

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Daniele Medeiros Torres

Eficácia dos exercícios físicos na fadiga em mulheres com câncer de mama submetidas à radioterapia e quimioterapia adjuvante: metanálise e ensaio clínico controlado randomizado com *Mat Pilates*

Rio de Janeiro

2021

Daniele Medeiros Torres

Eficácia dos exercícios físicos na fadiga em mulheres com câncer de mama submetidas à radioterapia e quimioterapia adjuvante: metanálise e ensaio clínico controlado randomizado com *Mat Pilates*

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito para obtenção do título de Doutora em Ciências. Área de Concentração: Epidemiologia Ambiental.

Orientadora: Prof.^a Dra. Sabrina da Silva Santos.

Coorientadora: Prof.^a Dra. Rosalina Jorge Koifman.

Rio de Janeiro

2021

Efficacy of physical exercises on fatigue in women with breast cancer undergoing adjuvant radiotherapy and chemotherapy: meta-analysis and randomized controlled clinical trial with Mat Pilates

Catálogo na fonte
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde
Biblioteca de Saúde Pública

T693e Torres, Daniele Medeiros.
Eficácia dos exercícios físicos na fadiga em mulheres com câncer de mama submetidas à radioterapia e quimioterapia adjuvante: metanálise e ensaio clínico controlado randomizado com *Mat Pilates* / Daniele Medeiros Torres. -- 2021.
174 f. : il. color. ; graf. ; tab.

Orientadora: Sabrina da Silva Santos.

Coorientadora: Rosalina Jorge Koifman.

Tese (doutorado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2021.

1. Neoplasias da Mama - mortalidade. 2. Radioterapia - efeitos adversos. 3. Quimioterapia. 4. Fadiga. 5. Exercício Físico. 6. Ensaio Clínico Controlado Aleatório. 7. Estudo de Avaliação. I. Título.

CDD – 23.ed. – T616.99449

Daniele Medeiros Torres

Eficácia dos exercícios físicos na fadiga em mulheres com câncer de mama submetidas à radioterapia e quimioterapia adjuvante: metanálise e ensaio clínico controlado randomizado com *Mat Pilates*

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito para obtenção do título de Doutora em Ciências. Área de Concentração: Epidemiologia Ambiental.

Aprovada em: 30 de setembro de 2021.

Banca Examinadora

Prof.^a Dra. Anke Bergmann
Instituto Nacional do Câncer

Prof. Dr. Gustavo Nader Marta
Hospital Sírio-Libanês

Prof.^a Dra. Aline Araújo Nobre
Fundação Oswaldo Cruz – Programa de Computação Científica

Prof.^a Dra. Gina Torres Rego Monteiro
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública

Prof.^a Dra. Rosalina Jorge Koifman (Coorientadora)
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública

Prof.^a Dra. Sabrina da Silva Santos (Orientadora)
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública

Rio de Janeiro

2021

AGRADECIMENTOS

Minha história com a oncologia começou em 2009, quando entrei para a especialização no Hospital A.C Camargo/SP. Devo muito a esta casa. Inclusive o meu ingresso, como fisioterapeuta, no Instituto Nacional de Câncer/RJ (INCA), pois lá foi a minha base de conhecimento.

Nestes 11 anos de INCA, mas especificamente dentro do Hospital de Câncer III, especializado na assistência ao câncer de mama, pude contar, até os dias de hoje, com uma chefe e amiga, que sempre me incentivou para o alcance dos meus objetivos, acalmava-me nos momentos em que tudo parecia que daria errado, e principalmente, lembrava-me da importância que tenho dentro do “nosso” setor. Obrigada por tudo, Erica Fabro. Junto à você, agradeço também as minhas parceiras e amigas de trabalho (Flávia Macedo, Flávia Orind, Rejane Costa e Justina Padula) pelo apoio, palavras de incentivo e por seguirmos cada vez mais unidas ao longo desses anos, assim como agradeço a minha amiga Marianna Lou, hoje estamos distantes fisicamente, porém ela faz e sempre fará parte dessa linda equipe.

Obrigada às pacientes que nos fazem acreditar que todo esforço vale a pena. Um simples reconhecimento ao passar pelos corredores do hospital e palavras de agradecimento, reforçam que, acima das dificuldades em trabalhar e realizar pesquisa dentro de um serviço público de saúde, existe amor pelo que fazemos. Se consegui depositar amor, dedicação e o meu melhor a este estudo, boa parte foi em retribuição ao que elas nos dão diariamente.

Minha gratidão e respeito à pesquisadora Dra. Anke Bergmann. Ela não deve lembrar, mas foi em 2008, durante minha graduação, que realizei seu curso de extensão de fisioterapia no câncer de mama e me despertou para o início dessa caminhada na oncologia. Para mim, foi uma honra contar com sua enorme parceria e disponibilidade na realização deste estudo. Muito obrigada, Anke.

Um dos meus maiores presentes deste doutorado foi contar e seguir junto com a fisioterapeuta Kelly Fireman, que se tornou uma amiga especial. Kelly, sem você, sem a sua responsabilidade em priorizar e tocar o nosso ensaio, eu não teria dado um passo a frente. Muito, muito obrigada, minha amiga.

Gratidão às minhas queridas orientadoras Dr. Rosalina Koifman (Rosa) e Dra. Sabrina Santos. Rosa me acolheu. Esta é, sem dúvida, a melhor palavra para definir o que fez por mim no meu ingresso no mestrado em 2012 na ENSP/Fiocruz. Ela me fez amadurecer para o que seria realizar uma pesquisa com seriedade e dedicação. Entregou-me ainda nas mãos da Dra. Sabrina Santos, quanto a isto, vou te agradecer sempre, Rosa. Com a Sabrina, tive a grande felicidade de conviver e aprender nesses quatro anos do doutorado. A você, todo o meu agradecimento pela prontidão, disponibilidade, paciência e dedicação em me auxiliar e me guiar de forma precisa e com calma. Você facilitou a minha jornada, tornando-a mais prazerosa. Obrigada também pela confiança em me mostrar o que eu seria capaz de realizar. Estendo os agradecimentos a essa gigante instituição chamada Fiocruz, a qual tive o privilégio de fazer um pouco parte nesses anos. Um lugar repleto de profissionais extremamente envolvidos com afinco à ciência e ao desenvolvimento de novos pesquisadores.

À minha família carioca, obrigada tia Eliane. Sei o quanto torce por mim, e por muitas vezes tentou segurar, e consegui, minha ansiedade. Você e sua família não só abriram as portas da casa, mas também o coração para mim e posteriormente ao meu marido e filhos. Amo vocês.

Aos meus pais, Jorge e Sylvana, chega a doer ao falar de vocês. Em todos esses anos fora de casa, à distância, sempre os senti ao meu lado. O exemplo que me foi passado de se doar com amor ao que fazemos está comigo em todos os dias. Se cheguei até aqui, foi fruto de dedicação, abdicção e luta de vocês. Obrigada por serem, para mim, os melhores e os que me fortalecem. Obrigada pela família linda que temos. Obrigada irmãs, cunhados e sobrinhos (Ju, Cris, Victor, Hugo, Luna e Jorginho) vocês são puro amor e alegria em minha vida. Amo vocês enormemente.

Meu tudo, minha vida: Nicolas, Letícia e Mateus. Antes de qualquer agradecimento, desculpa a ausência dos últimos meses, doeu. Cheguei até aqui por vocês, para vocês. Muitos me perguntaram como conseguia lidar com a reta final do doutorado e com a família. Saibam que sem os seus abraços apertados, correrias pela casa e sorrisos largos, os dias teriam sido completamente solitários e difíceis. Meu amor, Nicolas, obrigada pelo apoio incondicional, por segurar firme na minha mão e me passar a certeza de que tudo ficaria bem e que eles estavam bem. O meu melhor lugar do mundo é ao lado de vocês. Amo vocês enormemente.

RESUMO

O câncer de mama é a localização tumoral mais comum entre as mulheres em todo o mundo. À medida que a sobrevida aumenta, mais mulheres enfrentam complicações potenciais relacionadas ao tratamento do câncer de mama. A fadiga relacionada ao câncer é um dos sintomas mais importantes relacionados ao câncer e ao tratamento e já se sabe que a falta de atividade física pode contribuir para o desenvolvimento da fadiga. Nesse sentido, as diretrizes do *American College of Sports Medicine* recomendam que os pacientes com câncer sejam estimulados a serem o mais ativos fisicamente. O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar o impacto de diferentes tipos de exercícios físicos na fadiga durante a quimioterapia (QT) e radioterapia (RT) adjuvante em mulheres com câncer de mama, 20 ensaios clínicos randomizados foram selecionados para a metanálise, revelando que a prática de exercícios físicos foi estatisticamente eficaz na redução da fadiga. O objetivo deste ensaio clínico foi avaliar a influência do *Mat Pilates* e do tempo na alteração da fadiga, nível de atividade física, capacidade funcional, flexibilidade e depressão em mulheres com câncer de mama submetidas à RT adjuvante. Foi possível verificar a redução do sintoma de dor após o término da RT nas mulheres do grupo intervenção em relação ao grupo controle. Um aumento significativo da fadiga entre o final da RT e a linha de base foi encontrado nas pacientes de ambos os grupos. As pacientes com fadiga severa após 3 e 6 meses de radioterapia relataram um nível significativamente menor de atividade física na última semana aos 3 ou 3 e 6 meses após a RT, respectivamente. Para o número de passos, o grupo *Mat Pilates* apresentou aumento da média 3 meses após a RT em relação ao basal, assim como para a flexibilidade, com aumento de até 3 meses após a RT. No entanto, não houve diferença significativa entre os grupos para esses resultados. A incidência cumulativa de depressão em ambos os grupos ao final da RT adjuvante foi de 14,9%. Concluímos que o exercício físico durante a QT e/ou RT adjuvante em mulheres com câncer de mama pode ser considerado benéfico na redução da fadiga, especialmente para mulheres submetidas a QT e treinamento de resistência, e treinamento de resistência combinado com treinamento aeróbico supervisionado. O programa supervisionado de *Mat Pilates* durante a RT adjuvante em mulheres com câncer de mama não conseguiu reduzir os sintomas de fadiga nessa população. Houve melhora da capacidade funcional e flexibilidade após a RT apenas no grupo de mulheres submetidas ao *Mat Pilates*. Além disso, o sintoma de depressão foi mais frequente após o término da RT.

Palavras-chave: Câncer de Mama, Radioterapia, Quimioterapia, Fadiga, Exercício.

ABSTRACT

Breast cancer is the most common tumor location among women in the world. As survival increases, more women are faced with potential complications related to the treatment of breast cancer. Cancer-related fatigue is one of the most important cancer- and treatment-related symptoms and it is already known that the lack of physical activity can contribute to the development of fatigue. In this sense, the American College of Sports Medicine guidelines recommends that cancer patients should be encouraged to be as physically active as possible. The purpose of this systematic review was assessing the impact of different types of physical exercises on fatigue during adjuvant chemotherapy (CT) and radiation therapy (RT) in women with breast cancer, 20 randomized clinical trials were selected for the meta-analysis, revealing that the practice of physical exercise was statistically effective in reducing fatigue. The purpose of this clinical trial is to evaluate the influence of Mat Pilates and time on the change in fatigue, level of physical activity, functional capacity, flexibility and depression in women with breast cancer undergoing adjuvant RT. It was possible to verify the reduction of the pain symptom after the end of RT in women of intervention group compared to the control. A significant increase in the fatigue between the end of RT and the baseline was found in patients of both groups. Patients with severe fatigue after 3 and 6 months of radiotherapy reported a significantly lower level of physical activity in the last week at 3 or at 3 and 6 months of RT, respectively. For the number of steps, the Mat Pilates group showed an increase in the mean 3 months after RT compared to baseline, as well as for flexibility, with an increase of up to 3 months in RT. However, there was no significant difference between the groups for these outcomes. The cumulative incidence of depression in both groups at the end of adjuvant RT was 14.9%. We conclude that physical exercise during adjuvant CT and / or RT in women with breast cancer can be considered beneficial in reducing fatigue especially for women undergoing CT and resistance training, and resistance training combined with supervised aerobic training. The supervised Mat Pilates program during adjuvant RT in women with breast cancer failed to reduce fatigue symptoms in this population. There was an improvement in functional capacity and flexibility after RT only within the group of women submitted to Mat Pilates. Furthermore, the symptom of depression was more frequent after the end of radiotherapy than in the other follow-up periods of the study.

Keywords: Breast Cancer, Radiotherapy, Chemotherapy, Fatigue, Exercise.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACS - *American Cancer Society*

ACSM - *American College of Sports Medicine*

ASCO - *Sociedade Americana de Oncologia Clínica*

ASTRO - *Sociedade Americana de Radioterapia Oncológica*

AT - *aerobic training*

ATP - *Adenosina trifosfato*

BDI - *Beck Depression Inventory*

BFI - *Brief Fatigue Inventory*

CCN - *National Collective Catalog of Journals*

CDIS - *Carcinoma ductal in situ*

CES-D - *Center for Epidemiological Studies - Depression*

CMF - *Ciclofosfamida/metotrexate/5-fluorouracil*

CONCORD-2 - *Programa de vigilância mundial das tendências de sobrevivência ao câncer*

DLQI - *Dermatology Life Quality Index*

DMP - *Diferença de média padronizada*

DP – *Desvio padrão*

EBCTGC - *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*

EORTC QLQ-BR23 - *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer*

EORTC QLQ-C30 - *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*

ESMO - *Sociedade Européia de Medicina Oncológica*

FACT-An - *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia*

FACT-B - *Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast Cancer*

FACIT-F - *Functional Assessment of Chronic Illness Treatment-Fatigue scale*

FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*

FAQ - *Fatigue Assessment Questionnaire*

FC - *Fracionamento convencional*

FPACQ - *Flemish Physical Activity Computerized Questionnaire*

FRC - *Fadiga relacionada ao cancer*

GC: *grupo controle*

GDS-15 - *Geriatric Depression Scale*

GEE - método de equações de estimação generalizada
GHQ - *General Health Questionnaire*
GI – grupo intervenção
GLMM - modelo generalizado misto
GMM - modelo misto linear
GLMs - modelo linear generalizado
GLOBOCAN 2020 - *Global Cancer Statistics 2020*
GLTEQ - *Goldin Leisure Time Exercise Questionnaire*
HADS - *Hospital Anxiety and Depression Scale*
HC III/INCA - Hospital de Câncer III, do Instituto Nacional de Câncer
HER2 - Receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2
HF - Hipofracionamento
IARC - Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer
IAPM - Irradiação acelerada e parcial da mama
IC 95% - Intervalo de confiança de 95%
IDC - *invasive ductal carcinoma*
IDH - Índice de desenvolvimento humano
IIM - Irradiação inteira da mama
IMC - Índice de massa corporal
IMRT - Radiação com modulação da intensidade do feixe
IPAQ - Questionário Internacional de Atividade Física
KPS - *Karnofsky Performance Status*
MAT - Microambiente tumoral
MB: mind-body
MET - *Metabolic Equivalent Task*
MFI-20 - *Multidimensional Fatigue Inventory*
MHR - *maximum heart rate*
MMSS - membros superiores
MOS SF-36 - *The Medical Outcomes Study Short Health Form*
NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*
PA - *physical activity*
PAA - Percentual de alteração anual
PAQ - *Physical Activity Questionnaire*
PAR - *Seven-Day Physical Activity Recall Scale*

PASE: Physical activity level - *Physical Activity Scale for the Elderly*

PFS - *Piper Fatigue Scale*

PROSPERO - *International prospective registry of systematic reviews*

QT – Quimioterapia

QVRS - Qualidade de vida relacionada a saúde

RFE - radiação de feixe externo

ROM - *amplitude of movement*

RPM - Radioterapia pós mastectomia

RSES - *Rosenberg Self-Esteem Scale*

RT – Radioterapia

RT - resistance training

RTOG - *Radiation Therapy Oncology Group*

SCF - *supraclavicular fossa*

SCFS-6 - *Schwartz Cancer Fatigue Scale*

SCO - Sociedade de Cirurgia Oncológica

SI - *Symptom Inventory*

SIM/DATASUS - Sistema de informação de mortalidade do Departamento de tecnologia de informação do SUS

SF-36 - *Medical Outcomes Study 36-item short-form survey*

SPAQ - *Physical activity level: The Scottish Physical Activity Questionnaire*

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*

SQUASH - *Short Questionnaire to Assess Health-Enhancing Physical Activity Steep Ramp Test and Endurance test.*

STAI - *The Spielberger State anxiety Inventory*

SUS - Sistema único de saúde

TCM - Terapia conservadora da mama

VO₂max - *maximum volume of oxygen*

VO₂peak - *peak oxygen uptake*

WHOQOL- BREF - *World Health Organization Quality of Life*

1RM test - *1 repetition maximum test*

3D-CRT - Radiação tridimensional conformacional,

2D - Radiação bidimensional

6-MWT - *6-Minute Walk Test*

12MWT - *12-min Walk Test*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.1 CÂNCER DE MAMA	14
2.1.1 Incidência	14
2.1.2 Mortalidade	16
2.1.3 Sobrevida	17
2.2 QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE	18
2.3 RADIOTERAPIA ADJUVANTE	19
2.4 FADIGA RELACIONADA AO CÂNCER E OUTROS EFEITOS ADVERSOS.....	22
2.5 ATIVIDADE FÍSICA NA PREVENÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS DA RADIOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE.....	26
2.6 PILATES E CÂNCER DE MAMA	30
3. JUSTIFICATIVA	34
4. OBJETIVOS	35
4.1 OBJETIVO GERAL	35
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	35
5. MÉTODOS	36
5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	36
5.2 LOCAL DO RECRUTAMENTO E POPULAÇÃO DO ESTUDO	36
5.3 RANDOMIZAÇÃO E CEGAMENTO	37
5.4 GRUPO DE INTERVENÇÃO	37
5.5 GRUPO CONTROLE	38
5.6 DESFECHOS	38
5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	41
6. RESULTADOS	47
6.1 ARTIGO 1	47
6.2 ARTIGO 2	87
6.3 ARTIGO 3	116
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	138
REFERÊNCIAS	140
ANEXO A – Termo de consentimento livre e esclarecido	150

ANEXO B - Formulário de avaliação de inclusão no estudo, término da radioterapia, 30 dias, 3 meses e 6 meses após a radioterapia	156
ANEXO C – Códigos de alocação utilizados dentro dos envelopes para randomização em bloco.....	165
ANEXO D - Exercícios de membros superiores da rotina do setor de fisioterapia do HCIII/INCA.....	169
ANEXO E - Formulário de avaliação das características sociodemográficas e clínicas	171
ANEXO F - Autorização para o uso dos questionários que foram utilizados nas avaliações dos desfechos primários e secundários.....	175

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a localização tumoral mais frequente entre as mulheres no mundo (FERLAY *et al.*, 2020). No Brasil, as estimativas para cada ano do triênio 2020-2022, apontam para a ocorrência de cerca de 66.280 casos novos de câncer de mama (61,61 casos por 100.000 mulheres) (Brasil - Ministério da Saúde, 2019).

O desenvolvimento de tratamentos antineoplásicos mais efetivos, incluindo radioterapia (RT) e terapias sistêmicas levou a uma melhora substancial no prognóstico dos pacientes oncológicos (*Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* - EBCTGC, 2014; DE LAURENTIIS *et al.*, 2008). A agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) estimou que, no mundo para o ano de 2020, havia 50,6 milhões de pessoas vivas com até cinco anos do diagnóstico inicial do câncer (FERLAY *et al.*, 2020).

A sobrevida para o câncer de mama em 5 anos, no Brasil, aumentou de 78,2% (IC 95%: 73,5% a 82,8%) no período de 1995 a 1999, para 87,4% (IC 95%: 84,8% a 90,0%) no período de 2005 a 2009 (ALLEMANI *et al.*, 2015). À medida que a sobrevida aumenta, um maior número de mulheres convive com as complicações relacionadas ao diagnóstico e aos tratamentos desta neoplasia (IYER *et al.*, 2017).

A fadiga é um dos efeitos colaterais mais comuns e debilitantes do tratamento do câncer (BOWER, 2014), tanto durante a radioterapia quanto na quimioterapia (QT) adjuvante (MANIR *et al.*, 2012). A fadiga pode persistir por meses ou por anos após a conclusão do tratamento (BOWER, 2014) e leva a um grave impacto na funcionalidade e qualidade de vida geral desses pacientes (FABI *et al.*, 2020). Medidas de intervenção por meio de exercício físico durante as terapias adjuvantes do câncer de mama, têm mostrado benefícios no aumento da aptidão física, da capacidade para realizar as atividades de vida diária (MARKES *et al.*, 2006) e na redução da fadiga. Entretanto, ainda não é bem elucidado sobre qual tipo de exercício, sua frequência e intensidade são mais efetivos (FURMANIAK *et al.*, 2016).

De acordo com o *National Center for Complementary and Integrative Health* (2018), os exercícios do Pilates são uma abordagem mente-corpo. O seu desempenho combina exercício físico de intensidade leve a moderada com atenção plena, tendo assim o potencial de melhorar tanto o desempenho físico quanto as sequelas psicológicas do tratamento do câncer de mama (STAN *et al.*, 2012).

Até o presente momento, somente um ensaio clínico analisou os efeitos do método Pilates, por meio do Pilates solo (*Mat Pilates*), na fadiga em mulheres com câncer de mama, após término dos tratamentos (cirúrgico, radioterapia e/ou quimioterapia). Para o grupo de

intervenção (n = 27), os exercícios de Pilates foram realizados por 8 semanas, sendo as sessões realizadas 3 vezes por semana, com 1 hora de duração e supervisionadas por fisioterapeuta especializado na técnica. A comparação dos resultados no grupo do Pilates, antes e após a intervenção, demonstrou uma redução significativa dos sintomas depressivos, avaliados pelo questionário *Beck Depression Inventory* (BDI), com escore de 0 a 63, onde pontuações mais altas indicam sintoma mais severo [média inicial: 7,41 (DP: $\pm 5,82$); média final: 5,63 (DP: $\pm 6,38$); p = 0,01] e melhora da qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS), em relação à escala de funcionalidade do questionário *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Breast Cancer* (EORTC QLQ-BR23), com escore de 0 a 100, onde pontuações mais altas indicam melhor qualidade de vida [média inicial: 77,81 (DP: $\pm 16,62$); média final: 84,39 (DP: $\pm 10,47$); p = 0,04]. Porém, não houve redução significativa da fadiga avaliada pelo *Brief Fatigue Inventory* (BFI), com escores de 0 a 10, onde pontuações de 7 a 10 indicam fadiga severa [média inicial: 6,63 (DP: $\pm 4,14$); média final: 5,58 (DP: $\pm 4,67$); p = 0,14]. A capacidade funcional, avaliada pelo teste de caminhada de 6 minutos, que mede a distância percorrida em um corredor de 20m durante 6 minutos, foi o único desfecho que apresentou uma diferença significativa (p < 0,05) na comparação entre os grupos do Pilates e do controle (n = 15), o qual, assim como no grupo Pilates, as mulheres foram orientadas a realizar caminhada 3 vezes na semana, por 8 semanas. Enquanto o grupo do Pilates apresentou um aumento significativo da capacidade funcional [(média inicial: 496,30 (DP: $\pm 47,08$); média final: 522,29 (DP: $\pm 42,02$); p < 0,05)], foi possível observar uma redução no grupo controle [(média inicial: 506,67 (DP: $\pm 44,51$); média final: 466,00 (DP: $\pm 32,91$); p = 0,02)] (EYIGOR *et al.*, 2010).

No Rio de Janeiro, o Hospital de Câncer III, do Instituto Nacional de Câncer (HC III/INCA), concentrou de 2010 a 2017 a maior parte dos procedimentos para o tratamento cirúrgico dos casos de câncer de mama registrados na região metropolitana do Estado (DA SILVA, 2020), o que permite a realização de ensaios clínicos que ajudem a esclarecer a influência do exercício físico sobre os efeitos adversos relacionados ao tratamento do câncer de mama. Assim, um dos objetivos deste trabalho é avaliar a influência da realização de exercícios de Pilates, por meio do *Mat Pilates*, durante o tratamento de radioterapia adjuvante, na fadiga, capacidade funcional, flexibilidade e depressão, assim como avaliar a adesão a esse programa de exercícios e a ocorrência de efeitos adversos, além da associação do nível de atividade física com sintomas severos da fadiga.

Adicionalmente, este trabalho avaliou, por meio de uma metanálise, o impacto dos diferentes tipos de exercícios físicos na fadiga e qual o mais efetivo em reduzir esse efeito adverso durante o tratamento de radioterapia e quimioterapia adjuvante no câncer de mama.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CÂNCER DE MAMA

2.1.1. Incidência

Os casos novos de câncer de mama em mulheres no mundo, no ano de 2020, (2,26 milhões de casos) foram responsáveis por uma taxa de incidência de 58,5 casos por 100.000 mulheres (FERLAY *et al.*, 2020).

Países com índice de desenvolvimento humano (IDH) alto/muito alto apresentam uma taxa padronizada de incidência de câncer de mama de cerca de 55,9 por 100.000 mulheres e em países com IDH baixo/médio essa taxa é de cerca de 29,7 por 100.000 mulheres (SUNG *et al.*, 2021). No mundo, entre 2007 e 2017, os casos incidentes de câncer de mama aumentaram 35% devido ao envelhecimento populacional (contribuindo com 15%), ao crescimento da população (contribuindo com 13%) e a um aumento nas taxas de incidência específicas da idade (contribuindo com 7%). Entretanto, este aumento não é homogêneo entre as diferentes regiões do mundo, tendo sido verificado um aumento das taxas padronizadas de incidência em países com baixo índice sociodemográfico e uma diminuição em países com alto índice (*Global Burden of Disease Cancer*, 2019). Em regiões, como Leste Europeu, Ásia, América Latina e países da África, já haviam relatado este rápido aumento das taxas de incidência de câncer de mama, nos períodos de 1998 a 2002 (CURADO *et al.*, 2007), 2003 a 2007 (FORMAN *et al.*, 2014) e 2008 a 2012 (BRAY *et al.*, 2021).

Nestas regiões com baixo índice sociodemográfico o aumento das taxas de incidência do câncer de mama se deve, em parte, ao aumento na expectativa de vida (GINSBURG *et al.*, 2017) e as mudanças no estilo de vida, com maior proporção das mulheres na força de trabalho pelo crescimento da economia, o que leva a um aumento na prevalência dos fatores de risco do câncer de mama, por meio de mudanças nos padrões de reprodução, como o adiamento de ter filhos e ter menos crianças, aumento do excesso de peso corporal e inatividade física (SUNG *et al.*, 2021).

O aumento da incidência do câncer de mama foi analisado nos dados do Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia, Goiás/Brasil. No ano de 1988 ocorreu uma taxa padronizada de incidência de 35,63 casos por 100.000 mulheres e, no ano de 2012, de 65,63 casos por 100.000 mulheres, com um aumento de 184% na taxa padronizada da incidência. (RAHAL *et al.*, 2019).

2.1.2 Mortalidade

No mundo, para o ano de 2020, foram estimadas 684.996 mortes por câncer de mama, o que corresponde a uma taxa de 13,6 mortes por 100.000 mulheres (FERLAY *et al.*, 2020). O câncer de mama é a primeira causa de morte por câncer em mulheres em 110 dos 185 países analisados pelo *Global Cancer Statistics 2020* (GLOBOCAN 2020). Em países com IDH baixo/médio, as mulheres têm taxas de mortalidade 17% maiores quando comparada com mulheres que vivem em países com IDH alto/muito alto, com taxas de mortalidade padronizadas por idade de 15,0 e 12,8 por 100.000 mulheres, respectivamente (SUNG *et al.*, 2021).

Nos Estados Unidos, entre 1998 e 2012, foi observado um decréscimo de 1,9% por ano na mortalidade por câncer de mama (SMITH *et al.*, 2016), porém, esse declínio na mortalidade desacelerou e no período entre 2011 e 2017, houve um decréscimo de 1,3%. Ainda assim, de acordo com a Sociedade Americana de Câncer, a segunda causa de morte por câncer entre as mulheres nos Estados Unidos é o câncer de mama, com uma estimativa de 42.170 mortes durante o ano de 2020 (SIEGEL *et al.*, 2020).

Por meio das estimativas da base de dados do Sistema de informação de mortalidade do Departamento de tecnologia de informação do SUS (SIM/DATASUS), no Brasil, entre 1994 e 2011, verificou-se que as taxas padronizadas de mortalidade por câncer de mama apresentaram uma estabilidade, com um percentual de alteração anual (PAA) de 0,3 (IC 95%: -0,1 a 0,7; $p = 0,13$). Esses dados são discrepantes em diferentes regiões do país. No estado do Rio de Janeiro, ocorreu uma redução significativa da mortalidade no período de 1990 a 2011 (PAA = -0,5; IC 95%: -0,8 a 0,2; $p < 0,01$), enquanto uma tendência de aumento na mortalidade, entre 2002 e 2011, foi observada no estado do Maranhão (PAA = 11,2; IC 95%: 5,8 a 16,9; $p < 0,01$); (GONZAGA *et al.*, 2015). Isso se deve ao fato que os estados com maior IDH, apresentam uma maior cobertura para o rastreamento do câncer de mama pelo SUS (RODRIGUES *et al.*, 2019). Sabe-se, que o maior benefício esperado nos programas de rastreamento do câncer de mama, por meio da mamografia, é a redução da mortalidade (MARMOT *et al.*, 2013). No Brasil, apesar de terem ocorrido, a partir de 2004, mudanças no padrão de rastreamento para detecção precoce do câncer de mama (LEE *et al.*, 2012), ainda não se obteve um resultado efetivo na redução da mortalidade por essa doença (FONSECA *et al.*, 2010).

Um estudo ecológico de série temporal, mostrou que no Brasil a cobertura de rastreamento do câncer de mama pelo sistema único de saúde (SUS) em mulheres de 50 a 69

anos, para o período entre 2008 e 2017 variou de 14,4 a 24,2% e apresentou um aumento significativo nesse rastreamento, com um PAA de 14,5 ($p < 0,01$) no período entre 2008 e 2012, enquanto a cobertura do período entre 2012 e 2017 permaneceu estável ($p = 0,3$), contudo essa alteração ainda é insuficiente para garantir o direito das mulheres nessa faixa etária de realizar a mamografia a cada 2 anos (RODRIGUES *et al.*, 2019).

Ainda no cenário nacional, durante o período de 2006 a 2014, um estudo tendo como base de dados o SIM/DATASUS apresentou na regressão linear múltipla que o IDH está associado à taxa da mortalidade por câncer de mama padronizada por idade por 100.000 mulheres ($\beta = 8,96$; IC 95%: 4,26 a 13,66; $p = 0,026$) independente do custo médio em admissão hospitalar ($\beta = 0,97$; IC 95%: - 0,94 a 2,88; $p = 0,098$) e do excesso de peso corporal ($\beta = 0,02$; IC 95%: - 0,04 a 0,09; $p = 0,152$) (FIGUEIREDO *et al.*, 2018).

2.1.3 Sobrevida

De acordo com o CONCORD-2 (Programa de vigilância mundial das tendências de sobrevivência ao câncer), ocorreu uma tendência crescente de sobrevivência em 5 anos para o câncer de mama, subindo para 85% ou mais em 17 países, no período de 2005 a 2009 (ALLEMANI *et al.*, 2015), e em 22 países no período de 2010 a 2014 de acordo com o CONCORD-3. Porém essa sobrevida permanece baixa em países como a Índia (66,1%; IC 95%: 51,5% a 80,8%), Tailândia (68,7%; IC 95%: 66,6% a 70,8%), e em países do Leste Europeu (Rússia: 70,8%; IC 95%: 69,5% a 72,1%) (ALLEMANI *et al.*, 2018). Países com IDH baixo ou médio estão associados com perspectivas mais pobres de sobrevivência do câncer de mama, por razões que incluem a falta de acesso ao diagnóstico e tratamentos eficazes (*World Cancer Report*, 2020).

Uma coorte retrospectiva multicêntrica (AMAZONA) descreveu as características de sobrevivência do câncer de mama no Brasil. Foram incluídas 2.296 mulheres, com idade média de 54 anos (DP: $\pm 12,9$), diagnosticadas entre 2001 e 2006. A sobrevida global em 5 anos foi de 88,74% (IC 95%: 87,23% a 90,25%) e 96,84% no estágio I da doença, 94,16% no estágio II e 70,48% no estágio III (SIMON *et al.*, 2019). Essa sobrevida global se assemelha a de países de alta renda, como a Finlândia (88,5%; IC 95%: 87,7% a 89,3%), Austrália (89,5%; IC 95%: 89,1% a 90,0%) e Canadá (88,2%; IC 95%: 87,8% a 88,6%) (ALLEMANI *et al.*, 2018).

As diferenças internacionais de sobrevivência do câncer de mama têm sido atribuídas às diferenças de estágio no diagnóstico. Em países de baixa e média renda, uma proporção

maior de casos de câncer de mama são diagnosticados em estágios avançados (III e IV); outros fatores são o acesso ao tratamento ideal e os níveis nacionais de organização e investimento em cuidados de saúde (GINSBURG *et al.*, 2017).

No Brasil, ocorreu uma redução de casos de câncer de mama diagnosticados nos estádios mais avançados (\geq IIB), com uma frequência de 59,5% em 2000 e 50,9% em 2009 (ABRAHÃO *et al.*, 2015). Ainda assim, há uma predominância de mulheres com câncer de mama diagnosticadas com doença localmente avançada, o que impacta nos resultados dessas pacientes (SIMON *et al.*, 2019). Esse predomínio se deve, pelo menos em parte, à insuficiente cobertura de diagnóstico do câncer de mama, no Brasil (RODRIGUES *et al.*, 2019), com atraso \geq 90 dias em 68,8% das mulheres que utilizam o SUS (MEDEIROS *et al.*, 2019).

Apesar dessas limitações no Brasil, os dados de sobrevivência global do câncer de mama, destacam que o acesso ao local adequado de tratamento e terapias adjuvantes comuns e menos caras podem melhorar a sobrevivência do câncer de mama (SIMON *et al.*, 2019). O tratamento multimodal melhorou a sobrevivência desde 1970 (COLEMAN *et al.*, 2011). As modalidades atualmente de tratamento para o câncer de mama compreendem as cirurgias conservadoras e radicais da mama, radioterapia, terapia sistêmicas que envolvem a quimioterapia, terapia hormonal (para o subtipo câncer de mama com receptor hormonal positivo) e a terapia alvo (para o subtipo câncer de mama com receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 - HER2 positivo) e mais recentemente a imunoterapia (para o subtipo câncer de mama triplo negativo) (BETHESDA, 2021).

2.2 QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE

A quimioterapia adjuvante ocorre após o tratamento cirúrgico do câncer de mama e consiste em um tratamento sistêmico que têm como alvo as células cancerígenas que se metastatizaram para regiões distantes do tumor primário. A QT age em diferentes fases do ciclo celular, causando morte celular ou danificando seu DNA para evitar que se reproduzam, sendo administrada por medicamentos via intravenosa ou por via oral (*American Cancer Society - ACS*, 2019).

De acordo com o *guideline* da Sociedade Européia de Medicina Oncológica (ESMO), o tratamento de quimioterapia é recomendado na grande maioria dos tipos de câncer de mama: triplo-negativo, HER2-positivo e em tumores luminais HER2-negativo de alto risco. O tratamento padrão para a maior parte das mulheres é baseado no esquema sequencial de antraciclina/taxano, embora em alguns pacientes a ciclofosfamida/metotrexate/5-fluorouracil

(CMF) ainda pode ser usada. A QT adjuvante deve ser administrada por 12 a 24 semanas (4 a 8 ciclos). E o esquema padrão baseado em antraciclina são doxorrubicina mais ciclofosfamida (AC) ou epirrubicina mais ciclofosfamida (EC). A adição de taxanos em esquemas de QT baseado em antraciclina melhorou a eficácia desse tratamento (CARDOSO *et al.*, 2019).

Uma metanálise de 13 ensaios clínicos randomizados com a inclusão de 22.903 mulheres com câncer de mama invasivo, mostrou que a adição de taxanos em esquemas de QT baseado em antraciclina melhora a sobrevida livre de doença (SLD: HR = 0,83; IC 95%: 0,79 a 0,87; $p < 0,001$) e a sobrevida global (SG: HR = 0,85; IC 95%: 0,79 a 0,91; $p < 0,001$). As diferenças de sobrevida absoluta em cinco anos foram de 5% para SLD e 3% para SG, em favor de esquemas contendo taxanos (DE LAURENTIIS *et al.*, 2008). Porém, seus benefícios e riscos devem ser discutidos por causa dos potenciais efeitos colaterais associados aos taxanos. Sendo o docetaxel de três semanas identificado como um regime com maior potencial de toxicidade do que o paclitaxel semanal ou quinzenal (*National Institute for Health and Care Excellence - NICE*, 2021).

Atualmente, a dosagem de quimioterapia é baseada de acordo com a área de superfície corporal e/ou o peso. Efeitos tóxicos são comuns durante a QT em mulheres com câncer de mama invasivo que recebem o esquema de antraciclina e taxanos, que podem resultar em reduções de 15% ou mais das doses dos medicamentos, principalmente quando há maiores adiposidades viscerais e musculares, aumentando em cerca de 30% o risco de mortalidade por câncer de mama (FELICIANO *et al.*, 2019).

2.3 RADIOTERAPIA ADJUVANTE

A Radioterapia é um tratamento com emissão de raios de alta energia ou partículas (elétrons) que destroem as células do câncer, e por meio de pequenas rupturas no DNA, essas quebras impedem que as células do câncer cresçam e se dividam, ocorrendo a morte celular (ACS, 2019). No câncer de mama a radioterapia é um componente essencial do tratamento (HENNEQUINA *et al.*, 2016). O tipo mais comum é a radiação de feixe externo (RFE) dada por uma máquina chamada de acelerador linear, por meio de técnicas como a radiação tridimensional conformacional (3D-CRT), que concentra a dose de radiação na forma e tamanho exato do tumor e pela radiação com modulação da intensidade do feixe (IMRT), que age como a 3D-CRT, porém permite que doses mais fortes cheguem ao tumor (ACS, 2019) ou por técnicas mais antigas, como a radiação bidimensional (2D) (SPEERS *et al.*, 2016).

Para as mulheres com carcinoma ductal in situ (CDIS), é realizada a terapia conservadora da mama (TCM), pela cirurgia de excisão do tumor primário com uma margem de contorno de tecido normal, seguido por irradiação inteira da mama (IIM) (MORROW *et al.*, 2016), que resulta em uma sobrevida geral do câncer de mama em 5 anos de 96,8% (WORNI *et al.*, 2015). Nas mulheres com CDIS e câncer de mama invasivo T1 de baixo risco acima de 50 anos, existe a possibilidade da irradiação acelerada e parcial da mama (IAPM) que consiste na entrega da radiação somente no local onde o tumor foi retirado (CORREA *et al.*, 2017). A TCM também é possível de ser realizada nas mulheres com câncer de mama invasivo em estágio I e II (MORAN *et al.*, 2014) com margens cirúrgicas negativas (NICE, 2018), com uma redução de 22% na recorrência loco-regional em 10 anos e redução de 5% na mortalidade por câncer de mama em 15 anos (SOLIN *et al.*; 2010).

Para as mulheres com câncer de mama localmente avançado com quatro ou mais linfonodos positivos, o uso da radioterapia pós mastectomia (RPM) já é amplamente aceito e recomendado (NICE, 2009). Em uma metanálise com 1772 mulheres que realizaram dissecação axilar com quatro ou mais linfonodos, a frequência de recorrência loco-regional em 10 anos do diagnóstico foi de 13,0% para as que realizaram RPM versus 32,1% para as que não realizaram (log rank da diferença entre efeitos do tratamento nas duas categorias: $p < 0,00001$). Adicionalmente, ocorreu diminuição na recorrência geral (RR 0,79; IC 95%: 0,69 a 0,90; $p = 0,0003$) e na mortalidade por câncer de mama (RR 0,87; IC 95%: 0,77 a 0,99; $p = 0,04$) (EBCTGC, 2014).

