



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# Atividade física e sobrevivência em doentes com cancro da mama

**Margarida Ramos Rodrigues**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Filipe Alexandre Ferreira Coutinho  
Coorientador: Professor Doutor José Luís Themudo Barata

**Covilhã, maio de 2015**



# Agradecimentos

Aos meus orientadores, pela disponibilidade demonstrada e pela prontidão com que esclareceram as minhas questões;

À minha mãe e à minha irmã, pelo apoio incondicional e motivação, bem como pelo interesse demonstrado pelo meu trabalho e sua leitura;

Aos meus amigos, por me proporcionarem momentos felizes, durante esta jornada.



# Resumo

O cancro da mama é o tipo de neoplasia mais comum entre as mulheres (excetuando o cancro da pele não melanoma) e corresponde à segunda causa de morte por cancro, no sexo feminino. Em 2014, o cancro da mama representou 14% dos novos casos de cancro e correspondeu a 6.8% de todas as mortes por neoplasias.

Em virtude da deteção mais precoce da doença e da maior eficácia do tratamento, as sobreviventes do cancro da mama encontram-se sob maior risco de recidivas e de outras doenças crónicas, deterioração da capacidade funcional e da qualidade de vida. Assim, é essencial identificar fatores modificáveis que reduzam o risco destas condições e melhorem o prognóstico, tal como a atividade física.

Após a análise de 18 estudos que avaliaram o potencial efeito benéfico da atividade física ao nível do prognóstico de sobreviventes de cancro da mama, conclui-se que um estilo de vida ativo pode reduzir a mortalidade e o aparecimento de recidivas em até 50%.

Atualmente, existem recomendações e orientações já publicadas acerca da prescrição de atividade física entre estas mulheres, embora não sejam consistentemente utilizadas na prática clínica. É essencial que sejam aplicadas e que a prática de atividade seja encarada como um elemento importante na recuperação e aumento da sobrevivência das doentes com cancro da mama.

O principal objetivo deste trabalho consiste na revisão das evidências sobre as recomendações de atividade física existentes, dirigidas a sobreviventes de cancro da mama, após fundamentado o benefício que esta aparenta ter no prognóstico destas mulheres. Desta forma, não pretende ser um trabalho meramente descritivo, mas foi também realizado com o intuito de ser aplicado na prática clínica.

## Palavras-chave

Cancro da mama, atividade física, sobrevivência.



# Abstract

Breast cancer is the most common type of cancer among women (not including skin cancer non-melanoma) and is the second cause of cancer death in females. In 2014, breast cancer accounted for 14% of new cancer cases and corresponded to 6.8% of all deaths from cancer.

Due to the early detection of disease and more effective treatment, breast cancer survivors are at greater risk of relapse and other chronic diseases, impaired functional capacity and quality of life. It is therefore essential to identify modifiable factors that reduce the risk of these conditions and improve the prognosis, such as physical activity.

Following the analysis of 18 studies that have assessed the potential benefit of the physical activity in the prognosis of breast cancer survivors, it is concluded that an active lifestyle can reduce mortality and the appearance of relapses until 50%.

Currently, recommendations about the physical activity prescription among these women have been published, although they are not consistently used in clinical practice.

The main purpose of this work is to review the existing physical activity recommendations to breast cancer survivors, after reasoned the benefit that this appears to have on the prognosis of these women. Thus, it does not intend to be a purely descriptive work but also carried out in order to be applied in clinical practice.

## Keywords

Breast cancer, physical activity, survival.



# Índice

Agradecimentos .....	iii
Resumo .....	v
Abstract.....	vii
Lista de Acrónimos.....	xi
Introdução.....	1
Atividade física e sobrevivência em doentes oncológicos.....	1
Atividade física em sobreviventes de cancro da mama .....	5
Evidências.....	6
Impacto da atividade física antes do diagnóstico .....	6
Impacto da atividade física após o diagnóstico .....	10
Impacto da alteração dos níveis de atividade física .....	12
Covariáveis consideradas e o papel de outros fatores nos resultados obtidos .....	13
Índice de massa corporal (IMC) e relação cintura-anca .....	13
Características do tumor (estadio ao diagnóstico, grau, recetores).....	15
Estado menopausa .....	16
Comorbilidades.....	16
Dieta, tabagismo e hábitos alcoólicos.....	17
Outros fatores .....	17
Principais conclusões das evidências.....	17
Relativamente à atividade física: .....	17
Em relação a outros fatores relacionados com as características da população e do tumor:.....	20
Mecanismos fisiológicos subjacentes .....	23
IMC, adiposidade e relação cintura-anca.....	23
Insulina e moléculas relacionadas .....	26
Hormonas .....	29
Inflamação e resposta imunitária.....	29
Fenómenos epigenéticos .....	32
Comorbilidades .....	32
Outros mecanismos.....	33
Prescrição de atividade física e recomendações para sobreviventes de cancro da mama .....	34
Atividade física entre mulheres com cancro da mama .....	34
Prescrição de atividade física e recomendações.....	35
Recomendações para a população em geral .....	35
Recomendações para as sobreviventes de cancro da mama.....	36

Situações especiais .....	40
Aumentar a adesão a um programa de exercício .....	43
O papel dos médicos.....	44
Atividade física e autoestima em mulheres sobreviventes de cancro da mama: um apontamento. ....	46
Conclusão .....	48

# Lista de Acrónimos

ACS	<i>American Cancer Society</i>
ACSM	<i>American College of Sports Medicine</i>
ADN	Ácido desoxirribonucleico
APC	Polipose adenomatosa familiar do cólon
ARNm	Ácido ribonucleico mensageiro
DGS	Direção Geral de Saúde
DM	Diabetes mellitus
Foxo	Fatores de transcrição <i>fork-head</i>
HIF-1	Fator induzível pela hipóxia -1
HRmax	Frequência cardíaca máxima
IFN- $\gamma$	Interferão-gama
IGF	Fator de crescimento semelhante à insulina
IGFBP	Proteína ligante do Fator de crescimento semelhante à insulina
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
Kg	Kilograma
MCP-1	Proteína quimiotática de monócitos - 1
mTOR	Proteína alvo da rapamicina em mamíferos
NK	<i>Natural killer</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Proteína C reativa
RPE	Percepção subjetiva do esforço ( <i>Rated perceived exertion</i> )
SHBG	Globulina ligante de hormonas sexuais
THS	Terapia hormonal de substituição
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral - alfa
USDHHS	<i>United States Department of Health of Human Services</i>
VEGF	Fator de crescimento vascular endotelial
VO <sub>2</sub> max	Captação máxima de oxigénio



*“Lack of activity destroys the good condition of every human being, while movement and methodical physical exercise save it and preserve it” – Plato (427-347 BC)*



# Introdução

À luz da evidência científica, a atividade física é benéfica para saúde a vários níveis: permite controlar o peso; contribui para a manutenção da saúde dos ossos, músculos e articulações; reduz o risco de desenvolver hipertensão arterial e diabetes mellitus (DM); promove o bem-estar psíquico; reduz o risco de morte por doença cardíaca e de morte prematura. (1) Embora as evidências sugiram que aqueles que têm sido consistentemente ativos durante toda a vida têm as maiores vantagens, também os que se tornaram ativos mais tardiamente podem beneficiar de uma vida menos sedentária. (2)

Para além dos benefícios referidos, explora-se, atualmente, a hipótese da atividade física influenciar o risco de desenvolver neoplasias e sua recidiva. A atividade física regular parece ter o potencial de reduzir em 40% a incidência de tumores, (3) sendo as evidências mais sólidas relativamente ao cancro da mama e do cólon e menos convicentes quanto ao cancro da próstata. (1,3,4) O carcinoma de células renais parece não ser influenciado pela atividade física. (5,6)

Apesar da investigação se ter focado sobretudo no papel da dieta, peso e atividade física como fatores relevantes no risco de desenvolver cancro e menos na prevenção ou controlo de sequelas tardias, comorbilidades e recidiva, (7) atualmente, a prática de exercício físico após o diagnóstico é considerada uma importante modalidade terapêutica adjuvante, uma vez que diminui os sintomas da doença, atenua os efeitos adversos do tratamento, melhora a saúde psíquica, promove o bem-estar e aumenta a sobrevivência global. (3) Apesar de um repouso adequado ser vital aquando do tratamento e durante a recuperação, a insistência na conservação de energia pode ser problemática, uma vez que atividade física insuficiente poderá conduzir ao descondicionamento físico e à perda de força muscular, dificultando a recuperação e o desempenho nas tarefas básicas da vida diária. (8)

## **Atividade física e sobrevivência em doentes oncológicos**

Dados emergentes sugerem que um estilo de vida ativo após o diagnóstico de cancro aumenta a sobrevivência e previne o desenvolvimento de neoplasias secundárias. (8) Nos últimos anos, estudos observacionais prospectivos têm mostrado que a atividade física após o diagnóstico está associada a uma diminuição da mortalidade total entre doentes com diversos tipos de neoplasias, bem como a uma redução na mortalidade específica e recidivas nos doentes com cancro da mama e do cólon. (2,9,10) Existem evidências de que o aumento da sobrevivência global para estes cancros se situa entre 50%-60%. (3) As taxas de mortalidade e a progressão da doença são, aproximadamente, 50% mais baixas em indivíduos ativos. (8,11) Alguns estudos sugerem, ainda, que indivíduos que aumentem a sua atividade física após o

diagnóstico apresentam melhor prognóstico comparativamente aos que mantêm ou diminuem os seus níveis, (4,11) sendo que estes últimos quaduplicam o seu risco de morte. (11) O estudo “*Physical activity and cancer-specific mortality in the NIH-AARP Diet and Health Study*” (6) concluiu que maiores níveis de atividade recreativa de intensidade moderada-vigorosa antes do diagnóstico de cancro estão associados de forma independente a uma menor mortalidade tanto a nível global, como a específica por cancro.

Um estilo de vida ativo está também associado a muitas outras vantagens durante e após o tratamento, como se enumera de seguida: maior adesão ao tratamento (2,11,12) e diminuição das interações medicamentosas (7); diminuição dos efeitos adversos decorrentes da terapia (dor, náuseas, vômitos, citopenias, diarreia, linfedema) (2,3,5,7,11,13); prevenção da osteoporose (3,7); melhoria das funções cardiorrespiratória e cardiovascular (2,8,11,14); aumento do consumo máximo de oxigénio (VO<sub>2</sub>max), durante o exercício; (13,15,16) diminuição dos valores de pressão arterial (3,13); melhoria da composição corporal (preservação ou aumento da massa muscular e diminuição da massa gorda) (2,3,4,8,11,14); controlo do peso (4,7,15,16); melhoria da função imunitária (2,3,11,14); diminuição da insulinoresistência e dos níveis do fator de crescimento semelhante à insulina - I (IGF-I) (14,16); aumento da força (2,3,8,11,15,16); aumento da flexibilidade (2,3,11); melhoria da imagem corporal (4,11,14); regularização dos padrões de sono (13); melhoria da cognição (2,13,16); diminuição da depressão e melhoria do humor (2-4,11,14-16); redução dos níveis de ansiedade (2-4,8,11,14) e de stress (2,11,13); maior capacidade para confrontar e lidar com a doença (7); incremento da autoestima (2,11,14); diminuição da fadiga (4,7,8,11-16); melhoria da qualidade de vida (3-5,7,11,13,14,16,17); encurtamento do tempo de hospitalização (3,7,11); prevenção e controlo de comorbilidades. (3,5,7,12,14) Os efeitos mais marcados são o aumento da condição física, a melhoria na composição corporal, a diminuição da fadiga, a atenuação das consequências psicológicas e o aumento da qualidade de vida. (14)

A fadiga tem sido apontada pelos doentes oncológicos como um dos sintomas mais comuns e debilitantes, sendo também um dos mais difíceis de tratar. (7,8) Além disso, pode influenciar todos os aspetos determinantes da qualidade de vida, além de se poder traduzir num potencial fator limitante a longo prazo, após a conclusão do tratamento. (7) Contudo, segundo Campbell *et al* (8) o exercício físico reduz a fadiga durante e após o tratamento, o que suporta o argumento de que a sua prática regular evita que os doentes entrem no ciclo vicioso de deterioração da condição física, com o conseqüente agravamento da fadiga.

Atualmente, as evidências são insuficientes no que concerne à prescrição ideal de exercício para cada tipo de cancro e para cada doente. A modalidade e a dose necessárias para se obterem os benefícios desejados não estão ainda definidos e para doentes com doença mais avançada, de maior idade e com comorbilidades complexas, as evidências são escassas. (2,11) Apesar de potenciais especificidades que possam vir a ser estipuladas para os doentes oncológicos, as recomendações dirigidas à população em geral são apropriadas para a maioria

dos doentes com cancro. (8) A *American College of Sports Medicine* (ACSM) (10) aconselha aos doentes oncológicos que evitem o sedentarismo e se tornem fisicamente ativos o mais célere possível, após o diagnóstico e/ou o tratamento. Mesmo para aqueles que manifestam complicações decorrentes da doença ou comorbilidades que inviabilizam a prática de exercício de intensidade moderada, a inatividade total é desaconselhada. (8) Newton e Galvão (3) afirmam que o exercício físico é bem tolerado tanto por doentes jovens, como pelos mais velhos, com efeitos benéficos a nível físico e psicológico. Além disso, a prática de exercício em doentes oncológicos demonstrou ser segura durante e após o tratamento. (4,8,10,11,13) Apesar de haver necessidade de mais investigação na área, Sandra C. Hayes *et al* (11) consideram que, atualmente, se detém o conhecimento suficiente para poder influenciar positivamente a vida daqueles que se encontram em tratamento ou a recuperar das intervenções terapêuticas, através da prática de atividade física.

Os mecanismos fisiológicos subjacentes aos benefícios de um estilo de vida ativo em doentes oncológicos ainda não estão totalmente esclarecidos. (9) É plausível que o exercício e a atividade física reduzam o risco de neoplasias secundárias através da diminuição da exposição aos estrogénios e a outras hormonas endógenas, da alteração de fatores de crescimento, da diminuição da gordura corporal, do aumento da motilidade intestinal, da melhoria das defesas antioxidantes e da estimulação do sistema imunitário. (7,8)

Pretende-se com este trabalho analisar as evidências que sustentam o benefício da atividade física na sobrevivência e prognóstico das mulheres com cancro da mama, a fim de concluir se esta deve ser aconselhada como terapêutica adjuvante e, em caso de se comprovar, com que especificidades se deve recomendar. Serão também analisadas as atuais recomendações para a prescrição de atividade física, quer dirigidas à população geral, quer aos doentes oncológicos. Os possíveis mecanismos subjacentes aos efeitos benéficos da atividade física serão explorados de forma sucinta, assim como a sua influência na autoestima e imagem corporal destas mulheres.

Quanto à metodologia utilizada para a recolha dos artigos que constituem a parte central desta monografia, foi realizada pesquisa com as palavras-chave “exercise”, “physical activity”, “breast cancer”, “survival”, “survivorship”, “mortality”, “prognosis”, “recurrence”, “metastasis” e “metastization”, nas bases de dados Medscape e Pubmed. Consideraram-se todos os tipos de estudo publicados em língua portuguesa, inglesa ou francesa, até ao ano de 2014, sem impôr limite temporal, dado o recente interesse no tema e a consequente escassez de informação. Foi ainda incluída bibliografia que consta das referências de alguns dos estudos analisados e considerada relevante. Para o desenvolvimento do capítulo “Atividade física e autoestima em mulheres sobreviventes de cancro da mama: um apontamento”, foi levada a cabo uma pesquisa adicional com as palavras “breast cancer”, “physical activity”, “exercise”, “body image”, “self-esteem”, nas bases de dados Pubmed,

Researchgate e Medscape, incluindo apenas artigos publicados nos últimos 5 anos. Finalmente, na fase final deste trabalho e para sua conclusão, foram realizadas quatro pesquisas adicionais com as palavras “exercise, physical activity, breast cancer, survival, mortality”; “cardiotoxicity, exercise, physical activity”; “breast cancer, lymphoedema, exercise, physical activity” e “peripheral neuropathy, exercise, physical activity”, nas bases de dados Cochrane e Pubmed, para a obtenção de artigos publicados até há 10 anos atrás.

# Atividade física em sobreviventes de cancro da mama

Com vista a uma melhor compreensão da exposição deste trabalho, é fundamental esclarecer dois conceitos importantes. A *Atividade física* é qualquer movimento corporal produzido pelo sistema musculoesquelético e que resulta no dispêndio de energia. (1) Esta pode ser espontânea ou informal (aquela que se integra na vida diária e dela faz parte, quer porque é necessária, quer porque se gosta; o seu objetivo são as coisas que ela possibilita e não a atividade física em si); programada ou organizada (quando obedece a um esquema prévio, tendo como base objetivos delineados, regras de intensidade, de duração e de progressão; por exemplo, frequentar um ginásio, praticar um desporto, etc.). (18) Desta última faz parte a atividade recreativa que será mencionada posteriormente. O termo *sobrevivente* compreende qualquer paciente diagnosticado com cancro, desde que se estabelece o diagnóstico, até ao termo da sua vida. (7,19,20)

O cancro da mama é a neoplasia mais comum nas mulheres (excetuando o cancro da pele não melanoma) e corresponde à segunda causa de morte por cancro, no sexo feminino. (21) Manifesta-se, ainda assim, como a principal causa de morte entre mulheres com idade compreendida entre os 20 e os 59 anos. (22) O peso do cancro da mama duplicou entre 1975 e 2000 a nível mundial, o que poderá estar na dependência do aumento da esperança de vida e da crescente adoção de estilos de vida ocidentais, com a exposição aos fatores de risco associados. (23) Não obstante, as taxas de incidência têm permanecido relativamente estáveis nos últimos 20 anos. (23) No que respeita à taxa de mortalidade, esta tem diminuído, essencialmente entre as mulheres mais jovens, devido à deteção mais precoce e ao tratamento cada vez mais eficaz, sendo que a sobrevivência média aos 5 anos ronda os 90%. (23,24) Em 2014, o cancro da mama representou 14% dos novos casos de cancro e correspondeu a 6.8% de todas as mortes por neoplasias. (24)

Reportando os dados à realidade portuguesa, constatam-se anualmente, em média, cerca de 4500 novos casos de cancro da mama e aproximadamente 1500 mulheres morrem devido a esta doença. (21) Em cada 100 mil mulheres portuguesas, 70 sofrem desta doença e a tendência é para que estes números aumentem. (25)

Reconhecem-se como fatores de risco para o aparecimento de cancro da mama a idade igual ou superior a 35 anos; a raça/etnia (por exemplo, judeus asquenazes); excesso de peso; hábitos etílicos e/ou tabágicos; terapêutica hormonal com estrogénios e progesterona, em curso ou anterior; menarca precoce; menopausa tardia; nuliparidade ou baixa paridade;

primeiro parto após os 30 anos de idade; hiperplasia atípica (ductal ou lobular); história de carcinoma lobular *in situ*; quantidade de biópsias mamárias realizadas; densidade mamária; radioterapia dirigida à região torácica, antes dos 30 anos de idade; predisposição genética conhecida (BRCA 1 ou 2, p53, PTEN ou outra); história familiar (membro da família com uma mutação que confira maior suscetibilidade; familiar com 2 ou mais tumores malignos primários da mama; 2 ou mais parentes com cancro da mama, pertencentes ao mesmo lado da família; 1 ou mais casos de neoplasia dos ovários/ trompa de Falópio/ peritoneal, no mesmo lado da família; parente de primeiro ou segundo grau com cancro da mama antes dos 45 anos; 1 ou mais familiares pertencentes ao mesmo lado da família com cancro da mama, juntamente com 1 ou mais dos seguintes: cancro pancreático, cancro da próstata agressivo - Gleason  $\geq 7$ , sarcoma, carcinoma adrenocortical, tumor cerebral, cancro endometrial, leucemia/linfoma, cancro da tiroide, manifestações dermatológicas, macrocefalia, pólipos harmatomatosos do trato gastrointestinal, cancro gástrico difuso; ascendência de uma população com elevada predisposição genética - judeus Asquenazes com história pessoal de cancro da mama/ovário/pancreático, em qualquer idade; cancro da mama em familiar do sexo masculino); história pessoal de cancro ovário/trompas de Falópio/peritoneal primário. (26) A simultaneidade do excesso de peso e a atividade física precária é responsável por um quarto até um terço de todos os casos de cancro da mama. (27)

Em virtude da deteção mais precoce da doença e da maior eficácia das várias estratégias terapêuticas, os sobreviventes de cancro deparam-se com um maior risco de recidivas e de outras doenças crónicas, assim como com a deterioração da capacidade funcional e da qualidade de vida. (8) Deste modo, é perentório identificar fatores modificáveis que reduzam o risco destas condições e melhorem o prognóstico. (28) A atividade física é um deles.

