)	13.3 (n=8)	15.5 (n=7)	19.5 (n=8)	0.373
Education attainment					
Complete elementary school (%)	53.6 (n=37)	51.6 (n=31)	53.3 (n=24)	60.9 (n=25)	0.751
Complete high school (%)	34.7 (n=24)	25.0 (n=15)	28.8 (n=13)	19.5 (n=8)	0.337
College graduated (%)	11.5 (n=8)	23.3 (n=14)	17.7 (n=8)	19.5 (n=8)	0.329
Physical activity status					
Physical activity level (min/Week)	808.8 (609.4; 1008.2)	699.1 (504.6; 893.6)	649.5 (487.8; 811.8)	663.4 (467.6; 859.2)	0.648
Active (%)	69.5 (n=48)	66.6 (n=40)	68.8 (n=31)	65.8 (n=27)	0.155
Walking (min/Week)	43.9 (17.4; 37.0)	27.2 (17.4; 37.0)	32.5 (19.8; 45.1)	43.9 (29.2; 58.6)	0.266
Walking (%)	75.3 (n=52)	65.0 (n=39)	71.1 (n=32)	73.1 (n=30)	0.862
Moderate physical activity (min/Week)	104.8 (77.4; 132.2)	84.2 (60.9; 107.5)	122.2 (74.5; 149.8)	91.2 (64.5; 117.9)	0.533
Moderate physical activity (%)	78.2 (n=5)	76.6 (n=46)	82.2 (n=37)	85.3 (n=35)	0.310
Vigorous physical activity (%)	17.3 (n=12)	15.0 (n=9)	13.3 (n=6)	17.0 (n=7)	0.843
Treatment of cancer [‡]					

Surgery (%)	*****	100.0 (n=60)	100.0 (n=45)	100.0 (n=41)	1.000	
Quadrantectomy surgical (%)	*****	50.0 (n=30)	62.2 (n=28)	48.7 (n=20)	0.440	
Mastectomy surgical (%)	*****	1.6 (n=1)	0.0 (n=0)	2.4 (n=1)	0.822	
Quadrantectomy and axillary dissection(%)	*****	8.3 (n=5)	8.8 (n=4)	7.3 (n=3)	0.914	
Mastectomy and axillary dissection (%)	*****	3.3 (n=2)	2.2 (n=1)	4.8 (n=2)	0.247	
Chemotherapy (session)	*****	31.4 (30.3; 32.6)	31.8 (29.2; 34.4)	29.6 (27.3; 32.0)	0.434	
Radiotherapy (session)	*****	8.8 (7.5; 10.0)	8.3 (7.2; 9.3)	7.6 (6.3; 8.9)	0.348	
Chemotherapy (n)	*****	10.0 (n=6)	4.4 (n=2)	19.5 (n=8)	0.193	
Radiotherapy (n)	*****	28.3 (n=17)	35.5 (n=16)	34.1 (n=14)	0.502	
Radiotherapy and Chemotherapy (n)	*****	61.6 (n=37)	60.0 (n=27)	46.3 (n=19)	0.145	
End-of-Treatment (years)	*****	0.7 (0.6; 0.9)	2.75 (2.5; 2.9) #	7.02 (6.1; 7.8) # †	<0.001	
Medical treatment						
Depression drug (%)		17.3 (n=12)	28.3 (n=17)	26.6 (n=12)	29.2 (n=12)	0.166
Hypertension drug (%)		33.3 (n=23)	35.0 (n=21)	33.3 (n=15)	39.0 (n=16)	0.626
Diabetes drug (%)		8.6 (n=6)	6.6 (n=4)	15.5 (n=7)	7.3 (n=3)	0.773
Thyroid drug (%)		11.5 (n=8)	8.3 (n=5)	6.6 (n=3)	12.1 (n=5)	0.890
Hypercholesterolemia drug (%)		21.7 (n=15)	21.6(n=13)	15.5 (n=7)	26.8 (n=11)	0.643
Tamoxifen drug ¥ (%)	*****	41.6 (n=25)	51.1(n=23)	60.9 (n=25)	0.057	
Anastrozole drug ¥ (%)	*****	16.6 (n=10)	26.6 (n=12)	17.0 (n=7)	0.394	
Number of medications (n)		1.8 (1.3; 2.2)	1.8 (1.3; 2.3)	1.9 (1.3; 2.4)	2.0 (1.5; 2.6)	0.845

CT= control group; < 1 YAT= <1 years after the end of treatment group; 1-3.9 YAT= 1-3.9 years after the end of treatment group; ≥ 4 YAT= ≥ 4 years after the end of treatment group; BMI= body mass index; # = significantly different from < 1 YAT; † = significantly different from significantly different from 1-3.9 YAT; ¥=the control group was excluded from the statistical analysis

After adjusting for confounding variables, all groups that underwent cancer treatment showed lower physical performance in 4-MWT, TUG, and FTSSST when compared to CT. The < 1 YAT group and ≥ 4 YAT groups showed lower performance in SPPB when compared to CT. Only the 1-3.9 YAT group showed a lower muscle strength when compared to CT (Table 2).