Até recentemente havia controvérsia a respeito do uso da RPM para as mulheres com um a três linfonodos positivos. Porém, o painel do *Guideline* da Sociedade Americana de Oncologia Clínica, Sociedade Americana de Radioterapia Oncológica e Sociedade de Cirurgia Oncológica (ASCO-ASTRO-SCO) concordou por unanimidade que as evidências disponíveis mostram que a RPM reduz os riscos de recorrência loco-regional, recorrência geral e mortalidade por câncer de mama em pacientes com câncer de mama T1 (≤ 2 cm) e T2 (> 2 a 5 cm) (RECHT *et al.*, 2016). Na metanálise com 1314 mulheres com dissecação axilar com um a três linfonodos positivos, a frequência de recorrência loco-regional em 10 anos do diagnóstico foi de 3,8% para as mulheres que realizaram radioterapia versus 20,3% para as que não realizaram (log rank da diferença entre efeitos do tratamento nas duas categorias: $p < 0,00001$), com diminuição da recorrência geral (RR 0,68; IC 95%: 0,57 a 0,82; $p = 0,00006$) e mortalidade por câncer de mama (RR 0,80; IC 95%: 0,67 a 0,95; $p = 0,01$) (EBCTGC, 2014). No entanto, para essas mulheres que têm um baixo risco de recorrência loco-regional, deve-se

analisar se o benefício absoluto da RPM, é superado por suas toxicidades (RECHT *et al.*, 2016).

A RPM também deve ser considerada para mulheres com câncer de mama invasivo T3 (>5cm) ou T4 (extensão para parede torácica ou pele) com linfonodos negativos (NICE, 2018) e deve ser realizada em pacientes com envolvimento nodal axilar após terapia sistêmica neoadjuvante. O tratamento da RPM geralmente deve ser administrado em ambos os linfonodos mamários internos, linfonodos supraclaviculares-axilares apicais, parede torácica ou mama reconstruída (RECHT *et al.*, 2016).

Historicamente, o modo padrão da radioterapia adjuvante é o fracionamento convencional (FC), definido como doses diárias de 1,8 Gy a 2,0 Gy para dose total de aproximadamente 45 a 50 Gy em 25 a 28 frações. A partir de 2011, o *guideline* da ASTRO reconhecendo as limitações do FC para conveniência dos pacientes e custo, e visto a segurança e eficácia do hipofracionamento (HF) moderado, adotou uma dose de 40 Gy em 15 frações ou 42,50 Gy em 16 frações como o esquema de fracionamento de dose preferido, para mulheres com câncer de mama invasivo recebendo a IIM (SMITH *et al.*, 2018). Um grupo internacional de radio-oncologistas avaliou as evidências existentes e concluíram que a radioterapia por HF moderado, tanto em parede torácica, ou mama reconstruída, e para os linfonodos regionais é tão segura e eficaz quanto os regimes de FC e pode ser considerada como a opção de tratamento para a grande maioria das pacientes com câncer de mama (MARTA *et al.*, 2020).

Uma aplicação sequencial de dose de reforço (*boost*) no leito tumoral deve ser oferecida a mulheres com câncer de mama invasivo com alto risco de recorrência (NICE, 2018; SMITH *et al.*, 2018). Um ensaio clínico com mulheres com câncer de mama invasivo submetidas a IIM com dose total de 50 Gy durante 5 semanas, mostrou que o grupo de 2661 mulheres, que receberam *boost* com dose total de 16 Gy em 8 frações, obteve redução do risco de recorrência loco-regional (HR 0,65; IC 99%: 0,52 a 0,81; $p < 0,0001$) quando comparado com as 2657 mulheres que não receberam *boost*. Entretanto, observou-se aumento de toxicidade tardia, com incidência cumulativa de 5,2% de fibrose severa no grupo que recebeu a dose de reforço, versus 1,8% no grupo controle ($p < 0,0001$) (BARTELINK *et al.*, 2014).

Mais recentemente, têm se relatado e discutido sobre o efeito abscopal da radioterapia em promover uma série de efeitos sistêmicos, atuando como um modulador imunológico para controlar, no microambiente tumoral (MAT), a carga tumoral não irradiada (HU *et al.*, 2017). Isso acontece pois a radioterapia localizada induz a morte celular e liberação de fatores

imunogênicos por meio de um processo denominado "morte celular imunogênica", que posteriormente desencadeia a liberação de uma série de padrões moleculares associados a danos endógenos, que inclui a alta mobilidade de adenosina trifosfato (ATP) (BARKER *et al.*, 2015), com mudança na composição das superfícies celulares e liberação de mediadores inflamatórios (KROEMER *et al.*, 2013), que estimulam as células dendríticas, facilitando a apresentação de antígenos tumorais aos linfócitos T citotóxicos. A radioterapia também promove a liberação de quimiocinas que atraem células T para o tumor e faz os macrófagos liberarem óxido nítrico, estabilizando a vasculatura tumoral local (HU *et al.*, 2017).

2.4 FADIGA RELACIONADA AO CÂNCER E OUTROS EFEITOS ADVERSOS

A fadiga é um dos sintomas mais importantes que estão relacionados ao câncer e ao tratamento (BOWER, 2014). A fadiga relacionada ao câncer (FRC), é definida pela *National Comprehensive Cancer Network* como uma “sensação angustiante, persistente e subjetiva de cansaço ou exaustão física, emocional e/ou cognitiva relacionada ao câncer ou ao tratamento do câncer que não seja proporcional a atividade recente e que interfere na funcionalidade normal” (ZHEN-HUA *et al.*, 2016). Entre 80% e 100% das pessoas com câncer relatam fadiga, sendo este um sintoma presente mesmo quando o sono do indivíduo parece estar sendo o suficiente e apenas um pouco de atividade pode se tornar exaustivo, o que muitas vezes se torna uma causa de maior sofrimento do que dor, náusea, vômito ou depressão (ACS, 2020).

A FRC é um sintoma subestimado e subnotificado (MOHANDAS *et al.*, 2017), e de acordo com a sua gravidade, pode ocorrer um impacto negativo no tratamento, levando até a sua interrupção (WAGNER *et al.*, 2004). Durante e após o tratamento do câncer, como a radioterapia e a quimioterapia, a fadiga tem um impacto negativo na QVRS, interferindo de forma moderada e severa nas atividades gerais dos pacientes, no humor, na capacidade para o trabalho, no relacionamento com outras pessoas e na capacidade de se divertir (ROILA *et al.*, 2018). Aproximadamente, uma em cada quatro mulheres sobreviventes do câncer de mama sofrem de fadiga grave (ABRAHAMS *et al.*, 2016). E mesmo após um ano do término da radioterapia ou quimioterapia adjuvante, ainda é possível perceber esse impacto nas rotinas de vida diária, que inclui o auto cuidado, atividades de entretenimento e relacionamentos sociais (DÍAZ *et al.*, 2008).

A ocorrência de pacientes com estados mais prolongados da fadiga têm se tornado mais comum, devido ao sucesso do tratamento do câncer, e apesar da conhecida prevalência da

fadiga no câncer, os mecanismos específicos da sua fisiopatologia ainda não foram totalmente elucidados (BERGER *et al.*, 2015). Sabe-se que o câncer e seu tratamento podem acelerar mudanças relacionadas ao envelhecimento, como a inflamação, diminuição da capacidade aeróbica e mudanças em outros processos fisiológicos, que podem contribuir para a fadiga. Assim, o paciente com câncer fatigado pode parecer biologicamente “mais velho”. Têm sido proposto uma série de fatores biológicos para a FRC que incluem a anemia, a desregulação de citocinas, desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, desregulação do aminoácido 5-hidroxitriptofano (que desregula o neurotransmissor serotonina), alterações no ATP e no metabolismo muscular. Até o momento, o mecanismo que tem sido mais sustentado pelas crescentes evidências é a desregulação das citocinas pró-inflamatórias (BOWER, 2014).

Talvez porque a etiologia da fadiga relacionada ao câncer seja multifatorial e ainda mal compreendida, atualmente não existe um “padrão ouro” para o tratamento desse sintoma (BOWER, 2014). O controle da fadiga é específico pela causa quando condições conhecidas por induzir a fadiga podem ser identificadas e tratadas. Quando causas específicas da fadiga não podem ser identificadas, o tratamento não farmacológico e farmacológico da fadiga deve ser aplicado (ZHEN-HUA *et al.*, 2016).

A FRC é um dos principais efeitos adversos da quimioterapia adjuvante no câncer de mama, com uma prevalência de 92% (MANIR *et al.*, 2012). Uma coorte prospectiva com 565 pacientes com diagnóstico de câncer de mama invasivo avaliou desde a pré-quimioterapia até 6 meses após a quimioterapia os sintomas da fadiga, por meio do questionário *Symptom Inventory* (SI), onde considera-se fadiga scores acima de 4. A QT baseada no esquema sequencial de antraciclina/taxano foi o mais administrado na maioria das mulheres do estudo. Foi observado um aumento na fadiga em até 4 semanas após o tratamento de quimioterapia nas mulheres com peso normal e nas obesas (4,4 versus 5,0; $p = 0,018$) e uma diminuição nos níveis de fadiga 6 meses após a QT (3,0 versus 3,5; $p = 0,046$), quando os níveis voltaram quase aos valores basais (2,9 versus 3,5; $p = 0,028$) (INGLIS *et al.*, 2020).

A FRC também é um dos principais efeitos colaterais de curto prazo da RFE (ACS, 2019), com uma prevalência desse sintoma durante a radioterapia adjuvante de 83% nas mulheres com câncer de mama (MANIR *et al.*, 2012). À medida que as semanas do tratamento de RT avançam, a frequência e a gravidade da fadiga aumentam cerca de 30% (HICKOK *et al.*, 2005), e na última semana de tratamento, a fadiga alcança níveis máximos (LA RIVIERE *et al.*, 2020), podendo persistir por mais de um mês após a RT (WRATTEN *et al.*, 2004) e após 7 meses do término do tratamento da RT, os níveis de fadiga reverterem para os padrões anteriores ao tratamento (LEE *et al.*, 2008).

Em um ensaio clínico multicêntrico foram incluídas 693 mulheres com câncer de mama invasivo inicial submetidas a IIM e randomizadas entre as técnicas de radiação 3D-CRT (n = 349) e IMRT (n = 344) com fracionamento convencional. Para o grupo 3D-CRT (controle) a dose foi de 50,4 Gy em 28 frações na mama com *boost* de 9 Gy em 5 frações no leito tumoral por 6,5 semanas. As pacientes no grupo IMRT (experimental) foram irradiadas com 50,4 Gy em 28 frações com *boost* integrado simultâneo de 57,4 Gy em 28 frações no leito tumoral por 5,5 semanas. A fadiga foi avaliada pelo questionário *Brief Fatigue Inventory* (BFI), que consiste em nove questões sobre fadiga física, social e emocional, variando de 0 a 10 (pior fadiga) pontos para cada questão. A fadiga esteve presente em 97,7% das pacientes no grupo 3D-CRT e em 98,5% das pacientes no grupo IMRT. Houve um leve aumento da média da fadiga durante a RT (3D-CRT: 32,95; IMRT: 33,80) comparado com a média na linha de base (3D-CRT: 29,33; IMRT: 30,09) e dentro de 3 meses após o final do tratamento ocorreu a redução da média em cada grupo (3D-CRT: 27,96; IMRT: 29,95) (CHOI *et al.*, 2020).

Um outro ensaio clínico com mulheres com câncer de mama do tipo carcinoma ductal *in situ* e invasivo que receberam IIM, foram avaliadas pelo *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria v4.0*, que considera fadiga a partir do grau 1 ao 3, e apresentou resultados de fadiga aguda (até 42 dias após a RT) em 84% (n=126) das mulheres submetidas a radioterapia por FC (50Gy em 25 frações com *boost*) e em 79% (n=109) das mulheres submetidas a radioterapia por HF moderado (42,56 Gy em 16 frações com *boost*). Após 6 meses do término da RT foi possível avaliar a presença de fadiga em 37% (n= 53) das mulheres que realizaram FC e em 27% (n=35) das mulheres que realizaram HF moderado (SHAITELMAN *et al.*, 2015).

O mecanismo biológico a respeito da etiologia da FRC na radioterapia ainda é controverso. No entanto, há evidências de que a fadiga estaria relacionada às alterações das funções imunológicas, pelo aumento do nível de marcadores inflamatórios (BOWER *et al.*, 2009). Essas mesmas vias inflamatórias também estariam relacionadas com o mecanismo de ação para a dor e a depressão (SPRANGERS *et al.*, 2014).

No estudo de Sanctis e colaboradores (2014), com 40 mulheres com idade média de 54 anos, submetidas à cirurgia conservadora da mama e radioterapia adjuvante (dose total de 50 Gy, frações diárias de 2,0 Gy, em 25 sessões, seguido ou não do modo *boost*), foi avaliada a influência das citocinas pró-inflamatórias no sintoma da fadiga. Foi utilizado o questionário *Functional Assessment of Chronic Illness Treatment-Fatigue scale* (FACIT-F), onde o escore varia de 0 a 52 e considera-se sintoma severo de fadiga pontuação < 37. Foi visto que antes, imediatamente após e 6 meses após a radioterapia, os sintomas severos de fadiga foram

significativamente influenciados ($p=0,026$) pelo aumento dos níveis sanguíneos de 12 citocinas pró-inflamatórias (IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, VEGF, EGF, TNF- α , IFN- γ , e MCP-1).

A RT está associada a outros efeitos de curto prazo além da fadiga, como os eritemas de pele (TRUONG *et al.*, 2004) e a efeitos de longo prazo como o linfedema (BROWN *et al.*, 2015). Além de outros importantes efeitos adversos psicológicos, como sintomas de ansiedade e depressão (PARK e KIM 2020) que são acompanhados de um declínio na QVRS (FRICK *et al.*, 2007).

Acredita-se que os fatores psicológicos e comportamentais também estão relacionados a FRC (HO *et al.*, 2015). Em uma coorte com 1.928 mulheres de duas regiões da Alemanha, entre 50 e 75 anos, sobreviventes de câncer de mama e sem diagnóstico de fadiga anterior ao diagnóstico do câncer, avaliadas pelo questionário *Fatigue Assessment Questionnaire* (FAQ), com uma escala de 0 (sem cansaço) a 10 (totalmente exausto), foi mostrado, no modelo de regressão múltipla, que durante o tratamento conjunto de quimioterapia e radioterapia adjuvantes ($n = 631$) havia uma associação com maiores escores da fadiga, em comparação durante somente a quimioterapia ($n = 131$) (QT + RT: fadiga = 1,92; IC 95%: 1,62 a 2,22; $p < 0,0001$; somente QT: fadiga = 1,75; IC 95%: 1,23 a 2,27; $p < 0,0001$). E a pré-existência de sintomas psíquicos ou depressivos esteve associada com a fadiga física (10,30; IC 95%: 6,83 a 13,77; $p < 0,0001$), afetiva (14,78; IC 95%: 11,39 a 18,18; $p < 0,0001$) e cognitiva (10,45; IC 95%: 6,76 a 14,14; $p < 0,0001$), de acordo com a escala de dimensões da fadiga que varia de 0 a 100 do questionário FAQ após o término dos tratamentos de quimioterapia e/ou radioterapia (SHMIDT *et al.*, 2015).

Já o status global da qualidade de vida e suas dimensões funcionais, foram analisados em um estudo prospectivo, por meio do questionário *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30) e EORTC QLQ-BR23, com escore de 0 a 100, onde pontuações mais altas indicam melhores níveis de funcionamento e/ou melhor qualidade de vida. Foram incluídas 1.420 mulheres livres de doença que tiveram câncer de mama (estádios 0 a III) e foram tratadas com cirurgia conservadora e radioterapia 3D-CRT (28 frações com doses diárias de 1,8 Gy em toda a mama e região nodal se necessário, *boost* simultâneo de 2,3 ou 2,4 Gy no leito tumoral, com dose total de 64,4 ou 67,2 Gy). As avaliações foram realizadas após o término da radioterapia, 6 meses do término e anualmente até 5 anos. No grupo de mulheres jovens ($n = 292$; idade < 51 anos) foi observado ao longo do tempo, uma melhora no status de saúde global em comparação as mulheres idosas ($n = 233$; idade > 70 anos), que tiveram uma piora desse

status (87,7 versus 85,1; $p = 0,004$). O mesmo resultado ocorreu de acordo com as dimensões funcionais da qualidade de vida, onde os escores oscilaram em torno de 90 pontos, e as mulheres idosas apresentaram ao longo do seguimento, pior desenvolvimento do status funcional, emocional e cognitivo em comparação com as mulheres jovens com idade < 51 anos e idade de 51 a 70 anos ($n = 895$). Quando avaliado a escala de sintoma da fadiga, com escore de 0 a 100 onde maiores pontuações indicam mais fadiga, as mulheres jovens com idade < 51 anos, tiveram significativamente maior média desse sintoma logo após a radioterapia em comparação as mulheres entre 51 e 70 anos de idade (20,9 versus 13,4; $p < 0,001$) (BANTEMA-JOPPE *et al.*, 2015).

A QVRS nas mulheres com câncer de mama pode ser afetada pela complicação da radiodermite actínica. Foi o que mostrou a coorte hospitalar com 100 mulheres no estágio 0 a III, no período de abril de 2016 a junho de 2017, que realizaram radioterapia adjuvante com FC seguido de *boost*. A avaliação da toxicidade da pele foi realizada pela escala *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG), onde se considera radiodermite do grau 1 ao 4. Para avaliar o impacto na qualidade de vida causado pela radiodermite, foi usado o *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), onde o escore varia de 0 a 30 e quanto maior a pontuação, menor a qualidade de vida. Os resultados desse estudo mostraram um impacto negativo no escore total da QVRS que foi significativamente associado ao grau 3 da radiodermite (média = 6,00 em 21 dias após a RT e média = 5,25 em 35 dias após a RT) e ao grau 4 (média = 6,50 em 35 dias após a RT e média = 7,00 em 42 dias após a RT). Os domínios dos sintomas e sentimentos, atividades diárias, lazer, trabalho e estudo, também apresentaram diferença significativa de acordo com os graus graves da radiodermite (3 e 4) e com os tempos de 21 dias, 35 dias e 42 dias após a RT (FUZISSAKI *et al.*, 2019).

Quanto ao desenvolvimento da complicação do linfedema na radioterapia, este foi avaliado em uma coorte hospitalar brasileira, que incluiu 964 mulheres submetidas a linfadenectomia axilar como tratamento cirúrgico para o câncer de mama de agosto de 2001 a novembro de 2002. O linfedema foi avaliado antes do procedimento cirúrgico e durante o seguimento por meio do volume indireto dos membros, sendo diagnosticado se houvesse uma diferença de 200 ml entre os braços. Foi observado que a realização de radioterapia se mostrou com um risco aumentado para o linfedema no modelo final de Cox ajustado por obesidade, presença de seroma após a cirurgia, infusão de QT no membro afetado e pela doença em estágio avançado (HR = 2,19; IC 95%: 1,63 - 2,94; $p < 0,001$) (RIBEIRO PEREIRA *et al.*, 2017).

2.5 ATIVIDADE FÍSICA NA PREVENÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS DA RADIOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE

No passado, acreditava-se que os pacientes oncológicos deveriam permanecer em repouso e evitar esforços físicos. Porém, já se sabe que a falta de atividade física, leva ao descondicionamento, a redução da funcionalidade física (MARKES *et al.*, 2006) e perda de massa muscular, limitando as atividades dessas mulheres (FURMANIAK *et al.*, 2016). Em conjunto com esta inatividade, as mulheres com câncer de mama submetidas a radioterapia e/ou quimioterapia adjuvante, sofrem com os efeitos adversos debilitantes, que interferem tanto nos cuidados pessoais, atividades diárias e na volta ao trabalho (MARKES *et al.*, 2006). Além disso, a redução da atividade física e diminuições da capacidade cardiorrespiratória podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento e/ou persistência da fadiga relacionada ao câncer (BOWER, 2014).

Essa redução no nível de atividade física, foi avaliada na coorte belga de 267 mulheres recrutadas após o tratamento cirúrgico do câncer de mama, entre setembro de 2006 a setembro de 2007, por meio do questionário *Flemish Physical Activity Computerized Questionnaire* (FPACQ), calculado pelo *Metabolic Equivalent Task* (MET), no qual 1 (um) MET consiste na taxa metabólica de repouso enquanto o indivíduo está sentado. Dois anos após a cirurgia, os níveis de atividade (total: 260 MET-horas/semana, ocupacional: 21 MET-horas/semana, esportivo: 7 MET-horas/semana, e domiciliar: 27 MET-horas/semana) foram significativamente menores ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, respectivamente) em relação aos valores pré-operatórios (total: 270 MET-horas/semana, ocupacional: 79 MET-horas/semana, esportivo: 13 MET-horas/semana, e domiciliar: 35 MET-horas/semana) (GROEF *et al.*, 2018).

De acordo com as diretrizes do *American College of Sports Medicine* (ACSM), o treinamento de exercícios físicos é seguro e bem tolerado durante e após o tratamento do câncer. A recomendação é que os pacientes com câncer e sobreviventes realizem pelo menos 150 minutos por semana de atividade aeróbica de intensidade moderada ou 75 minutos de intensidade vigorosa, dois ou três dias por semana de treinamento de resistência dos principais grupos musculares e alongamento quando outros exercícios são realizados, sendo incentivados a “serem o mais ativo fisicamente dentro das habilidades e condições permitidas”, a “evitar inatividade” e afirma que “alguma atividade física é melhor do que nada” (SCHMITZ *et al.*, 2010). A prática dos exercícios físicos é capaz de melhorar os efeitos adversos decorrentes do diagnóstico e tratamento do câncer, como a ansiedade, sintomas

depressivos, fadiga, QVRS, função física e é seguro para pacientes com ou em risco de desenvolver linfedema pelo câncer de mama, além do que a atividade física pré e pós-diagnóstico do câncer de mama é benéfica para os resultados de sobrevivência dessas mulheres (PATEL *et al.*, 2019).

Na última metanálise da Cochrane a respeito de exercício físico durante o tratamento de radioterapia e/ou quimioterapia adjuvante do câncer mama, foram encontradas evidências de que o treino aeróbico e/ou treino de resistência provavelmente melhora a aptidão física, por meio da inclusão de 15 estudos com 1310 mulheres, com uma diferença de média padronizada (DMP) de 0,42 (IC 95%: 0,25 a 0,59) e reduz ligeiramente a fadiga (DMP = -0,28; IC 95%: -0,41 a -0,16; em 19 estudos com 1698 mulheres). O exercício provavelmente leva a pouca ou nenhuma diferença na qualidade de vida específica do câncer (DMP = 0,12; IC 95%: 0,00 a 0,25; em 12 estudos com 1012 mulheres) e pouca ou nenhuma diferença na depressão (DMP = -0,15; IC 95%: -0,30 a 0,01; em 5 estudos com 674 mulheres) (FURMANIAK *et al.*, 2016).

Uma metanálise que avaliou a fadiga somente durante o tratamento de quimioterapia adjuvante foi a de Zou e colaboradores (2014), na qual foram incluídos ensaios clínicos que submetem as mulheres com câncer de mama à intervenção com exercícios aeróbicos. Os resultados revelaram que os escores da fadiga do questionário *Piper Fatigue Scale* (PFS), em 6 estudos com 371 mulheres, foram significativamente menores no grupo de intervenção do que no grupo controle (DMP = -0,82; IC 95%: -1,04 a -0,60). No entanto, para outros 6 estudos, com 643 mulheres que utilizaram o questionário FACIT-F, não houve diferença estatisticamente significativa nos escores da fadiga entre os grupos intervenção e controle (DMP = 0,09; IC 95%: -0,07 a 0,25).

Numa revisão sistemática de Lipsett e colaboradores (2017), sobre os efeitos do exercício físico somente durante a radioterapia para tratamento do câncer de mama, foi analisado o efeito do treino de resistência e/ou aeróbico supervisionado, exercícios mente-corpo supervisionados e treino aeróbico autodirigido na redução da fadiga e melhora da QVRS. A medida resumo da fadiga de 9 ensaios clínicos randomizados, incluindo 738 participantes, revelou uma significativa DMP a favor dos grupos de exercício de -0,46 (IC 95%: -0,79 a -0,14). Porém, para a QVRS os resultados agrupados de 8 ensaios clínicos envolvendo 691 participantes, mostraram uma melhoria média, mas não significativa desse desfecho (DMP = 0,46; IC 95%: -0,01 a 0,93).

Quanto aos benefícios em relação aos tipos de exercício físico durante a radioterapia adjuvante, o efeito do treino progressivo de resistência na FRC (questionário FAQ), qualidade de vida (questionários EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-BR23) e depressão (escala *Center*

for Epidemiological Studies - Depression - CES-D), foi avaliado no estudo randomizado, BEST, com mulheres diagnosticadas com câncer de mama em estádios I a III e idade média de 56 anos. O grupo de intervenção (GI) contou com 80 mulheres, que realizaram o programa supervisionado de resistência e no grupo controle (GC), 80 mulheres que realizaram exercícios supervisionados de relaxamento. Ambos os programas foram realizados por 12 semanas, duração de 60 minutos por dia e 2 vezes por semana. Os exercícios resistidos foram realizados em 8 diferentes máquinas (3 séries, 8 a 12 repetições e intensidade de 60 a 80% do teste de 1 repetição máxima). A média da FRC apresentou uma redução no GI desde a avaliação inicial, antes da radioterapia (T0), até após a intervenção (T2), na 13ª semana, quando comparado com o GC (-0,5; IC 95%: -1,0 a -0,0; $p = 0,044$). Considerando as dimensões da escala da fadiga, o item da fadiga física também apresentou uma redução significativa no GI comparado ao GC (-0,8; IC 95%: -1,5 a -0,2; $p = 0,013$). Em relação as dimensões funcionais do questionário da qualidade de vida, houve uma melhora significativa no status funcional do GI comparado ao GC (8,5; IC 95%: 0,6 a 16,3; $p = 0,035$). Já na escala de depressão, não houve mudança significativa entre os grupos (0,7; IC 95%: -3,1 a 4,6; $p = 0,71$) (STEINDORF *et al.*, 2014).

Ao mesmo tempo, esse estudo BEST, testou a hipótese de que os marcadores inflamatórios possam mediar os efeitos benéficos dos exercícios na fadiga relacionada ao câncer, por meio da exploração de alterações inflamatórias pelo treino de resistência no desenvolvimento da fadiga, dor e sintomas depressivos, nas mulheres com câncer de mama, durante a radioterapia adjuvante. A IL-6 e IL-1ra foram coletadas antes, logo após o término e 6 semanas após a radioterapia, em 103 mulheres que não tinham realizado tratamento quimioterápico anterior. As amostras de sangue eram sempre coletadas após 24 horas das sessões do programa de exercícios, para mensurar os efeitos crônicos. No modelo ajustado (pela idade, educação, tabagismo, índice de massa corporal (IMC) basal e parâmetros inflamatórios basais, entre outros) da análise de covariância, foi observado um aumento significativo da IL-6 no grupo controle durante a radioterapia, enquanto não foi observado mudança significativa no grupo de intervenção (diferença ajustada entre os grupos: -0,26; IC 95%: -0,46 a -0,06; $p = 0,010$). Este aumento significativo no grupo controle também foi encontrado para IL-6/IL-1ra (-0,12; IC 95%: -0,22 a -0,02; $p = 0,018$). Os efeitos dos exercícios de resistência na fadiga física mostraram uma correlação moderada, mas significativa com o nível de IL-6/IL-1ra após o término da radioterapia (coeficiente de correlação: $r = 0,25$; $p = 0,022$) e 6 semanas após a radioterapia ($r = 0,23$; $p = 0,046$).

Enquanto o sintoma depressivo, apresentou uma correlação no momento do término da radioterapia com a IL-6 ($r = 0,28$; $p = 0,012$) (SCHMIDT *et al.*, 2016).

Quanto aos efeitos dos exercícios aeróbicos durante a radioterapia adjuvante, estes foram analisados em mulheres com câncer de mama, com idades entre 37 e 65 anos, recrutadas em um centro de radioterapia na Polônia. Todas as pacientes do estudo foram submetidas ao tratamento cirúrgico e radioterapia adjuvante em dose de 50 Gy, em frações de 2 Gy por dia, durante 5 semanas. As pacientes do grupo de intervenção ($n = 35$) realizaram 5 vezes na semana, durante 6 semanas um treino com bicicletas, que era composto por 2 minutos de aquecimento, 40 minutos de bicicleta e 3 minutos de relaxamento. Enquanto o grupo controle ($n = 31$) realizou, por conta própria, atividade física de modo não supervisionado. Após o término da intervenção, a média da capacidade funcional, avaliada por meio do teste de caminhada de 6 minutos, apresentou um aumento significativo no grupo de intervenção, antes e depois da radioterapia [(423,37 (DP: 66,6) para 447,33 (DP: 65,3); $p = 0,000$)]. No grupo controle, não ocorreu alteração na média da capacidade funcional antes e após a radioterapia [(426,40 (DP: 53,0) para 417,00 (DP: 57,6); $p = 0,213$)] (MILECKI *et al.*, 2013).

Já os exercícios mente-corpo foram representados no estudo de Chandwani e colaboradores (2014) por meio do yoga. Foram randomizadas 163 mulheres com câncer de mama em estágio de 0 a III durante a radioterapia adjuvante (GI: yoga = 53 mulheres, média de idade = $52,38 \pm 1,35$; GC = 54 mulheres, média de idade = $52,11 \pm 1,34$). As aulas de yoga foram supervisionadas por instrutores da técnica e foi composta de aquecimento com respiração, posturas, relaxamento, pranayama e meditação. A duração foi de 3 vezes por semana, 60 minutos por aula e duração total de 6 semanas, sendo obtida uma adesão de 87% nas aulas para o grupo de yoga. Todas as pacientes recebiam um CD e manual do programa para encorajar a realização das atividades em casa. O grupo controle foi incentivado a manter as atividades habituais. A fadiga foi avaliada pelo questionário BFI e obteve redução significativa para o grupo do yoga em comparação com o grupo controle no final do tratamento da radioterapia ($p = 0,04$). A QVRS foi avaliada pelo *Medical Outcomes Study 36-item short-form survey* (SF-36) e ocorreram aumentos significativamente maiores da linha de base nos escores das dimensões físicas do questionário para o grupo do yoga em comparação com o grupo controle nas avaliações de 1 e 3 meses após o término da radioterapia ($p = 0,01$ e $p = 0,01$, respectivamente). Já para a depressão não houve diferenças significativas entre os grupos em nenhum momento do seguimento.

Alguns ensaios clínicos não mostraram redução significativa da fadiga com a realização de exercícios físicos durante a quimioterapia, por meio do treino aeróbico supervisionado (MOROS *et al.*, 2010) e não supervisionado (NARAPHONG *et al.*, 2015). Enquanto outro ensaio não mostrou efeito significativo na redução da fadiga durante a radioterapia com exercícios mente-corpo (CHEN *et al.*, 2014).

2.6 PILATES E CÂNCER DE MAMA

O método Pilates foi desenvolvido pelo treinador físico alemão Joseph Pilates e teve sua expansão no período de 1926 ao chegar na cidade de Nova York (DI LORENZO, 2011). Porém a sua história com o método teve início desde a sua infância, quando ele mesmo criou exercícios para ajudá-lo a fortalecer o seu corpo frágil e debilitado devido a asma, raquitismo e febre reumática. Aos 14 anos de idade, seu corpo já apresentava a musculatura tão bem definida que foi possível posar para um atlas de anatomia. Por volta dos seus 34 anos de idade, no início da primeira guerra mundial, Joseph Pilates foi exilado na Inglaterra, onde encorajava os membros do acampamento a prática do seu programa de condicionamento baseado em séries de exercícios no solo. No fim da primeira guerra, ele atuou na reabilitação de exilados que se encontravam debilitados, foi quando começou a experimentar o método Pilates, usando as molas das camas e prendendo-as às extremidades para permitir que os pacientes trabalhassem com resistência enquanto ainda estavam acamados, levando a uma recuperação mais rápida do tônus muscular (LATEY, 2001).

O Pilates vem da combinação de exercícios inspirados em yoga, karatê, meditação zen e as antigas filosofias grega e romana de alcançar a perfeição física e mental (LATEY, 2001). Originalmente, esse método foi descrito por Joseph Pilates como "Contrologia", que seria o equilíbrio ou completa coordenação do corpo, mente e espírito (LANGE *et al.*, 2000). Sendo assim, os exercícios do Pilates são baseados na centralização do corpo, concentração, controle, precisão, fluidez e respiração (MUSCOLINO E CIPRIANI, 2004). A popularidade do método Pilates aumentou enormemente no século 20, especialmente entre as mulheres (ALADRO-GONZALVO *et al.*, 2012), e atualmente é bastante adotado na população em geral, tanto nas áreas clínicas, quanto na área *fitness* (SEGAL *et al.*, 2004).

Foram projetados centenas de exercícios para seus aparelhos especializados e cerca de 40 tipos de exercícios solo (*Mat Pilates*), com ou sem o uso de acessórios (LANGE *et al.*, 2000). Todo exercício do Pilates é feito com uma inspiração completa seguido de uma expiração forçada, onde se inicia a estabilização da musculatura central, que inclui os

músculos abdominais, paravertebrais e pélvicos, e então prossegue por meio de uma amplitude de movimento controlada. No Pilates o foco está no recrutamento mais eficaz de unidades motoras, com ênfase na qualidade do desempenho, sendo cada exercício repetido algumas vezes, e então o corpo está constantemente sendo exposto a novos desafios musculares e cinestésicos (KLOUBEC, 2011). A quantidade de repetições varia de seis a dez, com o grau de dificuldade do exercício determinado pela complexidade da execução, que varia de iniciante, intermediário e nível avançado (OWSLEY, 2005). Uma das principais funções do pilates é fortalecer os músculos centrais que, subsequentemente, podem levar à melhora da flexibilidade, postura e equilíbrio (KLOUBEC, 2010).

O Pilates pode ser considerado uma estratégia segura na população de mulheres com câncer de mama (PINTO-CARRAL *et al.*, 2018). Há também um crescente interesse na segurança e eficácia de tipos de exercícios que estão fora dos modos tradicionais de treinamento aeróbico e de resistência (PATEL *et al.*, 2019). Além disso, as revisões sistemáticas da Cochrane a respeito da atividade física no câncer de mama durante as terapias adjuvantes, acreditam que as intervenções como o pilates podem vencer as barreiras à prática de exercícios, ajustando às necessidades e limitações dessa população (MARKES *et al.*, 2006; FURMANIAK *et al.*, 2016).

O número de estudos publicados sobre os benefícios da aplicação do método Pilates no câncer de mama são escassos (ALPOZGEN *et al.*, 2016). A proposta de intervenção do método Pilates como uma combinação de exercícios de respiração, força e alongamento tem sido considerada benéfica na melhoria da qualidade de vida entre sobreviventes do câncer de mama (ODYNETS *et al.*, 2019). E até o momento, que seja do nosso conhecimento, somente um estudo avaliou o efeito do pilates na fadiga em mulheres com câncer de mama após os tratamentos adjuvantes e não obteve diferença estatísticas entre o grupo pilates e o grupo controle ($p = 0,66$) (EYIGOR *et al.*, 2010).

Outros efeitos foram vistos numa recente revisão sistemática com metanálise, em mulheres com câncer de mama no estágio de 0 a III ou que haviam sido submetidas ao tratamento cirúrgico do câncer de mama com ou sem tratamento adjuvante. Todas as intervenções dos estudos incluídos foram baseadas no *Mat Pilates*, com exceção de dois estudos, em que os aparelhos de Pilates foram utilizados. Em um total de 4 estudos, o desempenho do Pilates foi comparado com outras intervenções de exercício, como treinamento de resistência, cinesioterapia ou um programa combinado de treinamento, incluindo exercícios de força, mobilidade e flexibilidade. Os resultados combinados da metanálise de 3 estudos ($n = 164$) mostrou que o Pilates foi estatisticamente mais eficaz do

que as intervenções propostas para os grupos controle em melhorar a função do membro superior mais afetado nas mulheres com câncer de mama, mostrando um grande efeito (DMP = 0,94; IC 95%: 0,20 a 1,69). O Pilates também mostrou ser estatisticamente mais eficaz na redução da dor entre as mulheres com câncer de mama quando comparado as outras intervenções na metanálise de 2 estudos (n = 97), mostrando um efeito médio (DMP = -0,48; IC 95%: -0,88 a -0,07) e a metanálise de 3 estudos (n = 142) para o desfecho da qualidade de vida apresentou uma melhora no grupo do Pilates, porém sem significância estatística, com uma medida agrupada de 0,49 (IC 95%: -0,08 a 1,06) e não houve avaliação da fadiga nesse estudo (PINTO-CARRAL *et al.*, 2018).

Já a revisão sistemática de Espíndula e colaboradores (2017), encontrou uma melhora significativa para o grupo de Pilates comparado ao grupo controle que realizou exercícios em casa, na metanálise de dois ensaios clínicos com 79 participantes, para a capacidade funcional em mulheres após o tratamento do câncer de mama (DMP = 0,99; IC 95%: 0,51 a 1,47). Mudanças no alinhamento postural podem ser encontradas nas mulheres após cirurgias do câncer de mama, mesmo nas que realizam reconstruções mamárias, devido a uma medida compensatória sobre o sintoma de dor ou pela ausência da mama, que podem levar a contraturas musculares na cintura escapular e coluna cervical, inclinação da cabeça, elevação do ombro e abdução da escápula homolateral a cirurgia, rotação do tronco e inclinação da pelve (PERES *et al.*, 2015). A melhora dessa disfunção postural foi observada em um ensaio clínico randomizado com 16 semanas de intervenção com o *Mat Pilates* (n = 18), durante a hormonioterapia adjuvante, em mulheres com câncer de mama. Houve melhora significativa do alinhamento do tronco a direita e a esquerda e do equilíbrio corporal quando comparado ao grupo controle (n = 16) (FRETTEA *et al.*, 2021). Mais um recente ensaio clínico demonstrou o efeito do método Pilates, durante a hormonioterapia adjuvante, na redução da dor (-1,95; IC 95%: -3,45 a -0,45; p = 0,020) devido a artralgia em 20 mulheres com câncer de mama, que praticaram o *Mat Pilates* durante 8 semanas, 2 vezes por semana com 75 minutos de duração, quando comparado a 20 mulheres que realizaram uma intervenção baseada em exercícios de circuito (BARBOSA *et al.*, 2021).

3. JUSTIFICATIVA

Diante do aumento da incidência e sobrevida do câncer de mama em diversos países do mundo, inclusive no Brasil, várias mulheres passam a conviver com mais sequelas referentes ao tratamento dessa neoplasia, que interferem de forma negativa no retorno as suas atividades de vida diária e ao trabalho.

A fadiga relacionada ao câncer está entre os principais efeitos adversos decorrentes do câncer de mama e dos tratamentos de radioterapia e quimioterapia adjuvante. É um sintoma que se caracteriza por sensações de extremo cansaço que leva a uma diminuição na QVRS, e pode persistir mesmo após o término dos tratamentos.

Somado a isto, a inatividade física, que é prevalente nas mulheres durante o tratamento do câncer de mama, está associada a piora desse grave sintoma. As evidências atuais têm apontado que o treinamento de exercício físico durante e após o tratamento adjuvante do câncer de mama, resulta em benefícios como a redução da fadiga relacionada ao câncer.

Porém, ainda não se sabe quais os tipos de exercícios físicos são mais efetivos na redução da fadiga. E ainda, são poucos os estudos que analisam esse efeito do exercício em mulheres com câncer de mama durante o tratamento da radioterapia adjuvante, este que é um importante tratamento tanto no câncer de mama in situ, nos invasivos inicial e localmente avançado e no câncer de mama avançado para a redução do risco de recorrência dessa neoplasia.

Neste contexto, a maioria dos ensaios clínicos randomizados utilizam exercícios de treino de resistência e/ou aeróbicos nos programas de intervenção. Recentemente, têm aumentado o interesse sobre os efeitos dos exercícios mente-corpo como o Yoga, porém, o Método Pilates que já é bastante disseminado na área da reabilitação, ainda é pouco estudado em pacientes com câncer de mama.

Somente um estudo (Eyigor e colaboradores, 2010), avaliou o impacto da fadiga pelo método *Mat Pilates*. Porém, só encontrou resultados estatisticamente significativos em relação à capacidade funcional e aos sintomas depressivos. Entretanto, este estudo não foi realizado durante o tratamento da radioterapia.