## Evidências

### Impacto da atividade física antes do diagnóstico

Christine M. Friedenreich *et al* (29) estudaram a relação entre a atividade física total até à data do diagnóstico e mortalidade total, mortalidade atribuída ao cancro da mama, bem como a sua influência na taxa de recidivas, no aparecimento de novo tumor e na progressão da doença (estes três últimos incluídos num só *outcome*: “recidivas/aparecimento de novo tumor/progressão da doença”). Consideraram a atividade ocupacional, doméstica e recreativa, sendo que esta última apresentou um maior impacto positivo nos *outcomes* abordados para níveis acima de 5 MET-h/sem/ano<sup>1</sup>. Foi objetivada uma redução de 24% no

---

<sup>1</sup> MET - min é um índice de dispêndio de energia que quantifica a atividade física total praticada, de forma padronizada; o seu valor é obtido através do produto entre o número de METs associados a uma ou mais atividades e os minutos despendidos, como podemos observar de seguida: praticar *jogging* (7 METs) durante 30 minutos, 3 vezes por semana corresponderá a  $7 \times 30 \times 3 = 630$  MET-min/semana ou 10,5 MET-h/semana. (102)

A unidade MET é um índice de gasto de energia que corresponde à razão entre a taxa de energia despendida numa dada atividade e a taxa de energia despendida em repouso; 1 MET é a taxa de dispêndio de energia em repouso e equivale à captação de 3.5mL /Kg/minuto de oxigénio. (102)

risco de recidivas/aparecimento de novo tumor/progressão da doença, assim como uma redução de cerca de 50% do risco de morte por cancro da mama, na análise comparativa entre o menor ( $\leq 5$  MET-h/sem/ano) e o maior ( $> 19$  MET-h/sem/ano) quartil de atividade. Relativamente à mortalidade total, a redução de risco foi de até 34%. A relação não foi linear para recidivas/aparecimento de novo tumor/progressão da doença. A atividade física total, doméstica ou ocupacional não influenciaram nenhum dos *outcomes*, embora as duas últimas correspondessem a 89% da atividade física total. Face aos efeitos significativos da atividade recreativa, os autores estratificaram os resultados de acordo com a sua intensidade e concluíram que a atividade de intensidade moderada (3-6 METs, segundo os autores) acima do menor nível considerado (0 a  $< 1,4$  h/sem/ano) diminuiu o risco de ocorrência dos três *outcomes*. Confrontando esta categoria de atividade com o nível mais elevado ( $\geq 3,9$ h/sem/ano), verificaram um declínio do risco de recidivas/aparecimento de novo tumor/progressão da doença de 34%, da mortalidade por cancro da mama de 44% e da mortalidade total de 29%. A atividade recreativa de intensidade vigorosa apenas esteve associada a uma diminuição do risco de mortalidade por cancro da mama (cerca de 26%). Um estudo alemão mais recente, (30) avaliou as mesmas variáveis e *outcomes* do estudo prévio, a partir dos 50 anos de idade até ao diagnóstico. Mais uma vez, não foram observadas relações para outros tipos de atividade, para além da recreativa. Considerando os níveis de atividade de 0 MET-h/sem (valor de referência),  $> 0-11$  MET-h/sem, 12-23 MET-h/sem, 24-42 MET-h/sem e  $\geq 42$  MET-h/sem, a redução do risco da mortalidade total situou-se entre 23% e 34%, e da mortalidade por outras causas entre 29% e 50%, sendo que as maiores reduções observadas relacionaram-se com o nível mais alto de atividade. Os resultados na mortalidade por cancro da mama não foram estatisticamente significativos e a categoria mais alta de atividade foi a única com impacto nas taxas de recidiva, com uma redução do risco de 65%, tendo sido, também, o único *outcome* para o qual se verificou uma relação linear de dose-resposta. Dicotomizando a variável atividade física recreativa em inatividade (0 MET-h/sem) *versus* “alguma atividade”<sup>2</sup> ( $> 0$  MET-h/sem), o risco de mortalidade foi 1.41 vezes maior para a mortalidade total, 1.22 vezes maior para mortalidade por cancro da mama e 1.71 vezes maior para a morte por outras causas.

Outras investigações consideraram unicamente a prática de atividade física recreativa durante, sensivelmente, o mesmo período antes do diagnóstico da doença. Cleveland *et al* (31) verificaram que qualquer categoria de atividade acima de 0 MET-h/sem, praticada desde a menarca até à data do diagnóstico, se relacionava com a redução do risco de mortalidade total e por cancro da mama. Os resultados obtidos após a comparação entre inatividade *versus* alguma atividade foram semelhantes aos obtidos para o maior nível de atividade considerado ( $\geq 9$  MET-h/sem), com uma redução de 42% no risco de mortalidade total e de 37% para a mortalidade por cancro da mama. Comparando os extremos de atividade (0 MET h/sem *versus*  $\geq 9$  MET-h/sem), aquelas com o maior nível de atividade apresentaram um risco 43%

---

<sup>2</sup> Em inglês: “any activity”.

menor de mortalidade total. Não foi objetivada uma relação dose-resposta entre a mortalidade e o aumento de MET-h/sem. No que concerne à intensidade, não se verificou diminuição da mortalidade com a prática de atividade vigorosa (considerada como  $\geq 6$  MET), enquanto a prática de alguma atividade recreativa de intensidade moderada (entre 3 e  $< 6$  MET, segundo os autores) esteve associada a um risco 38% menor de mortalidade total e a uma redução de 36% no risco de morte por cancro da mama, quando comparada com a ausência de prática (0 MET-h/sem). Analisando apenas as mulheres pós-menopausa na *coorte*, a atividade prévia à menopausa não demonstrou benefício na mortalidade total ou por cancro da mama. Keegan *et al* (28) concluíram que apenas a atividade física recreativa recente (relativa aos 3 anos anteriores ao diagnóstico) e de intensidade moderada ou vigorosa (5,4 MET e 8,5 MET, respetivamente, segundo os autores), esteve associada a um menor risco de mortalidade total, nomeadamente, cerca de 23% a 29% mais baixo, dependendo do quartil de atividade (de  $\leq 9,9$  a 38,2 MET-h/sem), em comparação com a inatividade. Analisando a atividade física durante o período total avaliado (dos 12 anos de idade até ao diagnóstico) verificaram a inexistência de associação com a mortalidade total, com igual resultado numa segunda análise, após retirados os 3 anos antes do diagnóstico. Um outro estudo (32) avaliou a atividade física recreativa de forma semelhante, considerando o período desde o ingresso na escola secundária até aos 54 anos de idade, e ainda os 3 anos anteriores ao diagnóstico de cancro da mama. Após agrupadas as intensidades moderada e vigorosa e criadas as variáveis “atividade física recreativa moderada-vigorosa de longo-prazo” (relativa ao período compreendido entre o ingresso na escola secundária até aos 54 anos de idade) e “atividade física recreativa moderada-vigorosa recente” (que incluiu os 3 anos anteriores ao diagnóstico), concluíram que a primeira diminuía a mortalidade total (à custa do efeito na mortalidade por cancro da mama), enquanto a segunda estava associada à diminuição do risco de morte por outras causas. Ambas as variáveis foram categorizadas da seguinte forma: baixa -  $\leq 0.50$ h/semana/ano; intermédia - 0.51-3 h/sem/ano; alta -  $> 3$  h/semana/ano. Avaliando a atividade de longo-prazo, as mulheres incorporadas nas categorias intermédia e alta, quando comparadas com as da categoria mais baixa de atividade, apresentaram uma diminuição do risco de morte por cancro da mama de 35% e de 47%, respetivamente. Os resultados referentes à mortalidade total foram semelhantes e não se constatou relação com a mortalidade por outras causas. A atividade moderada-vigorosa recente esteve fracamente relacionada com a mortalidade por cancro da mama; todavia, constatou-se uma redução do risco de mortalidade por outras causas de 39% nas mulheres pertencentes à categoria de atividade mais alta. A redução do risco de mortalidade total foi fraca.

Por fim, Williams (33) dedicou-se ao estudo de somente dois tipos de exercício, marcha e corrida, e analisou as suas influências na mortalidade por cancro da mama. Para um nível de atividade  $\geq 7.5$  MET-h/semana (recomendação atual de atividade física da *United States Department of Health and Human Services* (USDHHS): pelo menos 150 minutos de atividade

física aeróbica moderada por semana ou 75 minutos semanais se vigorosa)<sup>3</sup>, a redução do risco foi semelhante para ambas as modalidades (cerca de 41.5%) quando comparado com um nível de atividade inferior ao recomendado pela USDHHS. Além disso, o risco relativo foi semelhante quando comparadas as categorias de atividade entre 7.5 e 12.5 MET-h/semana e >12.5 MET-h/semana, com a primeira (<7.5 MET h/semana).

Apesar destes dados encorajadores, três dos artigos examinados não mostraram uma relação inversa entre a atividade física e a mortalidade, entre as sobreviventes de cancro da mama, (6,34,35) e num outro os resultados não foram convincentes. (36) Neste último, foi estudada a possível influência da atividade física recreativa praticada antes do diagnóstico (aos 13 e 20 anos de idade e durante o ano anterior ao diagnóstico) sobre a mortalidade total, em mulheres jovens (com idades compreendidas entre os 20 e os 54 anos). As curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier referentes à atividade no ano anterior ao diagnóstico evidenciaram uma maior mortalidade para as mulheres no primeiro quartil de atividade. Esta diminuiu por quartil, sendo que o terceiro e quarto quartis se associaram a uma mortalidade 8% menor que o primeiro. Níveis elevados de atividade estiveram associados a uma diminuição da mortalidade (30%), apenas entre mulheres com excesso de peso ou obesas ao diagnóstico. As quatro curvas por quartil de atividade não diferiram significativamente para os 13 anos, 20 anos ou para a média dos três períodos. A atividade física relativa a estes períodos não influenciou a mortalidade. Os autores explicam que estes resultados se podem dever ao facto de não terem sido considerados outros tipos de atividade, sendo que as mulheres no primeiro quartil de atividade recreativa podem ter despendido mais tempo noutras modalidades. Além disso, aquela relatada para o ano anterior ao diagnóstico pode já refletir influência de sintomas precoces do cancro da mama, para além dos níveis de atividade terem sido inquiridos e, portanto, carecerem de total objetividade e precisão. Das mulheres elegíveis, 14% acabaram por não participar no estudo, o que poderá ter alterado os resultados no caso de diferirem substancialmente daquelas que o fizeram. A duração das atividades relatadas pelas doentes não foi tida em conta. Por fim, poderão não ter sido consideradas outras covariáveis com potencial efeito no prognóstico. Enger e Bernstein (34) concluíram que a atividade física recreativa desde a menarca até ao ano precedente ao diagnóstico não teve relação com a mortalidade por cancro da mama entre mulheres pré-menopausa, exceto para níveis mais altos (pelo menos 5h/semana) no último ano, com uma redução de 20% no risco de morte por cancro da mama, comparando com as mulheres com atividade de 0h/semana. No entanto, esta relação foi fraca e não estatisticamente significativa. Os autores atribuem estes resultados à perda de *follow-up* (21%), à subjetividade da informação acerca da atividade física e à necessidade de a recordar, bem como à escolha de atividades mais específicas, vigorosas e regulares. Com efeito, recolher apenas informação acerca da participação em desportos de competição, aulas de dança, *jogging* ou corrida percorrendo, pelo menos, 1,6

---

<sup>3</sup> 150 minutos semanais de atividade moderada equivalem a 450 MET-min (150min x 3 MET), o que corresponde a 7.5 MET-h/semana (450 MET-min/60 minutos).

km, praticada pelo menos duas vezes por semana, poderá ter negligenciado outras modalidades em que estas mulheres poderão ter participado ou com diferente frequência. O objetivo consistiu em identificar as mulheres mais ativas e facilitar a recordação destas atividades. Por sua vez, Maso *et al* (35) estudaram o efeito da atividade física ocupacional (entre os 30 e os 39 anos de idade) e recreativa (entre 15 a 19 anos, 30 a 39 anos e 50 a 59 anos) na mortalidade total e por cancro da mama. A atividade ocupacional foi categorizada como “repouso”, “esforço médio” e “atividade extenuante”. Para a atividade recreativa foram considerados os níveis <2 h/sem e ≥2 h/sem. Concluíram que nenhuma das atividades contribuiu para a diminuição da mortalidade total ou por cancro da mama, sendo que os resultados não foram justificados. Por último, também Arem *et al* (6) obtiveram resultados semelhantes. Ao analisarem a influência da atividade física recreativa moderada-vigorosa relativa aos últimos 10 anos antes do diagnóstico sobre a mortalidade total, não detetaram relações estatisticamente significativas para nenhum dos níveis de atividade (“nunca/raramente”, <1, 1-3, 4-7 e >7 h/sem). Explicam a discordância entre estes resultados e os dos outros estudos alegando disparidades entre os inquéritos aplicados, os períodos considerados, o tempo de *follow-up* e as diferenças das amostras utilizadas. Um aspeto transversal a estes últimos quatro estudos é o facto de não avaliarem simultaneamente a atividade antes e após o diagnóstico, não permitindo compreender se um diferente nível de atividade e/ou a atividade física realizada posteriormente ao estabelecimento da doença também poderão influenciar a mortalidade e as recidivas. Sendo também uma falha dos estudos com resultados favoráveis, esta mesma pode ter-se refletido de forma mais proeminente nestes quatro, cujos resultados demonstraram ser menos favoráveis.

### **Impacto da atividade física após o diagnóstico**

Chen *et al* (37) analisaram possíveis associações entre a prática de exercício (no mínimo duas vezes por semana), 6, 18 e 36 meses após o diagnóstico de cancro da mama e a mortalidade total, por cancro da mama e recidivas (estas duas últimas abordadas num só *outcome*). Foram definidas duas categorias: o número de horas de exercício por semana (<2,5h ou ≥2,5h) e o gasto de energia (<8,3 MET-h/semana ou ≥8,3 MET-h/semana). As mulheres que se exercitavam regularmente (pelo menos 2,5 h/semana e 8.3 MET-h/semana - recomendações da USDHHS para sobreviventes de cancro, relativas a 2008)<sup>4</sup> aos 6 meses após o diagnóstico, apresentaram um risco 20% e 9% mais baixo de mortalidade total e de mortalidade por cancro da mama/recidiva, respetivamente (em comparação com as que praticavam <2,5 h/semana e <8.3 MET-h/semana). Maiores reduções de risco foram observadas para os 18 e 36 meses, sendo que ao fim de 3 anos o risco de mortalidade total tinha diminuído em 30% e o de mortalidade por cancro da mama/recidiva em 40%. A sobrevivência global e a sobrevivência livre de doença foram superiores no grupo mais ativo. Concluíram que o exercício regular

---

<sup>4</sup>150 minutos semanais de exercício de intensidade moderada corresponderão a 150 minutos x 3 MET = 450 MET-min/semana ~ 500 MET-min/semana, o que equivale a 8,3 MET-h/semana.

durante os primeiros 3 anos após o diagnóstico demonstrou um impacto benéfico na sobrevivência, para a frequência, duração e intensidade consideradas, constatando-se uma relação dose-resposta.

Num trabalho realizado por Holmes *et al*, (38) os autores propuseram-se investigar os benefícios da atividade recreativa durante o ano prévio à admissão no estudo e reavaliaram-na a cada 2 anos, durante 8 anos (sendo que os 2 primeiros anos após o diagnóstico não foram considerados para não incluir o período de tratamento). Verificaram que qualquer categoria de atividade recreativa igual ou superior a 3 MET-h/semana (menor nível de atividade estipulado) diminuía o risco da mortalidade total, da mortalidade por cancro da mama e de recidivas. Tendo em conta os níveis de atividade definidos (<3, 3-8.9, 9-14.9, 15-23.9, >24 MET- h/semana), a redução do risco de mortalidade por cancro da mama situou-se entre os 20% e os 50%, relativamente ao 1º nível. Apesar de uma tendência linear, o benefício foi semelhante nos últimos três níveis. Também se constatou que os resultados foram semelhantes para a mortalidade total e recidivas. Uma vez que praticamente metade da população da *coorte* se encontrava acima ou abaixo do nível de atividade de 9 MET-h/semana (equivalente a 3-5 horas de caminhada por semana, a uma velocidade média - considerada como uma intensidade de 3 MET), este foi definido como *cut-off* para a análise da mortalidade por cancro da mama: prática de atividade igual ou superior a 9 MET-h/semana resultou num risco 47% menor. Apesar de não terem avaliado diretamente a variação do nível de atividade física após o diagnóstico, o ajustamento para a atividade física anterior a este não alterou os resultados.

Um outro estudo (39) limitou-se à análise de um período de tempo mais restrito, nomeadamente, o ano anterior à aplicação do inquérito (em média, 5,6 anos após o diagnóstico de cancro da mama). Ainda assim, os resultados foram semelhantes aos dos estudos anteriores, tendo-se constatado um efeito benéfico da atividade física recreativa na redução da mortalidade. Os autores verificaram um menor risco de mortalidade por cancro da mama e mortalidade total para níveis sucessivamente mais altos (desde <2.8 MET-h/semana até  $\geq 21$  MET-h/semana) de atividade recreativa total de intensidade moderada e vigorosa (consideradas simultaneamente). Uma atividade  $\geq 2.8$  MET-h/semana representou uma diminuição entre 35% a 39% do risco de morte por cancro da mama, em comparação com as mulheres com atividade <2.8 MET-h/semana. A mesma associação foi observada no que respeita à mortalidade total. Somente a intensidade moderada (<6 MET, como, por exemplo, caminhada ou subir escadas) esteve associada a uma menor mortalidade. Com efeito, um aumento de atividade moderada em 5 MET-h/semana diminuiu em 15% o risco de morte por cancro da mama, não tendo sido observada a mesma associação com um aumento idêntico de atividade vigorosa. Os resultados foram semelhantes para a mortalidade total. Uma vez que a *coorte* era constituída por mulheres com diferentes períodos de tempo decorridos entre o diagnóstico e a realização do estudo, foi possível analisar o efeito da atividade física

recreativa nos períodos pós-diagnósticos recente e mais tardio; todavia, não se detetaram diferenças. Deste modo, estes dados podem sugerir um efeito benéfico independentemente do tempo decorrido desde o diagnóstico de cancro da mama. O ajustamento dos resultados para a atividade física recreativa que teve lugar antes do diagnóstico não alterou estes resultados.

Um outro projeto (40) avaliou os efeitos da prática de atividade física ocupacional, doméstica, recreativa e para deslocações, na mortalidade total, por cancro da mama e recidivas. O período contemplado foi de 6 meses antes da participação no estudo, sendo que as participantes tinham sido diagnosticadas 39 meses antes deste. Foram consideradas as seguintes categorias de atividade: moderada (h/semana), vigorosa (h/semana), moderada-vigorosa (MET-h/semana) e total (MET-h/semana). Quanto ao risco de recidivas, este diminuiu aquando da prática de qualquer nível de atividade diferente de 0 MET-h/sem; contudo, não se observou uma relação dose-resposta. A única tendência verificada foi para a atividade de intensidade moderada (definida entre 3 a 5.9 MET), ainda que estes achados não tenham sido estatisticamente significativos. Os resultados foram idênticos para a mortalidade por cancro da mama. Avaliando o impacto no risco de mortalidade total, este diminuiu progressivamente com o aumento dos níveis de atividade em todas as categorias, à exceção da atividade vigorosa ( $\geq 6$  MET, segundo os autores), verificando-se uma redução de 34%. Os autores concluíram que os resultados foram muito mais consistentes para a mortalidade total.

### **Impacto da alteração dos níveis de atividade física**

Enquanto os estudos analisados nas duas secções anteriores se referiam a épocas estanques (antes ou após o diagnóstico de cancro da mama), os artigos analisados neste tópico apuram os possíveis efeitos das alterações de padrões de atividade física, entre os períodos antes e após o diagnóstico.

No estudo HEAL, (41) foi analisada a relação entre a prática de atividade física (recreativa, ocupacional e doméstica) no ano anterior ao diagnóstico, no segundo ano após este, bem como as alterações entre os dois períodos, e a mortalidade total e por cancro da mama. A diminuição da atividade física acarretou um risco de mortalidade total 4 vezes superior, em comparação às mulheres que se mantiveram inativas. O aumento da atividade em, pelo menos, 3 MET-h/semana resultou num risco de mortalidade total 45% menor. Embora as reduções do risco fossem relativas à mortalidade total, a maioria das mortes foi por cancro da mama, pelo que os resultados foram considerados equivalentes.