Table 2. Comparison of physical function between groups.

	CT (n=69)	< 1 YAT (n=60)	1-3.9 YAT (n=45)	≥ 4 YAT (n=41)	P	η ² p	OP
<i>Unadjusted values</i>							
4-MWT (m.s)	1.2 (1.1; 1.3)	1.1 (1.0; 1.1)*	1.1 (1.0; 1.1)*	1.0 (1.0; 1.1)*	0.001	0.08	0.96
FTSST (s)	8.7 (7.9; 9.5)	12.1 (11.4; 12.9)*	11.4 (10.5; 12.4)*	11.2 (10.3; 12.0)*	<0.001	0.17	1.00
SPPB (score)	11.4 (11.2; 11.7)	10.9 (10.5; 11.2)*	11.1 (10.8; 11.4)	10.7 (10.2; 11.2)*	0.023	0.04	0.75
TUG (s)	6.9 (6.5; 7.4)	8.6 (8.2; 9.1)*	8.4 (7.9; 9.0)*	8.2 (7.6; 8.8)*	<0.001	0.13	0.99
MS (kg)	25.5 (24.1; 26.9)	24.1 (22.6; 25.6)	22.7 (21.1; 24.4)*	25.8 (24.0; 27.5)	0.035	0.03	0.67
<i>Adjusted values</i>							
4-MWT (m.s)	1.2 (1.2; 1.3)	1.1 (1.0; 1.2)*	1.1 (1.0; 1.2)*	1.0 (0.9; 1.1)*	<0.001	0.13	0.99
FTSST (s)	8.6 (7.9; 9.3)	11.9 (11.1; 12.7)*	11.1 (10.2; 12.0)*	11.8 (10.8; 12.7)*	<0.001	0.21	1.00
SPPB (score)	11.5 (11.2; 11.8)	10.9 (10.6; 11.2)*	11.2 (10.8; 11.5)	10.8 (10.5; 11.2)*	0.005	0.07	0.87
TUG (s)	6.9 (6.6; 7.3)	8.4 (8.0; 8.9)*	8.2 (7.7; 8.7)*	8.3 (7.8; 8.8)*	<0.001	0.16	0.99
MS (kg)	25.8 (24.4; 27.1)	23.7 (22.2; 25.2)	22.6 (20.9; 24.3)*	26.7 (25.0; 28.5)†	0.003	0.07	0.89

CT= control group; < 1 YAT= <1 years after the end of treatment group; 1-3.9 YAT= 1-3.9 years after the end of treatment group; ≥ 4 YAT= ≥ 4 years after the end of treatment group; BMI= body mass index; 4-MWT= 4-meter walk test; FTSST= five-times-sit-to-stand test; TUG= timed up and go test; SPPB= short physical performance battery; MS= muscle strength ; * = significantly different from CT; †= significantly different from 1-3.9 YAT; Ancova adjusted for age, menopause, smoking, number of medications, BMI and level of physical activity, and MS (except for MS analysis); η²p = partial eta-squared; OP= observed power

DISCUSSION

We found that physical performance measured by 4-MWT, FTSST, TUG, and SPPB were lower in the BCS, regardless of the time after the end of BC treatment (Table 1). This finding suggests that PPT are promising tools to identify low physical resilience in BCS.

Reduced physical performance has been associated with a series of critical conditions and may mirror the decline in function of different physiological and homeostatic systems (FERRUCCI et al., 2016). For example, (a) with a reduced muscle mass and strength and an increased fat mass, skeletal muscles constantly work close to maximum capacity. When muscle strength is below the critical limit (minimum amount of muscle strength to carry the weight) results in reduced walking speed (FERRUCCI et al., 2016). Although we did not assess the change in body composition, BCS have higher body fat (SULLARD, 2011) and lower muscle strength (SANTAGNELLO et al., 2021) than age-matched women without cancer treatment. Moreover, (b) the impairment of various homeostatic systems such as hormonal dysregulation and increased inflammatory profile related to cancer treatment (DIELI-CONWRIGHT et al., 2016) have been associated with the decline in mobility (FERRUCCI et al., 2016). Also, (c) cancer treatment-associated changes in the central and peripheral nervous system (GIGLIO; GILBERT, 2010) are associated with reduced performance in physical test (FERRUCCI et al., 2016). In addition, (d) PPT may mirror the energy reserve capacity (FERRUCCI et al., 2016). Regarding this, it has been shown that cancer treatment is associated with changes in energy reserve capacity (LACOURT; HEIJNEN, 2017). Thereby, changes in physical performance can be an indicator of a decline in the function of different physiological systems and physiological reserve. In this sense, based on the physical resilience model, physiological reserve and homeostatic systems are associated with the resilience capacity (WHITSON et al., 2016). Thus, PPT can be an expression of physical resilience capacity; therefore, they can be potential tools capable of identifying low physical resilience in BCS.