Essas informações confirmam que deve ser maior a atenção para qual o tipo de exercício físico é mais eficaz na redução da fadiga durante os tratamentos adjuvantes do câncer de mama e para a avaliação da influência do exercício físico, por meio do *Mat Pilates*, nas mulheres com câncer de mama submetidas à radioterapia adjuvante.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia dos exercícios físicos na fadiga em mulheres com câncer de mama submetidas à radioterapia e quimioterapia adjuvante e a influência do *Mat Pilates* em mulheres com câncer de mama submetidas à radioterapia adjuvante no Hospital do Câncer III do Instituto Nacional de Câncer (HCIII/INCA).

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Avaliar por meio de uma metanálise o impacto dos diferentes tipos de exercícios físicos na fadiga e qual o mais efetivo em reduzir esse efeito adverso durante o tratamento de radioterapia e quimioterapia adjuvante no câncer de mama.
2. Avaliar a influência do *Mat Pilates* e do tempo na alteração dos escores de fadiga nas mulheres com câncer de mama submetidas à radioterapia adjuvante entre os grupos de intervenção e o grupo controle com cuidados usuais.
3. Avaliar o nível de atividade física em associação a sintomas severos de fadiga e avaliar a frequência da adesão e efeitos adversos nos atendimentos de *Mat Pilates*.
4. Avaliar a influência do *Mat Pilates* e do tempo na flexibilidade e capacidade funcional, nas mulheres diagnosticadas com câncer de mama e submetidas à radioterapia adjuvante no grupo de intervenção comparado ao grupo controle.
5. Avaliar a incidência de depressão nas mulheres diagnosticadas com câncer de mama, antes e após a radioterapia adjuvante no grupo de intervenção comparado ao grupo controle.

5. MÉTODOS

Visando alcançar os objetivos específicos propostos, essa tese foi estruturada no formato de três artigos científicos:

1. “Impact of different types of physical exercise on fatigue during adjuvant chemotherapy and radiation therapy in breast cancer: systematic review and metanalysis” que corresponde ao objetivo específico 1.
2. “Eficácia do *Mat Pilates* na fadiga em mulheres com câncer de mama submetidas à radioterapia adjuvante: ensaio clínico controlado randomizado” que corresponde ao objetivo específico 2 e 3.
3. “Alterações na flexibilidade, capacidade funcional e depressão em mulheres com câncer de mama submetidas à radioterapia adjuvante: ensaio clínico controlado randomizado com *Mat Pilates*” que corresponde ao objetivo específico 4 e 5.

Cada artigo foi desenvolvido com metodologia própria descritas nos artigos apresentados a seguir, na sessão de Resultados desta tese. Adicionalmente, a metodologia referente ao estudo de ensaio clínico (artigos 2 e 3) está descrita neste item de forma detalhada.

5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um ensaio clínico paralelo, com dois grupos, controlado randomizado, de superioridade, registrado no ClinicalTrials.gov pelo número NCT03333993. Este estudo foi aprovado pelos Comitês de ética e pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CAAE: 64099717.7.0000.5274) e da Escola Nacional de Saúde Pública (CAAE: 64099717.7.3001.5240). Não houve mudanças no protocolo original durante a realização do estudo.

5.2 LOCAL DO RECRUTAMENTO E POPULAÇÃO DO ESTUDO

Este ensaio clínico foi conduzido no Hospital do Câncer III do Instituto Nacional de Câncer (HCIII/INCA), entre maio de 2017 e outubro de 2019. Foram recrutadas as mulheres com câncer de mama que compareceram ao HCIII/INCA para realização da primeira consulta

médica no ambulatório de radioterapia, e foram elegíveis para o estudo as mulheres com indicação de tratamento de RT adjuvante no HCIII/INCA, por meio da máquina de acelerador linear instalado nesta instituição desde o ano de 2002 do tipo *Primus 6X Siemens*, com idade acima de 18 anos e estadiamento de 0 a IIIC do câncer de mama. As mulheres eram excluídas se apresentassem diagnóstico anterior de câncer e as que realizavam exercício físico pelo menos duas vezes por semana com duração de 40 minutos ou mais por dia. Além disso, foram excluídas as mulheres que não tinham capacidade para responder aos questionários ou as que estavam impossibilitadas de praticar o programa de *Mat Pilates* por qualquer motivo, entre eles: reconstruções mamárias imediatas, infecções agudas e disfunções ortopédicas, neurológicas, cardiorrespiratórias descompensadas e renais severas.

As pacientes que atenderam aos critérios de elegibilidade foram convidadas a participar do estudo, assinaram o Termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo A) e realizaram a avaliação inicial (Anexo B) antes da randomização.

5.3 RANDOMIZAÇÃO E CEGAMENTO

A randomização do estudo foi gerada por bloco a cada 8 pacientes, com uma proporção de alocação de 1:1 para os dois grupos. O sigilo de alocação foi obtido usando envelopes consecutivamente numerados, selados e opacos, que continham o código de alocação (quatro códigos para o grupo de intervenção e quatro códigos para o grupo controle) (Anexo C). Antes do início do tratamento da RT, as pacientes elegíveis eram alocadas aos seus respectivos grupos (grupo de intervenção e grupo controle), por um dos integrantes da pesquisa que abriu o próximo envelope numerado. Devido à natureza da intervenção, as pacientes, os fisioterapeutas supervisores dos exercícios e os avaliadores dos resultados não foram cegados para a alocação dos grupos.

5.4 GRUPO DE INTERVENÇÃO

As pacientes do grupo de intervenção foram submetidas ao programa de *Mat Pilates* com atendimentos realizados no ginásio do setor de fisioterapia do HCIII/INCA. Houve uma variação de 7 a 12 atendimentos, por um período de 3 semanas e 2 dias a 6 semanas (do início ao término das sessões de RT adjuvante). O programa do *Mat Pilates* foi realizado no mesmo dia da radioterapia (segundas e quartas feiras), por esse motivo, não houve despesas extras para a participação no programa. Os exercícios foram realizados com a supervisão de

fisioterapeutas com formação e certificação no método, em atendimentos em grupos compostos de no máximo 4 pacientes, para atingir os princípios básicos da técnica que englobam centralização do corpo, concentração, controle, precisão, fluidez do movimento e respiração (MUSCOLINO E CIPRIANI, 2004).

A duração do programa de *Mat Pilates* foi de duas vezes por semana com atendimentos de 60 minutos e composto por 5 minutos de exercícios para aquecimento, 50 minutos de exercícios de fortalecimento com flexibilização das fibras musculares, onde a fase concêntrica do movimento foi realizada durante a expiração, seguidos de 5 minutos de relaxamento e alongamento, com a evolução na dificuldade da realização dos exercícios com o passar das semanas. O protocolo dos exercícios foi montado pelas fisioterapeutas supervisoras e realizado treinamento entre ambas as fisioterapeutas anteriormente a aplicação nas pacientes (Quadro 1). O programa foi baseado nos exercícios clássicos do Pilates solo (LANGE *et al.*, 2000), tanto em decúbito dorsal, laterais, ventral, na posição sentada ou em pé. As pacientes foram orientadas a realizar os movimentos de forma lenta e com o máximo de 10 repetições. Foram utilizados para a execução dos exercícios tatâmes e os acessórios: bolas suíças da marca Liveup com diâmetros de 65 e 55 cm e faixa elástica da marca Thera Band nas cores amarelo de intensidade leve e rosa de intensidade moderada.

A intensidade dos exercícios foi controlada por meio da Escala de Borg adaptada (0-10), na qual a percepção do esforço varia de 2 (muito leve) a 7 (moderado-intenso) (Quadro 2). As mulheres foram orientadas a manterem os exercícios domiciliares específicos para os membros superiores, que estão inseridos na rotina do setor de fisioterapia desde o primeiro dia do pós-operatório no HCIII/INCA (Anexo D), além das suas atividades físicas habituais.

5.5 GRUPO CONTROLE

As pacientes alocadas no grupo controle não participaram do programa de *Mat Pilates* e realizaram os cuidados usuais com exercícios domiciliares específicos para os membros superiores, que estão inseridos na rotina do setor de fisioterapia desde o primeiro dia do pós-operatório no HCIII/INCA (Anexo D), além das suas atividades físicas habituais.

5.6 DESFECHOS

Em ambos os grupos foram coletados as características sociodemográficas, clínicas, hábitos de vida, características do tratamento do câncer de mama e características histológicas do tumor por meio de prontuário físico e eletrônico. O desfecho primário (fadiga) e secundários (flexibilidade, linfedema, nível de atividade física, depressão e capacidade funcional) foram coletados em entrevistas presenciais e quando necessário por telefone, na linha de base do estudo, após o término da radioterapia, 30 dias, 3 meses e 6 meses após o término da RT em instrumentos de avaliação estruturados em papel (Anexo B e E). Todos os questionários utilizados receberam autorização das instituições detentoras dos mesmos (Anexo F). E em cada uma dessas avaliações era realizado o exame físico para avaliar presença de sintomas de dor, parestesia do nervo intercostobraquial, sensações de peso e inchaço no membro superior homolateral a cirurgia do câncer de mama e amplitude de movimento dos membros superiores (MMSS). Foram coletadas informações sobre a prática de exercícios domiciliares para os MMSS e possíveis cointervenções de exercícios físicos na avaliação após o término da RT.

A fadiga foi avaliada pela 4ª versão do questionário *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F), uma escala composta por 13 itens que mensuram de modo específico o sintoma da fadiga em relação à última semana. Cada item possui cinco opções graduadas de 0 a 4: “Nem um pouco”, “Um pouco”, “Mais ou menos”, “Muito” e “Muitíssimo”. A pontuação varia de 0 a 52 e as contagens mais elevadas representam menor nível de fadiga. Neste estudo foi considerado sintoma severo de fadiga quando o escore era < 37 (WRATTEN *et al.*, 2004 e SANCTIS *et al.*, 2014). Esse instrumento é validado para o português em pacientes com câncer (ISHIKAWA *et al.*, 2008).

O nível de atividade física foi avaliado por meio da versão longa do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), que avalia durante uma semana, o tempo gasto com atividades físicas realizadas no trabalho, como meio de transporte, atividades físicas domésticas, de recreação, esporte, exercício físico e de lazer e o tempo gasto sentado. É calculado o gasto energético para cada atividade realizada e estimado em METS/minuto por semana (equivalente metabólico). Quando se exprime o gasto de energia em METS, representa-se o número de vezes pelo qual o metabolismo de repouso foi multiplicado em determinada atividade. Para obter uma pontuação da variável contínua do IPAQ (METS/minuto por semana), multiplica-se o valor MET dado (atividade física de caminhar = 3,3, atividade moderada = 4, atividade vigorosa = 8) pelos minutos em que a atividade foi realizada e novamente pelo número de dias que essa atividade foi realizada. Este questionário foi validado para a população brasileira (MASTUDO *et al.*, 2001).

A flexibilidade foi mensurada por meio do teste de sentar-se e alcançar no Banco de Wells, uma caixa de madeira com dimensões de 30,5 x 30,5 centímetros, tendo uma fita métrica fixada na parte superior plana. Este teste consiste em verificar a flexibilidade de tronco e dos músculos isquiotibiais. As pacientes foram instruídas a sentarem com as pernas estendidas, os pés descalços apoiados na caixa e com os joelhos estendidos, flexionar a coluna vertebral com a cabeça entre os braços até o alcance máximo do movimento e permanecer estática por até 2 segundos para o avaliador realizar a leitura da medida. Esse procedimento foi realizado três vezes e considerado o maior valor alcançado.

A capacidade funcional foi avaliada por meio de dois testes físicos, a preensão palmar, para avaliar a força de preensão palmar por meio do dinamômetro Kratos (modelo ZM – manual, Brasil), onde durante a execução da preensão manual, as pacientes são posicionadas sentadas com o braço aduzido paralelo ao tronco, ombro em rotação neutra e cotovelo flexionado a 90°. São realizadas três medidas, com intervalo mínimo de 30 segundos entre elas, e é considerado o maior valor alcançado. E o teste de marcha estacionária de 2 minutos, para avaliar a distância fixa percorrida, pela mensuração da quantidade de vezes em que a paciente consegue elevar os joelhos, com a altura mínima no ponto médio entre a patela e a espinha íliaca ântero-superior.

A depressão foi avaliada pelo questionário *Geriatric Depression Scale – GDS-15*. Uma escala validada para a população idosa brasileira (PARADELA *et al.*, 2005), composta por 15 itens (não ou sim), com pontuações de 0 a 15, onde as pontuações de 6 a 10 indicam depressão leve e 11 a 15 depressão severa.

O edema ou linfedema no membro superior homolateral a cirurgia axilar do câncer de mama, foram avaliados por meio da perimetria nos membros superiores. Os pontos das medidas foram: interlinha articular do cotovelo (IAC), 07 cm acima da IAC, 14 cm acima da IAC, 7 cm abaixo da IAC, 14 cm abaixo da IAC, 21 cm abaixo da IAC e dorso da mão. Considerou-se linfedema quando a diferença entre o membro afetado e o contralateral foi maior que 2 cm em, pelo menos, uma das medidas (BERGMANN *et al.*, 2004).

Para verificar a adesão ao programa de exercícios do *Mat Pilates*, o número de atendimentos do *Mat Pilates* foi distribuído por faixas percentuais de acordo com o esquema recebido da radioterapia. Foi considerado que 7 atendimentos correspondem a 100% do programa para as pacientes submetidas a 17 frações de RT, 10 atendimentos correspondem a 100% do programa para as pacientes submetidas a 25 frações de RT e 12 atendimentos correspondem a 100% do programa para as pacientes submetidas a 30 frações de RT. O

sucesso completo na adesão foi considerado para as pacientes com pelo menos 90% dos atendimentos do programa do *Mat Pilates* (MIJWEL *et al.*, 2017).

Em cada atendimento do programa de *Mat Pilates*, os participantes que relataram qualquer evento adverso para os fisioterapeutas foram registrados nas fichas de avaliação dos participantes e a interrupção ocorreria caso a paciente apresentasse desconcompensação cardíaca e de pressão arterial, dessaturação de oxigênio ou abertura de ferida operatória no momento do exercício.

5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O cálculo amostral sugere que uma amostra de 156 pacientes (78 por grupo) fornece dados estatísticos com poder de 80% para detectar uma diferença entre os grupos de 0,9 pontos para a fadiga, com uma estimativa do desvio padrão de 2,0 pontos, considerando um nível de significância de 5% em um teste de hipótese monocaudal.

A análise estatística foi conduzida seguindo os princípios de intenção de tratamento. A normalidade dos dados foi testada pelo teste de Shapiro Wilk, considerando como distribuição normal aquelas com $p > 0,05$. Foram realizadas análises descritivas para as características da linha de base em cada grupo (intervenção e controle). Para as variáveis contínuas foram realizadas medidas de tendência central e dispersão e para a comparação das diferenças das médias entre os grupos (intervenção e controle) para variáveis contínuas com distribuição normal foi realizado o teste T de amostras independentes e para as variáveis contínuas com distribuição não normal foi realizado o teste U de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram descritas pelas distribuições de frequências relativas e absolutas e foram comparadas entre os grupos (intervenção e controle) por meio do teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher, de acordo com o número de indivíduos nas diferentes categorias da variável analisada.

Foi realizado o modelo linear generalizado (GLMs), pelo método de equações de estimação generalizada (GEE), que são testes baseados em estudos longitudinais que pressupõe que a variação entre os sujeitos ao longo do tempo, caso exista um efeito, é constante e controlada (sujeito como fator fixo). O GEE foi utilizado para avaliar a diferença nas variáveis dependentes (fadiga, capacidade funcional e flexibilidade) entre os grupos (*Mat Pilates* e controles), os tempos (após o término da radioterapia, 30 dias, 3 meses e 6 meses após a RT) e a interação dos grupos com os tempos, além dos respectivos intervalos de confiança de 95%.

O primeiro passo foi a transposição do banco de dados em colunas ao invés de linhas, de modo que todas as medidas repetidas dos sujeitos, apresentadas, no banco original, em diferentes colunas para os diversos tempos, ficaram numa única coluna, sendo identificadas por uma nova variável com os tempos de avaliação. Assim, mesmo os indivíduos que apresentavam *missings*, em um ou mais tempos, não foram excluídos das análises.

Em seguida, foram testadas diferentes distribuições para as variáveis dependentes. No segundo artigo, foram testadas para a fadiga a distribuição normal, gamma e tweedie. Sendo selecionada a distribuição gamma, pois a fadiga apresentou-se de forma exponencial, com valores positivos viesados para a forma crescente, como exposto no histograma da Figura 1a. Adicionalmente, a distribuição gamma apresentou a melhor explicação pelo índice de aderência - QIC (medida de qualidade relativa de um modelo estatístico para um conjunto de dados, quanto menor o valor, melhor a explicação dos dados), com valor de 43,10 (normal = 37.864,60 e tweedie = 183,68).

Outros métodos de GLMs, que verificam o efeito aleatório para os indivíduos, foram testados e posteriormente descartados: o modelo generalizado misto (GLMM), que não convergia ao colocar o sujeito como fator aleatório e ao colocar as variáveis de ajustes; e o modelo misto linear (GMM). No GMM, ao colocar o sujeito como fator aleatório, foi verificado, por meio do coeficiente de variação, que os indivíduos não variavam entre si ao longo do tempo, com porcentagem total de variação semelhante entre os grupos (grupo controle = 15,1% e grupo intervenção = 19,5%), além disso, esse método só aceita a variável dependente como distribuição normal.

Assim, os próximos passos para o GEE foram: definir a matriz de covariância como independente, pois neste modelo a explicação não é alterada com a matriz, e definir a função de ligação, que é a forma de apresentação do coeficiente no modelo, como uma regressão linear. Portanto, no segundo artigo, o método escolhido por ter apresentado menor QIC foi o GEE com distribuição gamma, matriz independente e função de ligação para regressão linear de medidas repetidas. Foi utilizado o método Bonferroni para ajustes das múltiplas comparações das médias.

Para as estimativas das diferenças entre os grupos foram testadas no modelo o ajuste com as variáveis da linha de base: fadiga, idade, dor, estadiamento clínico, tempo do término da quimioterapia até a RT, realização de hormonioterapia e nível de atividade física. Restando no modelo final, fadiga, idade, término da QT até a RT e nível de atividade física.

A qualidade do modelo final foi verificada pelo gráfico Q-Qplot (Figura 1a). Embora os resíduos não apresentem uma distribuição normal clara (pontos sobre a diagonal principal),

é possível observar um padrão de distribuição constante ao longo da reta, ou seja, a distância entre os pontos e a reta são equilibrados.

O nível de atividade física na última semana, foi avaliado por meio da média dos METS/minuto por semana e foi comparada nos grupos de fadiga, ou seja, pacientes sem ou com fadiga severa (escore < 37), pelo teste U de Mann-Whitney, no mesmo período de avaliação e nos períodos subsequentes. Também foi testado o uso dessa variável no modelo generalizado, porém não houve boa convergência, segue o histograma da distribuição dessa variável na Figura 2.

No terceiro artigo, a distribuição gamma apresentou o melhor poder explicativo para todas as variáveis dependentes analisadas, como demonstrados pelos valores de QIC: capacidade funcional (medida por meio do número de passos percorridos - Figura 1b), gamma = 61,80; normal = 1.586.963,29 e tweedie = 607,17; força da preensão palmar (Figura 1c) gamma = 53,77; normal = 16.201,57 e tweedie = 181,14 e flexibilidade (Figura 1d) gamma = 128,57; normal = 38.209,41 e tweedie = 480,68. Logo, o método escolhido para essas variáveis foi o GEE com distribuição gamma, matriz independente e função de ligação regressão linear de medidas repetidas, utilizando o método de Bonferroni para ajustes das múltiplas comparações das médias.

Foram testadas como variáveis de ajustes para os modelos do número de passos e da força da preensão palmar as variáveis da linha de base: número de passos ou força da preensão palmar, idade, ocupação, índice de massa corpórea, tempo do término da quimioterapia até a RT e realização de hormonioterapia. Restando nos modelos finais, número de passos ou força da preensão palmar, idade e ocupação. Para o modelo da flexibilidade foram testadas as variáveis da linha de base: flexibilidade, idade, dor, ocupação, índice de massa corpórea, tempo do término da quimioterapia até a RT e realização de hormonioterapia. Restando no modelo final, flexibilidade, idade e ocupação.

A qualidade dos modelos finais foi verificada pelos gráficos Q-Qplot (Figura 1b-1d). Embora os resíduos não apresentem uma distribuição normal clara observa-se um padrão de distribuição constante ao longo da reta.

Para a variável dependente depressão, foi realizada a incidência cumulativa em ambos os grupos e em cada um dos grupos por uma análise de sobrevivência pelo método tábua de vida (em tempos fixos: na linha de base do estudo, término da radioterapia, 30 dias, 3 meses ou 6 meses após a RT). Então, a probabilidade de desenvolver depressão em cada um dos seguimentos foi calculada da seguinte forma: Probabilidade de depressão = número de pacientes depressivas / (n amostral - 0,5 x perdas). Foram excluídas 34 pacientes que no

início do estudo já apresentavam depressão. Portanto, entraram 122 mulheres na análise de sobrevida e foram utilizadas as últimas avaliações de seguimento das pacientes mesmo quando elas tivessem faltado alguma avaliação. Para a diferença das incidências entre os grupos foi realizado teste de Wilcoxon.

As análises foram realizadas usando o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 20.0.

Figura 1 - Histogramas das variáveis dependentes e Q-Q Plot da normalidade dos resíduos para os modelos finais: (a) variável fadiga. (b) variável número de passos percorridos. (c) variável força de preensão palmar. (d) variável flexibilidade.

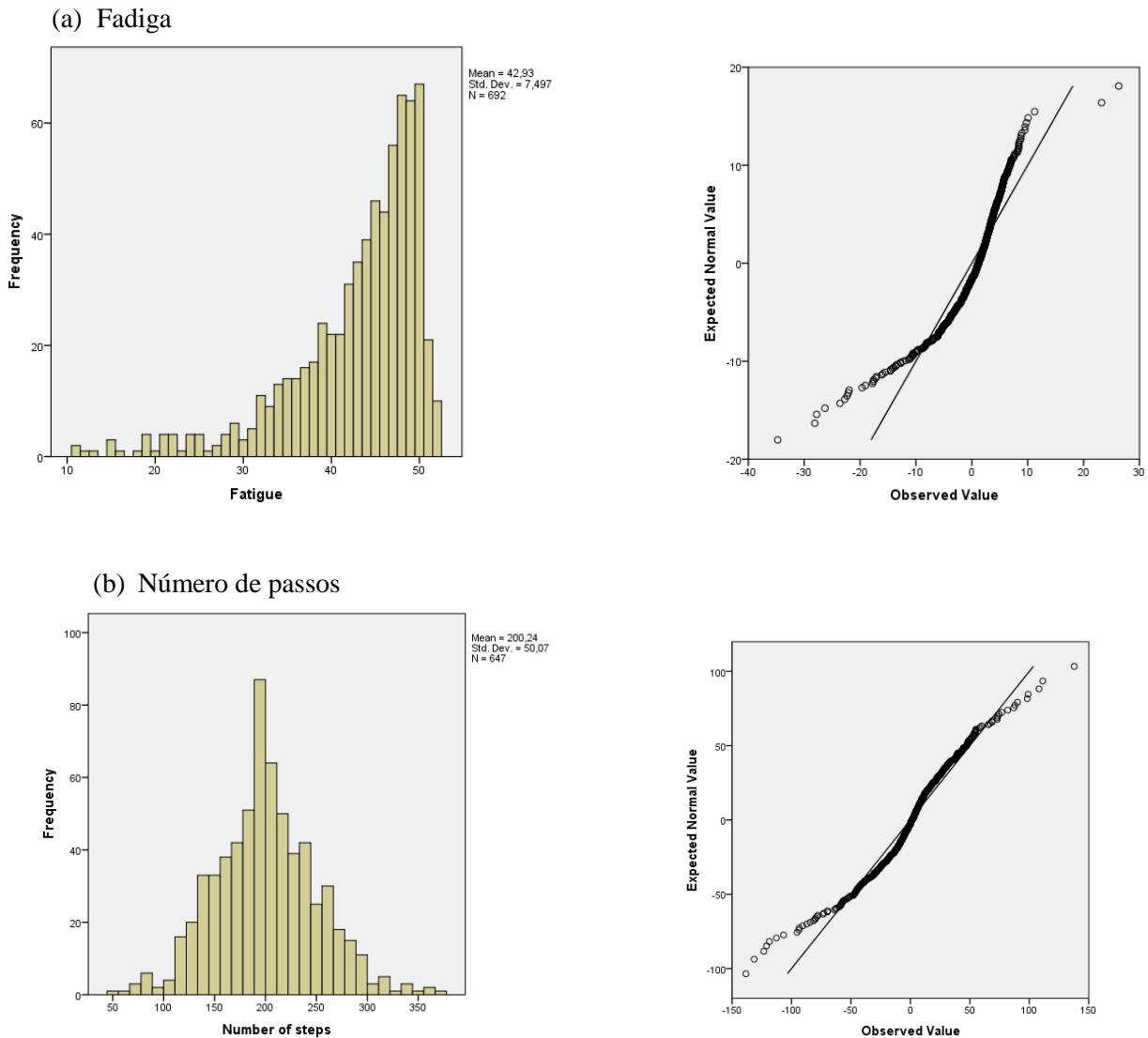


Figura 1 (Continuação).

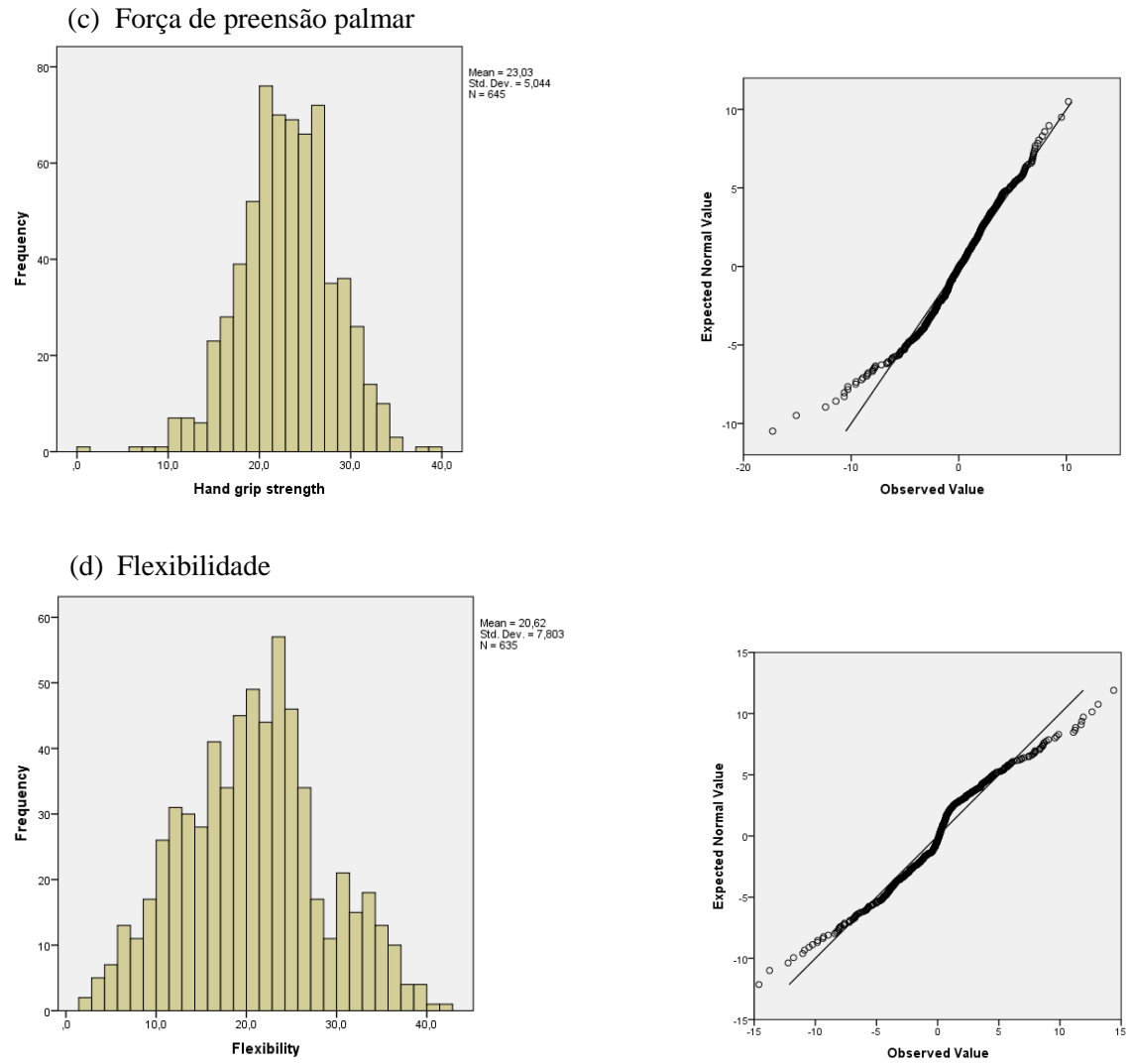
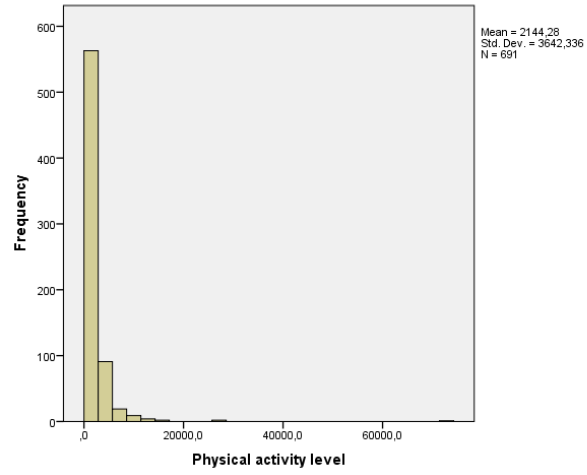


Figura 2 - Histogramas da variável nível da atividade física.



6. RESULTADOS

6.1 ARTIGO 1

IMPACT OF DIFFERENT TYPES OF PHYSICAL EXERCISE ON FATIGUE DURING ADJUVANT CHEMOTHERAPY AND RADIATION THERAPY IN BREAST CANCER: SYSTEMATIC REVIEW AND METANALYSIS

Daniele Medeiros Torres¹; Rosalina Jorge Koifman²; Sabrina da Silva Santos²

¹ National Institute of Cancer - INCA, *Hospital do Câncer III*. Rio de Janeiro – RJ, Brazil.

² National Public Health School (ENSP, *Escola Nacional de Saúde Pública*), Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ). Rio de Janeiro – RJ, Brazil.

Corresponding author: Daniele Medeiros Torres, National Institute of Cancer - INCA, *Hospital do Câncer III*. Street: Visconde de Santa Isabel, 274. Rio de Janeiro-RJ, Brazil; email: danieletorres@hotmail.com

Submetido à *Supportive Care in Cancer* em 11/08/2021. Status desde 20/08/2021: *Editor Invited*.

Submetido à *Breast Cancer Journal* em 16/06/2021. Rejeitado em 21/07/2021.

Submetido à *BMC Cancer* em 01/06/2021. Rejeitado em 15/06/2021.

Submetido à *The Breast* em 03/05/2021. Rejeitado em 24/05/2021.

Submetido à *Breast Cancer Research and Treatment* em 26/04/2021. Rejeitado em 30/04/2021.

ABSTRACT

Background: Breast cancer is the most common tumor location among women in the world. The development of more effective antineoplastic treatments has led to a substantial improvement in the prognosis. As survival increases, more women are faced with potential complications related to the treatment of breast cancer. Cancer-related fatigue is one of the most important cancer- and treatment-related symptoms. In the past, it was believed that cancer patients should remain at rest and avoid physical efforts. However, it is already known that the lack of physical activity leads to deconditioning and reduced physical functionality, which can contribute to the development of cancer-related fatigue. The purpose of this systematic review is assessing the impact of different types of physical exercises on fatigue, and which is the most effective in reducing this adverse effect during adjuvant treatment in breast cancer. **Methods:** The inclusion criteria were randomized clinical trials of physical exercise in women diagnosed with breast cancer in stages I to IV, above 18 years who assessed fatigue using validated questionnaires. Results were pooled by means of the standardized mean difference. **Results:** 20 randomized clinical trials were selected for the meta-analysis, revealing that the practice of physical exercise was statistically effective in reducing fatigue (SMD = -0.46; 95% CI: -0.66 to -0.27). **Conclusion:** Physical exercise during adjuvant chemotherapy and / or radiation therapy in women with breast cancer can be considered beneficial in reducing fatigue especially for women undergoing chemotherapy and resistance training, and resistance training combined with supervised aerobic training.

Keywords: Breast Cancer, Radiotherapy and Chemotherapy, Fatigue, Exercise.

INTRODUCTION

Breast cancer is the most common tumor location among women in the world. In the year 2020, new cases of breast cancer in the world (2.26 million cases) were responsible for an incidence rate of 58.5 cases per 100,000 women [1]. The development of more effective antineoplastic treatments, including radiation therapy (XRT) and systemic therapies, has led to a substantial improvement in the prognosis of patients with this neoplasm [2,3]. As survival increases, more women are faced with potential complications related to the treatment of breast cancer [4]. Adjuvant radiation therapy and chemotherapy treatments, for example, generate short and long-term side effects [5,6], such as fatigue, anxiety, depression, cognitive dysfunction and pain [7].

Cancer-related fatigue (CRF) is one of the most important cancer- and treatment-related symptoms and can lead to deleterious effects on patients' quality of life. The term CRF is defined by the National Comprehensive Cancer Network as a “distressing, persistent and subjective feeling of tiredness or physical, emotional and / or cognitive exhaustion related to cancer or cancer treatment, which is not proportional to recent activity and interferes with normal functionality” [8]. In women with breast cancer who undergo adjuvant radiation therapy, its prevalence is 83%, while in adjuvant chemotherapy (CT), the prevalence of fatigue is 92% [9].

In the past, it was believed that cancer patients should remain at rest and avoid physical efforts. However, it is already known that the lack of physical activity leads to deconditioning and reduced physical functionality [10], which can contribute to the development of cancer-related fatigue [11]. Physical exercise intervention programs through randomized clinical trials in women with breast cancer have shown benefits in reducing fatigue levels during adjuvant radiation therapy [12,13] and chemotherapy [14,15]. However, it is still not well understood as to which type of exercise, its frequency and intensity are more effective [16].

This systematic review aims to assess the impact of different types of physical exercise on fatigue and which is the most effective in reducing this adverse effect during treatment of adjuvant chemotherapy and / or radiation therapy in breast cancer.

MATERIALS AND METHODS

This is a systematic review registered in PROSPERO (International prospective registry of systematic reviews) under number CRD42018090943 and was conducted in accordance with the Prisma 2020 guideline. An advanced search was performed in the databases MEDLINE, WEB OF SCIENCE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase and the Virtual Health Library Portal, using the search terms presented in Supplementary Chart 1, to identify studies published until June 22, 2020.

The search followed the criteria below: randomized clinical trials of physical exercise during adjuvant chemotherapy and / or radiation therapy in women diagnosed with breast cancer in stages I to IV, above 18 years who assessed fatigue using validated questionnaires. Different types of physical exercise, whether through resistance training (RT) and / or aerobic training (AT), yoga or other mind-body (MB) techniques, through a supervised or self-guided intervention program lasting at least 5 weeks. As for the comparison groups, in addition to studies with a group with no additional intervention to the usual activities, clinical trials were included in which the comparison group performed supervised or self-guided muscle stretching and / or relaxation exercises. Clinical trials in which the intervention group performed physical exercise through stretching, muscle relaxation, dance or exercises restricted to a certain muscle group were excluded. There was a restricted search for studies published in English, Spanish and Portuguese.

The following stages were carried out by two independent reviewers and the disagreements were resolved by means of a consensus between the two reviewers: The selection of studies was based on the title and summary of the studies found in the search, following the eligibility criteria. The selected studies went on to the second stage, where they were analyzed in full and selected to arrive at the final selection of the studies included in the review. The study data extracted were the characteristics of the studies, population, intervention and outcomes: year, number of participants, sociodemographic data, tumor stage, cancer adjuvant treatment, type of physical exercise performed, frequency, intensity, duration and adherence to sessions, comparison group, assessment tools, outcome estimates and follow-up. The quality assessment of the included studies was carried out by using the PEDro scale, composed of a score from 0 to 10. Two of these items (blinding of participants and intervention professionals) were excluded from the assessment, due to the difficulty or impossibility of blinding in physical exercise intervention studies, with the score being transformed into a scale from 0 to 8. Studies with a score lower than 4 were considered as low quality.

For the statistical analysis outcome of fatigue, the number of participants, the final values of the means after the end of the intervention and the standard deviation were extracted in both groups (with and without physical exercise).

For studies using the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) or Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) questionnaires, the mean values were changed to negative values. This alteration aims to ensure comparability between all included studies, considering that the scores generated with the FACIT-F and FACT-An questionnaires have an interpretation contrary to the other studies, i.e., higher scores correspond to the lesser presence of the aforementioned symptom [6].

For clinical trials with multiple intervention groups, comparisons were created for each of these unique groups. The meta-analysis was performed using the Stata version 10.0 program, for the total of included studies and for subgroups of papers according to the type of intervention or the type of adjuvant treatment received.

The heterogeneity between the studies was assessed using the I^2 statistic. I^2 values up to 25%, 50% or 75% were considered low, medium and large levels of heterogeneity, respectively. If the Q test showed a $p < 0.05$ or the I^2 test showed $> 40\%$, indicating significant heterogeneity, the random effects model was conducted; otherwise, the fixed effects model was used.

Results were pooled by means of the standardized mean difference (SMD) with the 95% confidence intervals (95% CI). SMD was considered statistically significant at the level of 5% ($p < 0.05$) and was classified by small (0.1 - 0.3), moderate (0.3 - 0.6) or large effect size (≥ 0.6).

In the analyzes that included a sufficient number of studies (more than 10), funnel charts were constructed for the visual detection of asymmetry signs suggestive of publication bias.

RESULTS

The research carried out in the databases identified 2,053 studies for selection. After excluding 705 duplicate studies in the databases, a total of 1,348 studies were evaluated using titles and abstracts and 1,162 studies were excluded at this stage of the selection. After the detailed and complete assessment of the texts of 186 studies, 159 studies were excluded. In total, 27 randomized clinical trials, involving 2,577 participants, were selected for qualitative analysis and 20 studies were included in the meta-analysis (Figure 1).

The following main characteristics of the 27 randomized clinical trials selected are summarized in Supplementary Chart 2. The mean age women ranged from 45 to 56 years. Among the adjuvant treatments received during the intervention: 17 studies took place during chemotherapy [14,15,17-31], 6 studies took place during radiation therapy [12,13; 32-35] and in 4 studies the results cluster women who received the intervention during chemotherapy or during radiation therapy [36-39].

Supervised RT explored in 3 studies [13,15,39]. The AT was explored in 9 studies, supervised in 4 studies [18,34,22,24] and self-guided in 5 studies [19,29,30,31,37]. Another four studies assessed both the impact of supervised AT and RT alone, by dividing the intervention group into two subgroups of patients [14,17,25,28]. Six studies [20,26,27,32,36,38] combined RT and AT. Of these, only in one study [20], the intervention occur in a self-guided manner. The study by Van Waart *et al.* (2015) included two intervention groups, in addition to the group that performed the combination of RT and supervised AT, a second intervention group performed a self-guided AT program [27]. The techniques of MB exercises were represented by supervised yoga, in 4 studies [12,21,23,33] and by the supervised Qigong technique, in one study [35].

The duration of physical exercise interventions ranged between 6 and 16 weeks for women who underwent chemotherapy treatment in 11 studies [14,15,19,21-25,29-31,34], 18 to 24 weeks in 4 studies [18,20,26,28] and in 2 studies [17,27] the intervention started in the first cycle of chemotherapy and continued until 3 weeks after the last cycle. In the studies that occurred during radiation therapy, the duration of the exercise intervention ranged from 5 to 6 weeks [12,32,33,35] until 12 weeks [14]. Regarding the studies in which women underwent either chemotherapy or radiation therapy, the duration of the exercise intervention was 3 months in 2 studies [36,39], 2 months in one study [38] and 3 or 6 months during chemotherapy or 6 weeks during radiation therapy in Mock *et al.* (2005) [37].