Dois outros estudos consideraram a atividade física relativa ao momento da aplicação do inquérito (atividade *baseline*) como atividade pré-diagnóstico. Assim, Irwin *et al* (42) analisaram a associação entre a atividade física recreativa *baseline*, aquela praticada após o diagnóstico (aos 3 e 6 anos) e a alteração de atividade física entre estes dois períodos, e a mortalidade total e por cancro da mama, em mulheres na pós-menopausa. Entre os dois

períodos, 40% das mulheres aumentaram o seu nível de atividade, 35% mantiveram-no e 25% diminuíram. Aquelas que aumentaram a sua atividade para níveis  $\geq 9$  MET-h/semana ou assim se mantiveram (classificadas como “ativas”) apresentaram um risco 33% menor de mortalidade total, em confronto com as mulheres “inativas” (0 MET-h/semana) ou “insuficientemente ativas” (entre  $>0$  e  $<9$  MET-h/semana) antes do diagnóstico, mesmo se “inativas” antes do aparecimento da doença. Além disso, a taxa de mortalidade para mulheres que se tornaram “ativas” ( $\geq 9$  MET-h/semana) ou para aquelas que mantiveram esse nível desde o diagnóstico foi igual (4% para ambos os grupos), o que leva a concluir que o aumento da atividade é benéfico mesmo para mulheres sedentárias antes do diagnóstico e que alteraram o seu comportamento posteriormente. A taxa de mortalidade foi de 7% para as que permaneceram “inativas”/“insuficientemente ativas” e para aquelas que diminuíram os seus níveis de atividade de “ativas” para “insuficientemente ativas”/“inativas” ou de “insuficientemente ativas” para “inativas”. Os autores concluíram que a prática de atividades recreativas moderadas-vigorosas (caminhada rápida, ciclismo, natação), corresponderam a um menor risco de mortalidade total e por cancro da mama; além disso, mulheres que mantiveram ou aumentaram os seus níveis de atividade para os valores recomendados (9 MET-h/semana), mesmo aquelas “inativas” antes do diagnóstico, obtiveram uma menor taxa de mortalidade, comparativamente a doentes que persistiram “inativas”. Num outro estudo, (43) o objetivo foi semelhante, mas com resultados díspares. Analisaram a relação entre a atividade física *baseline*, mudança do padrão de atividade após um ano e a mortalidade por cancro da mama, total (consideraram equivalente à mortalidade por cancro da mama, uma vez que este foi responsável por 80% das mortes) e recidivas/novo tumor. A recomendação da ACSM de 150 min/semana de caminhada a ritmo moderado (definido como uma intensidade de 4 MET) foi convertida para 10 MET-h/sem<sup>5</sup> e foi criada a variável dicotómica “*meeting physical activity guideline*” ou “*not meeting physical activity guideline*”. Alterações na atividade física com o resultante cumprimento das orientações da ACSM, após um ano, não mostraram qualquer efeito benéfico em nenhum dos *outcomes*, o que os autores atribuíram à possibilidade do período de tempo considerado ter sido insuficiente.

## **Covariáveis consideradas e o papel de outros fatores nos resultados obtidos**

As estimativas calculadas foram ajustadas para diversos fatores com o potencial de modificar o impacto da atividade física nos desfechos estudados, os quais serão apresentados neste tópico.

### **Índice de massa corporal (IMC) e relação cintura-anca**

#### Atividade física antes do diagnóstico

Dos sete artigos que concluíram existir uma relação inversa entre a atividade física antes do diagnóstico de cancro da mama e o prognóstico, cinco (28-31,33) concluíram que os valores de IMC e da razão cintura-anca exerceram efeitos independentes na mortalidade e recidivas,

---

<sup>5</sup> 150 minutos semanais x 4 MET = 600 MET-min/semana ou 10 MET-h/semana.

e tanto as mulheres com excesso de peso, como aquelas com um peso normal foram beneficiadas. Nos restantes dois artigos, o ajuste para estas variáveis modificou os resultados obtidos. Abrahamson *et al* (36) verificaram que a atividade física elevada relativa ao ano anterior ao diagnóstico estava associada a menor mortalidade entre mulheres com excesso de peso ou obesas ao diagnóstico, mas não em mulheres com peso ideal ou abaixo deste. O mesmo sucedeu relativamente à relação cintura-anca calculada à data de início do estudo, quando esta se mostrou superior a 0.8. O California Teachers Study (32) concluiu que níveis intermédios ou altos de atividade física a longo prazo estavam associados a menor risco de mortalidade total, exclusivamente entre mulheres com IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>.

#### Atividade física após o diagnóstico

Dois (37,39) dos cinco artigos analisados concluíram que nem o IMC, nem os valores da razão cintura-anca modificaram as relações encontradas entre a atividade física, a sobrevivência e as recidivas.

Uma parte do estudo de Pierce e colegas<sup>6</sup> (44) comportou a análise da influência do IMC (ao início do estudo) na mortalidade total, segundo as diferentes categorias da variável consumo de peças de fruta+atividade física (“baixo consumo de frutas/baixo nível de atividade física”; “baixo consumo de frutas/nível elevado de atividade física”; “alto consumo de frutas/baixo nível de atividade física”; “alto consumo de frutas/alto nível de atividade”). As mulheres não obesas não apresentaram diferença na mortalidade, à exceção do grupo correspondente à variável “alto consumo de frutas/alto nível de atividade”, cuja mortalidade foi metade em relação às restantes (4,9% *versus* 9.1-9.9%). Resultados semelhantes foram encontrados entre as mulheres obesas com o hábito de “alto consumo de frutas/alto nível de atividade”, cujo valor de mortalidade foi de 4,7% em comparação com 12,7% e 14,2% nos restantes grupos. Em comparação com as não obesas, as doentes obesas apresentaram maior mortalidade dentro de cada variável, à exceção das que tinham “alto consumo de frutas/alto nível de atividade”, uma vez que a mortalidade se mostrou igual.

No LACE Study, (40) o ajustamento para o IMC antes do diagnóstico (entre outros fatores) resultou na atenuação de todos os resultados e, no que respeita à mortalidade total, a única relação protetora que permaneceu significativa foi a relacionada com a prática de atividade física de intensidade moderada-vigorosa e moderada, perdendo-se o efeito benéfico da atividade física total. A diminuição do risco da mortalidade total pela atividade moderada verificou-se em mulheres com peso normal, mas não com IMC  $\geq 25$  Kg/m<sup>2</sup>. Não foram observados efeitos diferenciais na mortalidade por cancro da mama ou recidivas. Num outro estudo, (38) o efeito protetor da atividade física foi semelhante entre mulheres com IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> e com IMC  $< 25$  Kg/m<sup>2</sup>, ainda que tenham constatado reduções de risco variando de 35 a 65% nas últimas e de 19% a 56% para as primeiras. Aferiram que, para um IMC  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>, os

---

<sup>6</sup> Estudo referido unicamente neste tópico acerca das covariáveis, uma vez que incide especificamente no IMC e na dieta.

valores se situaram entre 28% e 78%, o que poderá indiciar um benefício adicional para estas mulheres, ainda que o número de casos tenha sido limitado.

#### Alteração dos níveis de atividade física

Dos estudos que obtiveram resultados, um (42) não verificou interação significativa entre os valores de IMC e os benefícios da atividade física; o outro, (41) apesar de considerar esta variável, não faz qualquer referência ao seu efeito nos resultados.

#### **Características do tumor (estadio, grau, recetores hormonais)**

A panóplia de estudos analisados focou as suas investigações em doentes com neoplasias entre os estadios 0-III e em nenhum deles foram abordadas as mulheres com doença metastática, uma vez que poderiam estar demasiado fatigadas para adotarem um estilo de vida ativo e praticarem exercício (37,38).

#### Atividade física antes do diagnóstico

Dois dos artigos (33,36) não fazem referência à possível interação entre as características do tumor e os resultados obtidos; outros três (29,31,32) não detetaram qualquer modificação após o ajuste para esta covariável.

Schmidt *et al* (30) verificaram que as reduções de risco na mortalidade por cancro da mama, total e por outras causas foram independentes do estadio, grau histológico e recetores no tumor. O mesmo não se verificou quanto ao risco de recidiva, relativamente ao qual o efeito protetor da atividade física foi restrito aos tumores sem recetores para estrogénio ou progesterona. Nestas doentes, a probabilidade de recidiva diminuiu 50%, quando praticados níveis mais elevados de atividade antes do diagnóstico ( $\geq 42$  MET-h/semana).

Keegan e colegas (28) detetaram uma relação inversa entre a mortalidade total e a atividade física relativa aos 3 anos anteriores ao diagnóstico, apenas entre mulheres com tumores positivos para recetores de estrogénio. Os resultados foram semelhantes para os recetores de progesterona.

#### Atividade física após o diagnóstico

Todos os estudos tiveram em conta as características prognósticas do tumor. No estudo de Holick *et al*, (39) o benefício da atividade física no risco de morte por cancro da mama foi independente do estadio; nos restantes, o estadio e a presença/ausência de recetores modificou os resultados. Relativamente ao estadio, dois estudos (37,38) verificaram uma maior vantagem para mulheres com um estadio mais avançado (IIb-III). Em três estudos, (38,40,44) o benefício da atividade física verificou-se apenas para tumores com recetores de estrogénio ou progesterona. Contrariamente, no estudo de Chen e colaboradores (37) só se verificou redução do risco na mortalidade total nas mulheres com tumor sem recetores, embora sem influência na mortalidade por cancro da mama ou recidivas.

### Alteração dos níveis de atividade física

Ambos os estudos consideraram as características prognósticas do tumor. O efeito benéfico da atividade física foi mais forte em mulheres com estadios mais avançados da doença e com tumores positivos para receptores de estrogénio. (41,42)

#### **Estado menopausa**

##### Atividade física antes do diagnóstico

Em três (28,30,32) dos sete estudos, o estado menopausa não foi considerado. Nos restantes, (29,31,33,36) a atividade física mostrou ser benéfica tanto em mulheres na pré-menopausa, como na pós-menopausa, sendo que num destes (31) apenas a atividade física praticada após a menopausa apresentou benefício na sobrevivência.

Além disso, verificou-se que mulheres ativas antes do diagnóstico tinham um menor risco de mortalidade total, quer o diagnóstico de cancro da mama tivesse sido feito antes ou depois da menopausa. (31,33)

##### Atividade física após o diagnóstico

Entre os cinco estudos analisados, apenas um (40) concluiu existir vantagem unicamente entre mulheres na pós-menopausa. As associações entre a prática de atividade física após o diagnóstico e o prognóstico não foram modificadas pelo facto das doentes estarem ou não na menopausa, nos restantes estudos. (37-39) Um outro (44) não considerou este fator.

### Alteração dos níveis de atividade física

Um dos estudos (42) limitou a sua análise a mulheres na pós-menopausa e concluiu que níveis elevados de atividade física poderão aumentar a sobrevivência, mesmo entre aquelas menos ativas antes do diagnóstico. Um outro estudo (41) não verificou qualquer influência do estado de menopausa.

#### **Comorbilidades**

A presença de comorbilidades entre as participantes dos estudos não foi consistentemente considerada. Esta não alterou os resultados verificados relativamente à redução de risco de mortalidade e recidivas como benefício da prática de atividade física, antes ou após o diagnóstico. (29,30,31,36,37,39)

Numa das análises, (29) verificou-se que 47,3% das mulheres possuíam comorbilidades e num outro, (30) um terço das mortes registadas foram conseqüentes a outras causas que não o cancro da mama. Duas ou mais comorbilidades estiveram associadas a maior mortalidade por cancro da mama e pelo menos uma a maior mortalidade total, como observado no estudo de West-Wright *et al.* (32)

### **Dieta, tabagismo e hábitos alcoólicos**

Também estes fatores, à semelhança das comorbilidades, raramente foram tidos em consideração.

Dois estudos (29,33) verificaram efeitos benéficos com a prática de atividade física antes do diagnóstico na mortalidade por cancro da mama, total e recidivas, mesmo após ajustamento para diversos fatores, incluindo hábitos tabágicos passados ou presentes. No estudo de Schmidt *et al*, (30) as reduções no risco de mortalidade por cancro da mama foram independentes de outros fatores de prognóstico, incluindo os hábitos tabágicos ao diagnóstico. Contudo, entre as mulheres fumadoras ou ex-fumadoras verificou-se uma maior mortalidade atribuída a outras causas. (30)

A relação inversa entre mortalidade e a prática de caminhada ou corrida manteve-se, mesmo ajustando o modelo para dieta e hábitos alcoólicos antes do diagnóstico. (33) Um outro estudo (43) também não detetou interação entre os hábitos alimentares e o benefício da atividade física. Distintamente, Pierce *et al* (44) concluíram que, após o diagnóstico, as doentes que adotavam uma dieta saudável e eram simultaneamente fisicamente ativas tinham uma maior sobrevivência. O consumo de 5 porções de fruta ou vegetais e a prática de atividade física semanal equivalente a 30 minutos de caminhada a passo moderado, durante 6 dias por semana, beneficiou a sobrevivência global a 10 anos. Constatou-se um decréscimo de 50% na mortalidade entre as mulheres que adotaram este estilo de vida. Deste modo, só a associação das duas medidas do modelo ajustado provou ter uma vantagem significativa na redução da mortalidade.

### **Outros fatores**

A idade das participantes ao diagnóstico ou aquando da entrada no estudo não modificou os resultados obtidos, quando considerada em todos, exceto quatro dos estudos. (31,37,38,44) O mesmo sucedeu para a modalidade de tratamento realizada. (29,30,37) A qualidade de vida foi referida objetivamente em apenas um dos estudos analisados, (37) o qual concluiu que as associações encontradas entre a atividade física após o diagnóstico e a mortalidade total e recidivas/mortes por cancro da mama não foram modificadas por este fator. Também o nível educacional e a raça/etnia foram referidos de forma concreta em dois artigos, (28,33) com o mesmo resultado. Saliente-se que, à exceção de um estudo, (37) a grande maioria das participantes eram de raça caucasiana e ocidentais.

## **Principais conclusões das evidências**

### **Relativamente à atividade física:**

- A maioria dos estudos verificou existir benefício entre a atividade física e o prognóstico de mulheres com cancro da mama, embora aqueles que não obtiveram resultados tenham incidido em tipos, intensidades e níveis de atividade semelhantes.

Tanto a atividade física realizada antes do diagnóstico, como após o diagnóstico revelaram vantagens ao nível da mortalidade total, por cancro da mama, por outras causas, bem como um efeito benéfico nas recidivas ou aparecimento de novo tumor, com reduções semelhantes nos riscos obtidos. Observaram-se reduções no risco de morte por cancro da mama entre 37% e 50%, entre 20% a 50% na mortalidade total, entre 20% a 65% na taxa de recidivas e entre 29% a 50% na mortalidade por outras causas.

No que concerne à atividade praticada antes do diagnóstico, os anos mais recentes (mais especificamente, até 3 anos antes do diagnóstico) parecem ter maior vantagem na mortalidade total e por outras causas. (28,32,36) A atividade que teve lugar em anos mais remotos parece estar inversamente associada à mortalidade por cancro da mama. (32) De forma semelhante, entre mulheres na menopausa, um estilo de vida ativo após a menopausa terá mais vantagens. (31) Melhores resultados para períodos recentes antes do diagnóstico podem indicar que a atividade aí praticada está fortemente relacionada com e, conseqüentemente, ser semelhante aos níveis de atividade pós-diagnóstico, refletindo o benefício de um estilo de vida ativo após o aparecimento da doença. (31) Contudo, o ajustamento para a atividade anterior ao diagnóstico não modificou os resultados obtidos para a atividade física após este. (38,39) Uma possível explicação para a relação inversa demonstrada entre a atividade realizada antes do diagnóstico e a mortalidade é o facto de os indivíduos ativos estarem predispostos a tumores biologicamente menos agressivos, além de apresentarem uma maior capacidade funcional que lhes permite tolerar melhor o tratamento e completá-lo. (45)

A atividade física após o diagnóstico poderá estar associada a uma menor mortalidade através dos mecanismos explicados no próximo capítulo.

- A atividade física recreativa foi a mais estudada e a que mostrou maior vantagem quando analisada a par da atividade ocupacional e doméstica, (29,30) mesmo quando estas duas modalidades perfizeram 89% do total de atividade física considerada. (29) Foi sugerido que tal se possa dever ao facto da atividade recreativa ser de maior intensidade e objeto de melhor recordação e classificação, uma vez que se trata frequentemente de atividades organizadas. (29)
- As atividades específicas analisadas foram: dança, *jogging*, corrida, caminhada, ciclismo, natação, jardinagem, cuidar de crianças, aulas de aeróbica, ténis, raquetebol, calisténica, voleibol, softball, golfe, squash, máquina de remos. A mais frequentemente referida foi a caminhada.

- A prática de atividade recreativa acima de 0 MET-h/sem já apresenta benefício a nível da mortalidade total, por cancro da mama e por outras causas, bem como na redução do risco de recidivas e no surgimento de novo tumor. Em geral, foi encontrado maior benefício para maiores níveis de atividade. Contudo, em dois estudos (33,38) detetaram-se valores a partir dos quais a atividade praticada já não obteve qualquer vantagem adicional, nomeadamente acima de 7.5 MET-h/semana e acima de 9 MET-h/semana. Holmes *et al* (38) especularam que mulheres nas categorias mais altas de atividade, após o diagnóstico, seriam igualmente bastante ativas antes do aparecimento da doença e, uma vez que ainda assim desenvolveram cancro da mama, este poderá ser resistente aos efeitos benéficos da atividade na sobrevivência. Por outro lado, estes dados permitem concluir que 3 a 5 horas de caminhada por semana, a uma velocidade média (9 MET-h/semana), ou, pelo menos, 150 minutos de atividade aeróbia moderada por semana ou 75 minutos semanais se vigorosa (7.5 MET-h/semana) são exequíveis e serão suficientes para melhorar o prognóstico destas doentes.
- Dos cinco estudos que avaliaram a intensidade da atividade física, quatro verificaram que apenas a moderada (considerada como a correspondente a 3-6 MET nos estudos analisados) foi benéfica, contrariamente à vigorosa (6 ou superior a 6 MET, nos estudos analisados). Apenas um estudo, que abordou a atividade praticada após o diagnóstico, detetou uma relação dose-resposta para a intensidade. (37) Tal não significa que a atividade de intensidade elevada seja prejudicial; simplesmente não confere benefícios adicionais, tal como se explica nas duas hipóteses seguintes. Primeiro, apesar de um sucessivo aumento de intensidade proporcionar paralelamente ganhos de saúde e de condição física<sup>7</sup>, a partir de certo ponto só se estão a ganhar níveis de condição física e não de saúde, o que não é prejudicial, desde que não haja contra-indicações para treinar a intensidades elevadas. (18) A segunda hipótese diz respeito à hipótese hermética, a qual prediz que o efeito da atividade física não é linear e resulta de uma resposta das células ao *stress*. (46) Basicamente, refere-se a uma resposta fisiológica bifásica a um agente agressor (tal como a atividade física). (47) Portanto, caracteriza-se por um efeito vantajoso a doses baixas e por um efeito semelhante à ausência de exposição se em altas doses. (46) O exercício moderado, ao propiciar pequenas doses de *stress* oxidativo, promove ajustes antioxidantes que melhoram a capacidade do organismo para suportar doses maiores desse tipo de agressão, no caso de uma exigência física maior. (47) Este efeito parece estar também relacionado com o sistema imunitário, já que a inatividade ou sessões de atividade intensa aumentam o risco de infeção (pelo efeito

---

<sup>7</sup> Este termo corresponde à capacidade para poder executar com facilidade as tarefas motoras da vida diária, à intensidade e na duração necessárias. (18)

imunossupressor), enquanto a atividade regular de intensidade e duração moderadas estimula a imunidade. (46)

Outras explicações avançadas pelos autores dos artigos em questão consistem em erros de medição da atividade e o facto de que mulheres com doença mais avançada ou agressiva podem participar em atividades de maior intensidade como forma de lidar com a doença e com os efeitos do tratamento, (40) criando a ilusão de piores resultados para níveis mais altos de intensidade, além de terem sido relatados baixos níveis de atividade vigorosa, dificultando o estudo do seu efeito. (38)

- A manutenção de uma vida ativa ou o aumento da atividade física até, pelo menos, 6 anos após o diagnóstico tem maior vantagem, relativamente às doentes que não o fazem, para além do benefício na sobrevida ser semelhante, sugerindo que existe a possibilidade de melhorar o prognóstico mesmo das mulheres sedentárias antes do diagnóstico. A diminuição do nível de atividade acarreta um aumento acentuado no risco de morte total e por cancro da mama.

### **Em relação a outros fatores relacionados com as características da população e do tumor:**

#### IMC, relação cintura-anca e ganho de peso:

Dois estudos (32,36) verificaram que a atividade física se refletiu de forma benéfica somente entre mulheres com  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$  e razão cintura-anca  $> 0.8$ , sendo que um outro (38) mostrou um benefício adicional entre doentes obesas. Contudo, na maioria dos estudos, as vantagens da atividade física tanto antes, como após o diagnóstico, foram independentes do IMC e da razão cintura-anca das participantes. Quer mulheres com  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$  e/ou razão cintura-anca  $> 0.8$ , quer mulheres com peso e medições de adiposidade normais apresentaram vantagens na mortalidade e nas taxas de recidiva. Isto sugere que o mecanismo através do qual a atividade física resulta num melhor prognóstico poderá ser independente das duas variáveis acima mencionadas.

Em geral, a magnitude das reduções de risco da mortalidade e taxa de recidivas em mulheres com  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$  é menor que aquela entre doentes com valores normais de IMC. Contudo, existem evidências de que a adoção concomitante de uma dieta saudável e altos níveis de atividade física podem atenuar estas diferenças e igualar os riscos. (44) Além disso, mulheres com excesso de peso ou obesas apresentam maior mortalidade total e por cancro da mama, mas doentes fisicamente inativas poderão ter mau prognóstico, mesmo com um IMC dentro dos valores normais. (30)

#### Características do tumor (estadio ao diagnóstico, grau, recetores):

À semelhança do IMC, os resultados dos estudos analisados não são concordantes quanto à influência e efeitos diferenciais produzidos pelas características do tumor.