The application of PPT in the clinical setting can provide a rich resource for oncological medicine. In this perspective, our study suggests that PPT can provide a sensitive and objective measure of the capacity for physical resilience and, consequently, allows physicians to establish priorities in the care plan and avoid future complications to patients' health. Recently, it has been shown that constructing recovery trajectories after a stressor requires several repeated measures of assessments (GIJZEL et al., 2019), thus, the PPT present it as a quick-to-manage tool that results in different responses that can be used as measures of physical performance recovery trajectories, as a marker of treatment-related complications and as a marker of early death to

adapt oncologic therapeutics (PAMOUKDJIAN et al., 2017). In addition, the objective identification of low physical resilience by PPT can contribute to therapeutic decision-making (e.g., about medication options) and to the development of acute care management strategies that reduce complications or sequelae of treatment, and for the development of preventive strategies to decrease the risk of adverse events, such as falls and disabilities in BCS. Moreover, the objective screening of low physical resilience using the PPT can contribute to the development of early intervention methods capable of improving physical resilience capacity, such as the practice of regular physical exercise.

CONCLUSION

The PPT are potential tools to identify low physical resilience in BCS. From a clinical perspective, this study may offer a useful, quick, inexpensive, easy to perform tool to assess low physical resilience in BCS. However, the development of longitudinal studies is necessary to confirm the effectiveness of the PPT as a tool to identify the low physical resilience in BCS.

ACKNOWLEDGEMENT

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais–FAPEMIG and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior–CAPES (001).

REFERENCES

- BELSKY, D. W. et al. Quantification of biological aging in young adults. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 112, n. 30, p. E4104-E4110, 2015.
- DIELI-CONWRIGHT, C. M. et al. An observational study to examine changes in metabolic syndrome components in patients with breast cancer receiving neoadjuvant or adjuvant chemotherapy. **Cancer**, v. 122, n. 17, p. 2646-2653, 2016.
- DUAN-PORTER, W. et al. Physical resilience of older cancer survivors: an emerging concept. **Journal of geriatric oncology**, v. 7, n. 6, p. 471-478, 2016.
- FERRUCCI, L. et al. Age-Related Change in Mobility: Perspectives From Life Course Epidemiology and Geroscience. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 71, n. 9, p. 1184-94, Sep 2016.
- GIGLIO, P.; GILBERT, M. R. Neurologic complications of cancer and its treatment. **Curr Oncol Rep**, v. 12, n. 1, p. 50-9, Jan 2010.
- GIJZEL, S. M. et al. Resilience in clinical care: getting a grip on the recovery potential of older adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 67, n. 12, p. 2650-2657, 2019.
- HURRIA, A. et al. Functional decline and resilience in older women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 67, n. 5, p. 920-927, 2019.
- LACOURT, T. E.; HEIJNEN, C. J. Mechanisms of neurotoxic symptoms as a result of breast cancer and its treatment: considerations on the contribution of stress, inflammation, and cellular bioenergetics. **Current breast cancer reports**, v. 9, n. 2, p. 70-81, 2017.
- PAMOUKDJIAN, F. et al. Slow gait speed is an independent predictor of early death in older cancer outpatients: results from a prospective cohort study. **The journal of nutrition, health & aging**, v. 21, n. 2, p. 202-206, 2017.
- REUBEN, D. B. et al. Measuring physical function in community-dwelling older persons: A comparison of self-administered, interviewer-administered, and performance-based measures. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 43, n. 1, p. 17-23, 1995.
- SANTAGNELLO, S. B. et al. Resistance Training–Induced Gains in Muscle Strength and Power Mediate the Improvement in Walking Speed in Middle-Aged Women Who Are Breast Cancer Survivors. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, 2021.
- STEFFEN, T. M.; HACKER, T. A.; MOLLINGER, L. Age- and gender-related test performance in community-dwelling elderly people: Six-Minute Walk Test, Berg Balance Scale, Timed Up & Go Test, and gait speeds. **Physical therapy**, v. 82, n. 2, p. 128-137, 2002.
- SULLARD, C. B. **An assessment of body composition, balance, and muscular strength and endurance in breast cancer survivors**. 2011. Wichita State University

WHITSON, H. E. et al. Physical resilience in older adults: systematic review and development of an emerging construct. **Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences**, v. 71, n. 4, p. 489-495, 2016.