All studies were considered as high quality according to the PEDro scale with a score ≥ 4 (Table 1). The visual assessment of funnel graphics for the fatigue outcome, with the inclusion of the 20 papers analyzed in the meta-analysis, which total 24 studies after separation by type of intervention (Figure 2A), or with the inclusion of the 12 papers that occurred during chemotherapy (16 studies - Figure 2B), presented slight asymmetry, suggesting the presence of publication bias.

The adherence to physical exercise intervention programs was reported in 21 studies and represented by the percentage of participation in the sessions. This adherence was $\geq 70\%$ in 15 studies [12-15,18,19,22,25-27,33,34,36,37,39] (Chart 2). In the study by Adams *et al.*

(2016), participation in the AT program was 72%, while in RT it was 68.2% [28], similar to what occurred in the study by Courneya et al. (2007), where adherence was 72% for the AT group and 68.2% for the RT group [17]. The lowest levels of adherence occurred in four studies, with 65.2% participation in the Qigong sessions [35], with 59.3% participation in the intervention group through self-guided walking [30], with 54.5% participation in the supervised yoga group [23] and with 48% participation in RT combined with self-guided AT [20].

This meta-analysis was carried out with 20 studies, resulting in 24 comparisons. The SMD for pooled data from clinical trials, involving 1,793 participants, was -0.46 (95% CI: -0.66 to -0.27; $p = 0.000$; $I^2: 76.8\%$), demonstrating a lower level of fatigue, statistically significant, with moderate effect size in the groups submitted to physical exercises, in comparison with the control groups. The large scale of heterogeneity (76.8%) may be a reflection of the wide range of physical exercise interventions and the different assessment protocols of the original studies (Table 2).

According to each type of physical exercise, for supervised RT, 6 studies entered the meta-analysis with 635 participants and showed a statistically significant lower level of fatigue in the intervention group (SMD = -0.30; 95% CI: -0.46; -0.15; $p = 0.000$; $I^2 = 0.0\%$), compared to the control groups. For supervised AT, this summary measure was -0.20 (95% CI: -0.41 to 0.01; $p = 0.067$; $I^2 = 0.0\%$), obtained from the pooled data of 5 studies with 352 participants, showing a lower level of fatigue for women submitted to physical exercise, but without statistical significance. The combination of RT and supervised AT in 4 studies, with 375 participants, led to a summary measure of SMD = -1.13 (95% CI: -2.09 to -0.17; $p = 0.021$; $I^2 = 92.7\%$) with a lower level of fatigue, statistically significant, with large effect size for the intervention group. Three studies explored the effect of supervised MB exercise on fatigue, the summary measure involving 231 participants, caused a lower level of this outcome, but without statistical significance (SMD = -0.75; 95% CI: -1.78 to 0.28; $p = 0.155$; $I^2 = 92.7\%$). The self-guided exercises, on the other hand, were represented by AT through the pooled data of 5 studies with 365 participants and a summary measure of -0.40 (95% CI: -0.83 to 0.05; $p = 0.079$; $I^2 = 72.5\%$), where there was also no significant lower level of fatigue and the combination of RT and AT, by only one study with 60 participants (SMD = -0.25; 95% CI: -0.76 to 0.26) (Table 3).

According to the types of adjuvant treatments received, in clinical trials with 1,435 women undergoing physical exercise during chemotherapy, a significantly lower level of fatigue was observed in the intervention group compared to the control group, resulting in a

pooled measure of -0.38 (95% CI: -0.55 to -0.20; $p = 0.000$; $I^2 = 59.3\%$) with moderate effect size and medium heterogeneity. As for clinical trials with 355 women undergoing adjuvant radiation therapy and in trials with a combination of results for chemotherapy and radiation therapy treatments (228 women), a lower level of fatigue was seen for women undergoing physical exercise, but without statistical significance, with SMD for the pooled data of -0.32 (95% CI: -0.78 to 0.14; $p = 0.170$; $I^2 = 75.2\%$) and -1.22 (95% CI: -2.46 to 0.02; $p = 0.054$; $I^2 = 93.5\%$), respectively (Table 4).

No adverse effects were reported by participants during exercise programs in 13 studies [14-21,27,32,33,37,38,40]. In the 13 papers [13,22-26,28,29,31,34-36,39] there was no information about the presence or not of an adverse effect and in three studies, adverse effects were reported in the intervention groups. In Husebo et al. (2014) [20], a participant reported knee discomfort, another participant presented syncope. This was related to a secondary chronic condition, and the patient was recommended, by his oncologist, to withdraw from the study. In the study by Courneya et al. (2007) [17], one participant had dizziness, hypotension, and moderate nausea. A second participant had vertigo, weakness, and mild diarrhea. Both participants recovered quickly. In the study by Wang et al. (2011) [29], two women had adverse effects of anemia and dizziness with dyspnea during the self-guided walking program, and both quit the study at weeks 2 and 3, respectively.

DISCUSSION

This systematic review with meta-analysis, of 20 clinical trials with 1,793 women, revealed a significant reduction in fatigue in favor of the exercise groups (including supervised or self-guided RT and / or AT, supervised Yoga and Qigong). These findings are corroborated by the results of some reviews that investigated the effect of exercise on fatigue in women with breast cancer during adjuvant chemotherapy and / or radiation therapy. In the meta-analysis of the systematic review by Furmaniak et al. (2016), 19 clinical trials with 1,698 women were included and the intervention groups were represented through RT and/or AT, without inclusion MB exercises like in our review. The authors found a significant impact on fatigue, with a slight reduction (SMD = -0.28 (95% CI: -0.41 to -0.16; $p < 0.00001$; $I^2 = 29\%$) [16]. In another review by Van Vulpen et al. (2016), in which the effect of RT and / or AT was evaluated (without inclusion MB), with 5 clinical trials and 784 women, showed a significant impact on general fatigue, with a small effect size (SMD = -0.22; 95% CI: -0.38 to -0.05; $I^2 = 1.0\%$) [40]. The milder reduction in fatigue was also seen in the review by

Carayol et al. (2015), with the inclusion of 36 clinical trials with 2,723 women. However, a large number of these studies were pilot with 19 intervention groups including <30 subjects, whereas in our review, only 4 clinical trials with less than 30 subjects were included. Their intervention groups occurred through RT and/or AT and MB exercises, in addition to including studies that had dance as an intervention, which was an exclusion criterion in this review. Resulting in a SMD at the end of the intervention equivalent to -0.17 (95% CI: -0.08 to -0.25; I² = 1%) [41].

Al-Majid and Gray (2009) reported that a series of biological, psychobehavioral and functional mechanisms are involved in the occurrence of cancer-related fatigue and proposed a theoretical model that articulates the practice of physical exercises as potential targets to reverse the effects of cancer and of your treatment. This model results in reduced fatigue through increased muscle mass and strength, decreased levels of pro-inflammatory cytokines (particularly IL-1 β , IL-6 and TNF-alpha), decreased psychological stress and sleep disorders, as well as for the improvement of the physical function in carrying out the activities of the daily life and the functional capacity for the increase of the maximum volume of oxygen (VO₂max) [42].

Our analysis of subgroups, by type of exercise, suggests that the combination of RT with supervised AT is the most effective physical exercise for fatigue relief. It is also possible to verify that the supervised RT was more effective than supervised AT, which did not present statistical significance.

Statistically significant reduction in fatigue, with RT combined with supervised AT, was also found in the review by Lipsett et al. (2017); (SMD -0.37; 95% CI: -0.63 to 0.11; heterogeneity: $p = 0.71$; I² = 0%), when analyzing clinical trials that included women with breast cancer during adjuvant radiation therapy. With the data, the authors argue that the combination of muscle strengthening and cardiovascular exercises can effectively reduce fatigue in this population [43]. The comparison between this combined training with AT was carried out in a multicenter randomized study with women with breast cancer during chemotherapy treatment and it was observed that combined training (n = 104) was superior to AT (n = 96) with an average among the groups after the intervention of +4.0 (95% CI: 2.5 to 5.4; $p < 0.001$) for the muscular strength of the upper limbs and for the muscular strength of the lower limbs, the mean was 6.0 (95% CI: 1.4 to 10.7; $p = 0.01$) [44]. As previously mentioned, gaining muscle strength through physical exercise is an ally in reducing cancer-related fatigue [42].

In the review by Lipsett et al. (2017), supervised RT was represented by only one clinical trial with 155 women that showed a non-significant reduction in fatigue in favor of the exercise group (SMD = -0.24; 95% CI: -0.55 to 0.08), not corroborating our finding of statistically significant reduction for this type of exercise [43]. In a randomized multicenter trial, was suggested that resistance training (n = 45) compared to the relaxation group (n = 33) is an effective type of exercise for women with breast cancer during chemotherapy, probably affecting fatigue (mean between groups after the intervention = -8.1; 95% CI: -15.7 to -0.4; p = 0.038), by means of independent pathways of the cardiovascular system (which occurs in aerobic exercises), possibly due to the gain of muscle mass or function, due to inflammatory or metabolic factors [15]. This correlation between RT and the anti-inflammatory action was seen in women undergoing adjuvant radiation therapy, in which the effects of RT on fatigue were mediated by the level interleukins IL-6 / IL-1ra, after the end of radiation therapy (correlation coefficient: r = 0.25; p = 0.022) and 6 weeks after radiation therapy (r = 0.23; p = 0.046) [45].

In relation to MB exercises, as in the present study, in the review by Lipsett et al. (2017), the pooled result of 3 trials, involving 303 participants, showed a non-significant reduction in fatigue in favor of the intervention group with great statistical heterogeneity (SMD = -0.61; 95% CI: -1.53 to 0.30; heterogeneity: p < 0.0001; I² = 93%) [43]. A significant result for this type of MB exercise was seen in the subgroup analysis of the review by Carayol et al. (2015), where interventions with Yoga, Tai chi and Qigong, in 485 women, significantly reduced fatigue, with SMD value equivalent to -0.37 (95% CI: -0.16 to -0.60; p = 0.001; I² = 33%) [41].

The reduction of fatigue through the intervention with self-guided AT, as in this review, was not significant in the subgroup analysis of two small trials (n = 50 women) in the review by Lipsett et al. (2017). The pooled results generated a SMD = -0.46 (95% CI: -1.03 to 0.11; heterogeneity: p = 0.89; I² = 0%) [43]. These negative findings may be due to the home condition of this intervention. Velthuis et al. (2010) had already pointed out, through a systematic review, that supervised AT programs were more effective in reducing CRF in women during adjuvant breast cancer treatment (n = 340; SMD = 0.30; 95% CI: 0.09 to 0.51; p = 0.006; I² = 0%), than home exercise programs, which did not lead to reductions in CRF (n = 128; SMD = 0.10; 95% CI: -0.25 to 0.45; p = 0.57; I² = 0%). The authors suggested that this may be the result of insufficient intensity or adherence to home programs to produce beneficial physiological results [46].

The second subgroup analysis of this review aimed to assess whether women undergoing different adjuvant treatments would benefit in a similar way from performing physical exercises. It was observed that only during chemotherapy, women with breast cancer showed a significant reduction in fatigue in favor of the intervention groups. Another meta-analysis that assessed fatigue during adjuvant chemotherapy treatment was that by Zou et al. (2014), which included clinical trials that submitted women with breast cancer to intervention with AT. The results revealed that the fatigue scores of the Piper Fatigue Scale (PFS) questionnaire, in 6 studies with 371 women, were significantly lower in the intervention group than in the control group (SMD = -0.82; 95% CI: -1.04 to -0.60; $p < 0.001$; $I^2 = 88.6\%$). However, for another 6 studies, with 643 women using the FACIT-F questionnaire, there was no statistically significant difference in fatigue scores between the intervention and control groups (SMD = 0.09; 95% CI: -0.07 to 0.25; $p = 0.224$; $I^2 = 84.2\%$). One of the reasons for this non-significant result can be explained by the fact that 2 of these 6 clinical trials, carried out physical exercise at home, in an unsupervised way. In addition, another study, among these 6 studies, showed a low level of adherence of 54.5% for the intervention group and another study only carried out the supervised physical exercise intervention once a week [47].

During the treatment of adjuvant radiation therapy, our results in the subgroup analysis showed a reduction in fatigue, but without statistical significance, for the physical exercise groups. In contrast, in the review by Lipsett et al. (2017), the summary fatigue measure of nine clinical trials, including 738 women with breast cancer during adjuvant radiation therapy, revealed a significant reduction in fatigue with SMD of -0.46 (CI 95%: -0.79 to -0.14; heterogeneity: $p = 0.0001$; $I^2 = 75\%$) in favor of physical exercise groups, which were represented by supervised RT and / or AT, supervised MB exercises and self-guided AT [43].

Other systematic reviews with meta-analysis, found in the literature for this population of women with breast cancer to assess physical exercises in fatigue, include in their analyzes non-randomized studies [10], clinical trials where the intervention was performed by relaxation and behavioral techniques [48], trials in which the physical exercise intervention was performed after the end of the adjuvant treatment or during the neoadjuvant treatment [49,50,51] and trials that included other diagnoses of cancer, in addition to breast cancer [52] and therefore, do not serve as comparisons with our results.

We conclude that physical exercise during adjuvant chemotherapy and / or radiation therapy proved to be a beneficial intervention in reducing fatigue in women with breast cancer, especially for women undergoing chemotherapy. As for the types of exercises, RT and

RT combined with supervised AT proved to be the most effective interventions for fatigue relief.

The highlight limitations of our systematic review were not conducted any sensitivity analyses to assess robustness of the synthesized results. Since fatigue is an important adverse effect that affects women undergoing adjuvant treatment of breast cancer [9], being an underestimated and underreported symptom [53] that can persist for months or for years after the completion of treatment [54] and affects quality of life and the performance of the normal activities of these women [55], this systematic review, which, like few others [41], analyzed the effect of different types of physical exercise (resistance training and / or aerobic training, mind-body techniques, through a supervised or self-guided intervention program) in this severe symptom. And according to the American College of Sports Medicine (ACSM) there is growing interest in the safety and effectiveness of exercise types that fall outside of traditional aerobic and resistance training modes [56]. However, there are still few randomized clinical trials that address mind-body exercises during breast cancer adjuvant treatment. For example, to date, no clinical trial has evaluated the effect of the Pilates Method in reducing fatigue during radiotherapy and / or adjuvant chemotherapy, which points to the need for further studies.

REFERENCES

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed 25 Feb. 2021.
2. EBCTGC (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. www.thelancet.com Published online March 19, 2014. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60488-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60488-8).
3. De Laurentiis M, Canello G, D'Agostino D, et al.: Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2008; 26 (1): 44-53.
4. Iyer R, Ring A. Breast cancer survivorship: key issues and priorities of care. *British Journal of General Practice*. 2017; **67**: 140–141.

5. Brown LC, Mutter RW, Halyard MY. Benefits, risks, and safety of external beam radiation -therapy for breast cancer. *International Journal of Women's Health*. 2015; 7: 449–458.
6. Partridge AH, Burstein HJ, Winer EP. Side effects of chemotherapy and combined chemohormonal therapy in women with early-stage breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs* 2001; 30:135–42.
7. Melisko ME, Gradishar WJ, Moy B. Issues in Breast Cancer Survivorship: Optimal Care, Bone Health, and Lifestyle Modifications. *ASCO EDUCATIONAL BOOK*. 2016. asco.org/edbook.
8. Zhen-hua YE, Fu-rong DU, Yin-ping WU, Xue Y, Zi YI. Interpretation of NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer-Related Fatigue. *J Int Transl Med*. 2016; 4:1-8.
9. Manir KS, Bhadra K, Kumar G, Manna A, Patra NB, Sarkar SK. Fatigue in Breast Cancer Patients on Adjuvant Treatment: Course and Prevalence. *Indian Journal of Palliative Care*. 2012; 18: 109-116.
10. Markes M, Brockow T, Resch KL. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006; 4.
11. Lucía A, Earnest C, Pérez M. Cancer-related fatigue: can exercise physiology assist oncologists? *Lancet Oncol*. 2003; 4: 616–625.
12. Chandwani KD, Perkins G, Nagendra HR, Raghuram NV, Spelman A, Nagarathna R, Johnson K, Fortier A, Arun B, Wei Q, Kirschbaum C, Haddad R, Morris GS, Scheetz J, Chaoul A, Cohen L Randomized, Controlled Trial of Yoga in Women with Breast Cancer Undergoing Radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2014; 32:1058-1065.
13. Steindorf K, Schmidt ME, Klassen O, Ulrich CM, Oelmann J, Habermann N, Beckhove P, Owenet R. Randomized, controlled trial of resistance training in breast cancer patients receiving adjuvant radiotherapy: results on cancer-related fatigue and quality of life. *Annals of Oncology*. 2014; 25: 2237–2243.
14. Mijwel S, Backman M, Bolam KA, Jervaeus A, Sundberg CJ, Margolin S, Browall M, Rundqvist H, Wengström Y. Adding high-intensity interval training to conventional training modalities: optimizing health-related outcomes during chemotherapy for breast cancer: the OptiTrain randomized controlled trial. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2017.
15. Schmidt ME, Wiskemann J, Armbrust P, Schneeweiss A, Ulrich CM, Steindorf K. Effects of resistance exercise on fatigue and quality of life in breast cancer patients

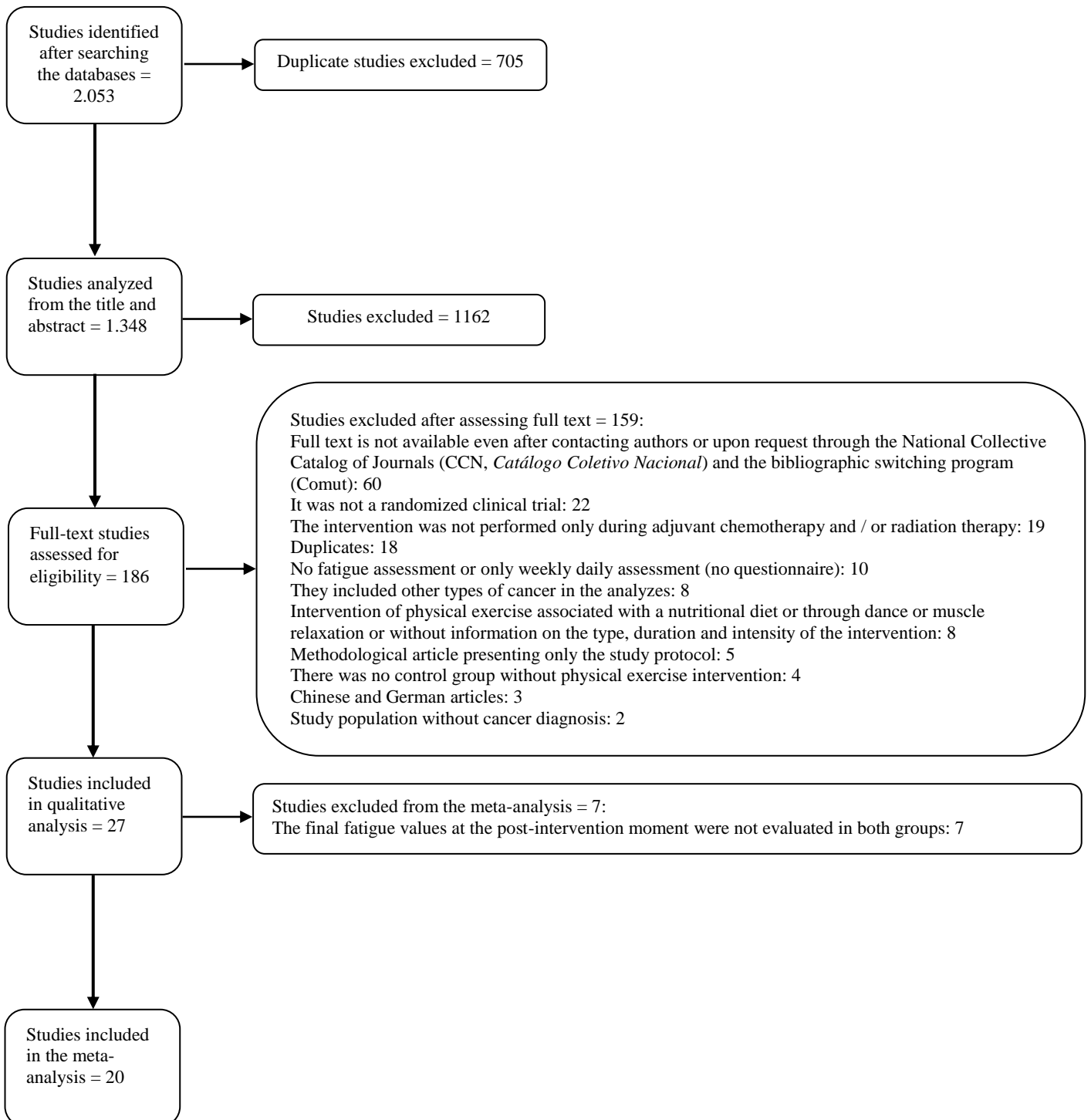
- undergoing adjuvant chemotherapy: A randomized controlled trial. *Int. J. Cancer*. 2014; **137**: 471–480.
16. Furmaniak AC, Menig M, Markes MH. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer (Review). *Cochrane Data base of Systematic Reviews*. 2016; **9**.
 17. Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR, Gelmon K, Reid RD, Friedenreich CM, et al. Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2007; **25**: 4396–404.
 18. Moros MT, Ruidiaz M, Caballero A, Serrano E, Martínez V, Tres A. Effects of an exercise training program on the quality of life of women with breast cancer on chemotherapy [Ejercicio físico en mujeres con cáncer de mama]. *Revista Médica de Chile*. 2010; **6**:715–22.
 19. Yang CY, Tsai JC, Huang YC, Lin CC. Effects of a homebased walking program on perceived symptom and mood status in postoperative breast cancer women receiving adjuvant chemotherapy. *Journal of Advanced Nursing*. 2011; **67**:158–68.
 20. Husebo AML, Dyrstad SM, Mjaaland I, Soreide JA, Bru E. Effects of scheduled exercise on cancer-related fatigue in women with early breast cancer. *The ScientificWorld Journal*. 2014; 9 pages.
 21. Taso CJ, Lin HS, Lin WL, Chen SM, Huang WT, Chen SW. The Effect of Yoga Exercise on Improving Depression, Anxiety, and Fatigue in Women With Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of Nursing Research*. 2014; **22**: 155-164.
 22. Al-Majid S, Wilson LD, Rakovski C, Coburn JW. Effects of Exercise on Biobehavioral Outcomes of Fatigue During Cancer Treatment: Results of a Feasibility Study. *Biological Research for Nursing*. 2015; **17**: 40-48.
 23. Danhauer SC, Griffin LP, Avis NE, Sohl SJ, Jesse MT, Addington EL, et al. Feasibility of implementing a community-based randomized trial of yoga for women undergoing chemotherapy for breast cancer. *J Community Support Oncol*. 2015; **13**: 139-147.
 24. Naraphong W, Lane A, Schafer J, Whitmer K, Wilson BRA. Exercise intervention for fatigue-related symptoms in Thai women with breast cancer: A pilot study. *Nursing and Health Sciences*. 2015; **17**: 33-41.

25. Schimidt T, Weisser B, Dürkop J, Jonat W, Mackelenbergh MV, Röcken C. Comparing Endurance and Resistance Training with Standard Care during Chemotherapy for patients with primary breast cancer. *Anticancer Research*. 2015; **35**: 5623-5630.
26. Travier N, Velthuis MJ, Steins Bisschop CN, Van den Buijs B, Monninkhof EM, Backx F, et al. Effects of an 18-week exercise programme started early during breast cancer treatment: a randomised controlled trial. *BMC Medicine*. 2015; **13**:121.
27. van Waart H, Stuiver MM, van Harten WH, Geleijn E, Kieffer JM, Buffart LM, et al. Effect of Low-Intensity Physical Activity and Moderate- to High-Intensity Physical Exercise During Adjuvant Chemotherapy on Physical Fitness, Fatigue, and Chemotherapy Completion Rates: Results of the PACES Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2015; **33**: 1918-1927.
28. Adams SC, Segal RJ, McKenzie DC, Vallerand JR, Morielli AR, Mackey JR. Impact of resistance and aerobic exercise on sarcopenia and dynapenia in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2016; **158**: 497–507.
29. Wang Y, Boehmke M, Wu YB, Dickerson SS, Fisher N. Effects of a 6-Week Walking Program on Taiwanese Women Newly Diagnosed With Early-Stage Breast Cancer. *Cancer Nursing*. 2011; **34** (2).
30. Huang H, Wenb F, Yangc T, Lind Y, Tsaie J, Shunf S, et al. The effect of a 12-week home-based walking program on reducing fatigue in women with breast cancer undergoing chemotherapy: A randomized controlled study. *International Journal of Nursing Studies*. 2019; **99**.
31. Headley JA, Ownby KK, John LD. The Effect of Seated Exercise on Fatigue and Quality of Life in Women With Advanced Breast Cancer. *Oncology nursing forum*. 2004; **31** (5): 977-983.
32. Hwang JH, Chang HJ, Shim YH, Park WH, Park W, Huh SJ, et al. Effects of supervised exercise therapy in patients receiving radiotherapy for breast cancer. *Yonsei Med J*. 2008; **49**: 443-50.
33. Vadiraja HS, Rao MR, Nagarathna R, Nagendra HR, Rekha M, Vanitha N, et al. Effects of yoga program on quality of life and affect in early breast cancer patients undergoing adjuvant radiotherapy: a randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*. 2009; **17**(5-6): 274–80.

34. Reis D, Walsh ME, Young-McCaughan S, Jones T. Effects of Nia exercise in women receiving radiation therapy for breast cancer. *Oncology Nursing Forum*. 2013; **40**: E374–81.
35. Chen Z, Meng Z, Milbury K, Bei W, Zhang Y, Thornton B, et al. Qigong improves quality of life in women undergoing radiotherapy for breast cancer. *Cancer*. 2014; **119**:1690e8.
36. Campbell A, Mutrie N, White F, McGuire F, Kearney N. A pilot study of a supervised group exercise programme as a rehabilitation treatment for women with breast cancer receiving adjuvant treatment. *European Journal of Oncology Nursing*. 2005; **9**:56–63.
37. Mock V, Frangakis C, Davidson NE, Ropka ME, Pickett M, Poniowski B, et al. Exercise manages fatigue during breast cancer treatment: A randomized controlled trial. *Psycho-Oncology*. 2005; **14**: 464–77.
38. Waked IS, Attalla AF, Deghidi AHN. High intensity physical training exercise program in improving breast cancer related fatigue. *Int J Physiother*. 2016; **3**: 29-34.
39. Cešeiko R, Eglītis J, Srebnijs A, Timofejevs M, Purmalis E, Erts R, et al. The impact of maximal strength training on quality of life among women with breast cancer undergoing treatment. *Exp Oncol*. 2019; **41** (2): 166-172.
40. van Vulpen JK, Peetersa PHM, Velthuis MJ, van der Walld E, May AM. Effects of physical exercise during adjuvant breast cancer treatment on physical and psychosocial dimensions of cancer-related fatigue: A meta-analysis. *Maturitas*. 2016; **85**: 104–111.
41. Carayol M, Delpierre C, Bernard P, Ninot G. Population-, intervention- and methodology-related characteristics of clinical trials impact exercise efficacy during adjuvant therapy for breast cancer: a meta-regression analysis. *Psycho-Oncology*. 2015; **24**: 737-747.
42. Al-Majid S and Gray P. A Biobehavioral Model for the Study of Exercise Interventions in Cancer-related Fatigue. *Biological Research for Nursing*. 2009; **10** (4): 381-391.
43. Lipsett A, Barrett S, Haruna F, Mustian K, O'Donovan A. The impact of exercise during adjuvant radiotherapy for breast cancer on fatigue and quality of life: A systematic review and meta-analysis. *The Breast*. 2017; **32**: 144-155.
44. Courneya KS, McKenzie DC, Mackey JR, Gelmon K, Friedenreich CM, Yasui Y, et al. Effects of exercise Dose and type During Breast cancer chemotherapy: Multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2013; **105**: 1821–1832.

45. Schmidt ME, Meynko`hn A, Habermann N, Wiskemann J, Oelmann J, Hof H, et al. Resistance Exercise and Inflammation in Breast Cancer Patients Undergoing Adjuvant Radiation Therapy: Mediation Analysis from a Randomized, Controlled Intervention Trial. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 2016; **94** (2): 329-337.
46. Velthuis MJ, Agasi-Idenburg SC, Aufdemkampe G, Wittink HM. The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment: a metaanalysis of randomised controlled trials. *Clin Oncol*. 2010; 22(3): 208-21.
47. Zou LY, Yang L, He XL, Sun M, Xu JJ. Effects of aerobic exercise on cancer-related fatigue in breast cancer patients receiving chemotherapy: a meta-analysis. *Tumor Biol*. 2014.
48. Duijts SFA, Faber MM, Oldenburg HSA, van Beurden M, Aaronson NK. Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors - a meta-analysis. *Psycho-Oncology*. 2011; **20**: 115–126.
49. McNeely ML, Campbell KL, Rowe BH, Klassen TP, Mackey JR, Courneya KS. Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: asystematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2006; **175** (1): 34-41.
50. Cramer H, Lauche R, Klose P, Lange S, Langhorst J, Dobos GJ. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017; **1**.
51. Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR. Physical activity for women with breast cancer after adjuvant therapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018; **1**.
52. Meneses-Echávez JF, González-Jiménez E, Correa-Bautista JE, Schmidt-Río Valle J, Ramírez-Vélez R. Efectividad del ejercicio físico en la fatiga de pacientes con cáncer durante el tratamiento activo: revisión sistemática y metaanálisis. *Cad. Saúde Pública*. 2015; **31** (4): 667-681.
53. Mohandas H, Jaganathan SK, Mani MP, Ayyar M, Rohini Thevi GV. Cancer-related fatigue treatment: an overview. *J Can Res Ther*. 2017; 13:916–929.
54. Bower JE. Cancer-related fatigue: Mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014; 11 (10): 597–609.
55. Fabi A, Bhargava R, Fatigoni S, Guglielmo M, Horneber M, Roila F, Weis J, Jordan K, Ripamonti CI. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment. European Society for Medical Oncology. *Annals of Oncology*. 2020. doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.016.

56. Patel AV, Friedenreich CM, Moore SC et al. American College of Sports Medicine Roundtable Report on Physical Activity, Sedentary Behavior, and Cancer Prevention and Control. *Med Sci Sports Exerc.* 2019; 51(11): 2391–2402.

Figure 1: Flow diagram of the study.

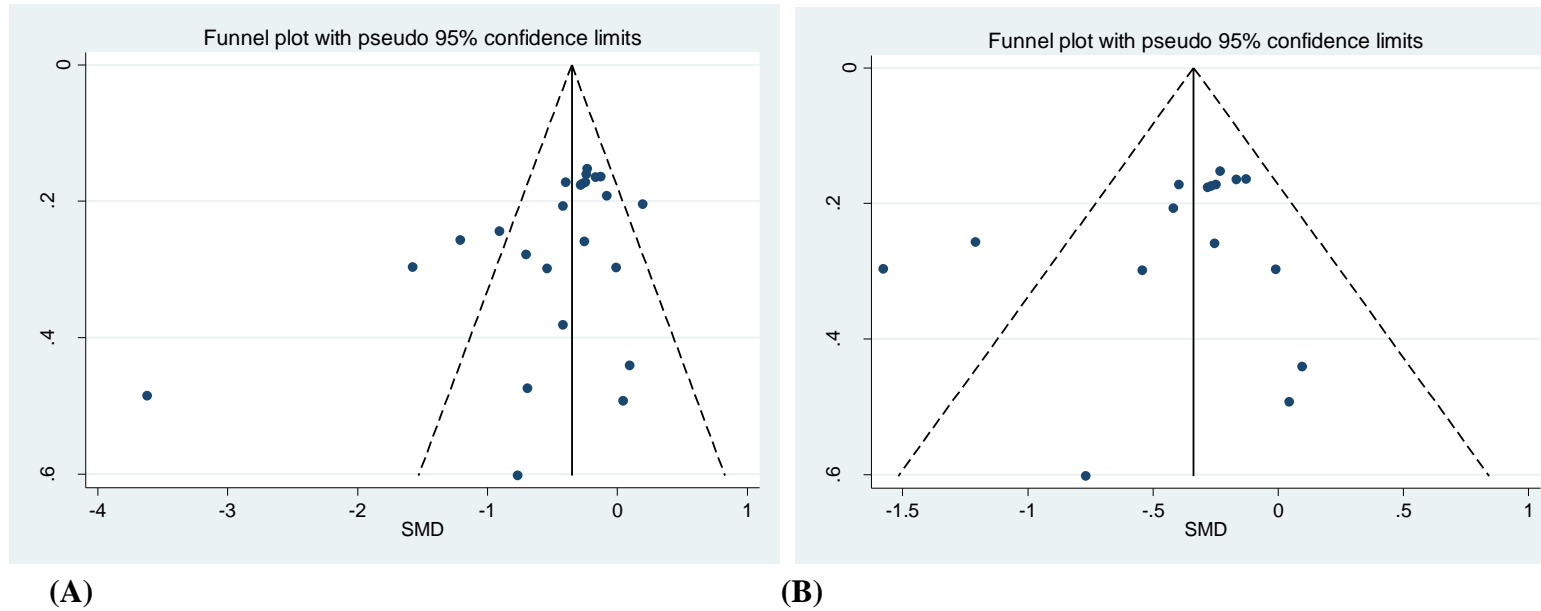


Figure 2: Funnel charts for the assessment of the publication bias of the fatigue result.

(A) Analysis of 20 fatigue studies included (24 comparisons).

(B) Analysis of 12 studies with breast cancer patients undergoing chemotherapy (16 comparisons).

Table 1: Methodological quality of the included studies using the PEDro scale.

Study and year	Score according to the PEDro scale*								Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Campbell et al., 2005	+	+	+	-	+	-	+	+	6/8
Mock et al., 2005	+	+	+	+	+	+	+	+	8/8
Courneya et al., 2007	+	+	+	+	+	+	+	+	8/8
Hwang et al., 2008	+	+	+	-	+	-	+	+	6/8
Vadiraja et al., 2009	+	+	+	+	+	+	+	+	8/8
Moros et al., 2010	+	+	+	+	+	-	+	+	7/8
Yang et al., 2011	+	+	+	+	+	-	+	+	7/8
Reis et al., 2013	+	+	+	+	-	-	+	+	6/8
Chandwani et al., 2014	+	+	+	+	+	-	+	+	7/8
Chen et al., 2014	+	+	+	+	+	-	+	+	7/8
Husebo et al., 2014	+	+	+	+	+	-	+	+	7/8
Schmidt et al., 2014	+	+	+	+	+	+	+	+	8/8
Steindorf et al., 2014	+	+	+	+	+	+	+	+	8/8
Taso et al., 2014	+	+	+	+	+	-	+	+	7/8
Al Majid et al., 2015	+	+	+	+	+	-	+	+	7/8
Danhauer et al., 2015	+	+	+	+	+	-	+	+	7/8
Naraphong et al., 2015	+	+	+	+	+	+	+	+	8/8
Schmidt et al., 2015	+	+	+	+	+	-	+	+	7/8
Travier et al., 2015	+	+	+	+	+	+	+	+	8/8
Van Waart et al., 2015	+	+	+	+	+	+	+	+	8/8
Adams et al., 2016	+	+	+	+	+	-	+	+	7/8
Waked et al., 2016	+	+	+	+	+	-	+	+	7/8
Mijwel et al., 2017	+	+	+	+	+	+	+	+	8/8
Wang et al., 2011	+	+	+	+	+	-	+	+	7/8
Huang et al., 2019	+	+	+	+	+	+	+	+	8/8
Cešeiko et al., 2019	+	+	+	+	+	-	+	+	7/8
Headley et al., 2004	+	+	+	+	+	-	-	-	6/8

* 1: eligibility criteria; 2: random distribution by groups; 3: distribution of the subjects was blind; 4: initially, the groups were similar with regard to the most important prognostic indicators; 5: measurements of at least one key result were obtained in more than 85% of the subjects initially distributed among the groups; 6: all subjects from whom measurements of results were presented received the treatment or the control condition according to the distribution or, when this was not the case, the data analysis was performed for at least one of the key results by "Intention to treat"; 7: the results of intergroup statistical comparisons have been described for at least one key result; 8: the study presents both precision measures and variability measures for at least one key result.

Table 2: Post-intervention data, number of participants (n), mean and standard deviation (SD) for fatigue, and standardized mean difference (SMD) with 95% CI using the random effects model with associated levels of heterogeneity (I²).

Study and year	Intervention Type	Intervention		Control		SMD (95% CI)	% Weight
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)		
Campbell et al., 2005	RT+AT	10	2.43 (1.94)	9	4.35 (3.48)	-0.69 (-1.62, 0.24)	2.56
Mock et al., 2005	AT auto	54	3.5 (2.4)	54	3.7 (2.6)	-0.08 (-0.46, 0.30)	4.92
Courneya et al., 2007	RT	76	-36.3 (9.4)	73	-34.9 (12.5)	-0.13 (-0.45, 0.19)	5.18
	AT	74	-36.8 (10.4)	73	-34.9 (12.5)	-0.17 (-0.50, 0.16)	5.17
Vadiraja et al., 2009	MB	42	31.37 (21.79)	33	52.09 (24.24)	-0.90 (-1.38, -0.43)	4.43
Moros et al., 2010	AT	10	31.1 (24.4)	7	30.1 (18.9)	0.04 (-0.92, 1.01)	2.45
Reis et al., 2013	AT auto	12	-45.2 (5.32)	17	-42.3 (7.84)	-0.42 (-1.17, 0.33)	3.22
Chen et al., 2014	MB	49	3.1 (2.0)	47	2.7 (2.1)	0.20 (-0.21, 0.60)	4.81
Husebo et al., 2014	RT+AT auto	29	12.01 (4.38)	31	13.13 (4.47)	-0.25 (-0.76, 0.26)	4.29
Schmidt et al., 2014	RT	49	36.1 (20.6)	46	44.8 (21.0)	-0.42 (-0.83, -0.01)	4.78
Steindorf et al., 2014	RT	77	5.4 (2.3)	78	5.9 (1.9)	-0.24 (-0.55, 0.08)	5.20
Taso et al., 2014	MB	30	10.9 (6.9)	30	20.4 (5.0)	-1.58 (-2.16, -0.99)	3.94
Al Majid et al., 2015	AT	6	3.0 (1.96)	6	4.6 (2.20)	-0.77 (-1.95, 0.41)	1.90
Naraphong et al., 2015	AT auto	9	3.62 (2.07)	12	3.38 (2.75)	0.10 (-0.77, 0.96)	2.78
Schmidt et al., 2015	RT	21	10.55 (3.22)	26	12.38 (3.50)	-0.54 (-1.13, 0.04)	3.92
	AT	20	12.35 (4.37)	26	12.38 (3.50)	-0.01 (-0.59, 0.58)	3.93
Travier et al., 2015	RT+AT	91	11.82 (4.23)	82	12.74 (3.69)	-0.23 (-0.53, 0.07)	5.27
Van Waart et al., 2015	RT + AT	71	13.1 (3.9)	66	14.7 (4.2)	-0.40 (-0.73, -0.06)	5.10
	AT auto	69	13.7 (3.9)	66	14.7 (4.2)	-0.25 (-0.59, 0.09)	5.10
Waked et al., 2016	RT+AT	23	3.91 (1.64)	23	8.7 (0.9)	-3.62 (-4.57, -2.67)	2.50
Mijwel et al., 2017	RT	74	3.16 (2.92)	60	3.94 (2.95)	-0.27 (-0.61, 0.08)	5.08
	AT	70	3.16 (2.61)	60	3.94 (2.95)	-0.28 (-0.63, 0.07)	5.06
Wang et al., 2011	AT auto	35	-45.81 (4.29)	37	-39.91 (5.38)	-1.21 (-1.71, -0.70)	4.31
Cešeiko et al., 2019	RT	27	25.5 (15.5)	28	36.8 (16.7)	-0.70 (-1.25, -0.16)	4.11
Total (95% CI)		1028		765		-0.46 (-0.66, -0.27)	100.0
Heterogeneity	Tau ² = 0.168	Chi ² = 99.09		df = 23 (p = 0.000)		I ² = 76.8%	
Global effect test	Z = 4.61	p = 0.000					

RT = resistance training; AT = aerobic training; MB = mind-body exercises; RT +AT = combined resistance and aerobic training; AT auto = self-guided aerobic training; RT+AT auto = combined, self-guided resistance and aerobic training.