A presença de recetores, sobretudo para o estrogénio, parece favorecer o efeito benéfico da atividade física relativa aos períodos pré e pós-diagnóstico, embora dois estudos (30,37) tenham relatado maior vantagem em tumores sem recetores. Tal pode sustentar a hipótese de que a atividade física atuará por mecanismos adicionais, não exclusivamente relacionados com alterações nos níveis das hormonas sexuais.

Relativamente ao estadio, as doentes mais beneficiadas foram aquelas com doença mais avançada, entre os estadios II e III. (37,38,41,42)

Uma maior vantagem entre mulheres com tumores sem recetores e em estadios mais avançados pode dever-se a causalidade reversa, (37) ou seja, por apresentarem pior prognóstico, praticariam maiores níveis de exercício que, por conseguinte, poderá resultar num maior benefício.

#### Menopausa:

Da análise dos estudos que abordaram esta variável foi consensual que tanto as mulheres na pré-menopausa, como na pós-menopausa apresentam vantagens no prognóstico, com a adoção de um estilo de vida ativo antes ou após o diagnóstico.

Apenas um estudo (40) concluiu existir vantagem unicamente entre mulheres na pós-menopausa, enquanto outro (34) que incidiu exclusivamente em doentes na pré-menopausa não encontrou qualquer associação entre a prática de atividade física recreativa e a mortalidade por cancro da mama. Além disso, uma das análises (36) com enfoque num grupo de mulheres jovens (com idades compreendidas entre os 20 e os 54 anos) também não obteve resultados consistentes. Embora este tenha concluído que o estado menopausa não influenciava os resultados, 985 das 1265 mulheres encontravam-se na pré-menopausa. Dados os resultados destes últimos estudos mencionados e o facto de muitos outros não terem tido em conta este aspeto, é difícil fazer extrapolações. No entanto fica por esclarecer se as mulheres pós-menopausa terão algum benefício adicional. Tal é credível, uma vez que a atividade física reduz a gordura corporal, a qual é a principal fonte de estrogénios nesta população, (48,49) atuando assim num fator importante no desenvolvimento do cancro da mama.

Ainda assim, a redução na mortalidade pela atividade física antes do diagnóstico não foi exclusiva de doentes diagnosticadas antes ou após a menopausa. (31,33)

#### Comorbilidades

A presença de comorbilidades entre as participantes não influenciou os resultados respeitantes à diminuição do risco de mortalidade e recidivas, com a prática de atividade física antes ou depois do diagnóstico. No entanto, estes dados não devem menosprezar a importância desta variável, uma vez que as comorbilidades estão presentes num número

significativo de doentes e constituem um espectro vasto de doenças potencialmente graves e fatais. Além disso, as mortes verificadas nos estudos analisados não se devem única e exclusivamente ao cancro da mama. Estas condições constituem, portanto, um fator de mau prognóstico. Além disso, enquanto a mortalidade por cancro da mama tem vindo a diminuir nas últimas décadas, doentes com uma vida sedentária antes do diagnóstico encontram-se em risco crescente de morte prematura por outras causas. (30)

#### Dieta, tabagismo e hábitos alcoólicos

No pequeno número de estudos onde estes aspetos foram considerados, verificou-se que efeitos benéficos da atividade física não foram influenciados por fatores como a dieta e os hábitos tabágicos ou etílicos das doentes. Contudo, nas mulheres fumadoras ou ex-fumadoras verificou-se um aumento da mortalidade por outras causas, com um maior número de mortes nas primeiras. (30) Além disso, a associação de uma vida ativa e de uma dieta saudável parece ter benefícios entre mulheres com cancro da mama. (44)

**De notar que as mulheres mais inativas foram também as que apresentaram estilos de vida menos saudáveis, sobretudo no que respeita a hábitos tabágicos e dietéticos, (30,31,37-39,43) o que alerta para a necessidade de atuar simultaneamente nestes fatores.**

# Mecanismos fisiológicos subjacentes

Os mecanismos propostos para o efeito protetor da atividade física na incidência de cancro da mama poderão também atuar benéficamente após o diagnóstico, apresentando um eventual papel positivo sobre o prognóstico. (29,30,31,36,40,50) A curto prazo, a contração muscular utiliza glucose e aminoácidos, aumenta a sensibilidade à insulina e diminui o seu nível sérico; a longo prazo, a atividade física resulta em alterações na composição corporal, reduzindo os substratos que sustentam a carcinogénese, melhorando a sensibilidade à insulina, alterando a razão entre os níveis de adiponectina e leptina, aumentando a imunidade celular e bloqueando as vias de proliferação e da angiogénese. (50) As vantagens também incluem reduções na formação de radicais livres endógenos e no dano oxidativo, diminuição da inflamação, aumento da reparação do ácido desoxirribonucleico (ADN), alterações no metabolismo hormonal endógeno, atenuação das comorbilidades, melhoria da qualidade da vida e aumento da eficácia e cumprimento do tratamento. (29,48)

## IMC, adiposidade e relação cintura-anca

O sedentarismo após o diagnóstico de cancro da mama está relacionado com o aumento ponderal, assim como também pode estar na dependência do próprio tratamento, uma vez que frequentemente se observa ganho de peso nas mulheres sujeitas a quimioterapia. Destaca-se a extrema importância, uma vez que o excesso de peso e a obesidade estão associados a um pior prognóstico, comportando uma maior taxa de mortalidade total e por cancro da mama, bem como um risco acrescido de recidivas e metastização. (38,49,51-59) Verificou-se que, independentemente do peso ao diagnóstico, por cada 5 kilogramas (kg) de peso auferidos, se observa um aumento de 14% na mortalidade, não somente na específica, mas também da total. (59) As vias das citocinas e da insulina poderão ser as mediadoras chave do aumento de peso. (60)

O impacto negativo de um IMC elevado foi observado tanto em mulheres pré-menopausa, como pós-menopausa, apesar de não se verificar em todos os estudos. (58) De salientar que alguns autores consideram que na pré-menopausa o valor de IMC não apresenta associação positiva ou apenas exibe uma fraca relação inversa com o risco de cancro da mama, (48) podendo mesmo estar associado a uma diminuição do risco, (52) uma vez que a obesidade e elevados níveis de insulina acarretam uma anovulação crónica, na presença de predisposição genética para o hiperandrogenismo ovariano. (48,61) Deste modo, o benefício de um menor número de ciclos de ovulação poderia sobrepor-se aos riscos do excesso de peso e hiperinsulinémia, e desapareceria após a menopausa. (62) Já durante a menopausa, o tecido adiposo (incluindo o da mama) torna-se a principal fonte de estrogénios. (48) Estes factos permitem perceber a importância do estado menopausa e, possivelmente, da presença de

recetores de estrogénio na relação entre o IMC, os níveis de insulina e a mortalidade por cancro da mama. (62)

Foram propostos diversos mecanismos para explicar a associação entre obesidade e o desenvolvimento e progressão do cancro. A obesidade e o excesso de peso resultam em níveis elevados de hormonas sexuais pela maior quantidade de aromatase<sup>8</sup> e de 17 $\beta$ -hidroxeisteróide desidrogenase<sup>9</sup>; libertação crónica de ácidos gordos livres, diminuindo a captação de glicose pelos tecidos e, conseqüentemente, aumentando o nível de insulina; maior libertação de leptina, interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ); redução da adiponectina; aumento do stress oxidativo. (27,49)

- Os níveis séricos de estrogénios são mais elevados em mulheres obesas e com excesso de peso, devido à atividade da 17 $\beta$ -hidroxeisteróide desidrogenase e da aromatase. (27,32,55) Constata-se ainda um o aumento da sua biodisponibilidade, fruto dos níveis elevados de insulina e moléculas relacionadas, as quais diminuem a globulina ligante de hormonas sexuais (SHBG). (58) Tanto os estrogénios como os androgénios promovem o crescimento das células cancerígenas da mama, (58) o que está de acordo com as evidências que sugerem um pior prognóstico nas mulheres obesas com neoplasias que expressam recetores para estrogénio. (63)
- Para além de serem diretamente utilizados pelas células cancerígenas como fonte de energia, os ácidos-gordos livres atuam como mediadores oncogénicos, representando uma fonte energética para as células cancerígenas (49). Foi demonstrada uma relação entre mutações da enzima sintase de ácidos gordos e a incidência de cancro. (49)
- Os níveis de insulina e o IMC estão fortemente correlacionados entre si, (52) uma vez que uma importante consequência do excesso de peso e da inatividade é o desenvolvimento de resistência à insulina, existindo uma relação linear entre o aumento da insulina em jejum e pós-prandial e o aumento do IMC, mesmo com valores entre 20 a 25 kg/m<sup>2</sup>. (61) A obesidade diminui, ainda, os níveis das proteínas ligantes de IGF I e II, (61) mediando a sua biodisponibilidade.
- O tecido adiposo sintetiza várias adipocinas que regulam a sensibilidade à insulina, a lipólise, o aporte de energia e processos inflamatórios. (49)  
A adiponectina promove a oxidação de ácidos gordos, a captação de glicose pelas células hepáticas e pelo músculo, diminui a gluconeogénese hepática, inibe a proliferação celular, induz a apoptose e tem efeitos antiangiogénicos e anti-inflamatórios. (27,49)

---

<sup>8</sup> Enzima responsável pela conversão de estrogénios em androgénios.

<sup>9</sup> Enzima responsável pela conversão de androstenediona em testosterona.

Por sua vez, a leptina é um mediador chave na regulação do peso corporal e os seus níveis são rigidamente controlados para garantir o equilíbrio adequado entre a ingestão alimentar e o gasto de energia. (27) Melhora a sensibilidade à insulina quando presente em níveis normais, contrariamente aos seus efeitos em concentrações elevadas. (27) Promove o crescimento celular e a angiogénese, inibe a apoptose, modula a migração das células cancerígenas e mantém o estado de inflamação crónica ao promover a diferenciação de monócitos em macrófagos. (27) Contribui para alterações nas células epiteliais mamárias que conduzem à transformação maligna, (59) além de estimular a aromatase e estabilizar o recetor  $\alpha$  do estrogénio. (27) Foi demonstrada uma expressão excessiva de recetores para esta no cancro da mama. (27,49) A leptina associou-se ainda a uma menor eficácia de alguns antineoplásicos, como os antiestrogénios e o transtuzumab. (59) Além disso, atua como um inibidor da adiponectina. (27)

Constatou-se que na obesidade, os níveis de adiponectina estão frequentemente reduzidos e a leptina aumentada, o que está associado a insulinoresistência, cancro e a um prognóstico adverso. (49,55)

- A obesidade é caracterizada por um estado crónico de inflamação de baixo grau, influenciando a promoção e progressão tumoral. (49) A inflamação crónica induz hipertrofia dos adipócitos, infiltração por células imunitárias, angiogénese, fibrose e alterações no perfil de produção de adipocinas. (49) O tecido adiposo de indivíduos obesos está significativamente infiltrado por macrófagos que participam em vias inflamatórias importantes nas comorbilidades associadas, além de aumentarem os níveis de marcadores inflamatórios (como a IL-6 e o TNF- $\alpha$ ) que se encontram desregulados no cancro, sugerindo que estes estejam localmente envolvidos na promoção da carcinogénese. (49) Na obesidade, face ao processo inflamatório associado, o fenótipo destes macrófagos está relacionado com a carcinogénese. (64) O excesso de TNF- $\alpha$  e de IL-6 [25% da produção desta última é da responsabilidade dos adipócitos (65)] induz a produção da proteína C reativa (PCR), a qual se encontra elevada em indivíduos obesos, à semelhança de outras moléculas como a osteopontina, a chitinase-3-likeprotein1, a visfatina, a resistina e a proteína quimiotática de monócitos -1 (MCP-1), sendo que todas se associam a um pior prognóstico. (49)

Por outro lado, à medida que o tecido adiposo se expande, desenvolve-se hipóxia e o défice de oxigénio celular poderá ser a causa subjacente à resposta inflamatória associada à obesidade. (49) Nestas condições, observa-se que tanto os macrófagos como as células tumorais estabelecem um programa pró-angiogénico mediado pelo hypoxia-inducible fator -1 (HIF-1), o qual participa no recrutamento e ativação de macrófagos e parece estar implicado no processo de metastização. (49)

- O aumento da massa gorda na obesidade foi relacionado com o aumento de marcadores de *stress* oxidativo sistémico, já que os níveis de enzimas antioxidantes como a catálase, a superoxidodismutase-1 e glutatona peroxidase diminuem, em contraste com os indivíduos magros. (49)

### **Qual o papel da atividade física?**

Um facto animador é que as alterações metabólicas e endócrinas associadas à obesidade são reversíveis com a perda de peso. (54,55) Apesar de existirem medidas terapêuticas, o pilar é a alteração dos estilos de vida (49) e está comprovado que a atividade física diminui o peso corporal e a adiposidade central, (27) inclusivamente entre mulheres com cancro da mama, (53) com a consequente diminuição do nível sérico de estradiol, leptina e insulina, aumento da concentração da SHBG e da adiponectina, e diminuição dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, (54,59,66) conduzindo a um melhor prognóstico. (54) A perda de, pelo menos, 10% do peso corporal parece ser determinante para a obtenção destes benefícios. (54,66)

A combinação de alterações na dieta e a prática de atividade física será mais eficaz que a promoção isolada da última, (49) inclusivamente entre mulheres com cancro da mama, sendo também benéfica nos casos com neoplasias que não expressem recetores hormonais. (66,57)

### **Insulina e moléculas relacionadas**

A insulina é um membro da família dos fatores de crescimento que também inclui os IGF I e II. (48) A insulina, os IGF I e II e as proteínas ligantes de IGF (IGFBP) 1 e 3 foram implicados no prognóstico do cancro da mama, e elevados níveis de insulina em jejum foram associados a recidivas à distância e a morte nestas doentes tanto na fase pré, como pós-menopausa. (52,60,62,67) As associações prognósticas mantiveram-se, apesar do ajustamento da análise para o IMC, características do tumor e tratamento (quimioterapia, tamoxifeno ou combinação de ambos). (52)

O nível sérico e tecidual de insulina, IGF-I e IGFBP (sobretudo 1,2 e 3) está intrincadamente relacionado com o estado nutricional. (48) O jejum e a DM insulino-dependente por um lado, e a obesidade e a DM não insulino-dependente por outro, exercem efeitos opostos nos níveis plasmáticos da hormona de crescimento e da sua proteína ligante, das IGFBP-1 e 2 e IGF-I livre, mas não do IGF-I total (ou seja, as alterações do IGF-I livre decorrem, essencialmente, de alterações nas suas proteínas de ligação). (48) A insulino-resistência e a hiperinsulinémia estão assim fortemente relacionadas com a obesidade e particularmente com a gordura intra-abdominal. (27,48) Um segundo determinante é a inatividade física. (48) Além disso, a hormona de crescimento constitui o estímulo para a síntese de IGF-I no fígado e outros tecidos e estimula direta ou indiretamente a síntese da IGFBP-3, a principal proteína ligante do IGF-I. (61) O efeito estimulante da hormona de crescimento é, contudo, modulado pela insulina, a qual aumenta os níveis do recetor da hormona de crescimento nas células e

estimula a captação celular de aminoácidos para a síntese proteica. (61) Esta também inibe a síntese de IGFBP-1 e parece reduzir a síntese de IGFBP-2. (61)

A hiperglicemia, que surge na fase descompensada da resistência à insulina, promove a gênese tumoral ao aumentar a síntese de ADN pelas células tumorais, com a libertação de radicais livres que consequentemente danificam o ADN e as suas enzimas reparadoras. (68) A hiperglicémia conduz também a uma glicação não enzimática das proteínas e os produtos glicosados resultantes promovem a libertação de radicais livres, citocinas e fatores de crescimento. (68) Em doentes oncológicos com hiperglicémia ou DM tipo 2, a taxa de recidiva, de metastização e de desfecho fatal é mais elevada, em comparação com aqueles que não apresentam doença metabólica. (68)

Além dos seus efeitos metabólicos, a insulina possui importantes efeitos mitogénicos, os quais demonstraram ser relevantes no cancro da mama. (48,68) Segundo estudos *in vitro*, a estimulação induzida pela insulina favorece a transformação das células epiteliais normais da mama e promove a proliferação de células malignas. (27,52,69) Além disso, a insulina induz a expressão de leptina, diminui a adiponectina e aumenta os níveis de TNF-alfa e de IL-6 derivadas do tecido adiposo. (27)

O sistema de sinalização IGF desempenha um papel fundamental no crescimento e desenvolvimento de vários tecidos. (46) De forma semelhante à insulina, o IGF-I apresenta potentes propriedades mitogénicas e antiapoptóticas em células epiteliais normais e malignas da mama (67,69,70) e está diretamente relacionado com a densidade mamária. (69) Existem seis proteínas ligantes de IGF-I que ligam 95% do IGF-I circulante, modulando a sua disponibilidade e meia-vida. (46,69) Estas poderão exercer efeitos independentes do IGF em certas condições e através de recetores específicos. (46,48) Por exemplo, a IGFBP-3 liga o IGF-I inibindo a sua ação antiapoptótica, mas pode estimular a apoptose quando se liga no local específico da membrana celular de células da mama cancerígenas, *in vitro*. (48) Foi também demonstrado que níveis elevados de IGFBP-3 predizem recorrência distante em mulheres pós-menopausa com cancro da mama, (70) o que poderá estar relacionado com as diferentes ações desta proteína. Um outro fator hormonal com forte efeito regulador na IGFBP-1, aumentando os seus níveis, é o cortisol. (48)

O IGF-I e a insulina estimulam a síntese de esteroides sexuais, sobretudo androgénios, nos ovários, testículos e glândulas adrenais, e inibem a síntese hepática da SHBG, aumentando a testosterona e o estradiol plasmáticos. (61,48) Estes efeitos são explicados pelo aumento da atividade da enzima CYP11A1, a qual catalisa o primeiro passo na formação de todas as hormonas esteroides. (48)

A insulina e os IGFs poderão ainda contribuir para o desenvolvimento da obesidade sarcopénica, a qual tem implicações prognósticas. (60)

Até 90% das células do cancro da mama expressam recetores para IGF-I e II, para insulina ou para ambos, os quais se encontram frequentemente sobreexpressos, conferindo uma vantagem de crescimento às suas células, sobretudo na presença de estados de insulino-resistência, como a obesidade. (52) Além disso, a isoforma A do recetor de insulina, o qual possui maior sensibilidade e comporta pior prognóstico, é o recetor de insulina predominante em alguns cancros da mama. (52)

### **Qual o papel da atividade física?**

O exercício pode reduzir os níveis de insulina e de IGF livre (46,60,66,70) e aumentar a sensibilidade a esta hormona, na presença ou ausência de DM tipo 2. (67) Desta forma, diminui o risco de doenças cardiovasculares e neoplasias, (68) bem como o risco de recidiva nas doentes com cancro da mama. (60) A diminuição dos níveis de insulina em 25% pode melhorar a sobrevivência em 5%, o que equivale ao efeito benéfico da quimioterapia. (70)

A curto prazo, a atividade física melhora a sensibilidade à insulina e a captação de glucose, através de mecanismos que são independentes de qualquer alteração substancial do peso corporal, mas por sua vez relacionados com a atividade muscular. (27,48) A longo prazo, o exercício regular pode melhorar a sensibilidade à insulina através da prevenção ou diminuição do excesso de peso e obesidade, da redução da gordura abdominal, do aumento da massa muscular e do transporte de glucose para o músculo, e do decréscimo na síntese de ácidos gordos. (27,48) Assim, a atividade física poderá atuar por meio da alteração da composição corporal, mas também por mecanismos como o aumento da sinalização pós-recetor pela insulina, o aumento do ácido ribonucleico mensageiro (ARNm) da proteína transportadora de glucose, o incremento da atividade da hexocinase e da glicogénio-sintetase, a diminuição da libertação e o aumento da *clearance* dos ácidos gordos livres, e o aumento da entrega da glucose ao músculo, devido ao aumento de densidade dos capilares. (67,70)

Foi demonstrado que a atividade física provoca um agudo, mas modesto aumento na hormona de crescimento e, conseqüentemente, de IGF-I, assim como um aumento considerável (até um máximo de 20 vezes) de IGFBP-1. (48,61) O aumento de IGFBP-1 durante o exercício e o jejum pode ser explicado não somente pela diminuição da secreção de insulina, mas também pelo aumento plasmático de cortisol. (46,61) A principal função do aumento da IGFBP-1 poderá ser a diminuição da ação hipoglicémica do IGF-I, (46) daí que a prática de exercício físico regular possa aumentar os níveis totais de IGF-I. (48) O exercício prolongado que resulte num balanço de energia fortemente negativo durante vários dias pode diminuir os níveis de IGF-I por algum tempo. (48) Relativamente à IGFBP-3, os resultados foram mais variados, com estudos a verificarem o seu aumento agudo após o exercício e outros sem alterações. (46)

## Hormonas

O risco de cancro da mama é superior nas mulheres pós-menopausa com baixos níveis de SHBG circulante e níveis plasmáticos elevados de androgénios e de estrogénio total. (48) O risco parece estar aumentado em mulheres com níveis simultaneamente elevados de estradiol e de progesterona, daí que a terapia hormonal de substituição (THS) comporte um maior o risco de cancro da mama do que o uso isolado de estrogénios. (48,61) Níveis elevados de estrogénios estão positivamente associados à recidiva do cancro da mama na fase pós-menopausa. (71)

Os estrogénios funcionam como mitogénios na mama, ativando diversos fatores de crescimento e proto-oncogenes. (27,49) Foi sugerido que os níveis circulantes de estrogénio estão positivamente associados à hipermetilação de genes supressores do cancro da mama, como o APC, o RASSF1A, a E-caderina e o p16, aumentando o risco de cancro da mama. (71) Para além do aumento da proliferação celular através da estimulação dos recetores intracelulares de estrogénio, foram propostos outros mecanismos, como a produção de quinonas a partir dos metabólitos, que podem danificar o ADN. (60) A expressão de leptina é também induzida por níveis elevados de estrogénios. (27)

Relativamente aos androgénios, a testosterona e a androstenediona podem aumentar o risco de cancro da mama, uma vez convertidos no tecido adiposo em estradiol e estrona, respetivamente. (27,55) Para além disso, podem atuar diretamente nas células da mama através da ligação ao seu recetor, um fator de transcrição dependente de ligando que é expresso na maioria dos cancros da mama. (27) Pode haver um efeito sinérgico entre estes e os estrogénios no aumento do risco de cancro. (27)

### Qual o papel da atividade física?

A atividade física altera os níveis de esteroides sexuais em mulheres na fase pré e pós-menopausa, bem como os níveis de SHBG, (71-74) ao diminuir a adiposidade e os valores de insulina. (27,75) Enquanto um estudo (74) concluiu que a perda de gordura corporal em conjunto com o exercício é necessária para este efeito, outro (73) afirmou que a atividade física pode exercer os seus efeitos independentemente de alterações na adiposidade, através da redução dos níveis de insulina. Esta hipótese parece aceitável, tendo em conta os efeitos a curto prazo da prática de uma sessão de exercício, mencionados anteriormente. Adicionalmente, a atividade física altera o perfil metabólico dos estrogénios, favorecendo a produção de 2-hidroxiestrona (2-OHE1), não estrogénico. (72,75) O exercício não tem que ser de intensidade vigorosa para surtir estes efeitos. (74)

## Inflamação e resposta imunitária

Várias vias de sinalização pró-inflamatórias envolvendo citocinas estão implicadas no desenvolvimento de neoplasia, na sua progressão, na recidiva e no processo de metastização.