Table 3: Post-intervention data, number of participants (n), mean and standard deviation (SD) for fatigue in different types of physical exercises, and standardized mean difference (SMD) with 95% CI using the random effects model with associated levels of heterogeneity (I^2).

Study and year	Intervention		Control		SMD (95% CI)	% Weight
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)		
Supervised RT exercises						
Courneya et al., 2007	76	-36.3 (9.4)	73	-34.9 (12.5)	-0.13 (-0.45, 0.19)	23.85
Schmidt et al., 2014	49	36.1 (20.6)	46	44.8 (21.0)	-0.42 (-0.83, -0.01)	14.90
Steindorf et al., 2014	77	5.4 (2.3)	78	5.9 (1.9)	-0.24 (-0.55, 0.08)	24.69
Schmidt et al., 2015	21	10.55 (3.22)	26	12.38 (3.50)	-0.54 (-1.13, 0.04)	7.18
Mijwel et al., 2017	74	3.16 (2.92)	60	3.94 (2.95)	-0.27 (-0.61, 0.08)	21.08
Cešeiko et al., 2019	27	25.5 (15.5)	28	36.8 (16.7)	-0.70 (-1.25, -0.16)	8.29
Total (95% CI)	324		311		-0.30 (-0.46, -0.15)	100.0
Heterogeneity		Chi ² = 4.36	df = 5 (p = 0.499)		I ² = 0.0%	
Global effect test	Z = 3.80	p = 0.000				
Supervised AT exercises						
Courneya et al., 2007	74	-36.8 (10.4)	73	-34.9 (12.5)	-0.17 (-0.50, 0.16)	42.20
Moros et al., 2010	10	31.1 (24.4)	7	30.1 (18.9)	0.04 (-0.92, 1.01)	4.74
Al Majid et al., 2015	6	3.0 (1.96)	6	4.6 (2.20)	-0.77 (-1.95, 0.41)	3.18
Schmidt et al., 2015	20	12.35 (4.37)	26	12.38 (3.50)	-0.01 (-0.59, 0.58)	13.03
Mijwel et al., 2017	70	3.16 (2.61)	60	3.94 (2.95)	-0.28 (-0.63, 0.07)	36.86
Total (95% CI)	180		172		-0.20 (-0.41, 0.01)	100.0
Heterogeneity		Chi ² = 1.81	df = 4 (p = 0.771)		I ² = 0.0%	
Global effect test	Z = 1.83	p = 0.067				
Supervised RT + AT exercises						
Campbell et al., 2005	10	2.43 (1.94)	9	4.35 (3.48)	-0.69 (-1.62, 0.24)	22.48
Travier et al., 2015	91	11.82 (4.23)	82	12.74 (3.69)	-0.23 (-0.53, 0.07)	27.73
Van Waart et al., 2015	71	13.1 (3.9)	66	14.7 (4.2)	-0.40 (-0.73, -0.06)	27.53
Waked et al., 2016	23	3.91 (1.64)	23	8.7 (0.9)	-3.62 (-4.57, -2.67)	22.26
Total (95% CI)	195		180		-1.13 (-2.09, -0.17)	100.0
Heterogeneity	Tau ² = 0.841	Chi ² = 44.91	df = 3 (p = 0.000)		I ² = 93.3%	
Global effect test	Z = 2.32	p = 0.021				
Supervised MB exercises						
Vadiraja et al., 2009	42	31.37 (21.79)	33	52.09 (24.24)	-0.90 (-1.38, -0.43)	33.46
Chen et al., 2014	49	3.1 (2.0)	47	2.7 (2.1)	0.20 (-0.21, 0.60)	34.20
Taso et al., 2014	30	10.9 (6.9)	30	20.4 (5.0)	-1.58 (-2.16, -0.99)	32.34
Total (95% CI)	121		110		-0.75 (-1.78, 0.28)	100.0
Heterogeneity	Tau ² = 0.765	Chi ² = 27.33	df = 2 (p = 0.000)		I ² = 92.7%	
Global effect test	Z = 1.42	p = 0.155				
Self-guided AT exercises						
Mock et al., 2005	54	3.5 (2.4)	54	3.7 (2.6)	-0.08 (-0.46, 0.30)	24.21
Reis et al., 2013	12	-45.2 (5.32)	17	-42.3 (7.84)	-0.42 (-1.17, 0.33)	15.82
Naraphong et al., 2015	9	3.62 (2.07)	12	3.38 (2.75)	0.10 (-0.77, 0.96)	13.67
Van Waart et al., 2015	69	13.7 (3.9)	66	14.7 (4.2)	-0.25 (-0.59, 0.09)	25.09
Wang et al., 2011	35	-45.81 (4.29)	37	-39.91 (5.38)	-1.21 (-1.71, -0.70)	21.20
Total (95% CI)	179		186		-0.40 (-0.83, 0.05)	100.0
Heterogeneity	Tau ² = 0.167	Chi ² = 14.55	df = 4 (p = 0.006)		I ² = 72.5%	
Global effect test	Z = 1.76	p = 0.079				
Self-guided RT + AT exercises						
Husebo et al., 2014	29	12.01 (4.38)	31	13.13 (4.47)	-0.25 (-0.76, 0.26)	
Total (95% CI)	29		31		-0.25 (-0.76, 0.26)	

RT = resistance training; AT = aerobic training; MB = mind-body exercises; RT + AT = combined resistance and aerobic training.

Table 4: Post-intervention data, number of participants (n), mean and standard deviation (SD) for fatigue in the adjuvant treatments received, and standardized mean difference (SMD) with 95% CI using the random effects model with associated levels of heterogeneity (I^2).

Study and year	Intervention			Control		SMD (95% CI)	% Weight
	Type	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)		
Chemotherapy (CT)							
Courneya et al., 2007	RT	76	-36.3 (9.4)	73	-34.9 (12.5)	-0.13 (-0.45, 0.19)	8.42
	AT	74	-36.8 (10.4)	73	-34.9 (12.5)	-0.17 (-0.50, 0.16)	8.38
Moros et al., 2010	AT	10	31.1 (24.4)	7	30.1 (18.9)	0.04 (-0.92, 1.01)	2.58
Husebo et al., 2014	RT+AT auto	29	12.01 (4.38)	31	13.13 (4.47)	-0.25 (-0.76, 0.26)	5.92
Schmidt et al., 2014	RT	49	36.1 (20.6)	46	44.8 (21.0)	-0.42 (-0.83, -0.01)	7.20
Taso et al., 2014	MB	30	10.9 (6.9)	30	20.4 (5.0)	-1.58 (-2.16, -0.99)	5.13
Al Majid et al., 2015	AT	6	3.0 (1.96)	6	4.6 (2.20)	-0.77 (-1.95, 0.41)	1.87
Naraphong et al., 2015	AT auto	9	3.62 (2.07)	12	3.38 (2.75)	0.10 (-0.77, 0.96)	3.06
Schmidt et al., 2015	RT	21	10.55 (3.22)	26	12.38 (3.50)	-0.54 (-1.13, 0.04)	5.09
	AT	20	12.35 (4.37)	26	12.38 (3.50)	-0.01 (-0.59, 0.58)	5.12
Travier et al., 2015	RT+AT	91	11.82 (4.23)	82	12.74 (3.69)	-0.23 (-0.53, 0.07)	8.75
Van Waart et al., 2015	RT + AT	71	13.1 (3.9)	66	14.7 (4.2)	-0.40 (-0.73, -0.06)	8.17
	AT auto	69	13.7 (3.9)	66	14.7 (4.2)	-0.25 (-0.59, 0.09)	8.17
Mijwel et al., 2017	RT	74	3.16 (2.92)	60	3.94 (2.95)	-0.27 (-0.61, 0.08)	8.12
	AT	70	3.16 (2.61)	60	3.94 (2.95)	-0.28 (-0.63, 0.07)	8.05
Wang et al., 2011	AT auto	35	-45.81 (4.29)	37	-39.91 (5.38)	-1.21 (-1.71, -0.71)	5.97
Total (95% CI)		734		701		-0.38 (-0.55, -0.20)	100.0
Heterogeneity	Tau ² = 0.069		Chi ² = 36.83	df = 15 (p = 0.001)		I ² = 59.3%	
Global effect test	Z = 4.21		p = 0.000				
Radiation therapy (XRT)							
Vadiraja et al., 2009	MB	42	31.37 (21.79)	33	52.09 (24.24)	-0.90 (-1.38, -0.43)	25.06
Reis et al., 2013	AT auto	12	-45.2 (5.32)	17	-42.3 (7.84)	-0.42 (-1.17, 0.33)	17.94
Steindorf et al., 2014	RT	77	5.4 (2.3)	78	5.9 (1.9)	-0.24 (-0.55, 0.08)	27.31
Chen et al., 2014	MB	49	3.1 (2.0)	47	2.7 (2.1)	0.20 (-0.21, 0.60)	29.70
Total (95% CI)		180		175		-0.32 (-0.78, 0.14)	100.0
Heterogeneity	Tau ² = 0.156		Chi ² = 12.10	df = 3 (p = 0.007)		I ² = 75.2%	
Global effect test	Z = 1.37		p = 0.170				
CT and XRT							
Mock et al., 2005	AT auto	54	3.5 (2.4)	54	3.7 (2.6)	-0.08 (-0.46, 0.30)	23.73
Campbell et al., 2005	RT+AT	10	2.43 (1.94)	9	4.35 (3.48)	-0.69 (-1.62, 0.24)	26.69
Waked et al., 2016	RT+AT	23	3.91 (1.64)	23	8.7 (0.9)	-3.62 (-4.57, -2.67)	23.58
Cešeiko et al., 2019	RT	27	25.5 (15.5)	28	36.8 (16.7)	-0.70 (-1.25, -0.16)	26.00
Total (95% CI)		114		114		-1.22 (-2.46, 0.02)	100.0
Heterogeneity	Tau ² = 1.468		Chi ² = 46.14	df = 3 (p = 0.000)		I ² = 93.5%	
Global effect test	Z = 1.93		p = 0.054				

RT = resistance training; AT = aerobic training; MB = mind-body exercises; RT + AT = combined resistance and aerobic training.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Chart 1: Search strategy to identify the studies.

<p>Medline Search: ((((((((((((((((Breast Neoplasms) OR Breast Neoplasms[MeSH Terms]) OR Breast Tumors) OR Breast Tumor) OR Breast Neoplasm) OR Breast Cancer) OR Mammary Cancer) OR Mammary Cancers) OR Breast Malignant Neoplasm) OR Breast Malignant Tumor) OR Breast Carcinoma) OR Breast Carcinomas) OR Human Mammary Carcinomas) OR Human Mammary Carcinoma) OR Human Mammary Neoplasm) OR Human Mammary Neoplasms)) AND (((((((((((((((Radiotherapy) OR Radiotherapy[MeSH Terms]) OR Radiotherapies) OR Radiation Therapy) OR Radiation Therapies) OR Targeted Radiotherapies) OR Targeted Radiotherapy) OR Targeted Radiation Therapy) OR Targeted Radiation Therapies) OR Adjuvant Radiotherapy) OR Adjuvant Radiotherapy[MeSH Terms]) OR Adjuvant Radiotherapies)) OR (((((((((((((((Drug Therapy) OR Drug Therapy[MeSH Terms]) OR Drug Therapies) OR Chemotherapy) OR Adjuvant Chemotherapy) OR Adjuvant Chemotherapy[MeSH Terms]) OR Adjuvant Drug Therapy) OR Antineoplastic Agents) OR Antineoplastic Agents[MeSH Terms]) OR Antineoplastic Drugs) OR Antineoplastics) OR Chemotherapeutic Anticancer Drug) OR Antitumor Drugs) OR Cancer Chemotherapy Agents) OR Cancer Chemotherapy Drugs) OR Chemotherapeutic Anticancer Agents) OR Anticancer Agents) OR Antitumor Agents))) AND (((((((((((((((((((((((((((((((Exercise) OR Exercise[MeSH Terms]) OR Exercises) OR Physical Activity) OR Physical Activities) OR Physical Exercise) OR Physical Exercises) OR Isometric Exercises) OR Isometric Exercise) OR Aerobic Exercise) OR Aerobic Exercises) OR Exercise Training) OR Exercise Trainings) OR Exercise Therapy) OR Exercise Therapy[MeSH Terms]) OR Exercise Therapies) OR Rehabilitation Exercise) OR Rehabilitation Exercises) OR Resistance Training) OR Resistance Training[MeSH Terms]) OR Strength Training) OR Yoga) OR Yoga[MeSH Terms]) OR Exercise Movement Techniques) OR Exercise Movement Techniques[MeSH Terms]) OR Exercise Movement Technics) OR Pilates Based Exercises) OR Pilates Training) OR Gymnastics) OR Circuit-Based Exercise) OR Circuit-Based Exercise[MeSH Terms]) OR High-Intensity Interval Training) OR High-Intensity Interval Training[MeSH Terms]) OR Muscle Stretching Exercises) OR Muscle Stretching Exercises[MeSH Terms]) OR Plyometric Exercise) OR Plyometric Exercise[MeSH Terms]) OR Running) OR Swimming) OR Walking) OR Warm-Up Exercise) OR Warm-Up Exercise[MeSH Terms])) AND (((((((((((Fatigue) OR Fatigue[MeSH Terms]) OR Muscle Fatigue) OR Muscle Fatigue[MeSH Terms]) OR Muscular Fatigue) OR Chronic Fatigue Syndrome) OR Chronic Fatigue Syndrome[MeSH Terms]) OR Chronic Fatigue Syndromes) OR Chronic Fatigue Disorder) OR Chronic Fatigue Disorders))</p> <ul style="list-style-type: none"> • 331 studies found
<p>Web of Science Search: (TS=(Breast Neoplasms or Breast Tumors or Breast Tumor or Breast Neoplasm or Breast Cancer or Mammary Cancer or Mammary Cancers or Breast Malignant Neoplasm or Breast Malignant Tumor or Breast Carcinoma or Breast Carcinomas or Human Mammary Carcinomas or Human Mammary Carcinoma or Human Mammary Neoplasm or Human Mammary Neoplasms)) AND (TS=(Radiotherapy OR Radiotherapies OR Radiation Therapy OR Radiation Therapies OR Targeted Radiotherapies OR Targeted Radiotherapy OR Targeted Radiation Therapy OR Targeted Radiation Therapies OR Adjuvant Radiotherapy OR Adjuvant Radiotherapies OR Drug Therapy OR Drug Therapies OR Chemotherapy OR Adjuvant Chemotherapy OR Adjuvant Drug Therapy OR Antineoplastic Agents OR Antineoplastic Drugs OR Antineoplastics OR Chemotherapeutic Anticancer Drug OR Antitumor Drugs OR Cancer Chemotherapy Agents OR Cancer Chemotherapy Drugs OR Chemotherapeutic Anticancer Agents OR Anticancer Agents OR Antitumor Agents)) AND (TS=(Exercise OR Exercises OR Physical Activity OR Physical Activities OR Physical Exercise OR Physical Exercises OR Isometric Exercises OR Isometric Exercise OR Aerobic Exercise OR Aerobic Exercises OR Exercise Training OR Exercise Trainings OR Exercise Therapy OR Exercise Therapies OR Rehabilitation Exercise OR Rehabilitation Exercises OR Resistance Training OR Strength Training OR Yoga OR Exercise Movement Techniques OR Exercise Movement Technics OR Pilates Based Exercises OR Pilates Training OR Gymnastics OR Circuit-Based Exercise OR High-Intensity Interval Training OR Muscle Stretching Exercises OR Plyometric Exercise OR Running OR Swimming OR Walking OR Warm-Up Exercise)) AND (TS=(Fatigue OR Muscle Fatigue OR Muscular Fatigue OR Chronic Fatigue Syndrome OR Chronic Fatigue Syndromes OR Chronic Fatigue Disorder OR Chronic Fatigue Disorders))</p> <ul style="list-style-type: none"> • 646 studies found
<p>Cochrane Search: Breast Neoplasms or Breast Tumors or Breast Tumor or Breast Neoplasm or Breast Cancer or Mammary Cancer or Mammary Cancers or Breast Malignant Neoplasm or Breast Malignant Tumor or Breast Carcinoma or Breast Carcinomas or Human Mammary Carcinomas or Human Mammary Carcinoma or Human Mammary Neoplasm or Human Mammary Neoplasms and Radiotherapy OR Radiotherapies OR Radiation Therapy OR Radiation Therapies OR Targeted Radiotherapies OR Targeted Radiotherapy OR Targeted Radiation Therapy OR Targeted Radiation Therapies OR Adjuvant Radiotherapy OR Adjuvant Radiotherapies OR Drug Therapy OR Drug Therapies OR Chemotherapy OR Adjuvant Chemotherapy OR Adjuvant Drug Therapy OR Antineoplastic Agents OR</p>

Antineoplastic Drugs OR Antineoplastics OR Chemotherapeutic Anticancer Drug OR Antitumor Drugs OR Cancer Chemotherapy Agents OR Cancer Chemotherapy Drugs OR Chemotherapeutic Anticancer Agents OR Anticancer Agents OR Antitumor Agents and Exercise OR Exercises OR Physical Activity OR Physical Activities OR Physical Exercise OR Physical Exercises OR Isometric Exercises OR Isometric Exercise OR Aerobic Exercise OR Aerobic Exercises OR Exercise Training OR Exercise Trainings OR Exercise Therapy OR Exercise Therapies OR Rehabilitation Exercise OR Rehabilitation Exercises OR Resistance Training OR Strength Training OR Yoga OR Exercise Movement Techniques OR Exercise Movement Technics OR Pilates Based Exercises OR Pilates Training OR Gymnastics OR Circuit-Based Exercise OR High-Intensity Interval Training OR Muscle Stretching Exercises OR Plyometric Exercise OR Running OR Swimming OR Walking OR Warm-Up Exercise and Fatigue OR Muscle Fatigue OR Muscular Fatigue OR Chronic Fatigue Syndrome OR Chronic Fatigue Syndromes OR Chronic Fatigue Disorder OR Chronic Fatigue Disorders

- 398 studies found

Embase Search:

('breast neoplasms' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast neoplasm' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'mammary cancers' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'human mammary carcinomas' OR 'human mammary carcinoma' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms') AND ('radiotherapy' OR 'radiotherapies' OR 'radiation therapy' OR 'radiation therapies' OR 'targeted radiotherapies' OR 'targeted radiotherapy' OR 'targeted radiation therapy' OR 'targeted radiation therapies' OR 'adjuvant radiotherapy' OR 'adjuvant radiotherapies' OR 'drug therapy' OR 'drug therapies' OR 'chemotherapy' OR 'adjuvant chemotherapy' OR 'adjuvant drug therapy' OR 'antineoplastic agents' OR 'antineoplastic drugs' OR 'antineoplastics' OR 'chemotherapeutic anticancer drug' OR 'antitumor drugs' OR 'cancer chemotherapy agents' OR 'cancer chemotherapy drugs' OR 'chemotherapeutic anticancer agents' OR 'anticancer agents' OR 'antitumor agents') AND ('exercise' OR 'exercises' OR 'physical activity' OR 'physical activities' OR 'physical exercise' OR 'physical exercises' OR 'isometric exercises' OR 'isometric exercise' OR 'aerobic exercise' OR 'aerobic exercises' OR 'exercise training' OR 'exercise trainings' OR 'exercise therapy' OR 'exercise therapies' OR 'rehabilitation exercise' OR 'rehabilitation exercises' OR 'resistance training' OR 'strength training' OR 'yoga' OR 'exercise movement techniques' OR 'exercise movement technics' OR 'pilates based exercises' OR 'pilates training' OR 'gymnastics' OR 'circuit-based exercise' OR 'high-intensity interval training' OR 'muscle stretching exercises' OR 'plyometric exercise' OR 'running' OR 'swimming' OR 'walking' OR 'warm-up exercise') AND ('fatigue' OR 'muscle fatigue' OR 'muscular fatigue' OR 'chronic fatigue syndrome' OR 'chronic fatigue syndromes' OR 'chronic fatigue disorder' OR 'chronic fatigue disorders')

- 629 studies found

BVS Brazil Search:

(tw:(Breast Neoplasms)) AND (tw:(Radiotherapy OR Drug Therapy OR Chemotherapy)) AND (tw:(Exercise)) AND (tw:(Fatigue OR Chronic Fatigue Syndrome))

- 49 studies found

Chart 2: Summary of the characteristics of randomized controlled trials that assessed the impact of different types of physical exercise during adjuvant radiation therapy and chemotherapy in women diagnosed with breast cancer.

Study and year	Sample size	Characteristics of women	Adjuvant treatment during the study	Type of Intervention and adherence to sessions	Duration, frequency, and intensity of the intervention	Starting intervention	Control	Outcomes	Follow-up
Campbell et al., 2005	Randomized women: 22 (RT and AT = 12, control group (CG) = 10).	Stage: - Mean age: RT and AT = 48 ±10. CG = 47 ±5.	CT or XRT	Supervised resistance and aerobic training. Adherence: 70% participation in the sessions.	12-week duration, twice a week. RT and AT: warm-up, 10 to 20 minutes of exercise, followed by muscle relaxation. Intensity of 60 to 75% of maximum heart rate (MHR).	In the second or third cycle of chemotherapy or in the second or third week of radiation therapy.	Usual care.	Fatigue: PFS. QoL: Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) and Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast Cancer (FACT-B). Functional capacity: 12-min Walk Test. Physical activity level: The Scottish Physical Activity Questionnaire (SPAQ).	T0: In the second or third cycle of chemotherapy or in the second or third week of radiation therapy. T1: After 12 weeks of the intervention.
Mock et al., 2005	Randomized women: 119 (self-guided walking = 60, CG = 59).	Stage: 0 to IIIa. Mean age: 51.5 ±9.3.	CT or XRT	Self-guided walking. Adherence: 72% participation in exercise prescription.	3- or 6-month duration during chemotherapy or for 6 weeks during radiation therapy. Walks up to 6 times a week, for 15 minutes with progression to 30 minutes and at an	At the beginning of the first adjuvant treatment: chemotherapy or radiation therapy.	Usual care and maintaining current activity levels, but without exercise prescription.	Fatigue: PFS. Functional capacity: 12-min Walk Test and The Medical Outcomes Study Short	T0: Before starting chemotherapy or radiation therapy. T1: After the end of the first adjuvant treatment: chemotherapy (3rd

Study and year	Sample size	Characteristics of women	Adjuvant treatment during the study	Type of Intervention and adherence to sessions	Duration, frequency, and intensity of the intervention	Starting intervention	Control	Outcomes	Follow-up
					intensity of 50 to 70% of MHR. Participants received a video and an information booklet about the exercises.			Health Form (MOS SF-36). Physical activity level: Physical Activity Questionnaire (PAQ).	or 6th month), radiation therapy (6th week).
Courneya et al., 2007	Randomized women: 242 (AT = 78, RT = 82, CG = 82).	Stage: I to IIIa. Mean age: 49.2 (25 - 78).	CT	Group 1: Supervised resistance training. Group 2: Supervised aerobic training. Adherence: 72% for the TA group and 68.2% for the TR group.	Duration: 1 to 2 weeks after starting chemotherapy and continued until 3 weeks after the last cycle. Aerobic: 2 times a week with intensity of 60% of peak oxygen uptake (VO ₂ peak) for 15 minutes and progression to 80% of VO ₂ peak for 45 minutes. Weathered: 3 times a week, 2 sets of 8 to 12 repetitions of 9 different exercises, with intensity of 60% to 70% of the test of 1 maximum repetition and progressed 10% more when she was able to complete the 12 repetitions.	1 to 2 weeks after starting chemotherapy.	She was asked not to start any resistance training program during chemotherapy. However, a 1-month supervised exercise program was offered after the assessment at the end of the intervention.	Fatigue and QoL: FACT-An. Depression: CES-D, Rosenberg Self-Esteem Scale (RSES), and The Spielberger State Anxiety Inventory (STAI). Functional capacity: Cardiopulmonary exercise test (by maximum oxygen consumption - VO ₂ max).	T0: Before starting chemotherapy. T1: In the middle of chemotherapy. T2: 3 to 4 weeks after the end of chemotherapy. T3: 6 months after the end of chemotherapy.

Study and year	Sample size	Characteristics of women	Adjuvant treatment during the study	Type of Intervention and adherence to sessions	Duration, frequency, and intensity of the intervention	Starting intervention	Control	Outcomes	Follow-up
Hwang et al., 2008	Randomized women: 37 (AT = 17, CG = 20).	Stage: - Mean age: RT + AT = 46.3 ±7.5. GC = 46.3 ±9.5.	XRT	Supervised AT and RT. Adherence: no information.	5-week duration, for 50 minutes, 3 times a week. AT and RT: 10 minutes of warm-up, 30 minutes of exercise (stretching for upper limbs, treadmill, bicycle and strength exercise) and 10 minutes of relaxation with an intensity of 50 to 70% of MHR.	First radiation therapy session.	Oriented to perform shoulder exercises and encouraged to continue with normal activities.	Fatigue: Brief Fatigue Inventory (BFI). QoL: World Health Organization Quality of Life (WHOQOL-BREF).	T0: Before starting radiation therapy. T1: After the end of radiation therapy.
Vadiraja et al., 2009	Randomized women: 88 (Yoga = 44, Support Therapy = 44).	Stage: I to III Mean age: -	XRT	Supervised yoga. Adherence: participation in 70.4% of sessions.	6-week duration, for 60 minutes, 3 times a week and encouraged to perform yoga exercises on the other days of the week at home.	It started before radiation therapy.	Supportive therapy.	Fatigue and QoL: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core (EORTC-QLQ-C30).	T0: Before starting radiation therapy. T1: After the end of radiation therapy (6th week).
Moros et al., 2010	Randomized women: 22 (AT = 11, CG = 11).	Stage: I to IIIa. Mean age: AT = 50.0 ±5.5. GC = 53.14 ±6.8.	CT	Supervised aerobic exercises. Adherence: 91% participation in at least 80% of the sessions.	18- to 22-week duration. 3 times a week, with 60-minute sessions. Intensity of 60 to 70% of MHR.	Starting chemotherapy.	No information.	Fatigue and QoL: EORTC QLQ-C30. Depression: General Health Questionnaire (GHQ). Functional capacity: Karnofsky	T0: 1 week before starting chemotherapy. T1: 10 to 15 weeks after the chemotherapy treatment.

Study and year	Sample size	Characteristics of women	Adjuvant treatment during the study	Type of Intervention and adherence to sessions	Duration, frequency, and intensity of the intervention	Starting intervention	Control	Outcomes	Follow-up
								Performance Status (KPS).	
Yang et al., 2011	Randomized women: 40 (walking = 19, CG = 21).	Stage: I–IIIa. Mean age: 51.8 ±7.59.	CT	Self-guided walking. Adherence: participation in 77% of sessions.	Duration: 12 weeks. Walking: self-guided, 3x per week, for 30 minutes, with moderate intensity of 60 to 80% of the age-adjusted maximum heart rate (MHR).	2 to 3 days after starting CT.	She was instructed to maintain her usual lifestyle.	Fatigue: Taiwanese Version of the M.D. Anderson Symptom Inventory. Physical activity level: Seven-Day Physical Activity Recall Scale (PAR).	T0: Starting chemotherapy. T1: 6 weeks after chemotherapy. T2: 12 weeks after chemotherapy.
Reis et al., 2013	Randomized women: 41 (Nia = 22, CG = 19).	Stage: I to III Mean age: 56.1 ±11.	XRT	Aerobic training (self-guided Nia). Adherence: participation in 79% of prescribed classes.	12-week duration, 3 times a week, for 20 to 60 minutes. Patients received instructions and a DVD to perform the exercises.	Starting radiation therapy.	They were oriented to continue their usual exercises. After 12 weeks, they were invited to participate in the Nia program with DVD.	Fatigue: FACT–F. QoL: FACT-G. Functional capacity: 6-Minute Walk Test (6-MWT).	T0: Before starting radiation therapy. T1: After the end of radiation therapy. T2: 6 weeks after the end of radiation therapy.
Chandwani et al., 2014	Randomized women: 163 (yoga = 53, stretching = 56, CG = 54).	Stage: 0 to III. Mean age: Yoga = 52.38 ±1.35. Stretching = 51.14 ±1.32.	XRT	Group 1: Yoga classes supervised by instructors of the technique. Group 2: Stretching	Both groups: 6-week duration, 3 x per week, for 60 minutes. Patients received a CD and program manual to encourage them to perform activities at	Starting radiation therapy.	Usual activities.	Fatigue: BFI. QoL: Medical Outcomes Study 36-item short-form survey (SF-36). Depression:	T0: Before starting radiation therapy. T1: During the last week of radiation therapy. T2: 1 month after the end of

Study and year	Sample size	Characteristics of women	Adjuvant treatment during the study	Type of Intervention and adherence to sessions	Duration, frequency, and intensity of the intervention	Starting intervention	Control	Outcomes	Follow-up
		CG = 52.11 ±1.34.		classes supervised by Physiotherapist . Adherence: 87% for the Yoga group and 85% for the stretching group.	home. Yoga: warm up with breathing, postures, relaxation, pranayama, and meditation. Stretching: specific exercises for women undergoing breast cancer treatment.			Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D).	radiation therapy. T3: 3 months after the end of radiation therapy. T4: 6 months after the end of radiation therapy.
Chen et al., 2014	Randomized women: 96 (qigong = 49, CG = 47).	Stage: 0 to III. Mean age: Qigong = 45.3 ±6.3. CG = 44.7 ±9.7.	XRT	Supervised Qigong. Adherence: 65.2% participation in at least 80% of the sessions.	5- to 6-week duration, 5 classes, for 40 minutes.	Starting radiation therapy.	Control group remained on the waiting list.	Fatigue: BFI. QoL: 28-item Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G). Depression: CES-D.	T1: Before starting radiation therapy. T2: In the middle of the radiation therapy. T3: during the last week of XRT. T4: 1 month after the end of XRT. T5: 3 months after the end of XRT.
Husebo et al., 2014	Randomized women: 67 (RT = 33, CG = 34).	Stage: I to IIIa. Mean age: 52.2 ±9.3.	CT	Self-guided RT and AT. Adherence: 48% participation in recommended prescription of physical exercise.	18- to 24-week duration. RT: 3 times a week. AT: 30 minutes of daily walking, which could be divided into 10-minute periods and encouraged to maintain a moderate level of intensity. Every 15 days, patients received phone calls from the	After surgery and before starting CT.	They were oriented to maintain a regular level of physical activity and received a motivational phone call throughout the intervention.	Fatigue: Schwartz Cancer Fatigue Scale (SCFS-6). Functional capacity: 6-Minute Walk Test (6-MWT). Physical activity level: International Physical	T0: Before starting chemotherapy. T1: After 18 to 24 weeks, at the end of chemotherapy. T2: 6 months after the end of chemotherapy.

Study and year	Sample size	Characteristics of women	Adjuvant treatment during the study	Type of Intervention and adherence to sessions	Duration, frequency, and intensity of the intervention	Starting intervention	Control	Outcomes	Follow-up
					team to encourage them.			Activity Questionnaire (IPAQ).	
Schmidt et al., 2014	Randomized women: 95 (RT = 49, CG = 46).	Stage: I to IV. Mean age: 52.7 ±10.0.	CT	Supervised RT. Adherence: participation in 71% of sessions.	12-week duration, for 60 minutes, twice a week. RT: 3 series, 8 to 12 repetitions with an intensity of 60 to 80% of the 1 repetition maximum (1RM) test.	In the first or second cycle of chemotherapy.	Supervised muscle relaxation program.	Fatigue: Fatigue Assessment Questionnaire (FAQ). QoL: EORTC QLQ-C30 and EORTC-QLQ- Breast Cancer Module (EORTC QLQ-BR23). Depression: CES-D.	T0: In the first or second cycle of chemotherapy. T1: After 13 weeks of intervention.
Steindorf et al., 2014	Randomized women: 155 (RT = 77, CG = 78).	Stage: 0 to III. Mean age: 55.8 ±9.1.	XRT	Supervised RT. Adherence: participation in 79% of sessions.	12-week duration, for 60 minutes, 2 times a week. RT: 3 series, 8-12 repetitions with an intensity of 60 to 80% of the 1RM test.	First radiation therapy session.	Supervised relaxation program. For 12 weeks, 60 minutes, twice a week.	Fatigue: FAQ. QoL: EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR23. Depression: CES-D.	T0: Before starting radiation therapy. T1: End of radiation therapy (7th week). T2: After the end of intervention (13th week).
Taso et al., 2014	Randomized women: 60 (yoga = 30, CG = 30).	Stage: I to III Mean age: 49.27 ±10.23.	CT	Supervised yoga. Adherence: no information.	Duration of 8 weeks, twice a week, for 60 minutes (meditation and breathing, postures, stretching, and relaxation). The participants in the experimental group were instructed to keep	After starting chemotherapy.	Usual daily activities.	Fatigue: BFI.	T0: After starting chemotherapy. T1: After 4 weeks of the intervention. T2: After 8 weeks of the intervention. T3: After 4 weeks

Study and year	Sample size	Characteristics of women	Adjuvant treatment during the study	Type of Intervention and adherence to sessions	Duration, frequency, and intensity of the intervention	Starting intervention	Control	Outcomes	Follow-up
					Yoga exercises in their daily routine.				of the end of intervention.
Al Majid et al., 2015	Randomized women: 14. AT = 7, CG = 7.	Stage: I to II. Mean age: AT = 47.9 ±10.4. CG = 52.7 ±10.7.	QT	Supervised AT on treadmill. Adherence: participation in 95% to 97% of sessions.	9- to 12-week duration, for 30 minutes, twice a week, evolving to 3 times. AT: 20 minutes with intensity of 40 to 50% of MHR, determined by the measurement of VO ₂ max. Evolving for 30- to 40-minute duration with an intensity of 70 to 80% of MHR.	Up to 1 week after the first CT cycle.	Usual care.	Fatigue: PFS. QoL: (FACT-B). Functional capacity: Cardiopulmonary exercise test (by maximum oxygen consumption - VO ₂ max).	T1: Before starting chemotherapy. T2: After the second cycle of chemotherapy. T3: After the end of chemotherapy and intervention. T4: 3 to 4 weeks after the end of chemotherapy and intervention.
Danhauer et al., 2015	Randomized women: 40 (yoga = 22, wellness education = 18).	Stage: I to III Mean age: 48.0 (29 - 83).	CT	Supervised yoga. Adherence: participation in 54.5% of sessions.	10-week duration, for 75 minutes, once a week. Additional postures were included with the time and mobility allowed by the participant. They were invited to practice yoga twice a week outside of supervised classes. They were given a yoga mat, belt and 45-minute DVD.	Recruitment occurred shortly after surgery or within 3 weeks of starting chemotherapy.	Wellness education program: 10 sessions led by educators / nurses who focused on common issues faced by women with breast cancer who were undergoing chemotherapy.	Fatigue: FACT-F. QoL: FACT-B. Depression: CES-D.	T0: Before starting intervention. T1: 5 weeks after starting the intervention. T2: After the end of intervention (10th week).
Naraphong et al., 2015	Randomized women: 23 (AT = 11,	Stage: I to III Mean age: 46.78 ±7.99.	CT	Self-guided aerobic training.	12-week duration, for 3 to 5 times a week. Walking:	Starting chemotherapy.	Usual care.	Fatigue: PFS. Functional capacity: 12-	T0: Starting chemotherapy. T1: 4 weeks after

Study and year	Sample size	Characteristics of women	Adjuvant treatment during the study	Type of Intervention and adherence to sessions	Duration, frequency, and intensity of the intervention	Starting intervention	Control	Outcomes	Follow-up
	CG = 12).			Adherence: no information.	Instructed by means of an exercise kit to be carried out with family members (trainer), 5 minutes of warm-up, at least 20 to 30 min of walking and 5 minutes of relaxation. Intensity: 12 to 14 on the Borg scale, about 40 to 60% of MHR. The researcher made weekly calls to monitor exercise participation and make adjustments to the walking prescription.			min Walk Test (12MWT).	chemotherapy. T2: 7 weeks after chemotherapy. T3: 10 weeks after chemotherapy.
Schmidt et al., 2015	Randomized women: 67 (RT = 21, AT = 20, CG = 26).	Primary moderate to high-risk breast cancer. Mean age: TR = 53.0 ±12.55. AT = 56.0 ±10.15. CG = 54.0 ±11.19.	QT	Group 1: Supervised resistance training. Group 2: Supervised aerobic training. Adherence: In both groups, participation was at least 70% of the sessions.	12-week duration, for 60 minutes, twice a week. RT: 1 series of 20 repetitions, 50% intensity of the 1RM test. AT: 45 minutes with an intensity of 11-14 on the Borg scale. After 10 minutes of relaxation, they performed 25-30 minutes of training.	Starting chemotherapy.	Usual care.	Fatigue: Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20). QoL: EORTC QLQ-BR23.	T1: starting chemotherapy. T2: 12 weeks after chemotherapy and intervention.
Travier et al., 2015	Randomized women: 204	Stage: I-III. Mean age:	QT	Supervised aerobic and	18-week duration, for 60 minutes, twice a	Within 6 weeks after	Usual care and oriented to	Fatigue: MFI-20 and Fatigue	T0: Before starting chemotherapy.

Study and year	Sample size	Characteristics of women	Adjuvant treatment during the study	Type of Intervention and adherence to sessions	Duration, frequency, and intensity of the intervention	Starting intervention	Control	Outcomes	Follow-up
	(AT+RT = 102, CG = 102).	AT + RT = 49.7 ±8.2. CG = 49.5 ±7.9.		resistance training plus behavioral techniques. Patients were encouraged to engage in physical activity for 30 minutes on the other 3 days of the week. Adhesion: 83% participation for the sessions.	week. AT: training with an alternating intensity interval, measured by the ventilatory threshold, determined by the cardiopulmonary exercise test. There were 3 sets of 2 minutes, progressing to 2 sets of 7 minutes, or 3 sets of 4 minutes, regressing to 1 set of 7 minutes. RT: 2 series of 10 repetitions with an intensity of 65% of the 1RM test, evolving to 1 series of 10 repetitions with an intensity of 75%, reaching 1 series of 20 repetitions with an intensity of 45% of the 1RM test.	breast cancer diagnosis.	maintain their usual physical activities.	Quality List. QoL: EORTC-QLQ-C30 and Medical Outcomes Study 36-item short-form survey (SF-36). Depression: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Functional capacity: Cardiopulmonary exercise test by maximum oxygen consumption - VO2 max). Physical activity level: Short Questionnaire to Assess Health-Enhancing Physical Activity (SQUASH).	T1: After 18 weeks of the intervention. T2: 36 weeks after the intervention.
Van Waart et	Randomized women: 230	Stage: I-IIIa. Mean age:	CT	Group 1: Resistance	Duration: from the first cycle of chemotherapy	In the first chemotherapy	Usual care.	Fatigue: MFI-20 and Fatigue	T0: Before chemotherapy.

Study and year	Sample size	Characteristics of women	Adjuvant treatment during the study	Type of Intervention and adherence to sessions	Duration, frequency, and intensity of the intervention	Starting intervention	Control	Outcomes	Follow-up
al., 2015	(Onco-Move = 77, OnTrack = 76, CG = 77).	50.7 ±9.1.		training combined with supervised aerobic training (OnTrack). Group 2: Aerobic, self-guided training (Onco-Move). Adherence: 71% for OnTrack group.	and continued until 3 weeks after the last cycle. OnTrack: 20 minutes, twice a week, 2 sets of 8 repetitions with an intensity of 80% of 1RM test. Combined with 30 minutes of AT with an intensity of 50 to 80% of the maximum workload estimated by the steep ramp test and the intensity was adjusted using the Borg Scale (12 to 16). Participants in this group were also encouraged to be physically active 5 days a week, for 30 minutes per session and to keep an activity diary. Onco-Move: 30-minute walk, 5 days a week, with an intensity level of 12 to 14 on the Borg scale of perceived effort.	cycle.		Quality List. QoL: EORTC-QLQ-C30. Depression: HADS. Functional capacity: Steep Ramp Test and Endurance test. Physical activity level: Physical Activity Scale for the Elderly (PASE).	T1: At the end of chemotherapy. T2: 6 months after the completion of chemotherapy.
Adams et al., 2016	Randomized women: 200 (RT = 66, AT	Stage: I to IIIa. Mean age:	CT	Group 1: Supervised resistance	Duration during the whole chemotherapy, 3x per week.	Before the first or second cycle of	They were asked to avoid starting any	Fatigue and QoL: FACT-An.	T0: Before the first or second cycle of

Study and year	Sample size	Characteristics of women	Adjuvant treatment during the study	Type of Intervention and adherence to sessions	Duration, frequency, and intensity of the intervention	Starting intervention	Control	Outcomes	Follow-up
	= 64, CG = 70).	48.8 (25 - 78).		training. Group 2: Supervised aerobic training. Adherence: 68.2% for the RT group and 72.0% for the AT group.	RT: 2 sets of 8 to 12 repetitions of 9 exercises, which were performed between 60 and 70% of the 1RM test and progressed throughout the intervention period. AT: 60 minutes, 15 minutes at 60% of peak oxygen consumption (VO ₂ peak) and 45 minutes at 80% of VO ₂ peak.	chemotherapy.	new training exercise during their treatment but were asked to participate in a supervised exercise program one month after the completion of the post-intervention test.		chemotherapy. T1: 3 to 4 weeks after the last cycle of chemotherapy.
Waked et al., 2016	Randomized women: 46 (RT + AT = 23, CG = 23).	Stage: Mean age: RT + AT = 49.82 ±9.9. CG = 48.3 ±8.9.	CT or XRT	High-intensity resistance training and supervised aerobic training. Adherence: no information.	8-week duration. Program with 90-week duration, 3 times a week. Composed of 30 minutes of warm-up exercises, 45 minutes of resistance training and 15 minutes of cardiovascular training on a bicycle. The intensity of Resistance training was performed in three continuous sets of five to eight repetitions at 70-100% of the 1RM test. Aerobic training was performed at 85-95% of the MHR.	Starting chemotherapy or radiation therapy.	Received conventional medical care. They were instructed to maintain their usual pattern of physical activity.	Fatigue: PFS. QoL: FACT-B.	T0: Starting chemotherapy or radiation therapy. T1: 8 weeks after starting chemotherapy or radiation therapy treatments.

Study and year	Sample size	Characteristics of women	Adjuvant treatment during the study	Type of Intervention and adherence to sessions	Duration, frequency, and intensity of the intervention	Starting intervention	Control	Outcomes	Follow-up
Mijwel et al., 2017	Randomized women: 206 (RT = 74, AT = 72, CG = 60).	Stage: I-IIIa. Mean age: RT = 52.7 ±10.3. AT = 54.4 ±10.3. CG = 52.6 ±10.2.	CT	Group 1: Supervised resistance training (RT). Group 2: Supervised aerobic training (AT). Adherence: 83% for the RT group and 75% for the AT group.	16-week duration, for 60 minutes, twice a week. RT: 2 to 3 series, 8 to 12 repetitions with an intensity of 60 to 80% of 1RM test. AT: 20 minutes, with an intensity of 13-15 on the Borg scale. High-intensity aerobic interval in both groups: 3 minutes of 3 minutes, with an intensity of 16-18 on the Borg scale.	3 days after the second cycle of chemotherapy.	They received written recommendations of physical activity for cancer patients according to the guidelines of the American College of Sports Medicine (ACSM).	Fatigue: PFS. QoL: EORTC-QLQ-C30.	T0: One week before starting second cycle of chemotherapy. T1: 16 weeks after chemotherapy.
Wang et al., 2011	Randomized women: 72 (walking = 35, CG = 37).	Stage: I-II Mean age: walking = 48.4 ±10.1. CG = 52.3 ±8.8.	QT	Self-guided walking and a strategy plan to increase exercise self-efficacy. Adherence: no information.	6-week duration, for at least 30 minutes, 3 to 5 times a week. Low to moderate intensity, from 0.5 to 2 on the Borg scale, and from 40 to 60% of MHR.	After breast surgery.	Usual care.	Fatigue: FACIT-F QoL: FACT-G. Functional capacity: 6-MWT. Physical activity level: Goldin Leisure Time Exercise Questionnaire (GLTEQ).	T0: 24h before the breast surgery. T1: 24h after the first CT cycle. T2: Nadir period of CT (7 to 10 days after CT). T3: After 6 weeks of the intervention.
Huang et al., 2019	Randomized women: 159 (walking = 81, CG = 78).	Stage: I-III. Mean age: walking = 48.32 ±7.90. Cg = 48.31 ±8.65.	CT	Walking - individual program at home. Adherence: 59.3% of the	12-week duration, with gradual progression from 15-25 minutes to 35-40 minutes per session and 3 to 5 times a week.	First day of the third cycle of CT.	Usual care.	Fatigue: BFI. Depression: HADS Functional capacity: KPS and 6MWT.	T0: First day after the second cycle of CT. T1 and T2: During the exercise program, 4 and 10

Study and year	Sample size	Characteristics of women	Adjuvant treatment during the study	Type of Intervention and adherence to sessions	Duration, frequency, and intensity of the intervention	Starting intervention	Control	Outcomes	Follow-up
				intervention group and 59% of the control group exercised spontaneously.	Moderate intensity with a gradual increase of 30% to 70% of the reserve heart rate during the 12 weeks.				weeks after T0, respectively. T3: During the exercise program, 10 weeks after T0. T3 to T7: After the exercise program (1, 6, 10, 24, and 36 weeks after the intervention).
Cešeiko et al., 2019	Randomized women: 55 (RT = 27, CG = 28).	Stage: I–III. Mean age: RT = 48.2 ± 6.7 . CG = 49.0 ± 8.0 .	CT or XRT	Supervised maximum resistance training (RT). Adherence: average attendance was 23 out of the 24 planned sessions.	12-week duration, for 30 minutes, twice a week. With 4 sets of 4 repetitions and 85% to 90% intensity of 1RM and the workload was increased by 2.5 kg when the patient was able to perform all the sets and repetitions.	2 to 3 weeks after the breast surgery.	Usual care and they received calls, once a week, to be encouraged to perform the exercise of sitting and getting up from the chair, twice a week with 3 sets of 10 repetitions.	Fatigue and QoL: EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR23.	T0: After breast surgery. T1: After 12 weeks of the intervention.
Headley et al., 2004	Randomized women: 32 (AT = 16, CG = 16).	Stage: IV Mean age: RT = 52.25 ± 11.4 . CG = 50.0 ± 7.1 .	CT	Self-guided aerobic training, through exercises in the sitting position. Both groups were instructed to write a monthly diary	12-week duration, for 30 minutes, 3 times a week. The intervention involved the use of a video. The program includes a five-minute warm-up, 20 minutes of moderate-intensity	Starting chemotherapy.	Habitual pattern of physical activity.	Fatigue and QoL: FACIT-F.	T0: Before starting CT. T1: Before the second cycle of CT. T2: Before the third cycle of CT. T3: Before the fourth cycle of CT.

Study and year	Sample size	Characteristics of women	Adjuvant treatment during the study	Type of Intervention and adherence to sessions	Duration, frequency, and intensity of the intervention	Starting intervention	Control	Outcomes	Follow-up
				with the activities carried out. Adherence: no information.	repetitive motion exercises and five-minute relaxation.				

RT = resistance training; AT = aerobic training; RT + AT = combined resistance and aerobic training; CG = control group; CT = chemotherapy; XRT = radiation therapy.

6.2 ARTIGO 2

**EFFECTIVENESS OF MAT PILATES ON FATIGUE IN WOMEN WITH BREAST
CANCER SUBMITTED TO ADJUVANT RADIOTHERAPY: RANDOMIZED
CONTROLLED CLINICAL TRIAL**

Daniele Medeiros Torres¹; Kelly de Menezes Fireman¹; Luiz Claudio Santos Thuler¹,
Rosalina Jorge Koifman²; Anke Bergmann¹ e Sabrina da Silva Santos²

¹ National Institute of Cancer - INCA, *Hospital do Câncer III*. Rio de Janeiro – RJ, Brazil.

² National Public Health School (ENSP, *Escola Nacional de Saúde Pública*), Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ). Rio de Janeiro – RJ, Brazil.

Corresponding author: Daniele Medeiros Torres, National Institute of Cancer - INCA, *Hospital do Câncer III*. Street: Visconde de Santa Isabel, 274. Rio de Janeiro-RJ, Brazil; email: danieletorres@hotmail.com

ABSTRACT

Background: Female breast cancer is the most common cancer worldwide, accounting for 11.7% of all new cases and the leading cause of cancer death among women. Radiotherapy (RT) is an essential component of breast cancer treatment, which reduces locoregional recurrence and mortality from this neoplasm. One of the main short-term side effects of RT in breast cancer is cancer-related fatigue (CRF), with a prevalence of 83%. It is believed that reduced physical activity may play an important role in the development and/or persistence of CRF. In this sense, the American College of Sports Medicine guidelines recommends that cancer patients and survivors should be encouraged to be as physically active as possible and there is growing interest in the safety and effectiveness of exercise types that fall outside of traditional aerobic and resistance training models. The purpose of this clinical trial is to evaluate the influence of Mat Pilates and time on the change in fatigue scores in women with breast cancer undergoing adjuvant radiotherapy. Assess the level of physical activity in association with severe fatigue symptoms and the frequency of adherence and adverse effects in Mat Pilates sessions. **Methods:** This clinical trial randomly assigned 156 patients, aged over 18 years and stage 0 to IIIC of breast cancer, to usual care (n = 77) or supervised Mat Pilates exercise (n = 79). Fatigue (primary outcome) and physical activity level were measured at baseline, end of radiotherapy, 30 days, 3 and 6 months after RT. The generalized estimating equation (GEE) with intention to treat was performed for primary outcome. **Results:** There was no adverse effect with the practice of Mat Pilates and it was possible to verify the reduction of the pain symptom after the end of RT in women of intervention group compared to the control. A significant difference in the fatigue mean between the end of RT and the baseline was found in patients of both groups ($\beta = -2.53$; 95% CI: -3.71 to -1.35). There was no significant effect on fatigue, between the group who practiced Mat Pilates and those who performed the usual care. Although, patients with severe fatigue after 3 and 6 months of radiotherapy reported a significantly lower level of physical activity in the last week at 3 or at 3 and 6 months of RT, respectively. **Conclusion:** The supervised Mat Pilates program during adjuvant RT in women with breast cancer failed to reduce fatigue symptoms in this population. This might have been caused by poor adherence to the exercise program.

Keywords: Breast Cancer, Radiotherapy, Fatigue, Exercise, Pilates Based Exercises.

BACKGROUND

Female breast cancer is the most common cancer worldwide, accounting for 11.7% of all new cases and the leading cause of cancer death among women (FERLAY et al., 2020). According to CONCORD-2 (Global surveillance of trends in cancer survival), there was an increasing in 5-year survival trend for breast cancer from 2005 to 2009, rising to 85% or more in 17 countries across the world (ALLEMANI et al., 2015). This improvement in survival continued in the following years, and already in CONCORD-3 this survival was observed in 22 countries in the period from 2010 to 2014 (ALLEMANI et al., 2018).

Radiotherapy (RT) is an essential component of breast cancer treatment (HENNEQUINA et al., 2016), which reduces locoregional recurrence and mortality from this neoplasm (SOLIN et al.; 2010; EBCTGC, 2014). Adjuvant RT can be performed after breast-conserving surgery in ductal carcinoma in situ (DCIS) (MORROW et al., 2016), in stage I and II invasive breast cancer (MORAN et al., 2014) and after mastectomy in locally advanced breast cancer (RECHT et al., 2016; NICE, 2009).

One of the main short-term side effects of RT in breast cancer is cancer-related fatigue (CRF) (ACS, 2019), with a prevalence of 83%, during adjuvant radiotherapy (MANIR et al., 2012). As the RT treatment weeks progress, the frequency and severity of fatigue increases by about 30% (HICKOK et al., 2005), in the last week of treatment it reaches maximum levels (LA RIVIERE et al., 2020), and may persist for more than a month after RT (WRATTEN et al., 2004). After 7 months of the end of RT treatment, fatigue levels revert to pre-treatment patterns (LEE et al., 2008).

It is believed that reduced physical activity may play an important role in the development and/or persistence of CRF (BOWER, 2014). In this sense, the American College of Sports Medicine (ACSM) guidelines recommends that cancer patients and survivors should be encouraged to “avoid inactivity” and be as physically active as possible (SCHMITZ et al., 2010). A systematic review revealed a reduction in fatigue (-0.46, 95% CI: -0.79 to -0.14) in favor of physical exercise groups (resistance and/or supervised aerobic training, self-directed aerobic training and supervised mind-body exercises) during adjuvant RT for the treatment of breast cancer (LIPSETT et al., 2017). However, so far only one clinical trial has analyzed the effects of the Pilates method, using Pilates solo (Mat Pilates), on fatigue in women with breast cancer, after the end of treatments (surgical, radiotherapy and/or chemotherapy) and there was no significant reduction in this symptom (EYIGOR et al., 2010).

There is growing interest in the safety and effectiveness of exercise types that fall outside of traditional aerobic and resistance training modes (PATEL et al., 2019). Thus, our objective is to evaluate the influence of Mat Pilates and time on the change in fatigue scores in women with breast cancer undergoing adjuvant radiotherapy. Assess the level of physical activity in association with severe fatigue symptoms and assess the frequency of adherence and adverse effects in Mat Pilates sessions.

METHODS

1. Study design

It is a randomized controlled clinical trial, of superiority, with two groups, registered in ClinicalTrials.gov under the number NCT03333993. This study was approved by the Ethics and Research Committees of the National Cancer Institute (CAAE: 64099717.7.0000.5274) and the National Public Health School (CAAE: 64099717.7.3001.5240). There were no changes to the original protocol during the study.

2. Recruitment location and study population

This clinical trial was conducted in the radiotherapy sector of the Cancer Hospital III of the National Cancer Institute (HCIII/INCA), between May 2017 and October 2019. Women over 18 years old, stage 0 to IIIC of breast cancer, and with an indication for adjuvant RT treatment at HCIII/INCA were eligible for the study. Women were excluded if they had a previous cancer diagnosis and those who performed physical exercise at least twice a week for 40 minutes or more a day. In addition, it was excluded women who were unable to answer the questionnaires or who were unable to practice the Mat Pilates program for any reason like: immediate breast reconstructions, acute infections and orthopedic, neurological, decompensated cardiorespiratory and severe renal dysfunctions.

Patients who met the eligibility criteria were invited to participate in the study, signed an informed consent form and underwent the initial assessment before randomization.

3. Randomization and blinding

Study randomization was generated per block for every 8 patients, with an allocation ratio of 1:1 for the two groups. Allocation secrecy was obtained using consecutively numbered, sealed and opaque envelopes, which contained the allocation code (four codes for the intervention group and four codes for the control group). Before starting the RT treatment, eligible patients were allocated to their respective groups (intervention group and control group), by one of the research members who opened the next numbered envelope. Due to the nature of the intervention, patients, physical therapists supervising the exercises, and outcome assessors were not blinded to group allocation.

4. Intervention

The patients in the intervention group underwent the Mat Pilates program with sessions performed in the gym of the HCIII/INCA physiotherapy sector from the beginning to the end of the adjuvant RT sessions, that varies from 7 to 12 visits, for a period of 3 weeks and 2 days to 6 weeks. The exercises were performed under the supervision of physiotherapists with training and certification in the method, in groups consisting of a maximum of 4 patients, to achieve the basic principles of the technique, which include concentration, control, precision and fluidity of movement (MUSCOLINO and CIPRIANI, 2004).

The duration of the Mat Pilates program was twice a week with 60-minute sessions and consisted of 5 minutes of warm-up exercises, 50 minutes of strengthening exercises with flexibilization of the muscle fibers, where the concentric phase of the movement was performed during the expiration, followed by 5 minutes of relaxation and stretching, with the evolution of exercises difficulty over the weeks. The program was based on the classic Pilates exercises (LANGE et al., 2000), both in supine, lateral and ventral decubitus, in a sitting or standing position. Patients were instructed to perform the movements slowly and with a maximum of 10 repetitions. Mats, Swiss balls from the brand Liveup with diameters of 65 and 55 cm and elastic bands from the brand Thera Band of light and moderate intensity were used for the execution of the exercises. Exercise intensity was controlled using the adapted Borg Scale (0-10), in which the perceived exertion ranges from 2 (very light) to 7 (moderate-intense).

Both women in the intervention group and in the control group were instructed to perform specific home exercises for the upper limbs, from the first day of postoperative, included in physiotherapy sector routine at the HCIII/INCA and usual physical activities.

5. Outcomes

In both groups, sociodemographic, clinical, lifestyle, breast cancer treatment and tumor histological characteristics were collected through physical and electronic medical records. The primary outcome (fatigue) was collected in face-to-face interviews and when necessary, by telephone, at baseline, after completion of radiotherapy, 30 days, 3 months, and 6 months after completion of RT. In each of these assessments, a physical examination was performed to assess the presence of symptoms of pain, intercostobrachial nerve paresthesia, feelings of heaviness and swelling, and lymphedema by means of upper limb (UL) perimetry ipsilateral to breast cancer surgery and amplitude of movement (ROM) of the upper limbs (ULs). Information was collected on the practice of home exercises for the upper limbs and possible physical exercise co-interventions in the assessment after the end of the RT.

Fatigue was assessed using the 4th version of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) questionnaire, a scale consisting of 13 items that specifically measure the fatigue symptom in relation to the last week. Each item has five options graded from 0 to 4: “Not at all”, “A little”, “More or less”, “Much” and “Very much.” The score ranges from 0 to 52 and higher scores represent lower level of fatigue. In this study, it was considered a severe symptom of fatigue when the score was < 37 (WRATTEN et al., 2004 and SANCTIS et al., 2014). This instrument is validated for Portuguese in cancer patients (ISHIKAWA et al., 2008).

The level of physical activity was assessed using the long version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), which assesses, for one week, the time spent on physical activities performed at work, as transport means, domestic physical activities, recreation, sport, physical exercise and leisure time and time spent sitting. Energy expenditure is calculated for each activity performed and estimated in METS/minute per week (metabolic equivalent), that represents the number of times the resting metabolism was multiplied in a given activity. To obtain an IPAQ continuous variable score (METS/minute per week), the given MET value (walking physical activity = 3.3, moderate activity = 4, vigorous activity = 8) is multiplied by the minutes in which the activity was performed and again by the number of days that this activity was performed. This questionnaire has been validated for the Brazilian population (MASTUDO et al., 2001).

To verify adherence to the Mat Pilates exercise program, the number of Mat Pilates sessions was distributed by percentage ranges according to the radiotherapy scheme received.

It was considered 100% of the program 7 sessions for patients undergoing 17 fractions of RT, 10 sessions for patients undergoing 25 fractions of RT and 9 or 12 sessions for patients subjected to 22 or 30 fractions of RT due to booster doses. Complete adherence success was considered for patients with at least 90% of visits to the Mat Pilates program (MIJWEL et al., 2017). At each exercise session, participants who reported any adverse events to the physical therapists were recorded on the participant assessment sheets.

6. Statistical analysis

The sample calculation suggests that a sample of 156 patients (78 per group) provided statistical data with 80% power to detect a difference between groups of 0.9 points for fatigue, with an estimated standard deviation of 2.0 points, considering a significance level of 5% in a one-tailed hypothesis test.

Statistical analysis was conducted following intention-to-treat principles. For description of sociodemographic and clinical variables and to test for possible differences in the co-interventions of other physical exercises during the RT treatment between the groups, the Chi-square or Fisher's exact test was used.

Data normality was tested using the Shapiro Wilk test. The generalized linear model (GLMs) was performed using the generalized estimating equation (GEE) method to assess fatigue differences, between the groups (Mat Pilates and controls) and times (after the end of radiotherapy, 30 days, 3 months, and 6 months after RT) and the interaction between groups and times, and their confidence intervals of 95%.

The model chosen was the dependent variable with gamma distribution (since it was the distribution that presented the best explanation by the adherence index - QIC), independent matrix and link function for repeated measures linear regression. The Bonferroni method was used to adjust the multiple comparisons of means. Estimates of differences between groups were adjusted for baseline data (fatigue, age, time from completion of chemotherapy to RT and physical activity level). The quality of the model was evaluated by the Q-Qplot plot of the residuals, which attested to constant variation of the residuals along the straight line, which validates the GEE results.

The level of physical activity was assessed using the mean of METS/minute per week and was compared between the fatigue groups, that is, patients with or without severe fatigue

(score < 37) by the Mann-Whitney U Test in the same evaluation period and subsequent periods.

All analyzes were performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 20.0.

RESULTS

Of a total of 181 patients who were at HCIII/INCA for their first adjuvant radiotherapy consultation and who agreed to participate in the study, 164 were considered eligible and were included in the study between May 2017 and May 2019. A total of 17 patients (9.39%) were considered ineligible. The reasons for the exclusions were: 2 patients had undergone plastic surgery, 5 dropped out of the study, 5 patients were lost before being randomized at the start of radiotherapy, 3 underwent radiotherapy outside the HCIII/INCA and 2 did not start the treatment of radiotherapy. After randomization, there were another 8 exclusions: 4 patients withdrew from participating in the study, 1 underwent radiotherapy outside the HCIII/INCA, 1 had radiotherapy suspended, 1 underwent plastic surgery and 1 had metastasis, which generated a total of 79 patients in the Mat Pilates group and 77 patients in the control group (Figure 1).

The baseline characteristics of the study: sociodemographic, clinical, lifestyle, physical examination, histological characteristics of the tumor and cancer treatments of patients were similar in both groups and are described in Table 1. Mean age of patients in the group of intervention was 52.91 years and in the control group it was 54.08 years. Most patients were not white (60.0%), were housewives (74.3%), were overweight (44.2%) and in 61.0% of them the clinical stage was considered advanced (IIB to IIIC).

As for cancer treatments, chemotherapy (CT) preceded radiotherapy in 57.7% of the patients who underwent it neoadjuvantly and in 26.3% of the patients who underwent it adjuvant, 86.5% underwent hormone therapy, 47.4% underwent breast-conserving surgery, 52.6% underwent mastectomy and in 90.0% of patients the histological type of breast cancer was invasive ductal carcinoma (IDC).

Regarding RT, the most frequent site of radiation was the breast or plastron and supraclavicular fossa (SCF) in 59.0% of patients. In 73.7% of them, adjuvant RT was performed in the conventional way (25 fractions, with a daily dose of 2.0 Gy and a total dose of 50.0 Gy, being in one patient performed in 28 fractions, with a daily dose of 1.8 Gy and a

total dose of 50.4 Gy). In 16.0%, RT was performed in moderate hypofractionation (HF) mode (17 fractions, with daily dose of 2.5 Gy and total dose of 42.5 Gy) and in 10.3% sequential application of booster dose with 5 fractions, daily dose of 2.0 Gy and total dose of 10 Gy, in 15 patients after conventional fractionation and in 1 patient after moderate HF.

According to the physical examination, 36.0% of the patients had pain symptoms, 72.4% had intercostobrachial nerve paresthesia in the upper limb ipsilateral to the surgery and none had lymphedema.

The presence of pain symptoms at the end of adjuvant RT was significantly lower in patients undergoing the Mat Pilates program than in patients in the control group (38.1% versus 61.9%, $p = 0.015$), with no significant difference in the other follow-ups (data not shown in table), the remainder of the signs and symptoms were similar in both groups at the end of the RT. The practice of home exercises for the upper limbs during the RT treatment was present in 66.7% of the patients in the Mat Pilates group and in 72.6% of the patients in the control group. It was observed that during adjuvant RT, in 3 patients in the Mat Pilates group and in 2 patients in the control group, co-interventions were performed through the practice of walking, and in 1 patient in the control group, running and fighting activity were performed (Table 2).

Adherence to the Mat Pilates exercise program can be seen in Table 2. Seventeen patients (21.5%) attended less than 50% of the Mat Pilates sessions, 21 patients (26.6%) attended from 50% to 70% of the sessions and 41 patients (51.9%) performed more than 70% to 100% of the sessions. Complete adherence success with at least 90% of visits was seen in 19 patients (24.1%) (data not shown in table). Patients who underwent the Mat Pilates exercise program had no interruption of care due to major adverse effects, such as cardiac and blood pressure decompensation, oxygen saturation below 90.0% and opening of the surgical wound at the time of the intervention. However, two patients, after performing 4 and 5 sessions, needed to suspend Mat Pilates due to discomfort at the surgical site caused by radiodermatitis, while one patient had radiotherapy suspended due to surgical wound opening due to severe radiodermatitis and had managed to total 8 Mat Pilates. Two patients suspended Mat Pilates after 5 and 6 sessions because of joint discomfort and one patient after 5 sessions had a fractured foot (outside of Mat Pilates) and was unable to continue the exercise program. None of the patients withdrew from the study because of these complications. In addition, no patient developed lymphedema in the upper limb ipsilateral to the breast cancer surgery, according to the perimetry measurement, during the Mat Pilates exercise program (Table 2).

Fatigue means from baseline to 6 months after adjuvant RT for the intervention group and for the control group are shown in table 3. In both groups, there was a decrease in the mean fatigue after the end of treatment of RT, indicating a worsening of this symptom [(Mat Pilates group: initial mean = 43.34 (SD: 7.61) and mean at the end of RT = 40.21 (SD: 10.07); control group: initial mean = 44.65 (SD: 5.15) and mean at the end of RT = 42.12 (SD: 7.13)]. After 6 months of RT, the fatigue means values in both groups returned to values closer to the baseline of the study [(Mat Pilates group: mean 6 months of RT = 43.08 (SD: 7.48); control group: mean 6 months of RT = 44.03 (SD: 5.91)].

In the GEE analysis, a significant effect was found over time on repeated fatigue measures. There was no significant effect between groups on fatigue, that is, there was no difference between patients who practiced Mat Pilates and those who did not (Table 3). It is observed that the difference in fatigue means between the Mat Pilates group and the control group was -1.31 (95% CI: -3.33 to 0.72). Thus, patients who underwent Mat Pilates had a lower mean compared to the control group, which means, according to the FACIT-F questionnaire, more symptoms of fatigue, but without statistical significance. Another observation is the significant difference in the mean between the end of RT and the baseline for fatigue ($\beta = -2.53$; 95% CI: -3.71 to -1.35), which meant a greater symptom of fatigue in patients in both groups at the end of adjuvant RT when compared to symptoms prior to starting treatment.

In the multiple analysis comparing fatigue means over time, the significant increase in fatigue in both groups at the end of adjuvant RT was more clearly observed when compared to fatigue scores at baseline ($\beta = -2.83$ points; 95% CI: -4.53 to -1.14) and also the significant worsening of the mean fatigue at the end of the RT when compared to the 30 day scores ($\beta = -1.76$; 95% CI: -3.41 to -0.12), 3 months ($\beta = -1.90$; 95% CI: -3.70 to -0.10) and 6 months after RT ($\beta = -2.39$; 95% CI: -4.41 to -0.37) (data not shown in table).

As for the group versus time interaction, there was no significant effect. In other words, over time, patients who practiced Mat Pilates and those who did not had homogeneous fatigue behaviors. These observations are presented in Figure 2, which shows that the confidence intervals are crossed, and the measurements are not different at 5%, thus not occurring a significant difference in the repeated fatigue measurements between the groups over time.

Finally, it was observed that in the 3 months after adjuvant RT, the presence of severe fatigue (score < 37) was associated ($p = 0.018$) with patients who reported a lower level of physical activity (PA) in the last week (mean = 1,438.78; SD: 1,427.46) compared to patients

who had a higher level of physical activity (mean = 2,499.84; SD: 2,643.73). For patients who had severe fatigue at 6 months after adjuvant RT, this symptom was also associated ($p = 0.021$) with a lower level of physical activity in the 3 months after RT (mean = 1,242.53; SD: 1,076.82) compared to patients with a higher level of physical activity (mean = 2,185.94; SD: 1,076.82). The two groups of patients, with or without severe fatigue, reported improvement in their physical activity levels 6 months after RT, with means, respectively, of 2,598.86 (SD: 6,078.86) and 2,463.35 (SD: 2,311.83), with the difference between groups being statistically significant ($p = 0.041$) (Table 4).

FIGURE 1: Consort Flow Diagram.

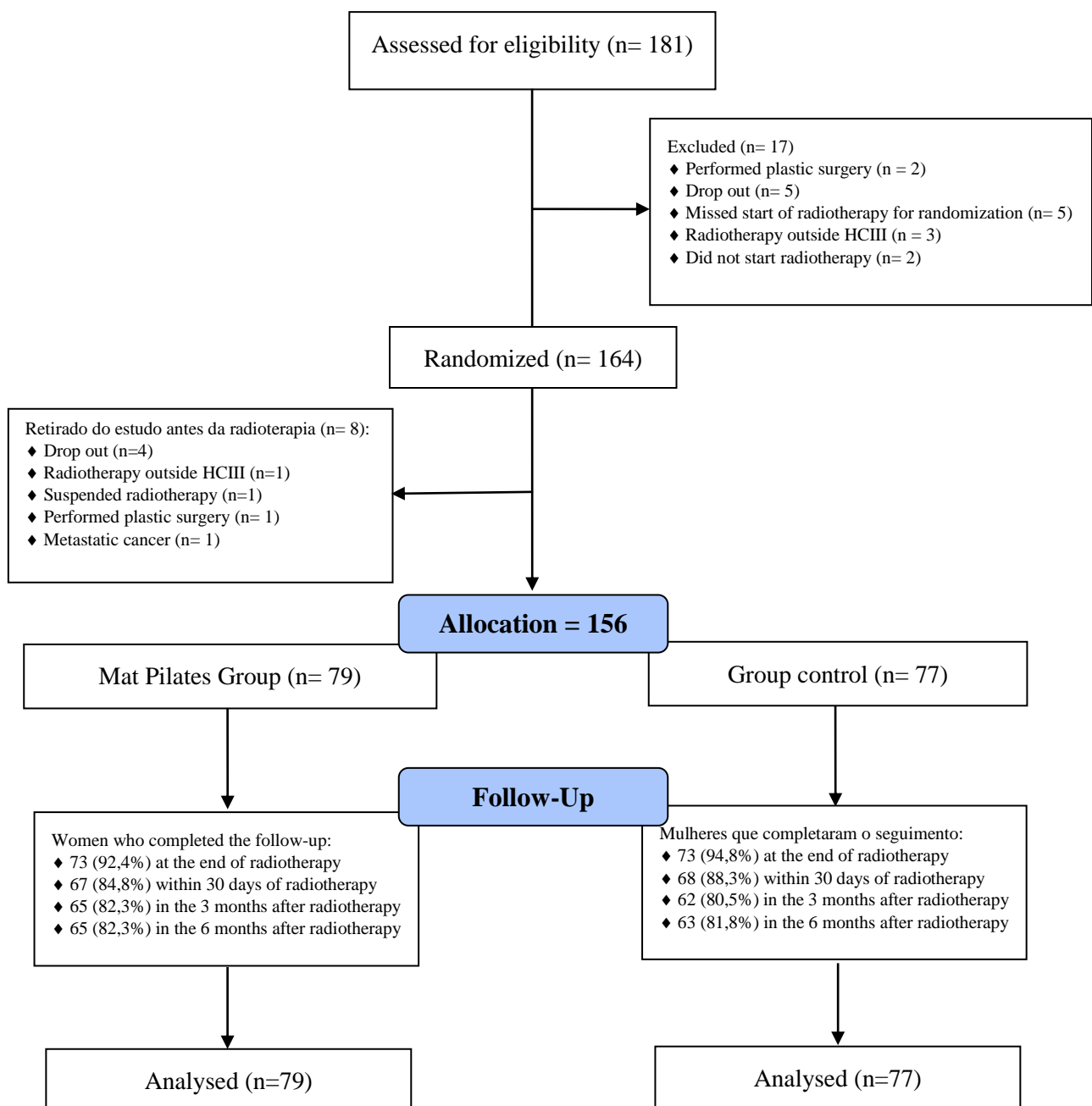


TABLE 1: Distribution of *Mat Pilates* group (N = 79) and controls (N = 77) according to selected variables, Rio de Janeiro, Brazil, 2017-2019.

	Variables	<i>Pilates</i> n (%)	Controls n (%)	P*
Age (years)	< 45	19 (52.8%)	17 (47.2%)	0.726
	45 – 55	26 (54.2%)	22 (45.8%)	
	> 55	34 (47.2%)	38 (52.8%)	
Skin color	White	28 (44.4%)	35 (55.6%)	0.203
	Others	51 (54.8%)	42 (45.2%)	
Marital status	With partner	41 (51.2%)	39 (48.8%)	0.876
	No partner	38 (50.0%)	38 (50.0%)	
Education level	≥ 8 years of study	61 (53.5%)	53 (46.5%)	0.238
	< 8 years of study	18 (42.9%)	24 (57.1%)	
Occupation	Work out	24 (60.0%)	16 (40.0%)	0.170
	Housewives	55 (47.4%)	61 (52.6%)	
Family income	> 1 minimum wage	55 (51.4%)	52 (48.6%)	0.779
	≤ 1 minimum wage	24 (49.0%)	25 (51.0%)	
Alcohol consumption	No	65 (52.0%)	60 (48.0%)	0.495
	Yes	14 (45.2%)	17 (54.8%)	
Smoking	No	56 (50.9%)	54 (49.1%)	0.466
	Ex-smoker	21 (53.8%)	18 (46.2%)	
	Currently smoker	2 (28.6%)	5 (71.4%)	
Body mass index	Ideal	17 (54.8%)	14 (45.2%)	0.530
	Overweight	37 (53.6%)	32 (46.4%)	
	Obesity	25 (44.6%)	31 (55.4%)	
Arterial hypertension	No	41 (51.2%)	39 (48.8%)	0.876
	Yes	38 (50.0%)	38 (50.0%)	
Clinical staging	0/I/IIA	27 (44.3%)	34 (55.7%)	0.282
	IIB/IIIA	34 (58.6%)	24 (41.4%)	
	IIIB/IIIC	18 (48.6%)	19 (51.4%)	
Chemotherapy	No	14 (58.3%)	10 (41.7%)	0.212
	Neoadjuvant	49 (54.4%)	41 (45.6%)	
	Adjuvant	16 (39.0%)	25 (61.0%)	
	Neoadjuvant and adjuvant	0 (0.0%)	1 (100.0%)	
End of CT to RT	No	14 (58.3%)	10 (41.7%)	0.330
	1 to 3 months	10 (35.7%)	18 (64.3%)	
	4 to 5 months	13 (56.5%)	10 (43.5%)	
	≥ 6 months	42 (51.9%)	39 (48.1%)	
Herceptin (Target therapy)	No	68 (50.7%)	66 (49.3%)	0.948
	Yes	11 (55.0%)	11 (50.0%)	
Hormone therapy	No	13 (61.9%)	8 (38.1%)	0.267
	Yes	66 (48.9%)	69 (51.1%)	
Breast surgery	Segmentectomy	37 (50.0%)	37 (50.0%)	0.879
	Mastectomy	42 (51.2%)	40 (48.8%)	
Axillary emptying	No	37 (50.0%)	37 (50.0%)	0.879
	Yes	42 (51.2%)	40 (48.8%)	
Sentinel lymph node biopsy	No	34 (56.7%)	26 (43.3%)	0.234
	Yes	45 (46.9%)	51 (53.1%)	
Radiotherapy site	Breast/Plastron	19 (47.5%)	21 (52.5%)	0.540
	Breast/Plastron and SCF	50 (54.3%)	42 (45.7%)	
	Breast/Plastron and armpit	0 (0.0%)	1 (100.0%)	
	Breast/Plastron/SCF and armpit	10 (43.5%)	13 (56.0%)	
Radiotherapy mode	Hypofractionated	11 (44.0%)	14 (56.0%)	0.511
	Conventional	58 (50.4%)	57 (49.6%)	
	Boost	10 (62.5%)	6 (37.5%)	
Technique of radiotherapy***	Two-dimensional (2D)	62 (49.2%)	64 (50.8%)	0.560
	Three-dimensional (3D)	14 (53.8%)	12 (46.2%)	
Histological type	IDC	73 (52.1%)	67 (47.9%)	0.267
	Others	6 (37.5%)	10 (62.5%)	

TABLE 1: (continuation).

	Variables	Pilates n (%)	Controls n (%)	P*
Histological grade	Grade 1	13 (56.5%)	10 (43.5%)	0.828
	Grade 2	44 (49.4%)	45 (50.6%)	
	Grade 3	22 (50.0%)	22 (50.0%)	
Estrogen hormone receptor	Positive	66 (49.3%)	68 (50.7%)	0.392
	Negative	13 (59.1%)	9 (40.9%)	
Progesterone hormone receptor	Positive	61 (48.0%)	66 (52.0%)	0.172
	Negative	18 (62.1%)	11 (37.9%)	
HER2	Negative	68 (50.7%)	66 (49.3%)	0.948
	Positive	11 (50.0%)	11 (50.0%)	
Histopathological staging	0/I/IIA	52 (50.5%)	51 (49.5%)	0.381
	II/IIIA	23 (56.1%)	18 (43.9%)	
	IIIB/IIIC	4 (33.3%)	8 (66.7%)	
Pain	No	47 (47.0%)	53 (53.0%)	0.224
	Yes	32 (57.1%)	24 (42.9%)	
Paresthesia	No	22 (51.2%)	21 (48.8%)	0.936
	Yes	57 (50.4%)	56 (49.6%)	
ROM of ULs	Functional	78 (50.3%)	77 (49.7%)	0.506**
	Incomplete	1 (100.0%)	0 (0.0%)	
Lymphedema	No	79 (50.6%)	77 (49.4%)	
	Yes	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Feeling of heaviness	No	47 (48.5%)	50 (51.5%)	0.484
	Yes	32 (54.2%)	27 (45.8%)	
Feeling of swelling	No	59 (48.0%)	64 (52.0%)	0.197
	Yes	20 (60.6%)	13 (39.4%)	

* Chi-square test; ** Fisher's exact test *** Total variations due to missings in variables

TABLE 2: Physical examination, practice of exercises at home, co-intervention, and adherence to Mat Pilates at the end of radiotherapy (n = 145).

Variables	Mat Pilates n (%)	Controls n (%)	P*
Pain			
No	48 (58.5%)	34 (41.5%)	0.015
Yes	24 (38.1%)	39 (61.9%)	
Paresthesia			
No	21 (52.5%)	19 (47.5%)	0.672
Yes	51 (48.6%)	54 (51.4%)	
ROM of ULs			
Functional	70 (49.6%)	71 (50.4%)	0.685**
Incomplete	2 (50.0%)	2 (50.0%)	
Lymphedema			
No	72 (49.7%)	73 (50.3%)	-
Yes	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Feeling of heaviness***			
No	42 (48.8%)	44 (51.2%)	0.734
Yes	30 (51.7%)	28 (48.3%)	
Feeling of swelling***			
No	50 (45.9%)	59 (54.1%)	0.106
Yes	21 (61.8%)	13 (38.2%)	
Home Exercises***			
Does not perform	23 (53.5%)	20 (46.5%)	0.672
Performs every day	34 (47.9%)	37 (52.1%)	
Performs occasionally	12 (42.9%)	16 (57.1%)	
Co-intervention			
No	70 (50.4%)	69 (49.6%)	0.653**
Yes	3 (50.0%)	3 (50.0%)	
Adherence to Mat Pilates			
< 50%	17 (21.5%)		
≥ 50% - 70%	21 (26.6%)		
> 70% - 100%	41 (51.9%)		

* Chi-square test; ** Fisher's exact test *** Total variations due to missings in variables

TABLE 3: Unadjusted means and standard deviation (SD) and adjusted mean difference and 95% confidence interval for fatigue (n = 156).