(60,64) Mulheres com doença avançada, recidivas e metástases apresentam níveis de citocinas pró-inflamatórias mais elevados, quando comparadas com doentes em fase inicial e não metastática ou recidivante. (76) As doentes sedentárias com cancro da mama apresentam maiores níveis de inflamação mediados por fatores como a IL-2, o IFN-gama e o TNF- $\alpha$ , produzidos pelas células T, macrófagos e adipócitos. (60) É também possível que a inflamação seja uma resposta à presença de células neoplásicas não detetadas e não somente uma contribuição para a progressão tumoral. (64)

A inflamação está correlacionada com diversos fatores de prognóstico, como a gordura corporal e a obesidade sarcopénica, a atividade física e comorbilidades cardiovasculares, que podem afetar o prognóstico por diversos mecanismos. (60,64)

A inflamação crónica pode promover a carcinogénese através de processos complexos como a polarização dos macrófagos M2, tratando-se de um fenótipo típico no microambiente do tumor. (64) A MCP-1 é responsável pela infiltração dos macrófagos no tecido adiposo, a qual está associada a metastização e mau prognóstico. (66) Apresenta ainda um importante papel na expressão de fatores angiogénicos e na ativação de metaloproteinases da matriz. A MCP-1 está implicada no mau prognóstico a curto prazo. (76)

As citocinas envolvidas na carcinogénese referidas mais consistentemente são a IL-6 e o TNF- $\alpha$ . Ambas são citocinas pró-inflamatórias secretadas por uma grande variedade de células e tecidos, incluindo células tumorais, macrófagos e adipócitos, e estimulam a produção de PCR. Todas as três se encontram elevadas no cancro da mama e foram associadas a um pior prognóstico e estadio avançado. (65,76)

- O TNF- $\alpha$  está associado a todas as fases da oncogénese, incluindo a transformação, a sobrevivência, a proliferação e a invasão celulares, a angiogénese e a metastização; é antiapoptótico e mitogénico; promove a síntese de IL-6; induz a aromatase, insulino-resistência e pode danificar o ADN diretamente; atua como inibidor da proliferação de células cancerígenas, mas também como promotor do tumor. (27,49)
- Num contexto de inflamação crónica, a IL-6 é secretada pelas células T. (60) Modula a expressão de genes envolvidos na proliferação e sobrevivência celulares, e a angiogénese; produz insulino-resistência nos adipócitos; estimula a atividade da aromatase; promove a motilidade das células cancerígenas da mama, sugerindo um papel na metastização; estimula proteínas antiapoptóticas nas células cancerígenas, mas também induz a apoptose em linhagens celulares de carcinomas da mama com recetores de estrogénio. (27,49)

- A PCR está associada à leptina (através da indução da IL-6 por esta última) e fortemente relacionada com a insulino-resistência, podendo ser alterada pelos níveis de insulina, independentemente de alterações no peso. (27)

A IL-2 e o interferão-gama (IFN- $\gamma$ ) parecem estar igualmente envolvidos, assim como o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF). (60)

Foi demonstrado que a inflamação regula positivamente a aromatase, resultando numa maior produção de estrogénios no tecido mamário e, conseqüentemente, maiores níveis em circulação. (77) Promove ainda a resistência à insulina, aumentando os níveis desta e de IGFs, levando à proliferação celular anormal e afetando, em último caso, a recidiva. (60)

### **Qual o papel da atividade física?**

A atividade física pode ser uma abordagem para reduzir a inflamação crónica de baixo grau. (60,65,77,78) Os mecanismos poderão incluir a libertação de citocinas anti-inflamatórias e a redução de tecido adiposo. (27,65) A IL-6 e a PCR parecem ser mais suscetíveis à perda de gordura, comparativamente com o TNF- $\alpha$ , talvez porque o tecido adiposo é uma fonte importante de IL-6. (65)

Durante o exercício, a IL-6 é produzida pela contração muscular e atua como uma miocina, com efeitos anti-inflamatórios ao inibir a expressão de citocinas pró-inflamatórias. (60) Estas ações, aparentemente contraditórias, devem-se ao facto da IL-6 ser uma molécula pleiotrópica que possui efeitos pró e anti-inflamatórios, dependendo da fonte da sua produção: a IL-6 secretada pelo tecido adiposo tem sido implicada na promoção da invasão pelas células do cancro da mama e, num contexto de inflamação crónica, esta pode ser secretada pelas células T, conduzindo à expressão de fatores de crescimento promotores da sobrevivência das células do tumor; aquando da prática de atividade física, a IL-6 é secretada em elevadas concentrações pelo músculo e, a estes níveis, despoleta efeitos anti-inflamatórios. (60)

A prática regular de atividade física poderá estar associada à diminuição de células mononucleares, com a conseqüente diminuição de IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-2 e INF- $\gamma$  (27,60) e poderá regular o comportamento dos macrófagos no microambiente do tumor, promovendo a polarização para o fenótipo M1, com efeitos antitumorais. (79) Além disso, parece resultar na redução dos monócitos que estão a ser recrutados para o micro-ambiente pré-maligno do tumor e promove a libertação de citocinas que recrutam células *natural killer* (NK) e linfócitos TCD8+, os quais auxiliam na regressão tumoral. (79)

O exercício pareceu ser capaz de aumentar a vigilância e a capacidade fagocítica dos macrófagos contra um dano potencial, como as células cancerígenas. (79) De forma semelhante, a prática regular de exercício moderado tem um efeito benéfico na ativação

linfocitária em doentes com cancro da mama, após a quimioterapia. (80) Um sistema imunitário mais funcional é importante para o combate de infeções secundárias, das recidivas e metástases. (80)

A prática de exercício demonstrou reduzir as citocinas associadas à angiogénese. (76)

## Fenómenos epigenéticos

Nas células cancerígenas, a metilação anormal de genes envolvidos na regulação do ciclo celular, na invasão tumoral e nos mecanismos de reparo do ADN conduz a anormalidades genéticas que culminam na produção de tumores. (81) A metilação destes genes parece ser um dos mecanismos através dos quais os estrogénios aumentam o risco de cancro da mama. (71)

Foi demonstrado que uma melhor condição física e a prática de atividade física estão associadas a um perfil mais favorável de metilação dos genes associados ao cancro da mama. (81) Um estudo (71) demonstrou que a atividade física de toda a vida e aquela praticada há 5 anos e há 1 ano atrás estavam inversamente associadas à hipermetilação do gene supressor de tumor relacionado com a polipose adenomatosa familiar do cólon (APC) em tecidos não malignos, diminuindo o risco de cancro da mama. É provável que este efeito seja mediado pela diminuição dos níveis de estrogénio. Os mesmos benefícios foram detetados entre mulheres pós-menopausa com cancro da mama, nas quais 6 meses de exercício aeróbio moderado, durante 150 minutos por semana, resultaram na diminuição da metilação de genes supressores de tumor, aumentando a sua expressão. (82)

A atividade física pode exercer o seu efeito protetor ao interagir com a via da proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), com fatores de transcrição *fork-head* (Foxo), com as sirtuínas e o p53. (46)

## Comorbilidades

O aumento da esperança de vida entre os doentes oncológicos está associado a perdas importantes no estado de saúde e a um risco aumentado de morte por outras causas que não relacionadas com o cancro. (5) Desse modo, encontram-se mais predispostos à morte prematura e a uma saúde deteriorada por comorbilidades crónicas, sobretudo a DM tipo 2 e doenças cardiovasculares, que têm vindo a ser observadas como resultado do tratamento, inclusivamente. (3,5) Mulheres com neoplasia maligna da mama têm igual probabilidade, senão maior, de morrer tanto por doença cardiovascular, como pelo tumor. (56) Contudo, foi demonstrada a eficácia da atividade física na prevenção e controlo destas doenças secundárias, com um melhor prognóstico e um aumento da sobrevivência. (5,12) A adoção de um estilo de vida ativo exerce um efeito benéfico na vias biológicas envolvidas no

desenvolvimento de comorbilidades, mesmo que estas não afetem significativamente a recidiva ou a mortalidade por cancro da mama. (45)

Além disso, mais de 50% das mulheres com cancro da mama são obesas ou têm excesso de peso e a combinação de excesso de peso e baixos níveis de atividade física está presente entre um quarto até um terço dos casos. (65) A obesidade é um fator de risco para diversas condições, incluindo DM, doença cardiovascular, AVC, doença renal, doença hepática, diversos tumores e incapacidade, estando associada à mortalidade total. (49,55) O excesso de peso e o sedentarismo poderão ser responsáveis por 31% de todas as mortes prematuras e 21% das mortes por cancro, em mulheres não fumadoras. (49)

O facto de alguns dos estudos analisados previamente (30,31,40) verificarem uma maior ou exclusiva redução do risco de da mortalidade total e/ou por outras causas, comparativamente com aquela verificada para as mortes por cancro da mama, sugere que o efeito da atividade física no prognóstico poderá decorrer do seu benefício ao nível das comorbilidades. Além disso, como já mencionado, esta reduz os níveis de insulina e moléculas relacionadas e atenua a inflamação, diminuindo o risco de doenças cardiovasculares e metabólicas. (65)

## **Outros mecanismos**

A hipótese da reprogramação metabólica sugere que a atividade física limita a quantidade de glucose e glutamina (principais substratos utilizados pelo músculo) necessárias para o crescimento das células cancerígenas da mama, induzindo apoptose. (46,75)

Pode afetar vários aspetos do tratamento, desde a conclusão à eficácia biológica e atenuação dos efeitos adversos. (29) Tanto a quimioterapia como a terapia hormonal são menos eficazes em doentes obesas; assim, a atividade física pode aumentar a eficácia do tratamento através da perda de peso. (54)

O exercício aeróbio moderado pode atenuar o dano oxidativo do ADN, ao induzir a expressão génica de antioxidantes, o que confere tolerância ao *stress* oxidativo induzido pelo insulto carcinogénico. (75,83) Além disso, o exercício parece potenciar os sistemas de reparo do ADN e de proteínas intracelulares. (83,84)

Foi sugerido que os níveis de vitamina D à altura do diagnóstico têm um forte valor prognóstico. (29) Tal poderá explicar a associação entre a atividade recreativa e o prognóstico, já que a prática de atividade no exterior poderá mitigar a deficiência de vitamina D. (29)

Por fim, a atividade física pode melhorar a qualidade de vida, a autoestima e o otimismo, os quais são recursos que permitem encarar e ultrapassar adversidades, e melhorar o estado de saúde. (85)

# Prescrição de atividade física e recomendações para sobreviventes de cancro da mama

## Atividade física entre mulheres com cancro da mama

Apesar dos benefícios da atividade física e de esta ser importante após o diagnóstico de cancro da mama, poucas sobreviventes mantêm uma vida ativa durante ou após o tratamento. (51,86) A maioria não é suficientemente ativa, sendo que os seus níveis de atividade diminuem após o diagnóstico e assim permanecem vários meses, após a conclusão do tratamento. (87,88) O diagnóstico determina um declínio nos níveis de atividade, que se situa na ordem dos 11%, entre os 4 e 12 meses posteriores. (89) Num estudo de investigação, (90) foi constatado um declínio da atividade física total de 10%, 9% e 7% no 1º, 3º e 6º mês após a cirurgia, respetivamente. Após um ano, o nível de atividade ainda era inferior àquele do período pré-operatório. Aos 3 meses, somente 19% das doentes que possuíam uma ocupação antes da intervenção regressaram ao trabalho.

Verificou-se que 69% das mulheres, 66% das quais ainda em tratamento, praticavam atividade física, como caminhada rápida durante 30 minutos no mínimo, pelo menos uma vez por semana, enquanto 20% relataram fazerem-no somente uma vez por semana e 11% não praticavam qualquer tipo de atividade. (91) Três estudos avaliaram o cumprimento de 150 minutos semanais de exercício moderado-intenso ou 60-75 minutos, se vigoroso. Verificaram que a maioria das mulheres não atingia estes níveis, sendo que a adesão variou entre 16.4% e 40%. (92-94) Do estudo destaca-se que 59% relataram uma diminuição na prática de atividade física após o diagnóstico (92) e apresentavam menor probabilidade de optar por atividades vigorosas. (93) Se incluídas atividades como jardinagem e trabalho doméstico de intensidade moderada, 73% das doentes atingiam os 150 minutos de atividade física moderada-vigorosa semanal; caso contrário a percentagem rondaria os 32%. (95)

Mulheres de raça negra e mulheres com excesso de peso ou obesas apresentaram os menores níveis de atividade. (51,91,92,96) Verificou-se uma diminuição na prática de atividade sobretudo entre doentes em estadio III, principalmente entre aquelas que realizaram somente quimioterapia ou quimioterapia e radioterapia, em comparação com doentes tratadas unicamente com radioterapia ou cirurgia, num período de 8 meses após o diagnóstico; estadio ganglionar N2 e N3; mulheres casadas; mais de 20 gânglios ressecados; doentes empregadas; mulheres de maior idade; fumadoras. (89,90,96)

Níveis elevados de atividade física antes do diagnóstico têm tendência a manter-se posteriormente. (97) Contudo, até as mulheres previamente ativas têm probabilidade de o deixar de ser, após o diagnóstico. (51) A idade e história de linfedema não foram associadas a uma menor adesão à prática de exercício. (51)

## **Barreiras e preferências**

Estas doentes apontam como principais barreiras à prática de atividade física a realização de quimioterapia; o excesso de peso ou obesidade; a idade; a necessidade de conservar energia, medo de contrair uma infeção, falta de tempo e adinamia, entre as mulheres em tratamento; a falta de acesso a ginásios e a parques; fadiga e fraqueza; dor; falta de condição física; a insegurança; o clima; falta de apoio da família e amigos. (96,98,99) A falta de tempo foi apontada como principal fator, num dos estudos. (99)

Contudo, tanto mulheres em tratamento, como aquelas que o completaram reconheceram que a atividade física as mantinha em forma. (98) O grupo que completou o tratamento afirmou ainda que esta aumentou o nível de energia e ajudou na manutenção da sua saúde. Nenhum dos grupos referiu o papel benéfico da atividade física na prevenção do cancro ou sua recorrência. Também num outro estudo, (100) a redução do risco de recidiva foi o benefício pior classificado, em contraste com os efeitos benéficos na saúde mental, na capacidade de enfrentar a doença e desempenho nas tarefas quotidianas. A sensação de bem-estar após a prática de exercício, a existência de acessos e a prática de atividade em grupo foram apontados como aspetos facilitadores e motivadores para a adoção de um estilo de vida ativo. (98)

## **Prescrição de atividade física e recomendações**

### **Recomendações para a população em geral**

A Organização Mundial de Saúde (OMS) (101) recomenda pelo menos 150 minutos semanais de atividade aeróbica de intensidade moderada ou 75 minutos se vigorosa ou, ainda, uma combinação equivalente de atividade moderada e intensa. Esta poderá ser realizada em sessões de 10 minutos, no mínimo. Exercícios de força deverão ter lugar pelo menos 2 vezes por semana. Maiores volumes de atividade (isto é, mais de 150 minutos semanais) estão associados a ganhos de saúde adicionais; contudo, não existem evidências de efeitos benéficos adicionais para volumes superiores a 300 minutos por semana.

A ACSM (102) recomenda 150 minutos semanais de exercício aeróbio, os quais poderão ser conseguidos através de 30-60 minutos de exercício moderado (5 dias por semana) ou 20-60 minutos de exercício intenso (3 vezes por semana). Poderá consistir numa sessão contínua ou múltiplas sessões de, pelo menos, 10 minutos. Quanto ao exercício de força, os principais grupos de músculos devem ser exercitados 2 a 3 vezes por semana, fazendo 2 a 4 grupos de exercícios, com 8 a 12 repetições cada um. As sessões de força devem distar pelo menos 48

horas entre si. Deverão ser também realizados exercícios de flexibilidade entre 2 a 3 vezes semanais. Cada estiramento deve ser mantido por 10-30 segundos e repetido entre 2 a 4 vezes, acumulando um total de 60 segundos por estiramento. Estes exercícios são mais eficazes após exercício aeróbio leve ou após um banho quente. Por fim, 20 a 30 minutos diários, 2 a 3 vezes por semana, deverão ser dedicados a exercícios neuromotores, isto é, exercícios que envolvem capacidade motoras como o equilíbrio, a agilidade, a coordenação e a marcha. Uma boa opção será o yoga.

A Direção Geral de Saúde (DGS) (103) recomenda pelo menos 30 minutos de atividade física cumulativa moderada, todos os dias, para a população geral. Este nível de atividade pode ser atingido diariamente através de atividades físicas agradáveis e de movimentos do corpo do dia a dia, tais como caminhar para o local de trabalho, subir escadas, jardinagem, dançar e muitos outros desportos recreativos.

### **Recomendações para as sobreviventes de cancro da mama**

Historicamente, os doentes oncológicos eram aconselhados a evitar a atividade física. (19) Contudo, as mulheres com cancro da mama devem ser encorajadas a praticar pelo menos 30 minutos de atividade física moderada na maioria dos dias da semana, durante e após o tratamento, segundo uma revisão de 2012. (104) Atividades aeróbias, como caminhada e ciclismo, e exercício de força ou combinação de ambos podem ser eficazes na redução da fadiga durante e após o tratamento, devendo, portanto, ser ponderada uma eventual referenciação para a medicina de reabilitação. (104)

Uma revisão realizada por Volaklis *et al* (88) aconselha 150 minutos semanais de atividade recreativa ou desportiva, de intensidade moderada a vigorosa, em concordância com o que é proposto para a população em geral. Deverão ser praticadas sessões de atividade com a duração de 20-30 minutos, com uma frequência entre 3 a 5 vezes por semana, sendo que a prática diária poderá ser a opção mais adequada para as doentes com baixa condição física. No que respeita à intensidade, esta deverá corresponder a 50-75% da captação máxima de oxigénio ( $VO_{2max}$ )<sup>10</sup> ou 60-80% da frequência cardíaca máxima (HRmax)<sup>11</sup> ou “perceção subjetiva do esforço” (RPE)<sup>12</sup> de 11-14. Deverão ser praticados exercícios aeróbios e de força, sendo que o ideal será incluir também exercícios de flexibilidade, coordenação e que visem a amplitude de movimento das articulações.