Time	Fatigue Mean (SD)		Unadjusted Mean Change						Adjusted mean Change*					
			Between-group difference			Within-group difference (Time)			Between-group difference			Within-group difference (Time)		
	<i>Mat Pilates</i>	Controls	Mean Change	95% CI	P	Mean Change	95% CI	P	Mean Change	95% CI	P	Mean Change	95% CI	P
Baseline	43.34 (7.61)	44.65 (5.15)	-1.308	(-3.33, 0.72)	0.205	Ref.	.	.	-0.774	(-2.30, 0.78)	0.329	Ref.	.	.
End of RT	40.21 (10.07)	42.12 (7.13)	.	.	.	-2.526	(-3.71, -1.35)	0.000	.	.	.	-2.756	(-4.06, -1.45)	0.000
30 days after RT	42.15 (7.86)	43.71 (6.91)	.	.	.	-0.943	(-2.39, 0.50)	0.201	.	.	.	-0.951	(-2.57, 0.66)	0.249
3 months after RT	42.97 (7.79)	43.16 (7.51)	.	.	.	-1.488	(-3.18, 0.20)	0.084	.	.	.	-1.408	(-3.29, 0.48)	0.143
6 months after RT	43.08 (7.48)	44.03 (5.91)	.	.	.	-0.618	(-1.89, 0.66)	0.342	.	.	.	-0.376	(-1.68, 0.93)	0.572

*Adjusted difference in mean change was adjusted for baseline value of the outcome, age, end of QT to RT and physical activity level.

FIGURE 2: Interaction groups versus time.

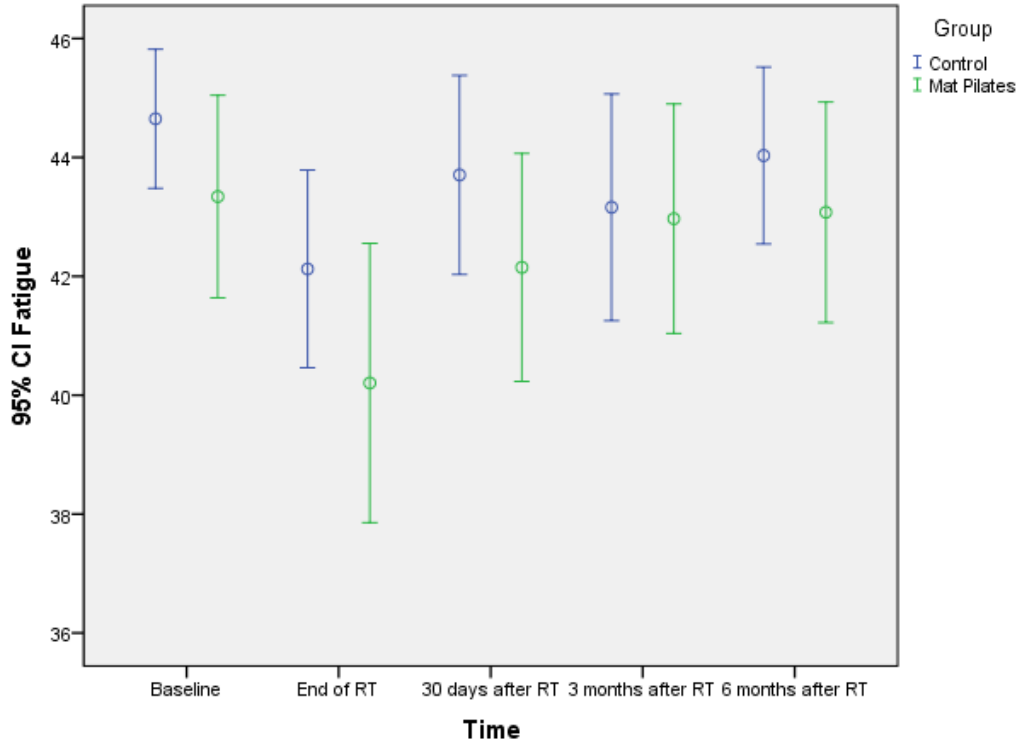


TABLE 4: Means and standard deviation (SD) of total MET-min/week (IPAC) by severe fatigue status (n = 156).

Time of measure of MET-min/week	Means MET-min/week (SD)														
	Without Fatigue at baseline	Fatigue at baseline	P	Without Fatigue at end of RT	Fatigue at end of RT	P	Without Fatigue at 30 days of RT	Fatigue at 30 days of RT	P	Without Fatigue at 3 months of RT	Fatigue at 3 months of RT	P	Without Fatigue at 6 months of RT	Fatigue at 6 months of RT	P
Baseline	1762.59 (2160.36)	1579.61 (1634.77)	0.905	1679.86 (2057.84)	1906.85 (2401.25)	0.965	1683.05 (1965.45)	1846.84 (2613.82)	0.960	1687.11 (1843.51)	1803.10 (2571.17)	0,332	1628.58 (1961.99)	1136.61 (1211.98)	0,282
End of RT*	-	-	-	1828.08 (1871.12)	1857.21 (1478.21)	0.345	1691.84 (1757.99)	2132.74 (1815.23)	0.152	1825.01 (1891.84)	1997.22 (1782.28)	0,487	1616.89 (1638.94)	2171.11 (2129.42)	0,251
30 days of RT	-	-	-	-	-	-	2442.22 (6807.02)	2663.00 (5689.19)	0.544	2490.44 (7485.21)	2484.05 (5293.91)	0.746	2349.78 (7285.89)	1757.27 (944.39)	0.351
3 months of RT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2499.84 (2643.73)	1438.78 (1427.46)	0.018	2185.94 (2250.71)	1242.53 (1076.82)	0.021
6 months of RT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2463.35 (2311.83)	2598.03 (6078.86)	0.041

*One of the activities accounted for by IPAC at the end of the RT was the *Mat Pilates* program.

DISCUSSION

Our results show that an intervention with mind-body exercise, through Mat Pilates, lasting 3 to 6 weeks during adjuvant radiotherapy in women with breast cancer, had no effect on the reduction of fatigue symptoms compared to the usual care. Therefore, significantly worsening of fatigue at the end of adjuvant RT was observed in both groups, with improvement after 30 days and 3 months after RT, with fatigue returning to close to baseline levels after 6 months of treatment.

The reduction in fatigue symptoms after 3 months of adjuvant RT, as in our study, could also be observed in a recent multicenter clinical trial in which 693 women were included with early invasive breast cancer who underwent whole breast irradiation (WBI) and randomized between three-dimensional radiation (3D-CRT; $n = 349$, control group) and modulated beam intensity techniques (IMRT; $n = 344$, experimental group). Fatigue was assessed using the Brief Fatigue Inventory (BFI), which consists of nine questions about physical, social and emotional fatigue, ranging from 0 to 10 (worst fatigue) points for each question. Fatigue was present in 97.7% of patients in the 3D-CRT group and in 98.5% of patients in the IMRT group. There was a slight increase in mean fatigue during RT (3D-CRT: 32.95; IMRT: 33.80) compared to mean at baseline (3D-CRT: 29.33; IMRT: 30.09) and within 3 months after the end of treatment there was a reduction in the mean in each group (3D-CRT: 27.96; IMRT: 29.95) (CHOI et al., 2020).

Already in a prospective study, that assessed fatigue using the same questionnaire as our study (FACIT-F) and considered a severe fatigue symptom as a score < 37 , it was possible to observe the presence of this symptom in 33% of women with breast cancer ($n = 141$) before adjuvant radiotherapy, in 53% in women after the end of RT, with a decrease in the proportion of fatigue to about 40% of women after 4 months of RT and in these, it persisted for up to 1 year after the end of treatment (NOAL et al., 2011). The proportion of severe fatigue in our study for this same cut-off point were 14.1% fatigue at baseline, with an increase to 20.5% fatigue at the end of RT, followed by a decrease in the proportion to 18.1% within 3 months and 14.8% within 6 months (data not shown in table).

This reduction in the degree of fatigue after 6 months of adjuvant RT was also verified in another clinical trial with women with breast cancer, evaluated by the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria v4.0, which considers fatigue from grade 1 to 3, and in which acute fatigue was observed in 84% ($n=126$) of women undergoing radiotherapy by

conventional fractionation (50Gy in 25 fractions with boost) and in 79% (n=109) of women undergoing radiotherapy moderate HF (42.56 Gy in 16 fractions with boost), up to 42 days after RT. Six months after the end of RT, the presence of fatigue was detected in a smaller number of 37% (n=53) of the women who underwent CF and in 27% (n=35) of the women who underwent moderate HF (SHAITELMAN et al., 2015).

There are few clinical trials in the literature regarding the effectiveness of mind-body exercises in fatigue during adjuvant RT in breast cancer. A trial with the inclusion of 96 women with breast cancer, who used the intervention through the Qigong method, assessed the mean fatigue using the Brief Fatigue Inventory (BFI) questionnaire, and, as in our study, observed a mean at the end of this treatment similar between groups, 3.1 (SD: 2.0) in the 49 women in the intervention group and 2.7 (SD: 2.1) in the 47 women in the control group, both considered mild fatigue (1 to 3) (CHEN et al., 2014). Two other trials evaluated Yoga during adjuvant RT in breast cancer. The first, with 44 women in the intervention group and 44 women in the control group, assessed fatigue using the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core (EORTC-QLQ-C30) and showed that after the end of this treatment, women who practiced Yoga had a lower mean of fatigue when compared to the mean of the control group (mean difference = -17.26 ± 4.89 ; $p = 0.001$; 95% CI: -26.99 to -7.53) (VADIRAJA et al., 2009). In the second trial, with 53 women in the Yoga group and 54 women in the control group, fatigue was assessed by the BFI questionnaire and obtained a significant reduction for the Yoga group (initial mean = 3.2; final mean = 2.9) compared to the control group (initial mean = 2.6; final mean = 3.2) at the end of radiotherapy treatment ($p = 0.04$) (CHANDWANI et al., 2014).

Importantly, the EORTC-QLQ-C30 questionnaire is less embracing, as it assesses fatigue through a few questions (do you need to rest? Have you been feeling weak? Have you been tired?) (AARONSON et al., 1993), whereas the BFI questionnaire presents 9 questions about the severity and impact of fatigue on daily functions (MENDOZA et al., 1999) already the FACIT-F, used in our study, presents 13 questions about the impact of this symptom on cancer patients (YELLEN et al., 1997). Another methodological difference that needs to be considered when comparing these studies is the frequency of supervised classes. In both trials that used Yoga, the sessions were offered 3 times a week, in our study two weekly Mat Pilates sessions were offered, while for Qigong only one weekly session. However, there is still a gap in scientific evidence regarding the understanding of the most effective components of

physical activity in the population with cancer, which covers the frequency, type, intensity, and duration of physical exercise (PATEL et al., 2019).

Regarding the Pilates method, only one clinical trial had analyzed the effects of this type of exercise on fatigue in women with breast cancer, but different from our study that performed the intervention during adjuvant RT, this trial performed after the completion of treatments surgical and adjuvants (radiotherapy and/or chemotherapy). For the intervention group (n = 27), Mat Pilates exercises were performed for 8 weeks, with sessions performed 3 times a week, lasting 1 hour and supervised by a physiotherapist specialized in the technique. In the control group (n = 15), as well as in the Pilates group, women were instructed to walk 3 times a week for 8 weeks. Comparison of means, before and after the intervention, showed a non-significant reduction in fatigue assessed by the BFI in both groups [Pilates - initial mean: 6.63 (SD: ± 4.14); final mean: 5.58 (SD: ± 4.67); p = 0.14. Control - initial mean: 7.75 (SD: ± 5.68); final mean: 6.55 (SD: ± 4.42); p = 0.82], furthermore, there was no significant difference when comparing the groups (EYIGOR et al., 2010).

Despite the known prevalence of fatigue in cancer, the specific mechanisms of its pathophysiology are still not well elucidated (BERGER et al., 2015), including the etiology of CRF during adjuvant RT (BOWER et al., 2009). The mechanism that has been most supported by the growing evidence is that of the dysregulation of pro-inflammatory cytokines (BOWER, 2014). In the study by Sanctis et al. (2014), with 40 women with a mean age of 54 years, undergoing breast-conserving surgery and adjuvant radiotherapy (total dose of 50 Gy, daily fractions of 2.0 Gy, in 25 sessions, followed or not boost mode), the influence of pro-inflammatory cytokines on the fatigue symptom was evaluated. The FACIT-F was used, and the severe fatigue was considered with a score < 37. It was seen that before, immediately after and 6 months after radiotherapy, fatigue symptoms were significantly influenced (p=0.026) by increased blood levels of 12 pro-inflammatory cytokines (IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, VEGF, EGF, TNF - α , IFN- γ , and MCP-1).

Perhaps because the etiology of CRF is multifactorial, influenced by demographic, clinical, psychosocial, behavioral, and biological factors, and still poorly understood, there is currently no “gold standard” for the treatment of this symptom (BOWER, 2014). Current levels of evidence for the treatment of CRF show, at most, moderate effects. Of the interventions available, the exercise-based ones demonstrated the greatest overall improvement in CRF (N de estudos = 69, summary measure = 0.30; 95% CI: 0.25 to 0.36; p < 0.001), being the most promising and are recommended as a first-line treatment (MUSTIAN

et al., 2017). However, there is a criticism of physical activity clinical trials for not specifically focusing on already fatigued cancer patients (ie, the presence of moderate and severe fatigue is not used as an inclusion criterion) (BOWER, 2014).

It is well known that in muscle contractions during exercise, both type I muscle fibers and type II muscle fibers express and release myokine IL-6 into the circulation, which subsequently exerts its effects both locally within the muscle and in various organs similarly to a hormone (PEDERSEN and FISCHER, 2007). Exercise-induced increases in circulating IL-6 are followed by increased circulating levels of anti-inflammatory cytokines, such as IL-10, which negatively regulate the expression of several pro-inflammatory markers, including IL-6 (GLESSON et al., 2011).

Meta-analyses have already shown that interventions with exercise can reduce inflammation in women during and after breast cancer treatment, as is the case in the study by Meneses-Echávez et al. (2016), in which it was seen that regular exercise reduces the serum concentrations of some pro-inflammatory mediators, such as IL-6 (n = 478, summary measure = -0.55; 95% CI = -1.02 to -0.09; p = 0.019). In the study by Khosravi et al. (2019), which included patients with different types of cancer, physical exercise decreased pro-inflammatory markers more responsively in women with breast cancer (n = 1530, summary measure = -0.22; 95% CI: -0.36 to -0.09; p = 0.001) and indicated that C-reactive protein (n = 324, summary measure = -0.47; 95% CI: -0.87 to -0.06; p = 0.025) and tumor necrosis factor (n = 663, summary measure = -0.30; 95% CI: -0.53 to -0.06; p = 0.004) were the most sensitive markers to change. Additionally, the combined training (aerobic and resistance) had the greatest effect among the types of exercises (n = 1471, summary measure = -0.35; 95% CI: -0.51 to -0.19; p < 0.001), whereas the mind-body exercises, represented by Tai Chi and Yoga, were not successful in reducing pro-inflammatory markers (n = 203, summary measure = -0.04; 95% CI: -0.32 to 0.24; p = 0.785).

Schmidt et al. (2016), in a clinical trial with 12 weeks of resistance training during adjuvant radiotherapy, observed that IL-6 mediated the effect on physical fatigue after the end of the exercise program. In another clinical trial, Hiensch et al. (2020) obtained the same effect on total fatigue and physical fatigue after 16 weeks of resistance training during adjuvant chemotherapy. As for the significant association of severe fatigue symptom with a low level of physical activity, found in our study within 3 and 6 months after adjuvant RT, other studies have also reported this finding in women after 9 months of surgical breast cancer treatment, followed by adjuvant therapies (GERBER et al., 2011) and in women after 1 to 6

months of adjuvant chemotherapy treatment, where 70% of patients had undergone radiotherapy (COHEN et al., 2020). In that last study, it was also found that lower levels of the pro-inflammatory cytokines IL-6 and IL-8 were linked to a more physically active lifestyle. So far, there are no studies that have evaluated the inflammatory response in cancer patients using the Pilates method.

The failure of our Mat Pilates exercise intervention to significantly improve CRF may be, in part, a result of these numerous factors that influence fatigue during cancer treatment. In addition, a global measure of CRF can also be broad to detect the likely more specific effects of physical exercise, such as physical fatigue (TRAVIER et al., 2015). In this sense, some trials that used a multidimensional questionnaire, which allows for the separate assessment of the three dimensions of fatigue (physical, mental, and cognitive), found a beneficial effect of physical exercise on physical fatigue (STEINDORF et al., 2014; SCHMIDT et al., 2015; TRAVIER et al., 2015). It is also possible that the effects of Mat Pilates on fatigue have been impaired due to inadequate adherence, with only 51.9% of patients performing above 70% of the recommended sessions, compared to other trials that were successful in reducing fatigue during the adjuvant treatment of breast cancer and reached 83 to 96% adherence to exercise programs (CHANDWANI et al., 2014; STEINDORF et al., 2014; MIJWEL et al., 2017 and CEŠEIKO et al., 2019). Of the patients in our study who adhered to the exercise program below 70%, 55% did not have a partner, 66% were housewives and 26% had a family income less than or equal to the minimum wage (data not shown in the table). The association between having a partner and greater adherence to physical exercise programs in women with breast cancer was previously reported, being linked to social support from the spouse to intervention adherence (VAN WAART et al., 2019). Other factors associated with this greater adherence to physical exercise in women with breast cancer are greater social support from those around them, including domestic support, especially from family members, and external support from friends, relatives, and neighbors, in which includes practical help, emotional, social, and informational assistance (TAO et al., 2020).

Another effect seen in this study was the reduction of pain symptoms after the end of adjuvant RT in women who practiced Mat Pilates when compared to the control group. In a systematic review with meta-analysis, in women with breast cancer who had undergone surgical treatment with or without adjuvant treatment, most interventions of the included studies were based on Mat Pilates, with the exception of two studies, in which Pilates

apparatus were used. And Pilates was also shown to be statistically more effective in reducing upper limb pain, by the analogue pain scale, among women with breast cancer when compared to other interventions in the meta-analysis of 2 studies ($n = 97$), showing an effect mean for this outcome (summary measure = -0.48 ; 95% CI: -0.88 to -0.07) (PINTO-CARRAL et al., 2018). A change in postural alignment after breast cancer surgeries is common due to compensation for the symptom of pain and absence of the breast, which can lead to contractures of the shoulder girdle and trunk rotation (PERES et al., 2015). A possible explanation for the improvement in pain perception during Pilates practice would be the occurrence of postural and muscular organization in each exercise, due to the slight flexion of the cervical spine, stabilization of the shoulder girdle, fixation of the rib cage and neutral positioning of the pelvis, as well as the activation through forced expiration that occurs in Pilates exercise, of the deep muscles of the trunk, such as the transverse abdomen, which together with the pelvic floor muscles and the diaphragm promote an increase in intra-abdominal pressure, providing better control posture (KLOUBEC, 2011). However, it is necessary to be cautious when analyzing this pain symptom response in our study, as it was performed through a generic assessment of the presence or absence of pain, without the continuous assessment of the analogue pain scale.

One of the strong characteristics of this study is that this is the first randomized clinical trial to evaluate the effect of the Pilates method, which is already widespread in the general population and in rehabilitation, on the symptom of fatigue during adjuvant RT in women with breast cancer. Another important point is that this intervention proved to be safe, with no serious adverse effects occurring during the exercise program, in addition to the fact that no patient developed lymphedema after the end of the intervention. Among the limitations of the study, there is the impossibility to have a larger sample of women, in part, because of the delays in the recruitment of patients, caused by breaks in treatments during some maintenances of the linear accelerator of the RT HCIII/INCA, that has been in the sector since 2002. The longest break in recruitment occurred from September to November 2017. There was no control group with a minimum of intervention, in addition to achieving 14.1% of losses during follow-ups and the fact that women who developed radiodermatitis during RT were not screened, made it difficult the understanding of adherence to the exercise program. And although the Mat Pilates program was not effective in reducing fatigue scores, the practice of physical activity during RT adjuvant should not be discarded, since we observed that among the patients who had a higher level of physical activity, these had less severe

symptoms of fatigue. Future clinical trials with larger samples of women with breast cancer and significant symptoms of fatigue could be carried out to better understand the benefit of different types of exercise on this symptom.

CONCLUSION

Our study found that, in women with breast cancer, fatigue levels are increased at the end of radiotherapy, with a return to baseline values after 6 months of RT. Furthermore, a lower level of physical activity was associated with severe fatigue symptoms after 3 and 6 months of radiotherapy. Mat Pilates was not successful in reducing fatigue during adjuvant RT, however, it was possible to verify a reduction in the symptom of pain after the end of this treatment in women who practiced Mat Pilates when compared to the control group and there was no occurrence of adverse effects during the exercise program.

REFERENCES

- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *Journal of the National Cancer Institute* 1993; 85(5): 3.
- ACS, American Cancer Society. cancer.org. 1.800.227.2345. Available: 8581.00.pdf (cancer.org). Last Revised: September 18, 2019.
- Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018; 391: 1023–75.
- Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2015; 385(9972): 977–1010.
- Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, et al. Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015: Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13(8): 1012–1039.
- Bower JE. Cancer-related fatigue: Mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014; 11 (10): 597–609.

- Bower JE, Ganz PA, Tao ML, Hu W, Belin TR, Sepah S, Cole S, Aziz N: Inflammatory Biomarkers and Fatigue during Radiation Therapy for Breast and Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* 2009, 15(17):5534–5540.
- Cešeiko R, Eglītis J, Srebnijs A, Timofejevs M, Purmalis E, Ertis R, et al. The impact of maximal strength training on quality of life among women with breast cancer undergoing treatment. *Exp Oncol*. 2019; 41 (2): 166-172.
- Chandwani KD, Perkins G, Nagendra HR, Raghuram NV, Spelman A, Nagarathna R, et al. Randomized, controlled trial of yoga in women with breast cancer undergoing radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32(10): 1058–65.
- Chen Z, Meng Z, Milbury K, Bei W, Zhang Y, Thornton B, et al. Qigong improves quality of life in women undergoing radiotherapy for breast cancer. *Cancer* 2014; 119:1690e8.
- Choi KH, Ahn SJ, Jeong JU, et al. Postoperative radiotherapy with intensity-modulated radiation therapy versus 3-dimensional conformal radiotherapy in early breast cancer: A randomized clinical trial of KROG 15-03. *Radiotherapy and Oncology* 2020; doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.09.043>.
- Cohen M, Levkovich I, Katz R. Low physical activity, fatigue and depression in breast cancer survivors: Moderation by levels of IL-6 and IL-8. *International Journal of Psychophysiology* 2020; 158: 96–102.
- EBCTCG, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *www.thelancet.com*. Published Online March 19, 2014. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60488-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60488-8).
- Eyigor S, Karapolat H, Yesil H, et al. Effects of pilates exercises on functional capacity, flexibility, depression and quality of life in female breast cancer patients: a randomized controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2010; 46: 481-7.
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020) *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed 25 Feb. 2021.
- Gerber LH, Stout N, McGarvey C, et al. Factors predicting clinically significant fatigue in women following treatment for primary breast cancer. *Support Care Cancer* 2011; 19: 1581–1591.

- Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. www.nature.com/reviews/immunol 2011; 11.
- Hennequina C, Barillot I, Azria D, et al. Radiothérapie du cancer du sein. *Cancer/Radiothérapie* 2016; 20S: S139–S146.
- Hickok JT, Morrow GR, Roscoe JA, et al. Occurrence, severity, and longitudinal course of twelve common symptoms in 1129 consecutive patients during radiotherapy for cancer. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30: 433-442.
- Hiensch A, Mijwel S, Bargiela D, et al. Inflammation Mediates Exercise Effects on Fatigue in Patients with Breast Cancer. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2020; DOI: 10.1249/MSS.0000000000002490.
- Ishikawa NM, Thuler LC, Giglio AG. Reproducibility of Functional Assessment of Cancer Therapy Fatigue (FACT-F) Questionnaire for Cancer Patients. *Applied Cancer Research* 2008; (28): 2.
- Khosravi N, Stoner L, Farajivafa V, et al. Exercise training, circulating cytokine levels and immune function in cancer survivors: A meta-analysis *Brain, Behavior, and Immunity* 2019; 81: 92–104.
- Kloubec J. Pilates: how does it work and who needs it?. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal* 2011; 1(2): 61-66.
- Lange C, Unnithan V, Larkam E, Latta PM. Maximizing the benefits of Pilates-inspired exercise for learning functional motor skills. *Journal of Bodywork and Movement Therapies* 2000; 4(2): 99-108.
- La Riviere MJ, Chao HH, Doucette A. Factors Associated With Fatigue in Patients with Breast Cancer Undergoing External Beam Radiation Therapy *Practical Radiation Oncology®* 2020; xx: 1-14.
- Lee TS, Kilbreath SL, Refshauge KM, Pendlebury SC, Beith JM, Lee MJ. Quality of life of women treated with radiotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer* 2008;16(4):399e405.
- Lipsett A, Barrett S, Haruna F, Mustian K, O'Donovan A. The impact of exercise during adjuvant radiotherapy for breast cancer on fatigue and quality of life: A systematic review and meta-analysis. *The Breast* 2017; 32: 144-155.
- Manir KS, Bhadra K, Kumar G, Manna A, Patra NB, Sarkar SK. Fatigue in Breast Cancer Patients on Adjuvant Treatment: Course and Prevalence. *Indian Journal of Palliative*

- Care. 2012; 18: 109-116.
- Matsudo S; Araujo T; Matsudo V. Questionario internacional de atividade fisica (IPAQ): Estudo de validade e reprodutibilidade no brasil. *Atividade física e saúde* 2001; (6): 2.
- Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS. The Rapid Assessment of Fatigue Severity in Cancer Patients. Use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer* 1999; 85: 1186–96.
- Meneses-Echávez JF, Correa-Bautista JE, González-Jiménez E, et al. The Effect of Exercise Training on Mediators of Inflammation in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review with Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25(7).
- Mijwel S, Backman M, Bolam KA, Jervaeus A, Sundberg CJ, Margolin S, Browall M, Rundqvist H, Wengström Y. Adding high-intensity interval training to conventional training modalities: optimizing health-related outcomes during chemotherapy for breast cancer: the OptiTrain randomized controlled trial. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2017.
- Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Stages I and II Invasive Breast Cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2014; 88(3): 553-564.
- Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology–American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery with Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. *Practical Radiation Oncology* 2016; 6: 287-295.
- Muscolino JE e Cipriani S. Pilates and the “powerhouse”—I. *Journal of Bodywork and Movement Therapies* 2004; 8: 15–24.
- Mustian KM, Alfano CM, Heckler C, et al. Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue. A Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017; doi:10.1001/jamaoncol.2016.6914.
- NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence. *Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment*. (Clinical guideline 80.) London: NICE, 2009. www.nice.org.uk/CG80.
- Noal S, Levy YC, Hardouin A, et al. One-year longitudinal study of fatigue, cognitive functions, and quality of life after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*. 2011; 81(3): 795–803.
- Patel AV, Friedenreich CM, Moore SC. American College of Sports Medicine Roundtable

- Report on Physical Activity, Sedentary Behavior, and Cancer Prevention and Control. *Med Sci Sports Exerc* 2019; 51(11): 2391–2402.
- Pedersen BK e Fischer CP. Beneficial health effects of exercise – the role of IL-6 as a myokine. *TRENDS in Pharmacological Sciences* 2007; 28(4).
- Peres ACM, Latorre MRD, Maesaka JY. Body Posture After Mastectomy: Comparison Between Immediate Breast Reconstruction Versus Mastectomy Alone. *Physiother. Res. Int.* 2015; DOI: 10.1002/pri.1642.
- Pinto-Carral A, Molinab AJ, De Pedro A, Ayánc C. Pilates for women with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Medicine* 2018; 41: 130–140.
- Recht A, Comen EA, Fine RE, et al. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. *Practical Radiation Oncology* 2016; 6: e219-e234.
- Sanctis V, Agolli L, Visco V, et al. Cytokines, Fatigue, and Cutaneous Erythema in Early Stage Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Radiation Therapy. *Bio Med Research International* 2014.
- Schmidt ME, Meynkohn A, Habermann N, et al. Resistance Exercise and Inflammation in Breast Cancer Patients Undergoing Adjuvant Radiation Therapy: Mediation Analysis from a Randomized, Controlled Intervention Trial. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2016; 2: 329-337.
- Schmidt T, Weisser B, Dürkop J, Jonat W, Mackelenbergh MV, Röcken C. Comparing Endurance and Resistance Training with Standard Care during Chemotherapy for patients with primary breast cancer. *Anticancer Research.* 2015; 35: 5623-5630.
- Schmitz KH, Courneya FK, Matthews C, American College of Sports Medicine Roundtable on Exercise Guidelines for Cancer Survivors. *MEDICINE & SCIENCE IN SPORTS & EXERCISE* by the American College of Sports Medicine 2010. DOI: 10.1249/MSS.0b013e3181e0c112.
- Shaitelman SF, Schlembach PJ, Arzu I, et al. Acute and Short-Term Toxicities of Conventionally Fractionated Versus Hypofractionated Whole Breast Irradiation in a Prospective, Randomized Trial. *JAMA Oncol* 2015; 1(7): 931–941.
- Solin LJ. Breast conservation treatment with radiation: an ongoing success story. *J Clin Oncol* 2010; 28(5): 709e11.

- Steindorf K, Schmidt ME, Klassen O, Ulrich CM, Oelmann J, Habermann N, Beckhove P, Owenet R. Randomized, controlled trial of resistance training in breast cancer patients receiving adjuvant radiotherapy: results on cancer-related fatigue and quality of life. *Annals of Oncology*. 2014; 25: 2237–2243.
- Tao L, Wang M, Zhang X, Du X, Fu L. Exercise adherence in breast cancer patients A cross-sectional questionnaire survey. *Medicine* 2020; 99(22): e20427.
- Travier N, Velthuis MJ, Steins Bisschop CN, Van den Buijs B, Monninkhof EM, Backx F, et al. Effects of an 18-week exercise programme started early during breast cancer treatment: a randomised controlled trial. *BMC Medicine*. 2015; 13:121.
- Vadiraja HS, Rao MR, Nagarathna R, Nagendra HR, Rekha M, Vanitha N, et al. Effects of yoga program on quality of life and affect in early breast cancer patients undergoing adjuvant radiotherapy: a randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*. 2009; 17(5-6): 274–80.
- van Waart H, Stuiver MM, van Harten WH, Geleijn E, Kieffer JM, Buffart LM, et al. Effect of Low-Intensity Physical Activity and Moderate- to High-Intensity Physical Exercise During Adjuvant Chemotherapy on Physical Fitness, Fatigue, and Chemotherapy Completion Rates: Results of the PACES Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 1918-1927.
- Wratten C, Kilmurray J, Nash S. Fatigue During Breast Radiotherapy and Its Relationship to Biological Factors. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2004; 59(1): 160–167.
- Yellen SB, Cella DF, Webster K. Measuring Fatigue and other Anemia-related symptoms with the Functional Assessment of cancer therapy (FACT) Measurement System. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 63-74.

6.3 ARTIGO 3

**ALTERAÇÕES NA FLEXIBILIDADE, CAPACIDADE FUNCIONAL E DEPRESSÃO
EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA SUBMETIDAS À RADIOTERAPIA
ADJUVANTE: ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO RANDOMIZADO COM MAT
*PILATES***

Daniele Medeiros Torres¹; Kelly de Menezes Fireman¹; Luiz Claudio Santos Thuler¹,
Rosalina Jorge Koifman²; Anke Bergmann¹ e Sabrina da Silva Santos²

¹ National Institute of Cancer - INCA, *Hospital do Câncer III*. Rio de Janeiro – RJ, Brazil.

² National Public Health School (ENSP, *Escola Nacional de Saúde Pública*), Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ). Rio de Janeiro – RJ, Brazil.

Corresponding author: Daniele Medeiros Torres, National Institute of Cancer - INCA, *Hospital do Câncer III*. Street: Visconde de Santa Isabel, 274. Rio de Janeiro-RJ, Brazil; email: danieletorres_@hotmail.com

RESUMO

Introdução: O câncer de mama feminino é o mais comum no mundo, com uma estimativa de 2,3 milhões de casos novos no ano de 2020. A radioterapia (RT) pós-operatória é um dos tratamentos adjuvantes padrões do câncer de mama e está associada a importantes efeitos adversos psicológicos, como sintomas de depressão. Além disso, a inatividade física nas mulheres com câncer de mama submetidas a tratamentos adjuvantes, irá interferir nas atividades diárias, levando a redução da funcionalidade física. De acordo com as diretrizes do *American College of Sports Medicine*, a prática de exercícios físicos é capaz de melhorar os efeitos adversos decorrentes do diagnóstico e tratamento do câncer. O método Pilates, é composto por exercícios com uma abordagem mente-corpo, sendo considerado um método seguro para mulheres com câncer de mama. Visto isso, nosso objetivo é avaliar a influência do *Mat Pilates* na capacidade funcional, flexibilidade e depressão nas mulheres diagnosticadas com câncer de mama submetidas à RT adjuvante. **Métodos:** Trata-se de um ensaio clínico randomizado, no qual foram elegíveis as mulheres com idade acima de 18 anos e estadiamento de 0 a IIIC do câncer de mama. A análise estatística foi conduzida seguindo os princípios da intenção de tratamento. A capacidade funcional (número de passos percorridos e força muscular) e flexibilidade foram avaliadas pelo método de equações de estimação generalizada (GEE) e a depressão pela incidência ao longo dos períodos de seguimento (linha de base, término da RT, 30 dias, 3 meses ou 6 meses após a RT). **Resultados:** Foram analisadas 79 mulheres no grupo *Mat Pilates* e 77 no grupo controle. Para o número de passos, o grupo *Mat Pilates* apresentou aumento da média 3 meses após a RT, em comparação com a linha de base [(média na linha de base = 192,54 (DP: 42,02); média 3 meses após a RT = 213,59 (DP: 52,39)], assim como para a flexibilidade [(média na linha de base = 19,71 (DP: 7,47)], com aumento até 3 meses da RT [(média = 22,05 (DP: 7,39)]. Porém, não houve diferença significativa entre os grupos para esses desfechos. A incidência cumulativa de depressão em ambos os grupos, no término da RT adjuvante, foi de 14,9% (n = 18). **Conclusão:** Houve melhora da capacidade funcional e da flexibilidade após a RT somente dentro do grupo de mulheres submetidas ao *Mat Pilates*. Não foi possível observar diferenças significativas entre os grupos para a capacidade funcional, flexibilidade e depressão. Além do mais, o sintoma de depressão foi mais frequente após o término da radioterapia do que nos outros períodos de seguimento do estudo. **Palavras-chave:** Breast Cancer, Radiotherapy, Depression, Exercise, Pilates Based Exercises.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama feminino é o mais comum no mundo, superando o câncer de pulmão, com uma estimativa de 2,3 milhões de casos novos no ano de 2020 (SUNG *et al.*, 2021). A radioterapia (RT) pós-operatória é um dos tratamentos adjuvantes padrões do câncer de mama após cirurgias conservadoras ou mastectomia (NICE, 2021) e reduz o risco de recorrência local no câncer de mama invasivo e não invasivo em 60% a 70% e em 50% a 60%, respectivamente (CASTANEDA e STRASSER 2017).

No entanto, a RT adjuvante está associada a efeitos de curto prazo como a fadiga e os eritemas de pele (TRUONG *et al.*, 2004), a efeitos de longo prazo como o linfedema (BROWN *et al.*, 2015), além de outros importantes efeitos adversos psicológicos, como sintomas de ansiedade e depressão (KIM e PARK, 2021), que são acompanhados de um declínio na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) (FRICK *et al.*, 2007). Em conjunto com estes efeitos adversos debilitantes, a inatividade física nas mulheres com câncer de mama submetidas a tratamentos adjuvantes, irá interferir tanto nos cuidados pessoais, nas atividades diárias e na volta ao trabalho para essas mulheres, levando assim a redução da funcionalidade física (MARKES *et al.*, 2006). De acordo com as diretrizes do *American College of Sports Medicine* (ACSM), a prática dos exercícios físicos é capaz de melhorar os efeitos adversos decorrentes do diagnóstico e tratamento do câncer (PATEL *et al.*, 2019).

O método Pilates, desenvolvido pelo treinador físico alemão Joseph Pilates na década de 1920 (LATEY, 2001), é composto por exercícios com uma abordagem mente-corpo, combinando exercício físico de intensidade leve a moderada com atenção plena (STAN *et al.*, 2012) e sendo considerado um método seguro na população de mulheres com câncer de mama (PINTO-CARRAL *et al.*, 2018). Alguns ensaios clínicos randomizados nessa população, apontam para a melhora da capacidade funcional (EYIGOR *et al.*, 2010), resistência muscular (MARTIN *et al.*, 2013), melhora da funcionalidade nos membros superiores (GAJBHIYE e DESHPANDE, 2013), assim como da amplitude de movimento (ALPOZGEN *et al.*, 2016) e circunferência dessas extremidades superiores, além de melhora da ansiedade (ŞENER *et al.*, 2017).

Porém, o número de ensaios clínicos randomizados sobre os benefícios da aplicação do método Pilates durante o tratamento do câncer de mama ainda são escassos (PINTO-CARRAL *et al.*, 2018). Visto isso, nosso objetivo é avaliar a influência do *Mat Pilates* na

capacidade funcional, flexibilidade e depressão nas mulheres diagnosticadas com câncer de mama, antes e após a radioterapia adjuvante.

MÉTODOS

Trata-se de um ensaio clínico paralelo, com dois grupos, controlado randomizado, de superioridade, registrado no ClinicalTrials.gov pelo número NCT03333993. Este estudo foi aprovado pelos Comitês de ética e pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CAAE: 64099717.7.0000.5274) e da Escola Nacional de Saúde Pública (CAAE: 64099717.7.3001.5240). Foi conduzido no setor de radioterapia do Hospital do Câncer III do Instituto Nacional de Câncer (HCIII/INCA), entre maio de 2017 e outubro de 2019. Foram elegíveis para o estudo as mulheres com indicação de tratamento de RT adjuvante no HCIII/INCA com idade acima de 18 anos e estadiamento de 0 a IIIC do câncer de mama. As mulheres eram excluídas se apresentassem diagnóstico anterior de câncer e as que realizavam exercício físico pelo menos duas vezes por semana com duração de 40 minutos ou mais por dia. Além disso, foram excluídas as mulheres que não tinham capacidade para responder aos questionários ou as que estavam impossibilitadas de praticar o programa de Mat Pilates por qualquer motivo, entre eles: reconstruções mamárias imediatas, infecções agudas e disfunções ortopédicas, neurológicas, cardiorrespiratórias descompensadas e renais severas.

As pacientes que atenderam aos critérios de elegibilidade foram convidadas a participar do estudo, assinaram o Termo de consentimento livre e esclarecido e realizaram a avaliação inicial antes da randomização. As informações referentes à randomização, cegamento, intervenção e coleta de dados estão presentes no segundo artigo da tese. Os desfechos (capacidade funcional, flexibilidade e depressão) foram coletados em entrevistas presenciais e quando necessário por telefone, na linha de base do estudo, após o término da radioterapia, 30 dias, 3 meses e 6 meses após o término da RT.

Desfechos

A capacidade funcional foi avaliada por meio de dois testes físicos, a preensão palmar, para avaliar a força de preensão palmar por meio do dinamômetro Kratos (modelo ZM – manual, Brasil), no qual durante a execução da preensão manual, as pacientes são posicionadas sentadas com o braço aduzido paralelo ao tronco, ombro em rotação neutra e

cotovelo flexionado a 90°. São realizadas três medidas, com intervalo mínimo de 30 segundos entre elas, e é considerado o maior valor alcançado. O segundo teste realizado foi o teste de marcha estacionária de 2 minutos, para avaliar a distância fixa percorrida, pela mensuração da quantidade de vezes em que a paciente consegue elevar os joelhos, com a altura mínima no ponto médio entre a patela e a espinha íliaca ântero-superior.

A flexibilidade foi mensurada por meio do teste de sentar-se e alcançar no Banco de Wells, uma caixa de madeira com dimensões de 30,5 x 30,5 centímetros, tendo uma fita métrica fixada na parte superior plana. Este teste consiste em verificar a flexibilidade de tronco e dos músculos isquiotibiais. As pacientes foram instruídas a sentarem com as pernas estendidas, os pés descalços apoiados na caixa e com os joelhos estendidos, flexionar a coluna vertebral com a cabeça entre os braços até o alcance máximo do movimento e permanecer estática por até 2 segundos para o avaliador realizar a leitura da medida. Esse procedimento foi realizado três vezes e considerado o maior valor alcançado.

A depressão foi avaliada pelo questionário *Geriatric Depression Scale – GDS-15*. Uma escala validada para a população idosa brasileira (PARADELA *et al.*, 2005), composta por 15 itens (não ou sim), com pontuações de 0 a 15, no qual as pontuações de 6 a 10 indicam depressão leve e 11 a 15 depressão severa.