---

<sup>10</sup> Corresponde à capacidade aeróbica do indivíduo e trata-se de uma medida de intensidade relativa (isto é, considera a capacidade individual de exercício), tal como a reserva da frequência cardíaca (HRR), a reserva da captação de oxigénio ( $VO_{2R}$ ), a frequência cardíaca máxima (HRmax) e a escala RPE; são considerados os seguintes níveis: muito leve - <37%, leve - 37-45%, moderado - 46 -63%, vigoroso - 64-90%, perto do máximo a máximo - ≥91%. (102) Diferentemente, a intensidade absoluta é definida em METs (<2: muito leve, 2-2.9: leve, 3-5.9: moderado, 6-8.7: vigoroso, ≥8.8 perto do máximo a máximo). (102)

<sup>11</sup> São considerados os seguintes níveis: muito leve - <57%, leve - 57-63%, moderado - 64 -76%, vigoroso - 77-95%, perto do máximo a máximo - ≥96%. (102)

<sup>12</sup> São considerados os seguintes níveis: muito leve - <9, muito leve a leve - 9-11, leve a pouco alto - 12-13, pouco alto a muito alto - 14-17, muito alto ≥18. (102)

Brune e colaboradores (87) basearam-se em 30 estudos realizados com a participação de mulheres com cancro da mama e concluíram que os programas de atividade física devem incluir 30 minutos exercício aeróbio moderado, pelo menos 3 vezes por semana, treino de força (entre 6 a 12 exercícios) 2 a 3 vezes semanais e com intensidade crescente, e exercícios de flexibilidade de baixa intensidade 3 vezes por semana durante 50-60 minutos. Estes três tipos de atividade podem ser realizados numa única sessão ou em dias alternados. (87)

As mais recentes recomendações emitidas pelo USDHHS (19) aconselham 150 minutos semanais de exercício aeróbio moderado-intenso ou 75 minutos quando vigoroso, e 2 a 3 sessões semanais de exercício de força que visem os principais grupos musculares. Os exercícios de flexibilidade devem ser realizados nos dias em que as outras atividades têm lugar. Postulam ainda que indivíduos portadores de doenças crónicas (como os doentes oncológicos) incapazes de atingirem os níveis de atividade recomendados, devem manter-se tão ativos quanto a sua condição o permita e evitar a inatividade, tendo como premissa que alguma atividade é melhor que nenhuma. Mesmo os doentes que não conseguem atingir os mínimos de atividade aconselhados podem apresentar benefício. (102) Os dois estudos analisados anteriormente (33,37) que avaliaram estas *guidelines* verificaram resultados benéficos para as sobreviventes de cancro da mama.

Apesar das recomendações serem semelhantes às dirigidas à população em geral, é necessário ter consciência do risco de fratura das doentes com cancro da mama, aquando da realização de exercício aeróbio. (19) Por outro lado, os exercícios de força deverão ser iniciados como um programa de pelo menos 16 sessões, aumentando-se progressivamente a resistência à custa de pequenos acréscimos, não existindo um limite superior de progressão relativamente ao peso utilizado. (19) Caso haja interrupção, deverá voltar-se ao peso utilizado duas semanas antes por cada semana de pausa, aquando do retorno à atividade. (19) Também aqui o risco de fratura deve ser considerado. (19) Não há aspetos específicos a ter em conta relativamente aos exercícios de flexibilidade. (19)

Foram concebidas algumas publicações para auxiliar as sobreviventes de cancro da mama a adotarem um estilo de vida mais ativo, findo o tratamento. Jeff Vallance e Kerry S. Courneya (99) aconselham o exercício regular para reduzir o risco de recidivas e evitar condições como doença cardíaca, problemas amnésicos, osteoporose e linfedema, às quais esta população está especialmente sujeita. Neste sentido, recomendam a realização de três horas de caminhada por semana, dado o seu potencial de reduzir a probabilidade de recidiva da doença. Apoiam-se nas orientações já referidas de, no mínimo, 150 minutos semanais de atividade física de intensidade moderada (30 minutos de marcha rápida, pelo menos 5 dias por semana, por exemplo) ou, no mínimo, 20 minutos de atividade vigorosa (como corrida) 3 dias por semana, juntamente com treino de força pelo menos 2 vezes por semana. Para doentes que praticam exercício, o objetivo é conseguir acrescer a essa actividade mais 150 minutos semanais de intensidade moderada. Àquelas sem qualquer atividade preferencial

aconselham iniciar com a prática de caminhada e sugerem o programa desenvolvido pelo *National Institutes of Health*, que ajuda a cumprir pelo menos 30 minutos de exercício por dia. (99)

Tabela 1- Programa desenvolvido pelo *National Institutes of Health* para o cumprimento de pelo menos 30 minutos de exercício por dia. (99)

Semana	Aquecimento	Atividade	Arrefecimento	Tempo Total
Semanalmente, fazer $\geq 3$ sessões de caminhada, em dias diferentes, cada uma da seguinte forma:				
Semana 1	Caminhar 5 minutos	Caminhada rápida por 2 minutos	Caminhada lenta por 5 minutos	12 minutos
Semana 2	Caminhar 5 minutos	Caminhada rápida por 4 minutos	Caminhada lenta por 5 minutos	14 minutos
Semana 3	Caminhar 5 minutos	Caminhada rápida por 6 minutos	Caminhada lenta por 5 minutos	16 minutos
Semana 4	Caminhar 5 minutos	Caminhada rápida por 8 minutos	Caminhada lenta por 5 minutos	18 minutos
Semana 5	Caminhar 5 minutos	Caminhada rápida por 10 minutos	Caminhada lenta por 5 minutos	20 minutos
Semana 6	Caminhar 5 minutos	Caminhada rápida por 12 minutos	Caminhada lenta por 5 minutos	22 minutos
Semana 7	Caminhar 5 minutos	Caminhada rápida por 14 minutos	Caminhada lenta por 5 minutos	24 minutos
Semana 8	Caminhar 5 minutos	Caminhada rápida por 16 minutos	Caminhada lenta por 5 minutos	26 minutos
Semana 9	Caminhar 5 minutos	Caminhada rápida por 18 minutos	Caminhada lenta por 5 minutos	28 minutos
Semana 10	Caminhar 5 minutos	Caminhada rápida por 20 minutos	Caminhada lenta por 5 minutos	30 minutos

No que respeita à intensidade e duração iniciais, estas deverão ser baixas e aumentadas progressivamente, sofrendo alterações à medida que a condição da doente evolui. (104,105)

- A intensidade prescrita deve estar em concordância com o estado clínico e a condição física e deve ser mantida entre 50 e 70% da  $VO_2\text{max}$  ou entre 60 e 80% da  $HR\text{max}$ ; o esforço percebido deve ser entre ligeiro e um pouco difícil, na escala de Borg. (88) A intensidade ligeira corresponde a atividades durante as quais a frequência cardíaca não aumenta consideravelmente e ronda 50% da frequência cardíaca máxima; atividades de intensidade moderada aumentam a frequência cardíaca e a sudorese, e correspondem a 50%-70% da frequência cardíaca máxima; em atividades vigorosas, a frequência cardíaca corresponde a mais de 70% da frequência máxima. (87)

Subjetivamente, a intensidade moderada é aquela que torna a respiração mais difícil sem, no entanto, provocar falta de ar, sendo possível manter a conversação, mas não cantar, e que faz suar após 10 minutos de atividade; a intensidade vigorosa aumenta a frequência cardíaca ao ponto de esta ser perceptível, determina uma respiração rápida e difícil, com sensação de falta de ar e dificuldade em falar simultaneamente. (87,99,101,106) A intensidade moderada pode ainda ser classificada como 5/6, numa escala de esforço individual percebido de 0 a 10 e a intensidade vigorosa como 7/8. (101) Exemplos de atividades de intensidade moderada são a dança de salão, o ciclismo em terrenos planos, a canoagem, a jardinagem, desportos como o basebol, *softball*, voleibol e ténis aos pares, caminhada rápida, aeróbica aquática, o uso de cadeira de rodas e a utilização de ergómetros. (106) A prática de aeróbica, de ciclismo a uma velocidade superior a cerca de 16 km por hora (10 milhas por hora), a dança rápida, trabalho de jardinagem mais pesado (como cavar), escalada, saltar à corda, artes marciais, *jogging* ou corrida, desportos como basquetebol, hóquei e futebol que implicam correr bastante, natação e ténis individual são exemplos de atividades vigorosas. (106) A maioria dos estudos anteriormente analisados encontrou benefícios para atividades de intensidade moderada, pelo que esta parece ser já suficiente para obter benefícios ao nível do prognóstico.

- A duração indicada diariamente não tem que ser necessariamente atingida numa só sessão. Com efeito, é possível obter benefícios repartindo esse tempo por 3 vezes, ao longo do dia, dado que as pequenas quantidades de atividade são cumulativas. (88,99) A acumulação de atividade física pode ser obtida em múltiplas sessões de, pelo menos, 10 minutos, ou de uma única sessão que atinge o tempo total estipulado. (101,102)

A maior parte da literatura refere a marcha e o ciclismo, contudo exercícios de alongamento e força auxiliam na recuperação da amplitude total dos movimentos da porção superior do corpo. (88) A caminhada é um bom exercício para começar. (105) Tai-chi, yoga, fisioterapia e dança são consideradas boas atividades para melhorar o equilíbrio e prevenir quedas. (102,104) Além disso, o levantamento de pesos está associado a uma diminuição no risco de fratura da anca, através da preservação da densidade óssea e da diminuição do risco de queda. (104) O yoga parece seguro, desde que possíveis limitações do membro superior sejam tidas em consideração. (19) São escassas as evidências relativamente a desportos ou pilates. (19) Os estudos analisados anteriormente consideraram atividades como dança, *jogging*, corrida, marcha, ciclismo, natação, jardinagem, cuidar de crianças, aulas de aeróbica, ténis, raquetebol, calisténica, voleibol, *softball*, golfe, squash, máquina de remos. A mais frequentemente praticada por estas mulheres foi a marcha.

Em geral, os benefícios de uma vida ativa ultrapassam os possíveis danos associados e o risco de efeitos adversos pode ser significativamente reduzido com o gradual aumento da duração e

intensidade de atividade, sobretudo em pessoas anteriormente inativas. (101,102) A prática de exercício é segura durante e após o tratamento, sendo que os efeitos adversos são raros, leves e previsíveis. (19,104) De facto, um estilo de vida ativo é benéfico e aconselhável durante o tratamento, por aumentar a capacidade para desempenhar as tarefas do quotidiano; diminuir a gordura corporal e aumentar a massa muscular; atenuar as náuseas, vômitos e cansaço; melhorar o sistema imunitário, o humor e a autoestima. (99) Contudo, a prática de exercício não deverá ser desmesurada e inconsequente, havendo a necessidade de reconhecer sinais que alertam para a necessidade de a suspender. As doentes deverão procurar ajuda médica se sentirem um pulso irregular, um cansaço extremo, fraqueza muscular incomum, dores ósseas ou articulares particularmente intensas, dores ou câibras nos membros inferiores, dor torácica, náusea súbita, tonturas, visão turva ou desmaio, dispneia, febre e calafrios, parestesias ou perda de sensibilidade nas extremidades e ataxia. (99,105) Alongamentos e hidratação adequados previnem muitos destes sintomas, sendo aconselhável um copo de água a cada 15 minutos de exercício moderado. (99) Alterações ao nível dos membros superiores, como o surgimento de edema e/ou dor, devem determinar a cessação ou diminuição dos exercícios que envolvem a parte superior do corpo, até avaliação médica e resolução dos sintomas. (19) Caso exista anemia, o exercício é desaconselhado e deve ser evitado exercício aeróbio se a contagem de plaquetas se encontrar abaixo de 50000 por microlitro e/ou se se verificar um valor de leucócitos inferior a 3500 por microlitro. (105) As doentes devem evitar que a prática de qualquer atividade resulte em dor. (99)

### **Situações especiais**

- A inatividade deve ser evitada após a cirurgia e o retorno às atividades diárias normais deve acontecer tão cedo quanto possível, após a intervenção e, inclusivamente, durante os tratamentos adjuvantes. (19) Em geral, os exercícios que melhoram a mobilidade do membro superior poderão ser iniciados poucos dias após a cirurgia e aqueles para aumentar a força deverão ser realizados posteriormente. (105)

Com efeito, 3 a 7 dias após a cirurgia, a American Cancer Society (ACS) (105) recomenda utilizar o braço ipsilateral da mesma forma que o fazia no seu quotidiano para se pentear, tomar banho, vestir-se e comer; elevar esse mesmo braço acima do nível do coração durante 45 minutos, 2 a 3 vezes por dia, com o auxílio de almofadas para evitar o edema; nessa mesma ocasião, exercitar o braço abrindo e fechando a mão 15 a 20 vezes e estender e fletir o cotovelo, 3 a 4 vezes ao dia; praticar a inspiração profunda pelo menos 6 vezes por dia, para manter o normal movimento da caixa torácica. O regresso aos exercícios praticados anteriormente à cirurgia deve ser feito após um mínimo de 8 semanas.

Harris *et al* (104) consideram que a reabilitação deve ser iniciada no primeiro dia após a cirurgia, com exercícios passivos. Movimentos ativos para aumentar a amplitude dos movimentos devem ser iniciados uma semana após a intervenção, ou quando os

drenos são removidos, e continuados durante 6-8 semanas ou até ser recuperada toda a amplitude do movimento. Os exercícios de força com levantamento de pesos (entre 0.5 a 1 kg) devem ser iniciados de forma gradual 4-6 semanas após cirurgia, especialmente se foi realizada mastectomia com ressecção ganglionar. (104) As cirurgias de reconstrução requerem mais tempo para a recuperação total. (105)

Duas revisões de 2015 (107,108) concluíram que a implementação precoce de exercícios de reabilitação é mais eficaz na recuperação da mobilidade do ombro do que a sua realização numa fase mais tardia. Além disso, o exercício precoce favorece a cicatrização da ferida operatória. (108)

- Cerca de 20% das mulheres desenvolvem linfedema, após o tratamento para o cancro da mama. (107) A prática de atividade física (tanto aeróbia, como de força) é segura para doentes com linfedema, uma vez que não agrava nem potencia o seu aparecimento em mulheres a quem foram excisados os gânglios linfáticos ou submetidas a radiação axilar; mesmo levantar pesos pode ser realizado durante a quimioterapia. (19,99,109) Um ensaio clínico (110) verificou que o levantamento de pesos de forma gradual (juntamente com a utilização de uma banda compressiva) não agravou o linfedema e revelou-se seguro, para além de diminuir a gravidade dos sintomas, aumentar a força e reduzir as exacerbações. Estes resultados foram independentes do estadio da doença, número de gânglios reduzidos e IMC. Além disso, o exercício tanto aeróbio, como de força parece ser eficaz na redução (cerca de 5%-70%) da incidência de linfedema em mulheres em risco e diminui a gravidade dos sintomas associados a esta condição. (88,106,111) O uso de uma banda e luva compressivas é aconselhável. (19,88,105) Uma vez que a obesidade é um fator de risco importante para o desenvolvimento de linfedema, a perda de peso é recomendada. (104,106)
- Durante o tratamento há que ter alguns aspetos em consideração. O risco de infeção é elevado entre doentes que se encontram a fazer quimio ou radioterapia, bem como nas que apresentam a função imunitária comprometida após o tratamento, o que limita a frequência de ginásios, piscinas públicas, etc. (19) Por exemplo, a prática de natação não é aconselhada durante a quimio e a radioterapia, devido à maior suscetibilidade a infeções e a reações dérmicas. (111)
- Os efeitos colaterais da terapia podem condicionar a prática de atividade por parte destas mulheres.

Terapêuticas hormonais como o anastrozole ou o letrozole poderão provocar dor e rigidez das articulações, ainda que ligeiras; contudo, estes sintomas poderão ser atenuados pela prática de exercício. (111) Além disso, o tratamento hormonal pode

diminuir a densidade óssea e, no caso de osteoporose, saltar, correr e praticar *jogging* são atividades a evitar, enquanto exercícios como a caminhada, a dança, subir escadas, levantar pesos (até 2,5kg), a natação, a jardinagem, o golfe e tai-chi são mais aconselháveis. (111)

A cardiotoxicidade é um grave efeito adverso tardio de agentes quimioterápicos (como as antraciclinas e o trastuzumab) e da radioterapia. (112,113) Em modelos animais, o exercício demonstrou atenuação da lesão cardíaca induzida pelas antraciclinas. (112) A  $VO_2\text{max}$  é um preditor de disfunção ventricular esquerda e doença cardiovascular induzida por estes agentes quimioterápicos em doentes com cancro da mama, pelo que uma boa condição física antes do tratamento poderá ser importante. (112) Apesar das escassas evidências, o exercício poderá ainda atuar como prevenção secundária da cardiotoxicidade por estes fármacos. (112) As doentes que apresentam este efeito adverso devem ser encorajadas a adotar um estilo de vida saudável para proteger o miocárdio, optando por uma dieta saudável, exercício moderado e cessação tabágica. (104) Os programas de atividade deverão ser adaptados e estas mulheres especialmente supervisionadas. (19)

A neuropatia periférica induzida pela quimioterapia caracteriza-se por entorpecimento, fraqueza muscular, perda do equilíbrio, má estabilidade postural e deterioração da mobilidade, conduzindo a quedas. (114,115) Os fármacos disponíveis atualmente para o tratamento desta condição não têm revelado grande benefício, contrariamente ao exercício. (114) Exercícios de força, de equilíbrio e o fortalecimento dos músculos da articulação do joelho foram associados a um menor número de quedas e melhoria da marcha, sendo seguros e eficazes. (114,115) A caminhada, subir escadas, a dança, fazer passadeira, praticar remo, o *step* e o Tai-Chi foram algumas das atividades avaliadas. (114) Contudo, é necessário ter cautela quanto a exercícios com levantamento de pesos, uma vez que levam a uma sobrecarga plantar, potenciando o aparecimento de úlceras. (115) Atividades que não impliquem o impacto agressivo dos membros inferiores no solo são mais aconselhadas, pela mesma razão. (115) Assim, apesar da neuropatia poder comprometer a atividade física, evidências recentes demonstram que esta é segura e deve ser aconselhada a doentes que desenvolvam este tipo de alteração neurológica.

- A prática de atividade é aconselhável e benéfica em todas as idades, incluindo idosos (99) e os benefícios são semelhantes aos verificados em outros grupos etários. (101) A atividade física melhora a força, o equilíbrio, a coordenação, a flexibilidade, a resistência, a saúde mental, o controlo motor e a função cognitiva, aumentando e mantendo a qualidade de vida e independência. (103) Ajuda a prevenir as quedas (a principal causa de incapacidade entre a população idosa), reduzindo o risco em cerca de 30%, (101,103) sendo que, para tal, a atividade física deverá ser praticada pelo

menos 3 vezes por semana. (101) As caminhadas e sessões organizadas de exercício físico adequadas a cada idoso permitem o convívio, reduzindo sentimentos de solidão ou de exclusão social. (103) Caso não atinjam as *guidelines* recomendadas, deverão ser tão ativos quanto o seu estado de saúde o permita. (101) Tendo esse objetivo em mente, deverão começar com duração e frequência progressivas de atividade moderada. (101) Além disso, uma vez que com o avançar da idade se verifica uma diminuição na capacidade de se exercitar, a intensidade absoluta e a quantidade de atividade física deverão ser menores (mas semelhantes em termos relativos) que as apropriadas a pessoas com boa condição física, sobretudo se anteriormente sedentários. (101) Mesmo entre idosos com limitações funcionais, a atividade física regular demonstrou ser benéfica e segura. (101)

- Mulheres com osteoporose, DM, doença cardíaca, artrite, sintomas decorrentes da menopausa, hipertensão, fibromialgia e excesso de peso ou obesas também são aconselhadas a praticar atividade física, sobretudo porque podem prevenir ou melhorar estas condições. (99)
- Apesar do menor número de evidências, o exercício também está recomendado entre doentes com doença avançada e metastática. (116) Contudo, doentes com metástases ósseas poderão ver alterados os seus programas devido ao maior risco de fraturas e deverão ser supervisionadas, à semelhança das mulheres com osteoporose. (19)

Assim, o programa de exercício deve ser individualizado de acordo com a idade, a condição física, o tratamento a decorrer e os seus efeitos adversos. (104,116)

#### **Aumentar a adesão a um programa de exercício**

- Para facilitar a adesão a um estilo de vida ativo, foi sugerida a definição de objetivos de acordo com a sigla “SMART”: decidir exatamente o que fazer e como (*specific*); medir o progresso (*measure*); definir uma meta adequada e possível (*attainable*); definir um objetivo realista (*realistic*); definir um período de tempo e que este seja suficiente (*time frame*). (99)
- A adesão é maior se as sessões forem mais curtas e repartidas ao longo do dia, sobretudo entre as mulheres que alegam falta de tempo e fadiga, (87,102) sendo, simultaneamente, uma boa alternativa para doentes descondicionadas. (88) Além disso, sessões breves são mais fáceis de atingir, aumentando a sensação de autoeficácia e a manutenção do comportamento, garantindo assim o sucesso da intervenção. (87)

- A escolha de atividades de interesse é fundamental para que as doentes adotem e disfrutem de um estilo de vida ativo de forma duradoura. (87) Estas devem ser incorporadas no dia a dia, aproveitando as situações quotidianas como, por exemplo, a deslocação para o trabalho. (101)
- As sessões de exercício em grupo parecem mais vantajosas, devido à interação e convívio social e aos benefícios psicológicos, nomeadamente, diminuição da ansiedade e da depressão. (3) Foram apontadas pelas sobreviventes de cancro da mama como um fator facilitador e motivador para a adoção de estilo de vida ativo. (98)
- Para contornar a fadiga, é aconselhável praticar atividade física durante o período da manhã, caso a paciente se sinta mais debilitada à tarde, e começar gradualmente e durante curtos períodos de tempo, à medida que a condição física aumenta e alguns efeitos adversos do tratamento são atenuados, inclusivamente a própria fadiga. (87,99) Esta é tida como um ciclo vicioso que pode ser quebrado eficaz e comprovadamente com a prática de exercício. (99)
- Tornar uma população mais ativa fisicamente implica uma abordagem multissetorial, multidisciplinar, culturalmente relevante e baseada na população, que detete as barreiras percebidas por estas mulheres e vá ao encontro das suas necessidades. (101) Determinar os fatores preditores de adesão a um programa de atividade física irá influenciar a sua implementação no futuro. (51) É importante desmistificar a prática de atividade física após o diagnóstico de cancro e priorizar os grupos menos ativos (nomeadamente, mulheres obesas, de raça negra, de mais idade e em estadios mais avançados). O meio físico e social das cidades têm um enorme impacto na implementação e acesso à atividade física; há que promovê-la, encorajando o uso de transportes públicos através da sua maior acessibilidade, atractibilidade e segurança, bem como criando locais seguros e com bons acessos. (101,103) Torna-se fundamental a disseminação da mensagem aos profissionais de saúde e à comunidade em geral. (101)

## **O papel dos médicos**

Os médicos poderão desempenhar um papel fundamental na promoção da atividade física nestas mulheres, até porque se demonstrou a eficácia da promoção do exercício por parte destes, bem como a influência dos seus conselhos nos níveis de atividade das suas doentes. (51,100,117,118) Tal eficácia pode ser devida ao facto desta informação ser fornecida num período crítico, em que, após o diagnóstico de uma doença grave, as doentes poderão estar mais recetivas a mudanças no estilo de vida. (100) Contudo, e apesar destas doentes estarem frequentemente motivadas para se tornarem fisicamente ativas, (36,45,117) tal não é feito

com regularidade, o que poderá estar relacionado com as escassas *guidelines* específicas para esta população. (87) Esta relutância poderá também ser devida à falta de priorização das alterações comportamentais no sistema de saúde e à falta de formação dos oncologistas. (117) Para contornar esta última limitação, a ACSM criou uma certificação (denominada “The certified cancer exercise trainer”) para profissionais de saúde e treinadores pessoais. (117)

A falta de tempo foi a principal barreira à promoção da atividade alegada por médicos norte-americanos, além de considerarem que não é uma prescrição fácil e que as suas doentes não têm vontade ou capacidade para se exercitarem. (100) Neste estudo, 64% dos oncologistas inquiriu as suas doentes acerca da prática de atividade física. Num outro estudo realizado no Reino Unido, (118) 44,1% dos médicos discutiram rotineiramente este assunto, sobretudo focando a perda ou manutenção do peso. Alguns referiam ainda o menor risco de recidiva e a grande maioria não se sentiu capacitado para aconselhar sobre esta matéria.

O esclarecimento das barreiras entre os profissionais de saúde é importante, inclusivamente porque o frequente e prolongado seguimento destas doentes oferece excelentes oportunidades para a promoção da atividade física. (100) É necessário sensibilizá-los para os potenciais benefícios, bem como disponibilizar formação e capacitá-los para prescrever atividade física nesta população.

# Atividade física e autoestima em mulheres sobreviventes de cancro da mama: um apontamento.

O cancro da mama e as consequências do seu tratamento implicam que estas mulheres se adaptem a perdas importantes em diferentes aspetos, inclusivamente ao nível da sua imagem corporal. (85) Esta pode ser definida como a representação subjetiva da própria aparência, formada pela auto-observação e pela reação percebida de terceiros; trata-se de um fenómeno multidimensional, envolvendo aspetos fisiológicos, psicológicos e sociais, e influencia a forma como nos relacionamos com os outros. (119,120) A imagem corporal é um importante componente da qualidade de vida, sendo crucial para a forma como estas doentes lidam com a doença e se adaptam a ela. (119,120) Num estudo, (119) mulheres recentemente diagnosticadas com cancro da mama possuíam uma imagem corporal distorcida, apesar de ainda não terem sido sujeitas a mastectomia. A potencial perda de feminilidade explica o porquê do diagnóstico e da possibilidade de uma cirurgia futura serem suficientes para afetar negativamente o grau de satisfação com o seu corpo. (119)

A cirurgia mamária, conservadora ou não, pode ser vivenciada de modo traumático, sendo considerada uma mutilação. (120) Se a mastectomia resultar numa cicatriz visível, dor crónica, perda de sensibilidade na região e fraqueza muscular, irá, indubitavelmente, afetar a forma como a doente “vive” o seu corpo. (119) É também fonte de trauma psicológico, o qual se traduz mais comumente na recusa da mulher em se ver ao espelho e na evicção de situações nas quais a ausência da mama possa ser percebida. (119) Com efeito, a insatisfação com a aparência é uma preocupação frequentemente referida entre as doentes submetidas a cirurgia, a qual tem um impacto negativo na identidade, confiança, autoestima e satisfação com o próprio corpo, uma vez que a mama simboliza a feminilidade e a sexualidade. (119,121,122) Entre as mulheres mastectomizadas, 44% apresentavam alterações importantes relativamente à perceção da sua imagem corporal, evitando expor o seu corpo. (85,120) A mastectomia parece resultar num maior impacto negativo que a cirurgia conservadora, independentemente da posterior reconstrução cirúrgica; contudo, esta última parece mitigar o impacto negativo da intervenção, pelo menos a curto prazo. (85,120,123) Apesar disso, mulheres submetidas à reconstrução mamária afirmaram não ter reconhecido o seio reconstituído como parte integrante do seu corpo, necessitando de um período de adaptação. (120)

Outras sequelas do tratamento, como a alopecia, o ganho de peso, a menopausa induzida, a alteração da textura da pele, a diminuição da lubrificação vaginal, a redução do desejo sexual, a dispareunia e a anorgasmia, também constituem um insulto à autoestima, sendo que muitas doentes utilizam adjetivos como “disforme”, “feio”, “repugnante” e “mutilado” para descreverem o seu corpo. (85,120,121) A alopecia foi descrita pelas mulheres em alguns estudos como uma das mais graves consequências do tratamento, mesmo se comparada à perda da mama. (120)

Verificou-se que, nos primeiros meses de tratamento, 55% das mulheres com menos de 50 anos se sentiam menos femininas e menos atraentes, sendo que mais de metade durante a maior parte do tempo. (85) A imagem corporal parece ser um aspeto particularmente importante entre as mulheres jovens. (123) A idade avançada é tida como um fator de ajustamento psicológico, já que o envelhecimento prevê alterações significativas a nível corporal e dos papéis sociais; assim, as possíveis repercussões do tratamento não têm um impacto tão importante nestas mulheres como terão nas doentes mais jovens. (120)

O exercício aumenta a autoestima entre sobreviventes de cancro da mama, sendo a melhoria na imagem corporal decorrente da prática de atividade física uma evidência B. (19) Com efeito, as mulheres que se exercitam afirmam sentirem-se bem com elas próprias e com a sua aparência. (4,11,14,66,99) Vários estudos demonstraram que a atividade física permitiu sentirem-se felizes e satisfeitas com o seu peso, forma física e aparência, aumentar a sua autoestima e diminuir o estado depressivo e a ansiedade. (99) Este último aspeto é bastante relevante, já que a depressão e a ansiedade, frequentemente presentes, complicam o tratamento pelo impacto negativo na saúde mental e física, por acelerarem a progressão da doença e por comportarem um elevado risco de suicídio. (119) A dança, por exemplo, parece ser uma boa opção, com efeito benéficos ao nível da imagem corporal destas mulheres. (120)

# Conclusão

As sobreviventes de cancro da mama encontram-se sob um maior risco de recidivas, de neoplasias secundárias e de morte prematura. Assim, é de suma importância identificar fatores modificáveis que possam reduzir a probabilidade destas condições ocorrerem e melhorar o prognóstico. O papel da atividade física claramente é um deles. Com efeito, a maioria dos estudos analisados verificou existir efeito benéfico entre um estilo de vida ativo e a sobrevivência destas doentes. Tanto a atividade física realizada antes do diagnóstico (sobretudo mais recentemente), como após o diagnóstico (mesmo se anteriormente sedentárias) apresentaram vantagens ao nível da mortalidade total, por cancro da mama e por outras causas, bem como um impacto benéfico na redução do risco de recidivas ou aparecimento de novo tumor. Observaram-se reduções no risco de morte por cancro da mama entre 37% e 50%; entre 20% a 50% na mortalidade total; entre 20% a 65% na taxa de recidivas e entre 29% a 50% na mortalidade por outras causas.

A atividade física recreativa foi a mais estudada e a que mostrou maior relevância. Níveis acima de 0 MET-h/sem já exibem efeitos benéficos. Em geral, foi encontrada maior vantagem para níveis mais elevados de atividade e para a intensidade moderada, apesar da atividade vigorosa não se ter demonstrado prejudicial.

Quanto às covariáveis abordadas, os resultados não são unânimes. Contudo, na maioria dos estudos, os resultados alcançados foram independentes para covariáveis como o IMC, a razão cintura-anca, o estado menopausa, a presença de comorbilidades, a idade, a raça/etnia, a modalidade de tratamento, a qualidade de vida, o nível educacional, a dieta e os hábitos tabágicos ou etílicos. No que concerne às características do tumor, a presença de recetores, sobretudo para o estrogénio, parece favorecer o efeito benéfico da atividade física e, relativamente ao estadio, as doentes mais beneficiadas foram aquelas com doença nos estadios II e III.

Uma revisão de 2013 (124) verificou que, dos 17 estudos analisados, a maioria detetou um efeito positivo da atividade física (sobretudo aquela praticada após o diagnóstico) na mortalidade total e por cancro da mama. Concluiu que as doentes mais velhas e/ou na pós-menopausa foram aquelas que mais beneficiaram de um estilo de vida ativo, possivelmente pela maior prevalência de tumores positivos para recetores de estrogénio e maior número de comorbilidades. A diminuição da mortalidade foi mais importante entre mulheres obesas. Schmitz (113) concluiu existirem evidências suficientes acerca do benefício da atividade física na sobrevivência global, sendo esta segura durante e após o tratamento do cancro da mama.

Os mecanismos através dos quais a atividade física afeta a sobrevivência são variados e semelhantes àqueles propostos para a diminuição do risco de cancro da mama. Podem atuar de forma independente, ainda que muitos deles estejam intimamente relacionados. São exemplos a alteração da composição corporal, com redução da gordura e aumento da massa muscular; a diminuição dos níveis de insulina e de IGFs (por alteração dos níveis de IGFBP); a redução dos níveis de esteroides sexuais e de SHBG; a atenuação da inflamação crónica e reforço do sistema imunitário; a condução a um perfil mais favorável de metilação dos genes associados ao cancro da mama; a atenuação e prevenção de comorbilidades; a reprogramação metabólica; o aumento da eficácia do tratamento; a redução do *stress* oxidativo; o aumento da qualidade de vida, na qual se inclui a recuperação de uma boa imagem corporal e o incremento da autoestima.

Infelizmente, o diagnóstico e o tratamento do cancro da mama condicionam uma redução dos níveis de atividade entre estas mulheres, que ficam longe das recomendações atuais, além da recuperação morosa dos mesmos. Foram identificados grupos particularmente suscetíveis à adoção de um estilo de vida ativo, nomeadamente as mulheres de raça negra; com excesso de peso ou obesas; com doença mais avançada; sujeitas a quimioterapia; casadas e empregadas; mulheres de maior idade; doentes fumadoras.

As recomendações para as doentes com cancro da mama são semelhantes àquelas dirigidas para a população em geral: 150 minutos semanais de atividade aeróbica, de intensidade moderada a vigorosa. Deverão ser praticados exercícios aeróbios e de força, sendo que o ideal será incluir também exercícios de flexibilidade, de coordenação e que visem a amplitude de movimento das articulações. A atividade física diária é cumulativa, pelo que esta pode ser realizada em sessões de, pelo menos, 10 minutos (com benefício semelhante à prática de 30 minutos contínuos), contornando problemas como a fadiga e o descondicionamento físico. Todavia, a cirurgia recente, a realização de quimioterapia, a existência de osteoporose ou metastização óssea e a cardiotoxicidade e neuropatia secundárias ao tratamento são condições com algumas especificidades que necessitam de atenção especial. A atividade física é segura e benéfica para doentes com linfedema e também para doentes idosas.

Os efeitos adversos de uma atividade física organizada e consciente são raros, leves e previsíveis. Apesar disso, a prática de exercício não deverá ser desmesurada e inconsequente, havendo a necessidade de reconhecer determinados sinais que alertam para a necessidade de a suspender.

Um programa de atividade física tem maior probabilidade de vingar se tiver em conta as barreiras percebidas por estas mulheres, bem como os fatores facilitadores identificados por elas. A definição de objetivos específicos e realistas, a opção por sessões de exercício mais curtas e em grupo, que visem atividades de interesse e se integrem no quotidiano, parecem ser elementos chave para o sucesso.

Os médicos e outros profissionais de saúde que acompanham estas doentes têm um papel essencial e uma posição privilegiada para a sua educação no que respeita à adoção de um estilo de vida ativo. No entanto, é preciso divulgar os possíveis benefícios no prognóstico e as orientações já publicadas, bem como criar recomendações que norteiem de forma específica e exata a prescrição de atividade física a mulheres com cancro da mama.

Assim, a ideia de que os doentes oncológicos deverão evitar a atividade física não passa de um mito descabido e, inclusivamente, prejudicial, negligenciando uma ferramenta acessível a todos, sem grandes custos e com benefícios importantes ao nível da sobrevivência, prognóstico e autoestima destas doentes. As sobreviventes de cancro da mama devem, assim, praticar atividade física desde o momento do diagnóstico, de forma a atingir uma boa recuperação e melhorar o estado de saúde, qualidade de vida e prognóstico.

Apesar destes dados preliminares serem promissores e apoiarem o benefício que uma vida ativa possa ter após o diagnóstico de cancro da mama como potencial medida terapêutica, nenhum dos artigos analisados consistiu num ensaio clínico randomizado. É necessário definir com maior especificidade os efeitos dose-resposta que os diferentes tipos, intensidades e duração de atividade têm entre estas mulheres, com um melhor controlo e análise da influência de variáveis como a idade, o estado menopausa, o IMC, a modalidade de tratamento efetuado e, sobretudo, o estadió da doença. Tal reforçará o conhecimento atual e permitirá testar e comprovar as evidências existentes, até agora exclusivamente observacionais.

# Referências Bibliográficas

1. Physical Activity and Cancer [Internet]. National Cancer Institute; 2009 Jul 22 [atualizado em:2009 Jul 22; citação: 13 de julho de 2014]. Disponível em: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/prevention/physicalactivity>.
2. Ballard-barbash R, George S, Alfano C, Schmitz K. Physical Activity Across the Cancer Continuum. *Oncology*. 2013 Jun 18; 27(6):589-92.
3. Newton R, Galvão D. Exercise in Prevention and Management of Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2008 Jun; 9(2-3):135-46
4. Ligibel J. Lifestyle Factors in Cancer Survivorship. *JCO*. 2012 Oct 20; 30(30): 3697-704.
5. Lynch M, Dustan D, Vallance J, Owen N. Don't Take Cancer Sitting Down. *Cancer*. 2013 Jun 1; 119(11):1928-35.
6. Arem H, Moore C, Park Y, Ballard-Barbash R, Hollenbeck A, Leitzmann M, Matthews E. Physical activity and cancer-specific mortality in the NIH-AARP Diet and Health Study cohort. *Int J Cancer*. 2014 Jul 15; 135(2):423-31.
7. Nareen Z. Cancer Survivorship Research: Challenge and Opportunity. *J Nutr*. 2002 Nov; 132(11):3494-503.
8. Campbell A, Stevinson C, Crank H. The BASES Expert Statement on Exercise and Cancer. *J Sports Sci*. 2012 Mai; 30(9): 949-52.
9. Cassileth B, Yarett Ian, Lemanne D. Fitness: Can Exercise Lengthen Survival in Patients with Cancer? *The Asco Post*. 2013 Mar 15; 4(5).
10. Ballard-Barbash R, Friedenreich C, Courneya K, Siddiqi S, McTiernan A, Alfano C. Physical Activity, Biomarkers, and Disease Outcomes in Cancer Survivors - a systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Jun 6; 104(11):815-40.
11. Hayes S, Spence RR, Galvão D, Newton R. Australian Association for Exercise and Sport Science position stand: optimising cancer outcomes through exercise. *J Sci Med Sport*. 2009 Jul; 12(4):4.28-34.

12. Roxanne N. Smoking Cessation, Diet, and Exercise May Influence Survival in Cancer Survivors [Internet]. Medscape; 2008 Abr 13[citação: 2014 Jul 13]. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/572931>.
13. Visovsky C, Dvorak C. Exercise and Cancer Recovery. *Online J Issues Nurs*. 2005 Mar 28; 10(2):7.
14. Romieu I, Touillaud M, Ferrari P, Bignon Y, Antoun S, Berthouze-Aranda S, Bachmann P, Duclos M, Ninot G, Romieu G, S enesse P, Behrendt J, Balosso J, Pavic M, Kerbrat P, Serin D, Tr edan O, Fervers B. Activit e physique et survie après cancer. *Bulletin du Cancer*. 2012 Out; 99 (19): 979-94.
15. Bourke L, Rosario D, Copeland R, Taylor S. Physical activity for cancer survivors. *BJM* 2012;344:d7998. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d7998>.
16. Fong D, Ho J, Hui B, Lee A, Macfarlane D, Leung S, Cerin E, Chan W, Leung I, Lam S, Taylor A, Cheng K. Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomized controlled trials. *BJM* 2012;344:e70. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e70>.
17. Courneya K. Exercise in Cancer Survivors: An Overview. *Med Sci Sports Exerc*. 2003 Nov; 35(11):1846-52.
18. Barata T. MEXA-SE... PELA SUA SAÚDE - guia prático de atividade física e de emagrecimento para todos. Dom Quixote. 2003.
19. Schmitz K, Courneya K, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvão D, Pinto B, Irwin M, Wolin K, Segal R, Lucia A, Schneider C, Gruenigen V, Schwartz L. American College of Sports Medicine Roundtable on Exercise Guidelines for Cancer Survivors. *Med Sci Sports Exerc*. 2010 Jul;42(7):1409-26.
20. DeSantis C, Siegel R, Jemal A. Cancer Treatment & Survivorship Facts & Figures 2014-2015. Atlanta: American Cancer Society; 2014.
21. O Cancro da Mama [Internet]. Liga Portuguesa Contra o Cancro; 2009 [Cita o: 2014 Jul 26]. Disponível em: <http://www.ligacontracancro.pt/gca/index.php?id=182>.
22. Women's Health Fact sheet n o 334. [Internet]. WHO; 2013 [Cita o: 2014 Jul 26]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs334/en/>.
23. Assi H, Khoury K, Dbouk H, Khalil L, Mouhieddine T, Saghir N. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *J Thorac Dis*. 2013 Jun; 5(1):2-8.

24. SEER Stat Fact Sheets: Breast Cancer [Internet]. NCI; 2014 [Citação: 2014 Dez 11]. Disponível em: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>.
25. Cancro da mama vai continuar a aumentar [Internet]. Liga Portuguesa Contra o Cancro; 2009 [Citação: 26 de julho de 2014]. Disponível em: <http://www.ligacontracancro.pt/noticias/detalhes.php?id=202>.
26. Bevers T, Ward J, Arun B, et al. Breast Cancer Risk Reduction - version 1.2014. NCCN. 2014 Set 6.
27. Neilson H, Friedenreich C, Brockton N, Millikan R. Physical Activity and Postmenopausal Breast Cancer: Proposed Biologic Mechanisms and Areas for Future Research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Jan;18(1):11-27.
28. Keegan T, Milne R, Andrulis I, Chang E, Sangaramoorthy M, Phillips K, Goodwin G, Apicella C, Hopper J, Whittemore A, John E. Past recreational physical activity, body size, and all-cause mortality following breast cancer diagnosis: results from the breast cancer family registry. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Set;123(2):531-42.
29. Friedenreich C, Gregory J, Kopciuk K, Mackey J, Courneya K. Prospective cohort study of lifetime physical activity and breast cancer survival. *Int J Cancer*. 2009 Abr 15;124(8):1954-62.
30. Schmidt M, Chang-Claude J, Vrieling A, Seibold P, Heinz J, Obi N, Flesch-Janys D, Steindorf K. Association of prediagnosis physical activity with recurrence and mortality among women with breast cancer. *Int J Cancer*. 2013 Set 15;133(6):1431-40.
31. Cleveland R, Eng SM, Stevens J, Bradshaw P, Teitelbaum S, Neugut A, Gammon M. Influence of prediagnostic recreational physical activity on survival from breast cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2012 Jan;21(1):46-54.
32. West-Wright C, Henderson K, Sullivan-Halley J, Ursin G, Deapen D, Neuhausen S, Reynolds P, Chang E, Ma H, Bernstein L. Long-term and recent recreational physical activity and survival after breast cancer: the California teachers study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Nov;18(11):2851-9.
33. Williams P. Breast cancer mortality vs exercise and breast size in runners and walkers. *PLoS One*. 2013 Dez 9;8(12):e80616. doi: 10.1371/journal.pone.0080616.
34. Enger S, Bernstein L. Exercise activity, body size and premenopausal breast cancer survival. *BJC*. 2004 Jun 1; 90(11): 2138-2141.

35. Dal Maso L1, Zucchetto A, Talamini R, Serraino D, Stocco CF, Vercelli M, Falcini F, Franceschi S. Effect of obesity and other lifestyle factors on mortality in women with breast cancer. *Int J Cancer*. 2008 Nov 1;123(9):2188-94.
36. Abrahamson P, Gammon M, Lund M, Britton J, Marshall S, Flagg E, Porter P, Brinton L, Eley J, Coates R. Recreational physical activity and survival among young women with breast cancer. *Cancer*. 2006 Oct 15;107(8):1777-85.
37. Chen X1, Lu W, Zheng W, Gu K, Matthews C, Chen Z, Zheng Y, Shu X. Exercise after diagnosis of breast cancer in association with survival. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011 Sep;4(9):1409-18.
38. Holmes M, Chen W, Feskanich D, Kroenke C, Colditz G. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA*. 2005 May 25;293(20):2479-86.
39. Holick C, Newcomb P, Trentham-Dietz A, Titus-Ernstoff L, Bersch A, Stampfer M, Baron J, Egan K, Willett W. Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Feb;17(2):379-86.
40. Sternfeld B, Weltzien E, Quesenberry C, Castillo A, Kwan M, Slattery M, Caan B. Physical activity and risk of recurrence and mortality in breast cancer survivors: findings from the LACE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Jan;18(1):87-95.
41. Irwin M, Smith A, McTiernan A, Ballard-Barbash R, Cronin K, Gilliland F, Baumgartner R, Baumgartner K, Bernstein L. Influence of pre- and postdiagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: the health, eating, activity, and lifestyle study (HEAL). *J Clin Oncol*. 2008 Aug 20;26(24):3958-64.
42. Irwin M, McTiernan A, Manson J, Thomson C, Sternfeld B, Stefanick M, Wactawski-Wende J, Craft L, Lane D, Martin LW, Chlebowski R. Physical activity and survival in postmenopausal women with breast cancer: results from the women's health initiative. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011 Apr;4(4):522-9.
43. Bertram L, Stefanick M, Saquib N, Natarajan L, Patterson R, Bardwell W, Flatt S, Newman V, Rock C, Thomson C, Pierce J. Physical activity, additional breast cancer events, and mortality among early-stage breast cancer survivors: findings from the WHEL study. *Cancer Causes Control*. 2011 Mar;22(3):427-35.
44. Pierce J, Stefanick M, Flatt S, Natarajan L, Sternfeld B, Madlensky L, Al-Delaimy W, Thomson C, Kealey S, Hajek R, Parker B, Newman V, Caan B, Rock C. Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 10;25(17):2345-51.

45. Schmid D, Leitzmann M. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2014 Jul;25(7):1293-311.
46. Thompson H, Jiang W, Zhu Z. Candidate Mechanisms Accounting for Effects of Physical Activity on breast carcinogenesis. *IUBMB Life*. 2009 Set;61(9):895-901.
47. Pereira B, Souza T. Adaptação e rendimento físico - considerações biológicas e antropológicas. *R Bras Ci e Mov*. 2005; 13(2): 145-152.
48. Kaaks R, Lukanova A. Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I. *Proc Nutr Soc*. 2001 Fev;60(1):91-106.
49. Pérez-Hernández A, Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Frühbeck G. Mechanisms linking excess adiposity and carcinogenesis promotion . *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014 Mai 1;5(65): 1-17.
50. Maître C. Relations entre activité physique, équilibre pondéral et cancer du sein. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013 Mai;74(2):148-53.
51. Latka R, Alvarez-Reeves M, Cadmus L, Irwin M. Adherence to a randomized controlled trial of aerobic exercise in breast cancer survivors: the Yale exercise and survivorship study. 2009 Set;3(3):148-57.
52. Goodwin P, Ennis M, Pritchard K, Trudeau M, Koo J, Madarnas Y, Hartwick W, Hoffman B, Hood N. Fasting Insulin and Outcome in Early-Stage Breast Cancer: Results of a Prospective Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2002 Jan 1;20(1):42-51.
53. Irwin M, Alvarez-Reeves M, Cadmus L, Mierzejewski E, Mayne ST, Yu H, Chung GG, Jones B, Knobf M, DiPietro L. Exercise improves body fat, lean mass and bone mass in breast cancer survivors. *Obesity (Silver Spring)*. 2009 Ago;17(8):1534-41.
54. Nelson R. Obesity Linked to Risk for Metastasis and Death in Breast Cancer [Internet]. *Medscape*; 2010 Dez 17 [citação: 2014 Jul 13]. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/734468>.
55. Ligibel J, Strickler H. Obesity and Its Impact on Breast Cancer: Tumor Incidence, Recurrence, Survival, and Possible Interventions. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013; 52-9.
56. Demark-Wahnefried W, Campbell K, Hayes S. Weight Management and its Role in Breast Cancer Rehabilitation. *Cancer*. 2012 Abr 15;118(8):2277-87.

57. Vitolins M, Milliron B, Hopkins J, Fulmer A, Lawrence J, Melin S, Case D. Weight Loss Intervention in Survivors of ER/PR-negative Breast Cancer. *Clin Med Insights Womens Health*. 2014 Jun 16;7:17-24.
58. McTiernan A, Rajan K, Tworoger S, Irwin M, Bernstein L, Baumgartner R, Gilliland F, Stanczyk F, Yasui Y, Ballard-Barbash R. Adiposity and Sex Hormones in Postmenopausal Breast Cancer Survivors. *J Clin Oncol*. 2003 Mai 15; 21(10):1961-6.
59. Hede K. Fat May Fuel Breast Cancer Growth. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Mar 5; 100(5):298-9.
60. Janelsins M, Davis P, Wideman L, Katula J, Sprod L, Peppone L, Palesh O, Heckler C, Williams J, Morrow G, Mustian K. Effects of Tai Chi Chuan on Insulin and Cytokine Levels in a Randomized Controlled Pilot Study on Breast Cancer Survivors. *Clin Breast Cancer*. 2011 Jun; 11(3):161-70.
61. Kaaks R, Lukanova A. Effects of Weight Control and Physical Activity in Cancer Prevention - Role of Endogenous Hormone Metabolism. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Jun; 963:268-81.
62. Borugian M, Sheps S, Kim-Sing C, Van Patten C, Potter J, Dunn B, Gallagher R, Hislop T. Insulin, Macronutrient Intake, and Physical Activity: Are Potential Indicators of Insulin Resistance Associated with Mortality from Breast Cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004 Jul; 13(7):1163-72.
63. Sparano J, Wang M, Zhao F, Stearns V, Martino S, Ligibel J, Perez EA, Saphner T, Wolff A, Sledge GW, Wood W, Fetting J, Davidson N. Obesity at Diagnosis Is Associated With Inferior Outcomes in Hormone Receptor-Positive Operable Breast Cancer. *Cancer*. 2012 Dez 1; 118(23):5937-46.
64. Pierce B, Ballard-Barbash R, Bernstein L, Baumgartner R, Neuhaus M, Wener M, Baumgartner K, Gilliland F, Sorensen B, McTiernan A, Ulrich C. Elevated Biomarkers of Inflammation Are Associated With Reduced Survival Among Breast Cancer Patients *J Clin Oncol*. 2009 Jul 20; 27(21):3437-44.
65. Jones S, Thomas G, Hesselsweet S, Alvarez-Reeves M, Yu H, Irwin M. Effect of Exercise on Markers of Inflammation in Breast Cancer Survivors: The Yale Exercise and Survivorship Study. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2013 Feb; 6(2):109-18.
66. Befort C, Klemp J, Austin H, Perri M, Schmitz K, Sullivan D, Fabian C. Outcomes of a Weight Loss Intervention among Rural Breast Cancer Survivors. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Abr;132(2):631-9.

67. Fairey A, Courneya K, Field C, Bell G, Jones L, Mackey J. Effects of Exercise Training on Fasting Insulin, Insulin Resistance, Insulin-like Growth Factors, and Insulin-like Growth Factor Binding Proteins in Postmenopausal Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003 Ago;12(8):721-7.
68. Suba Z, Ujpál M. Correlations of insulin resistance and neoplasms. *Magy Onkol.* 2006; 50(2):127-35.
69. Schmitz K, Ahmed R, Yee D. Effects of a 9-Month Strength Training Intervention on Insulin, Insulinlike Growth Factor (IGF)-I, IGF-binding Protein (IGFBP)-1, and IGFBP-3 in 30-50-Year-Old Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002 Dez; 11(12):1597-604.
70. Irwin M, Varma K, Alvarez-Reeves M, Cadmus L, Wiley A, Chung G, Dipietro L, Mayne S, Yu H. Randomized Controlled Trial of Aerobic Exercise on Insulin and Insulin-like Growth Factors in Breast Cancer Survivors: The Yale Exercise and Survivorship Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Jan; 18(1):306-13.
71. Coyle Y, Xie X, Lewis C, Bu D, Milchgrub S, Euhus D. Role of Physical Activity in Modulating Breast Cancer Risk as Defined by APC and RASSF1A Promoter Hypermethylation in Nonmalignant Breast Tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Fev;16(2):192-6.
72. Campbell K, Westerlind K, Harber V, Bell G, Mackey J, Courneya K. Effects of Aerobic Exercise Training on Estrogen Metabolism in Premenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Abr; 16(4):731-9.
73. Friedenreich C, Woolcott C, McTiernan A, Ballard-Barbash R, Brant R, Stanczyk F, Terry T, Boyd N, Yaffe M, Irwin M, Jones C, Yasui Y, Campbell K, McNeely M, Karvinen K, Wang Q, Courneya K. Alberta Physical Activity and Breast Cancer Prevention Trial: Sex Hormone Changes in a Year-Long Exercise. *J Clin Oncol.* 2010 Mar 20;28(9):1458-66.
74. McTiernan A, Tworoger S, Ulrich C, Yasui Y, Irwin M, Rajan K, Sorensen B, Rudolph R, Bowen D, Stanczyk F, Potter J, Schwartz R. Effect of Exercise on Serum Estrogens in Postmenopausal Women: A 12-Month Randomized Clinical Trial. *Cancer Res.* 2004 Abr 15; 64(8):2923-8.
75. Na H, Oliynyk S. Effects of physical activity on cancer prevention. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Jul; 1229:176-83.
76. Ergun M, Eyigor S, Karaca B, Kisim A, Uslu R. Effects of exercise on angiogenesis and apoptosis-related. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2013 Set; 22(5):626-37.

77. Friedenreich C, Neilson H, Woolcott C, Wang Q, Stanczyk F, McTiernan A, Jones C, Irwin M, Yasui Y, Courneya K. Inflammatory Marker Changes in a Yearlong Randomized Exercise Intervention Trial among Postmenopausal Women. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012 Jan; 5(1):98-108.
78. Murphy E, Davis J, Barrilleaux T, McClellan J, Steiner J, Carmichael M, Pena M, Hebert J, Green J. Benefits of exercise training on breast cancer progression and inflammation in C3(1)SV40Tag mice. *Cytokine*. 2011 Ago; 55(2):274-9.
79. Goh J, Kirk E, Lee S, Ladiges W. Exercise, Physical Activity and Breast Cancer: The Role of Tumor-Associated Macrophages. *Exerc Immunol Rev*. 2012; 18:158-76.
80. Hutnick N, Williams N, Kraemer W, Orsega-Smith E, Dixon R, Bleznak A, Mastro A. Exercise and Lymphocyte Activation following Chemotherapy for Breast Cancer. *Med Sci Sports Exerc*. 2005 Nov; 37(11):1827-35.
81. Bryan A, Magnan R, Hooper A, Harlaar N, Hutchison K. Physical Activity and Differential Methylation of Breast Cancer Genes Assayed from Saliva: A Preliminary Investigation. *Ann Behav Med*. 2013 Fev; 45(1):89-98.
82. Zeng H, Irwin M, Lu L, Risch H, Mayne S, Mu L, Deng Q, Scarampi L, Mitidieri M, Katsaros D, Yu H. Physical activity and breast cancer survival: an epigenetic link through reduced methylation of a tumor suppressor gene L3MBTL1. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Mai; 133(1):127-35.
83. Knop K, Schwan R, Bongartz M, Bloch W, Brixius K, Baumann F. Sport and Oxidative Stress in Oncological Patients. *Int J Sports Med*. 2011 Dez; 32(12):960-4.
84. McCullough L, Santella R, Cleveland R, Millikan R, Olshan A, North K, Bradshaw P, Eng S, Terry M, Shen J, Crew K, Rossner P, Teitelbaum S, Neugut A, Gammon M. Polymorphisms in DNA repair genes, recreational physical activity and breast cancer risk. *Int J Cancer*. 2014 Fev 1; 134(3):654-63.
85. García D, Hernández R. Imagen corporal, funcionamiento sexual, autoestima y optimismo en mujeres con cáncer de mama. *Nova Scientia*. 2011; 4 (7).
86. Harrison S, Hayes S, Newman B. Level of physical activity and characteristics associated with change following breast cancer diagnosis and treatment. *Psychooncology*. 2009 Abr; 18(4):387-94.
87. Brunet J, Sabiston C, Meterissian S. Physical Activity and Breast Cancer Survivorship: Evidence- Based Recommendations. 2012 Mai; 6(3): 224-240.

88. Volaklis K, Halle M, Tokmakidis S. Exercise in the prevention and rehabilitation of breast cancer. *Wien Klin Wochenschr.* 2013 Jun; 125(11-12):297-301.
89. Irwin M, Crumley D, McTiernan A, Bernstein L, Baumgartner R, Gilliland F, Kriska A, Ballard-Barbash R. Physical activity levels before and after a diagnosis of breast cancer: The Health, Eating, Activity, and Lifestyle (HEAL) Study. *Cancer.* 2003 Abr 1; 97(7):1746-57.
90. Devoogdt N, Van Kampen M, Geraerts I, Coremans T, Fieuws S, Lefevre J, Philippaerts R, Truijten S, Neven P, Christiaens M. Physical activity levels after treatment for breast cancer: one year follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Set; 123(2):417-25.
91. Templeton A, Thürlimann B, Baumann M, Mark M, Stoll S, Schwizer M, Dietrich D, Ruhstaller T. Cross-sectional study of self-reported physical activity, eating habits and use of complementary medicine in breast cancer survivors. *BMC Cancer.* 2013 Mar 25; 13:153.
92. Hackethal V. Too Few Breast Cancer Survivors Get Enough Exercise [Internet]. *Medscape*; 2014 Jun 12 [citação: 2014 Jul 13]. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/826642>.
93. Smith S, Chagpar A. Adherence to physical activity guidelines in breast cancer survivors. *Am Surg.* 2010 Set; 76(9):962-5.
94. Andrykowski M, Beacham A, Jacobsen P. Prospective, Longitudinal Study of Leisure-Time Exercise in Women with Early-Stage Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Mar; 16(3):430-8.
95. Irwin M, McTiernan A, Bernstein L, Gilliland F, Baumgartner R, Baumgartner K, Ballard-Barbash R. Physical activity levels among breast cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc.* 2004 Set; 36(9):1484-91.
96. Kwan M, Sternfeld B, Ergas I, Timperi A, Roh J, Hong C, Quesenberry C, Kushi L. Change in Physical Activity During Active Treatment in a Prospective Study of Breast Cancer Survivors. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Jan; 131(2):679-90.
97. Mason C, Alfano C, Smith A, Wang C, Neuhaus M, Duggan C, Bernstein L, Baumgartner K, Baumgartner R, Ballard-Barbash R, McTiernan A. Long-Term Physical Activity Trends in Breast Cancer Survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013 Jun; 22(6):1153-61.
98. Loh S, Chew S, Lee S. Physical Activity and Women with Breast Cancer: Insights from Expert Patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011; 12(1):87-94.

99. Vallance J, Courneya K. Exercise for health - an exercise guide for breast cancer survivors. Alberta: University of Alberta; 2008.
100. Karvinen K, DuBose K, Carney B, Allison R. Promotion of Physical Activity Among Oncologists in the United States. *J Support Oncol*. 2010 Jan; 8(1):35-41.
101. Global Recommendations on Physical Activity for Health. Geneva: WHO; 2010.
102. Garber C, Blissmer B, Deschenes M, Franklin B, Lamonte M, Lee I, Nieman D, Swain D. Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory, Musculoskeletal, and Neuromotor Fitness in Apparently Healthy Adults: Guidance for Prescribing Exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011 Jul; 43(7):1334-59.
103. A atividade física e o desporto: um meio para melhorar a saúde e o bem-estar [Internet]. DGS; 2007 Ago 24 [citação: 2014 Out 17]. Disponível em: <http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/ministeriosaude/atividade+fisica/beneficios+atividade.html>.
104. Harris S, Schmitz K, Campbell K, McNeely M. Clinical Practice Guidelines for Breast Cancer Rehabilitation: syntheses of guideline recommendations and qualitative appraisals. *Cancer*. 2012 Abr 15; 118(8):2312-24.
105. Exercise After Surgery [Internet]. 2014 Jan 26 [citação: 2014 Out 17]. Disponível em: <http://www.breastcancer.org/tips/exercise/treatment/surgery>.
106. Rock C, Doyle C, Demark-Wahnefried W, Meyerhardt J, Courneya K, Schwartz A, Bandera E, Hamilton K, Grant B, McCullough M, Byers T, Gansler T. Nutrition and Physical Activity Guidelines for Cancer Survivors. *Cancer*. 2012 Abr 26; 62(4):242-274.
107. Stuiver M, Tusscher M, Agasi-Idenburg C, Lucas C, Aaronson N, Bossuyt P. Interventions for preventing lymphoedema (swelling of the arm) after breast cancer treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; 2. doi:10.1002/14651858.CD009765.
108. Loh S, Musa A. Methods to improve rehabilitation of patients following breast cancer surgery: a review of systematic reviews. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2015 Mar 11; 7:81-98.
109. Bicego D, Brown K, Ruddick M, Storey D, Wong C, Harris S. Exercise for Women With or at Risk for Breast Cancer-Related Lymphedema. *Phys Ther*. 2006 Out; 86(10):1398-405.

110. Schmitz K, Ahmed R, Troxel A, Cheville A, Smith R, Lewis-Grant L, Bryan C, Williams-Smith C, Greene Q. Weight Lifting in Women with Breast-Cancer-Related Lymphedema. *N Engl J Med*. 2009 Ago 13; 361(7):664-73.
111. Physical activity during and after treatment [Internet]. Breast cancer care; 27 de novembro de 2013 [atualização: 2014 Jan; citação: 2014 Out 17]. Disponível em: <https://www.breastcancercare.org.uk/breast-cancer-information/impact-breast-cancer/physical-activity-breast-cancer/physical-activity-during-after-treatment>.
112. Sturgeon K, Ky B, Libonati J, Schmitz K. The effects of exercise on cardiovascular outcomes before, during, and after treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Jan; 143(2):219-26.
113. Schmitz K. Physical Activity and Breast. Springer. 2010 Nov 08; 186: 189-215.
114. Tofthagen C, Visovsky C, Berry D. Strength and Balance Training for Adults With Peripheral Neuropathy and High Risk of Fall:Current Evidence and Implications for Future Research. *Oncol Nurs Forum*. 2012 Set; 39(5):416-24.
115. Li L, Hondzinski J. Select Exercise Modalities May Reverse Movement Dysfunction Because of Peripheral Neuropathy. *Exerc Sport Sci Rev*. 2012 Jul; 40(3):133-7.
116. Baumann F, Bloch W, Weissen A, Brockhaus M, Beulertz J, Zimmer P, Streckmann F, Zopf E. Physical Activity in Breast Cancer Patients during Medical Treatment and in the Aftercare - a Review. *Breast Care (Basel)*. 2013 Out; 8(5): 330-334.
117. Irwin M. Physical activity interventions for cancer survivors. *Br J Sports Med*. 2009; 43:32-38.
118. Daley A, Bowden S, Rea D, Billingham L, Carmicheal A. What advice are oncologists and surgeons in the United Kingdom giving to breast cancer patients about physical activity? *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2008; 5(46):1-4.
119. Cordero M, Villar N, Sánchez M, Pimentel-Ramírez M, García-Rillo A, Valverde E. Breast cancer and body image as a prognostic factor of depression: a case study in México City. *Nutr Hosp*. 2014 Dez 1; 31(1):371-379.
120. Santos D, Vieira E. Imagem corporal de mulheres com câncer de mama: uma revisão sistemática da literatura. *Cien Saude Colet*. 2011 Mai; 16(5):2511-22.

121. Kurowecki D, Fergus K. Wearing my heart on my chest: dating, new relationships, and the reconfiguration of self-esteem after breast cancer. *Psychooncology*. 2014 Jan; 23(1):52-64.
122. Fouladi N, Pourfarzi F, Ali-Mohammadi H, Masumi A, Agamohammadi M, Mazaheri E. Process of Coping with Mastectomy: a Qualitative Study in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013; 14(3):2079-84.
123. Rosenberg S, Tamimi R, Gelber S, Ruddy K, Kereakoglow S, Borges V, Come S, Schapira L, Winer E, Partridge A. Body image in recently diagnosed young women with early breast cancer. *Psychooncology*. 2013 Ago; 22(8):1849-55.
124. Fontein D, Glas N, Duijm M, Bastiaannet E, Portielje J, Van de Velde C, Liefers G. Age and the effect of physical activity on breast cancer survival: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2013 Dez; 39(8):958-65.