Análise estatística

O cálculo amostral sugere que uma amostra de 156 pacientes (78 por grupo) forneceu dados estatísticos com poder de 80% para detectar uma diferença entre os grupos de 0,9 pontos para os desfechos, com uma estimativa do desvio padrão de 2,0 pontos, considerando um nível de significância de 5% em um teste de hipótese monocaudal.

A análise estatística foi conduzida seguindo os princípios de intenção de tratamento. A normalidade dos dados foi testada pelo teste de Shapiro Wilk. Foi realizado o modelo linear generalizado (GLMs), pelo método de equações de estimação generalizada (GEE), para avaliar a diferença entre os grupos, pelo efeito do *Mat Pilates* e do tempo e pela interação de grupo versus tempo e seus intervalos de confiança de 95% sobre as variáveis dependentes (capacidade funcional e flexibilidade) em quatro momentos diferentes (após o término da radioterapia, 30 dias, 3 meses e 6 meses após a RT). O modelo escolhido assumiu a distribuição gamma para as variáveis dependentes, pois foi a distribuição que apresentou a melhor explicação pelo índice de aderência - QIC, matriz independente e função de ligação

para regressão linear de medidas repetidas. Foi utilizado o método Bonferroni para ajustes das múltiplas comparações das médias. As estimativas das diferenças entre os grupos para a variável do número de passos percorridos foram ajustadas para dados da linha de base (número de passos percorridos, idade e ocupação), para a força de preensão palmar (força de preensão palmar, idade e ocupação) e para a flexibilidade (flexibilidade, idade e ocupação). A qualidade dos modelos foi avaliada pelos gráficos Q-Qplot dos resíduos que atestaram variação constante dos resíduos ao longo da reta em ambos os grupos, o que valida os resultados do GEE.

Para a variável dependente depressão, foi realizada a incidência cumulativa em ambos os grupos e em cada um dos grupos por uma análise de sobrevivência pelo método tábua de vida (em tempos fixos: na linha de base do estudo, término da radioterapia, 30 dias, 3 meses ou 6 meses após a RT). Então, a probabilidade de desenvolver depressão em cada um dos seguimentos foi calculada da seguinte forma: Probabilidade de depressão = número de pacientes depressivas / (n amostral – 0,5 x perdas). Foram excluídas 34 pacientes que no início do estudo já apresentavam depressão. Portanto, entraram 122 mulheres na análise de sobrevivência e foram utilizadas as últimas avaliações de seguimento das pacientes mesmo quando elas tivessem faltado alguma avaliação. Para a diferença das incidências entre os grupos foi realizado teste de Wilcoxon.

As análises foram realizadas usando o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 20.0.

RESULTADOS

De um total de 181 pacientes que estavam no HCIII/INCA para a sua primeira consulta da radioterapia adjuvante e que aceitaram participar do estudo, foi gerado um total de 79 pacientes no grupo do *Mat Pilates* e 77 pacientes no grupo controle. Tanto o fluxograma do ensaio clínico está apresentado no segundo artigo da tese, quanto as características na linha de base do estudo: sócio-demográficas, clínicas, hábitos de vida, exame físico, características histológicas do tumor e tratamentos oncológicos das pacientes, que foram semelhantes em ambos os grupos, estão apresentados no segundo artigo da tese.

As médias da capacidade funcional por meio do número de passos percorridos e força de preensão palmar e médias da flexibilidade desde a linha de base até os 6 meses após a RT adjuvante para o grupo de intervenção e para o grupo controle estão demonstradas na tabela 2.

Capacidade funcional:

Para o número de passos, o grupo do *Mat Pilates* apresentou um aumento da média desde a linha de base [(média = 192,54 (DP: 42,02))] até os 3 meses após o término da RT [(média = 213,59 (DP: 52,39))], seguido de um declínio da média aos 6 meses após a RT [(média = 201,86 (DP: 42,02))]. Já o grupo controle, obteve uma diminuição na média da linha de base [(média = 192,45 (DP: 43,31))] quando comparada a média no término da RT [(média = 189,57 (DP: 50,26))], retomando um aumento até os 3 meses após RT [(média = 202,73 (DP: 50,39))], seguido de leve declínio da média aos 6 meses após a RT [(média = 201,70 (DP: 51,54))] e com valor semelhante ao encontrado no grupo *Mat Pilates* nesse mesmo período de seguimento. A média da força de prensão palmar não sofreu alteração no grupo do *Mat Pilates*, no término da RT [(média = 23,08 (DP: 4,81))], quando comparada a média na linha de base [(média = 23,13 (DP: 4,76))], seguido de diminuição nos 30 dias após a RT [(média = 22,58 (DP: 5,59))] e de discreto aumento nos 3 meses [(média = 23,25 (DP: 5,27))] e 6 meses após a RT [(média = 23,99 (DP: 5,09))]. Enquanto o grupo controle, apresentou discretos aumentos da média desde a linha de base [(média = 21,77 (DP: 5,09))] até os 6 meses após a RT [(média = 23,48 (DP: 5,53))].

Flexibilidade:

A média da flexibilidade no grupo *Mat Pilates* teve discreto aumento desde a linha de base [(média = 19,71 (DP: 7,47))] até os 3 meses da RT [(média = 22,05 (DP: 7,39))], seguido de leve declínio nos 6 meses após a RT [(média = 21,16 (DP: 7,39))]. Esse discreto aumento da média também ocorreu no grupo controle desde a linha de base [(média = 19,71 (DP: 8,06))] até os 30 dias da RT [(média = 20,70 (DP: 8,40))], seguido de leve declínio nos 3 meses [(média = 19,92 (DP: 8,13))] e 6 meses após a RT [(média = 20,11 (DP: 7,88))].

Análise estatística GEE:

Na análise do GEE foi encontrado um efeito significativo ao longo do tempo sobre as medidas repetidas da capacidade funcional e flexibilidade, não ocorrendo efeito significativo entre os grupos sobre essas variáveis (Tabela 2). Observa-se nesta tabela que a diferença das médias do número de passos percorridos entre o grupo do *Mat Pilates* e o grupo controle foi

de 0,097 (IC 95%: -13,21 a 13,41), sendo assim, as pacientes que realizaram o *Mat Pilates* apresentaram uma média semelhante ao grupo controle. Para a força de preensão palmar foi observado uma média maior no grupo *Mat Pilates* quando comparado ao grupo controle, porém sem significância estatística ($\beta = 1,36$; IC 95%: -0,18 a 2,90).

Outras observações foram as diferenças significativas das médias entre os 30 dias da RT e a linha de base para o número de passos percorridos ($\beta = 9,96$; IC 95%: -0,02 a 19,95) e a diferença significativa da média entre o término da RT ($\beta = 1,30$; IC 95%: 0,34 a 2,27), 30 dias ($\beta = 1,43$; IC 95%: 0,44 a 2,43), 3 meses ($\beta = 1,49$; IC 95%: 0,26 a 2,72), 6 meses após a RT ($\beta = 1,71$; IC 95%: 0,32 a 3,11) e a linha de base para a força de preensão palmar, o que significa uma maior capacidade funcional nas pacientes em ambos os grupos nesses períodos de seguimento quando comparado a capacidade funcional anterior ao início do tratamento.

A média da flexibilidade se mostrou semelhante entre os grupos ($\beta = -0,001$; IC 95%: -2,43 a 2,42), e na análise ajustada foi visto um aumento significativo em ambos os grupos na média da flexibilidade no término da RT ($\beta = 2,23$; IC 95%: 0,90 a 3,57) até os 6 meses após a RT ($\beta = 2,80$; IC 95%: 1,21 a 4,38), quando comparadas com a linha de base.

Quanto a interação grupo versus tempo, não houve efeito significativo. Ou seja, ao longo do tempo as pacientes que praticaram o *Mat Pilates* e as que não praticaram tiveram comportamentos homogêneos para a capacidade funcional e flexibilidade. Essas observações são apresentadas na figura 1, onde mostra nos gráficos que os intervalos de confiança estão cruzados e as medidas não são diferentes a 5%, não ocorrendo assim uma diferença significativa das medidas repetidas dessas variáveis dependentes entre os grupos ao longo do tempo.

Depressão:

Das 156 pacientes incluídas no estudo, a prevalência de depressão na linha de base foi de 12,15% (n = 19) no grupo do *Mat Pilates* e de 9,61% (n = 15) no grupo controle. Excluindo essas paciente, a incidência cumulativa da depressão em ambos os grupos foi de 15,0% (n = 18) no término da RT adjuvante, 24,0% (n = 11) nos 30 dias após a RT, 26,0% (n = 2) nos 3 meses após a RT e de 28,0% (n = 1) nos 6 meses após a RT (Tabela 2). No grupo do *Mat Pilates* a incidência cumulativa da depressão foi de 15,0% (n = 9) no término da RT, 26,0% (n = 6) após 30 dias da RT, 28,0% (n = 1) após 3 meses da RT e de 28,0% (n = 0) nos 6 meses após a RT. Já para o grupo controle as incidências cumulativas da depressão nesses

seguintes foram de 15,0% (n = 9), 23,0% (n = 5), 25,0% (n = 1) e 29,0% (n = 1), não sendo uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p = 0,869) (Tabela 3).

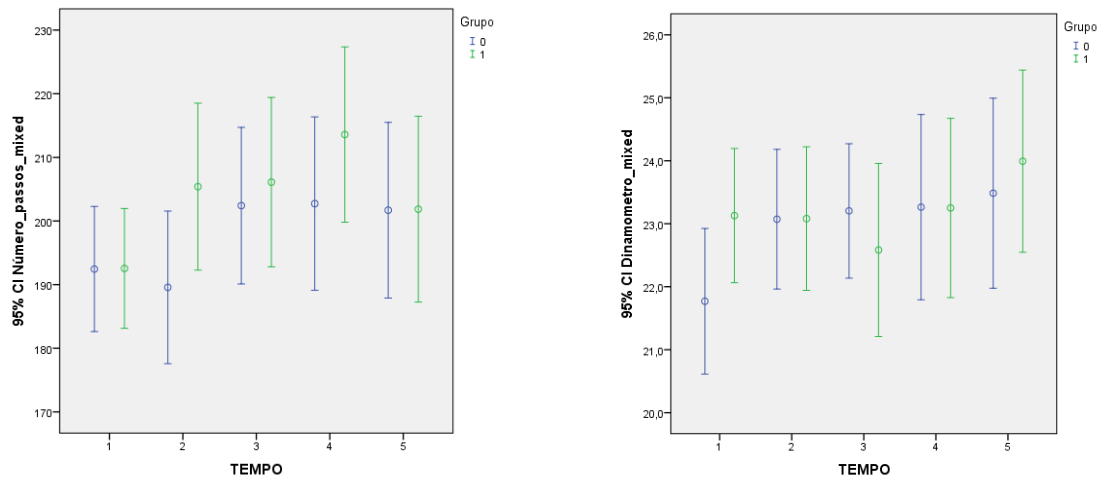
TABELA 1: Médias e desvio padrão (DP) não ajustados e diferença das médias ajustadas e intervalo de confiança de 95% para a capacidade funcional e flexibilidade (n = 156).

		Média (DP)		Diferença de médias não ajustada						Diferença de médias ajustada*					
				Diferença entre os grupos			Diferença dentro do grupo (Tempo)			Diferença entre os grupos			Diferença dentro do grupo (Tempo)		
		<i>Mat Pilates</i>	Grupo Controle	Diferença de médias	IC 95%	P	Diferença de médias	IC 95%	P	Diferença de médias	IC 95%	P	Diferença de médias	IC 95%	P
Número de passos percorridos	Linha de base	192,54 (42,02)	192,45 (43,31)	0,097	(-13,21; 13,41)	0,989	Ref.	.	.	-1,121	(-4,33; 2,09)	0,494	Ref.	.	.
	Término da RT	205,40 (54,19)	189,57 (50,26)	.	.	.	-2,876	(-12,18; -6,43)	0,545	.	.	.	1,188	(-7,54; 9,91)	0,790
	30 dias da RT	206,11 (53,70)	202,41 (48,86)	.	.	.	9,965	(-0,02; 19,95)	0,050	.	.	.	10,587	(2,32; 18,85)	0,012
	3 meses da RT	213,59 (52,39)	202,73 (50,39)	.	.	.	10,280	(-1,05; 21,61)	0,075	.	.	.	14,408	(4,54; 24,28)	0,004
	6 meses da RT	201,86 (54,49)	201,70 (51,54)	.	.	.	9,249	(-1,77; 20,27)	0,100	.	.	.	13,067	(4,21; 21,92)	0,004
	Força de preensão palmar	Linha de base	23,13 (4,76)	21,77 (5,09)	1,360	(-0,18; 2,90)	0,083	Ref.	.	.	0,511	(-0,10; 1,12)	0,100	Ref.	.
Término da RT		23,08 (4,81)	23,07 (4,68)	.	.	.	1,302	(0,34; 2,27)	0,008	.	.	.	2,233	(0,90; 3,57)	0,001
30 dias da RT		22,58 (5,59)	23,20 (4,38)	.	.	.	1,435	(0,44; 2,43)	0,005	.	.	.	2,557	(1,23; 3,89)	0,000
3 meses da RT		23,25 (5,27)	23,26 (5,44)	.	.	.	1,494	(0,26; 2,72)	0,017	.	.	.	1,638	(0,20; 3,08)	0,026
6 meses da RT		23,99 (5,09)	23,48 (5,53)	.	.	.	1,715	(0,32; 3,11)	0,016	.	.	.	2,794	(1,21; 4,38)	0,001
Flexibilidade		Linha de base	19,71 (7,47)	19,71 (8,06)	-0,001	(-2,43; 2,42)	0,999	Ref.	.	.	0,511	(-0,10; 1,12)	0,100	Ref.	.
	Término da RT	21,55 (8,06)	20,27 (7,84)	.	.	.	0,565	(-0,51; 1,64)	0,303	.	.	.	2,233	(0,90; 3,57)	0,001
	30 dias da RT	21,38 (7,44)	20,70 (8,40)	.	.	.	0,991	(-0,46; 2,44)	0,181	.	.	.	2,557	(1,23; 3,89)	0,000
	3 meses da RT	22,05 (7,39)	19,92 (8,13)	.	.	.	0,212	(-1,28; 1,70)	0,781	.	.	.	1,638	(0,20; 3,08)	0,026

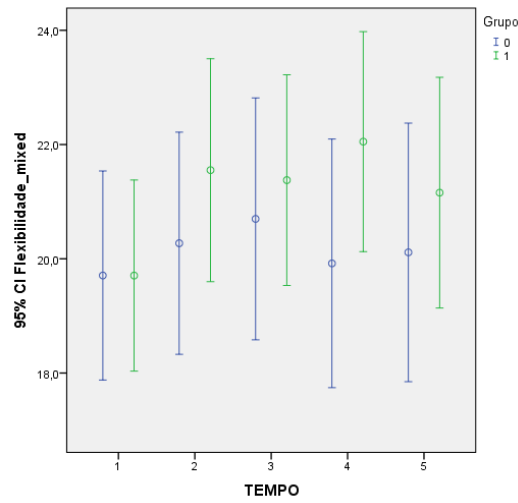
6 meses da RT	21,16 (7,39)	20,11 (7,88)	.	.	.	0,404	(-1,46; 2,26)	0,670	.	.	.	2,794	(1,21; 4,38)	0,001
----------------------	-----------------	-----------------	---	---	---	-------	------------------	-------	---	---	---	-------	-----------------	--------------

*A diferença das médias para capacidade funcional e flexibilidade foram ajustadas para os valores basais dos resultados, idade e ocupação.

FIGURA 1: Gráficos da interação grupo versus tempo.



a. Gráfico interação grupo versus tempo para a capacidade funcional (número de passos e força de preensão palmar).



b. Gráfico interação grupo versus tempo para a flexibilidade.

TABELA 2: Incidência de depressão em ambos os grupos (n = 122) e entre os grupos (*Mat Pilates*: n = 60 e Controle: n = 62) nos períodos de

Intervalo de tempo	Número de mulheres no início do intervalo	Número de perdas durante o intervalo (P)	Tamanho efetivo (N - 0,5x P)	Casos de depressão	Incidência de depressão	Incidência cumulativa de depressão	Erro padrão da incidência cumulativa
Linha de base	122	0	122,0	0	0,00	0,00	0,00
Término da RT	122	2	121,0	18	0,15	0,15	0,03
30 dias da RT	102	7	98,5	11	0,11	0,24	0,04
3 meses da RT	84	10	79,0	2	0,03	0,26	0,04
6 meses da RT	72	71	36,5	1	0,03	0,28	0,04
Grupo <i>Mat Pilates</i>							
Linha de base	60	0	60,0	0	0,00	0,00	0,00
Término da RT	60	1	59,5	9	0,15	0,15	0,05
30 dias da RT	50	3	48,5	6	0,12	0,26	0,06
3 meses da RT	41	7	37,5	1	0,03	0,28	0,06
6 meses da RT	33	33	16,5	0	0,00	0,28	0,06
Grupo Controle							
Linha de base	62	0	62,0	0	0,00	0,00	0,00
Término da RT	62	1	61,5	9	0,15	0,15	0,05
30 dias da RT	52	4	50,0	5	0,10	0,23	0,05
3 meses da RT	43	3	41,5	1	0,02	0,25	0,06
6 meses da RT	39	38	20,0	1	0,05	0,29	0,06

seguimento.

P valor da depressão entre o grupo *Mat Pilates* e o grupo controle pelo teste de Wilcoxon: $p = 0,869$.

DISCUSSÃO

Em nossos resultados, após o término do programa de exercícios por meio do *Mat Pilates*, ocorreu uma melhora na média do número de passos percorridos entre as pacientes submetidas a essa intervenção (192,54 versus 205,40; $p = 0,007$; dados não demonstrados em tabela) e uma diminuição dessa média entre as mulheres do grupo controle, porém sem diferença significativa (192,45 versus 189,57; $p = 0,532$; dados não demonstrados em tabela). Para a força de preensão palmar, não houve mudança entre as pacientes do *Mat Pilates* ao final da intervenção, porém houve ganho para as pacientes do grupo controle que atingiram um valor igual ao encontrado no grupo de intervenção (21,77 versus 23,07; $p = 0,016$; dados não demonstrados em tabela). E ao longo do tempo, a capacidade funcional (tanto o número de passos, quanto a força de preensão palmar) não foi significativamente maior a favor do grupo de exercício. A flexibilidade, apresentou melhora nas pacientes do grupo de intervenção, após o término do *Mat Pilates* (19,71 versus 21,55; $p = 0,000$; dados não demonstrados em tabela), enquanto entre as pacientes do grupo controle a melhora não foi significativa (19,71 versus 20,27; $p = 0,513$; dados não demonstrados em tabela). Porém, da mesma forma que a capacidade funcional, não foi possível observar diferença entre os grupos ao longo do tempo. No entanto, houve uma melhora significativa em ambos os grupos tanto da capacidade funcional, pelo número de passos percorridos a partir dos 30 dias após a RT e pela força de preensão palmar a partir do término da RT, quanto da flexibilidade a partir do término da RT até os 6 meses de seguimento na análise ajustada.

O método Pilates atualmente é bastante adotado na população em geral, tanto na área clínica quanto na área *fitness* (SEGAL *et al.*, 2004). Já é vasta a literatura a respeito do ganho da funcionalidade, força muscular, flexibilidade e equilíbrio postural em mulheres idosas saudáveis (KLOUBEC, 2010; CANCELA *et al.*, 2014; BERGAMIN *et al.*, 2015; VIEIRA *et al.*, 2017; SOUSA *et al.*, 2018; MIRANDA e MARQUES, 2018), assim como em mulheres de meia idade (SEKENDIZ *et al.*, 2007; CRUZ-FERREIRA *et al.*, 2011; MAZZARINO *et al.*, 2015). Uma recente metanálise de 39 ensaios clínicos controlados, em mulheres idosas saudáveis acima de 60 anos, com intervenções por meio do *Mat Pilates* ou Pilates com aparelhos, duração de 4 a 24 semanas e realizado de duas (55%) a três (45%) vezes semanais, mostrou efeito positivo do grupo Pilates ($n = 325$) na funcionalidade (N dos estudos = 14; medida resumo = 0,51; IC 95%: 0,32 a 0,71; $I^2 = 47,7\%$, $p = 0,02$) em comparação ao grupo controle ($n = 327$). Na maioria dos estudos, a funcionalidade foi avaliada por testes de

caminhada, como ocorreu em nosso ensaio, porém nós só observamos melhora entre as mulheres do grupo *Mat Pilates*. Essa melhora da funcionalidade, pode estar relacionada ao ganho da estabilidade postural, a melhora da mobilidade articular e ao fortalecimento das estruturas musculares do tronco envolvidas nos exercícios, o que leva ao alcance de uma melhor performance para realizar as atividades de vida diária nos idosos que praticam o Pilates. O mesmo benefício positivo foi visto para o ganho da flexibilidade (N = 14, n = 305 para o Pilates e n = 308 para o controle; medida resumo = 0,41; IC 95%: 0,16 a 0,67; $I^2 = 78,8\%$, $p \leq 0,001$) e para o ganho de força muscular, com variação nas avaliações entre os estudos, pois alguns realizaram avaliação da força abdominal, ou força de membros inferiores ou força de membros superiores (N = 21, n = 440 para o Pilates e n = 449 para o controle; medida resumo = 0,63; IC 95%: 0,44 a 0,81; $I^2 = 67,3\%$, $p \leq 0,001$) (FERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ *et al.*, 2021).

O ganho de força muscular depende diretamente da carga de treino recebida para promover a estimulação neuromuscular (FERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ *et al.*, 2021). Esse treino com intensidade mais elevada poderia ser uma barreira para a população do nosso ensaio clínico, devido ao medo intrínseco dessas mulheres em desenvolver o linfedema no membro superior homolateral a cirurgia, o que poderia ser uma explicação por não ter ocorrido alteração na força muscular em comparação ao grupo controle, já que o nosso instrumento de avaliação de força muscular foi o dinamômetro específico para a força em membros superiores. Além do que, duas revisões sistemáticas apontaram que ainda há evidências limitadas sobre a capacidade do método Pilates no desenvolvimento de força muscular dos membros superiores na população de idosos (CANCELA *et al.*, 2014; SOUSA *et al.*, 2018).

A respeito da flexibilidade, sabe-se que há um ganho quando é realizado alongamentos estáticos de 30 a 60 segundos, e o mecanismo exato de sua melhoria no Pilates ainda é incerto, porém, por seus exercícios serem compostos de alongamentos dinâmicos, mantidos de 2 a 3 segundos e repetidos de 4 a 8 vezes, poderia então ocorrer uma melhora da flexibilidade corporal (KLOUBEC, 2010). Também há uma combinação de alongamentos estáticos e dinâmicos no método Pilates, que proporcionariam uma flexibilidade crescente, com base nas propriedades neurofisiológicas do tecido contrátil (VALENZA *et al.*, 2017). Em nosso programa, os alongamentos dinâmicos ao longo dos exercícios aconteciam em repetições de 8 a 10 vezes, e no final do programa eram realizados exercícios de *Mat Pilates* com alongamentos estáticos com uso dos acessórios como a bola suíça, o que poderia ser uma

explicação para o ganho da flexibilidade ao final da intervenção, nas pacientes que praticaram o programa.

Em relação ao ganho de capacidade funcional e flexibilidade, em ambos os grupos, ao longo do tempo após a RT adjuvante, pode-se levantar a explicação devido ao aumento do nível da atividade física vista nos resultados do artigo 2 e de que as pacientes tenham se beneficiado pelo acompanhamento contínuo no estudo em relação as avaliações de suas aptidões físicas e ao estímulo na manutenção das suas atividades físicas habituais. O ganho de flexibilidade e de capacidade funcional, são essenciais para a performance das atividades diárias e para o alcance da autonomia funcional das mulheres idosas (GARCÍA-GARRO *et al.*, 2020).

Quanto a esses efeitos do Pilates na população de mulheres com câncer de mama, um único ensaio clínico analisou, após término dos tratamentos adjuvantes, a capacidade funcional, por meio de teste de caminhada de 6 minutos e apresentou uma diferença significativa ($p < 0,05$) na comparação entre os grupos do *Mat Pilates* ($n = 27$; realizado por 8 semanas com atendimentos 3 vezes por semana e 1 hora de duração, supervisionados por fisioterapeuta especializado na técnica) e o grupo controle ($n = 15$), o qual, assim como no grupo Pilates, as mulheres foram orientadas a realizar caminhada 3 vezes na semana, por 8 semanas. Enquanto o grupo do Pilates apresentou um aumento significativo da capacidade funcional [(média inicial: 496,30 (DP: $\pm 47,08$); média final: 522,29 (DP: $\pm 42,02$); $p < 0,05$)], foi possível observar uma redução no grupo controle [(média inicial: 506,67 (DP: $\pm 44,51$); média final: 466,00 (DP: $\pm 32,91$); $p = 0,02$)] (EYIGOR *et al.*, 2010). Assim como em nosso ensaio, foi possível observar esse aumento significativo da capacidade funcional, pelo teste de marcha estacionária de 2 minutos nas mulheres do *Mat Pilates*, porém sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos, o que poderia ser explicado pela frequência reduzida de dois atendimentos semanais e devido ao motivo das mulheres desse estudo terem sido incentivadas a praticarem caminhadas associada ao programa de intervenção.

Neste ensaio de Eyigor e colaboradores (2010), também foi avaliada a flexibilidade por meio do teste realizado em nosso ensaio, o sentar e alcançar, e não foi observado nenhuma mudança intragrupo ou intergrupo para esse desfecho. Já no ensaio de Barbosa e colaboradores (2021), durante o tratamento de hormonioterapia adjuvante para o câncer de mama, 20 mulheres praticaram o *Mat Pilates* durante 8 semanas, 2 vezes por semana com 75 minutos de duração, e o mesmo teste foi utilizado para a flexibilidade. Da mesma forma que ocorreu em nosso ensaio, somente foi observado um ganho entre as mulheres que praticaram a

intervenção (média = 20,02, DP: 6,23 versus 22,25, DP: 6,53, $p = 0,022$), não ocorrendo mudança entre o grupo do Pilates e o grupo controle. Por último, a força muscular dos membros superiores avaliada pelo teste de força de preensão palmar, o mesmo utilizado em nosso ensaio, não apresentou diferença entre os grupos do *Mat Pilates* (por 8 semanas, 3 vezes por semana com duração de 1 hora) e os grupos controle, em dois ensaios clínicos, com respectivamente, 30 mulheres em cada grupo e 18 mulheres no grupo intervenção e 19 no grupo controle. Assim como em nosso programa de exercícios, ambos os ensaios utilizaram o acessório de faixa elástica para fortalecimento muscular (SENER *et al.*, 2017 e ALPOZGEN *et al.*, 2016).

Sobre a depressão, em nosso estudo a incidência em ambos os grupos se apresentou maior no término da radioterapia, com um declínio de casos novos ao longo do seguimento de 6 meses após o tratamento e sem diferença significativa entre os grupos. Para pacientes com câncer de mama submetidas à radioterapia adjuvante, a prevalência desse sintoma é alta. Essa observação foi vista em uma coorte com mulheres com idade média de 58,6 anos (DP: $\pm 12,1$), na qual 48,1% ($n = 310$) apresentaram depressão ao final do tratamento (CHOW *et al.*, 2019). Em um estudo transversal com 126 mulheres de até 50 anos de idade com câncer de mama, os autores consideraram ter ocorrido uma média alta no escore de depressão durante o tratamento da RT adjuvante, avaliada pelo questionário *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), sendo a maior média atingida no término do tratamento da RT: 12,54 ($\pm 2,76$), de um máximo de 21 pontos (KIM *et al.*, 2021). Foi possível encontrar na literatura um ensaio multicêntrico (START) que avaliou, após 6 meses da RT adjuvante, a incidência de depressão em 1.914 mulheres com idade média de 56,9 anos (DP: $\pm 10,4$) e obteve nesse período uma baixa frequência desse sintoma, assim como ocorreu em nosso estudo, de 1,4% (HOPWOOD *et al.*, 2010).

O mecanismo de ação para o sintoma da depressão está relacionado com vias dos marcadores pró-inflamatórios, pelo aumento das citocinas IL-6 e TNF- α (SPRANGERS *et al.*, 2014). Além do nosso estudo, o ensaio de Eyigor e colaboradores (2010) avaliou o resultado da intervenção do Pilates na depressão, pelo questionário *Beck Depression Inventory* (BDI) com escore de 0 a 63, no qual pontuações mais altas indicam sintoma mais severo, e apesar de terem observado melhora da média nas mulheres submetidas ao programa de exercícios [média inicial: 7,41 (DP: $\pm 5,82$); média final: 5,63 (DP: $\pm 6,38$); $p = 0,01$], não foi vista diferença significativa em comparação ao grupo controle. Os programas de exercícios por meio do treino de resistência associado ao treino aeróbico, sugerem ser o tipo

de exercício com maior efeito na redução dos marcadores pró-inflamatórios na população de sobreviventes de câncer (KHOSRAVI *et al.*, 2019). Esse resultado pôde ser observado num ensaio clínico, no qual houve melhora significativa da média do sintoma depressivo (-1,66; IC 95%: -2,37 a -0,95; $p = 0,000$) após o programa de exercícios e término do tratamento de RT adjuvante por meio desse treinamento combinado (resistido e aeróbico), que ocorreu durante todo o tratamento de quimioterapia e radioterapia adjuvante por aproximadamente 26 semanas de intervenção durante 3 vezes na semana (CARAYOL *et al.*, 2019).

Uma das limitações do nosso estudo, que pode ter influenciado na obtenção de resultados não significativos, foi a baixa adesão ao programa de exercícios do *Mat Pilates* (51,9%), já mencionada no artigo 2 da tese. Apesar de não termos atingido a melhora dos desfechos entre os grupos, sobre a capacidade funcional, flexibilidade e depressão, não descartamos a prática do Pilates na população de mulheres com câncer de mama. Pois, umas das maiores afecções que atingem essas pacientes são as disfunções nos membros superiores (linfedema, dor e dificuldade na amplitude de movimento), com uma prevalência de 57,3% para disfunções leves, moderadas e severas mesmo após um ano do tratamento cirúrgico (seguido de quimioterapia e radioterapia adjuvante) (SCHMIDT *et al.*, 2019). No estudo START ($n = 2.208$), foi observada a presença no longo prazo (5 anos após a radioterapia adjuvante), de rigidez no ombro em aproximadamente 20% das mulheres e de dor no braço ou ombro em cerca de 33% das mulheres, em cada um dos 5 grupos dos ensaios (HOPWOOD *et al.*, 2010). Sendo observado, nos resultados combinados da metanálise de 3 estudos ($n = 164$), que a prática do Pilates, após os tratamentos adjuvantes para o com câncer de mama, foi estatisticamente mais eficaz, do que as intervenções propostas para os grupos controle, em melhorar a função do membro superior mais afetado, com grande efeito (DMP = 0,94; IC 95%: 0,20 a 1,69), sendo também estatisticamente mais eficaz na redução da dor, na metanálise de 2 estudos ($n = 97$), mostrando um efeito médio (DMP = -0,48; IC 95%: -0,88 a -0,07) (PINTO-CARRAL *et al.*, 2018).

CONCLUSÃO

Foi possível observar uma melhora na capacidade funcional, pelo número de passos percorridos e na flexibilidade entre as pacientes submetidas ao programa de exercícios do *Mat Pilates* após o término da RT adjuvante. Porém, não foi possível alcançar ganhos na capacidade funcional e flexibilidade por meio do *Mat Pilates*, quando comparado ao grupo

controle. Houve uma melhora significativa em ambos os grupos tanto da capacidade funcional, quanto da flexibilidade ao longo dos 6 meses de seguimento, o que poderia ser devido ao aumento do nível da atividade física em ambos os grupos. Além disso, o sintoma de depressão foi mais frequente após o término da radioterapia do que nos outros períodos de seguimento e não houve efeito do *Mat Pilates* na melhora desse sintoma quando comparado ao grupo controle.

REFERÊNCIAS

- Alpozgen AZ, Ozdincler AR, Karanlik H. Effectiveness of Pilates-based exercises on upper extremity disorders related with breast cancer treatment. *Eur J Cancer Care* 2016; xx: 1–8.
- Barbosa KP, Silva LG, Garcia PA. Effectiveness of Pilates and circuit-based exercise in reducing arthralgia in women during hormone therapy for breast cancer: a randomized, controlled trial. *Supportive Care in Cancer* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06180-2>.
- Bergamin M, Gobbo S, Bullo V. Effects of a Pilates exercise program on muscle strength, postural control and body composition: results from a pilot study in a group of postmenopausal women. *AGE* 2015; 37: 118.
- Brown LC, Mutter RW, Halyard MY. Benefits, risks, and safety of external beam radiation therapy for breast cancer. *International Journal of Women’s Health* 2015; 7: 449–458.
- Cancela JM, Oliveira IM, Rodríguez-Fuentes G. Effects of Pilates method in physical fitness on older adults. A systematic review. *Eur Rev Aging Phys Act* 2014; 11: 81–94.
- Carayol M, Ninot G, Senesse P. Short- and long-term impact of adapted physical activity and diet counseling during adjuvant breast cancer therapy: the “APAD1” randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2019; 19: 737.
- Castaneda SA e Strasser J. Updates in the Treatment of Breast Cancer with Radiotherapy. *Surg Oncol Clin N Am* 2017; <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2017.01.013>.
- Chow S, Wan BA, Pidduck W, et al. Symptom clusters in patients with breast cancer receiving radiation therapy *European Journal of Oncology Nursing* 2019; 42: 14–20.
- Cruz-Ferreira A, Fernandes J, Laranjo L, et al. A Systematic Review of the Effects of Pilates Method of Exercise in Healthy People. *Arch Phys Med Rehabil* 2011; 92.
- Eyigor S, Karapolat H, Yesil H, et al. Effects of pilates exercises on funcional capacity,

- flexibility, depression and quality of life in female breast cancer patients: a randomized controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2010; 46: 481-7.
- Fernández-Rodríguez R, Álvarez-Bueno C, Ferri-Morales, et al. Pilates improves physical performance and decreases risk of falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy* 2021; 112: 163–177.
- Frick E, Tyroller M, Panzer M. Anxiety, depression and quality of life of cancer patients undergoing radiation therapy: a cross-sectional study in a community hospital outpatient centre. *European Journal of Cancer Care* *European Journal of Cancer Care* 2007; 16: 130–136.
- Gajbhiye PP, Deshpande L. To compare the effects of Pilates exercises and Conventional therapy on Upper Extremity Function and Quality of Life in women with breast cancer. *The Indian Journal of Occupational Therapy* 2013; 45(1).
- García-Garro PA, Hita-Contreras F, Martínez-Amat A, et al. Effectiveness of A Pilates Training Program on Cognitive and Functional Abilities in Postmenopausal Women. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020; 17: 3580.
- Hopwood P, Haviland JS, Sumo G, et al. Comparison of patient-reported breast, arm, and shoulder symptoms and body image after radiotherapy for early breast cancer: 5-year follow-up in the randomised Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials. *Lancet Oncol* 2010; 11: 231–40.
- Khosravi N, Stoner L, Farajivafa V, et al. Exercise training, circulating cytokine levels and immune function in cancer survivors: A meta-analysis *Brain, Behavior, and Immunity* 2019; 81: 92–104.
- Kim K e Park H. Factors affecting anxiety and depression in young breast cancer survivors undergoing radiotherapy. *European Journal of Oncology Nursing* 2021; 50: 101898.
- Kloubec JA. Pilates for improvement of muscle endurance, flexibility, balance, and posture. *Journal of Strength and Conditioning Research* 2010; 24(3): 661–667.
- Latey P. The Pilates method: History and philosophy. *J Body Mov Ther* 2001; 5(4): 275-82.
- Markes M, Brockow T, Resch KL. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; Issue 4. Art. No.: CD005001.
- Martin E, Battaglini C, Groff D. Improving muscular endurance with the MVe Fitness ChairTM in breast cancer survivors: A feasibility and efficacy study. *Journal of Science and Medicine in Sport* 2013; 16: 372–376.
- Mazzarino M, Kerr D, Wajswelner H, et al. Pilates Method for Women’s Health: Systematic

- Review of Randomized Controlled Trials. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2015; 96: 2231-42.
- Miranda S, Marques A. Pilates in noncommunicable diseases: a systematic review of its effects. *Complementary Therapies in Medicine* 2018; <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.05.018>.
- NICE, National Institute for Health and Care Excellence. Adjuvant therapy for early and locally advanced breast cancer. Available: [early-and-locally-advanced-breast-cancer-early-and-locally-advanced-breast-cancer-overview.pdf](#). Last updated: 23 December 2020. © NICE 2021.
- Paradela EM, Lourenço RA e Vera RP. Validação da escala de depressão geriátrica em um ambulatório geral. *Ver Saúde Pública* 2005; 39(6): 918-23.
- Patel AV, Friedenreich CM, Moore SC. American College of Sports Medicine Roundtable Report on Physical Activity, Sedentary Behavior, and Cancer Prevention and Control. *Med Sci Sports Exerc* 2019; 51(11): 2391–2402.
- Pinto-Carral A, Molinab AJ, De Pedro A, Ayánc C. Pilates for women with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Medicine* 2018; 41: 130–140.
- Schmidt ME, Scherer S, Wiskemann J, et al. Return to work after breast cancer: The role of treatment- related side effects and potential impact on quality of life. *Eur J Cancer Care* 2019; 28: e13051.
- Segal NA, Hein J, Basford JR. The Effects of Pilates Training on Flexibility and Body Composition: An Observational Study. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85:1977-81.
- Şener HO, Malkoç M, Ergin G. Effects of Clinical Pilates Exercises on Patients Developing Lymphedema after Breast Cancer Treatment: A Randomized Clinical Trial. *J Breast Health* 2017; 13: 16-22.
- Sekendiz B, Altuna O, Korkusuz F, et al. Effects of Pilates exercise on trunk strength, endurance and flexibility in sedentary adult females. *Journal of Bodywork and Movement Therapies* 2007; 11: 318–326.
- Souza RO, Marcon LF, Arruda AS, et al. Effects of Mat Pilates on Physical Functional Performance of Older Adults. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Phys Med Rehabil* 2018; 97: 414–425.
- Sprangers MA, Thong MS, Bartels M, et al. Biological pathways, candidate genes, and molecular markers associated with quality-of-life domains: An update. *Qual Life Res*

2014; 23: 1997-2013.

Stan DL, Collins NM, Olsen MM, Croghan I, Pruthi S. The evolution of mindfulness- based physical interventions in breast cancer survivors. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2012; 1–15.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71:209-249.

Truong PT, Olivotto IA, Whelan TJ, et al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 16. Locoregional post-mastectomy radiotherapy. *CMAJ* 2004; 170(8): 1263-73.

Valenza MC, Rodríguez-Torres J, Cabrera-Martos I. Results of a Pilates exercise program in patients with chronic non-specific low back pain: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation* 2017; 31(6): 753–760.

Vieira ND, Testa D, Ruas PC. The effects of 12 weeks Pilates-inspired exercise training on functional performance in older women: A randomized clinical trial. *Journal of Bodywork and movement therapies* 2017; 21: 251-258.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de mama é o tipo tumoral que mais afeta as mulheres no mundo e as terapias adjuvantes têm melhorado significativamente a sobrevida dessa população. Além disso, sabe-se que a prática da atividade física traz benefícios para essas mulheres na melhora das morbidades advindas do câncer e dos tratamentos, assim como no aumento da sobrevida. Porém, apesar da prática de atividade física ser fortemente recomendada para ser realizada antes, durante e após os tratamentos do câncer, ainda não é claro sobre qual tipo, intensidade e duração da atividade física são mais efetivas, e além disso, as mulheres ao serem diagnosticadas com câncer de mama tendem a diminuir os níveis de atividade física ocupacionais, domésticas e de exercícios físicos.

Um dos principais e mais prevalentes efeitos adversos nas mulheres relacionados ao câncer de mama e ao seu tratamento é a fadiga, um sintoma que está associado a um menor nível de atividade física, geralmente é subnotificado, não tendo ainda um consenso sobre seus tratamentos e que pode ser severo ao ponto de levar até a interrupção dos tratamentos do câncer, podendo ser de longa duração, além de interferir de forma negativa na capacidade para realizar as atividades gerais das pacientes e nas suas relações pessoais. Em nossa revisão sistemática com metanálise foi visto uma redução da fadiga durante os tratamentos adjuvantes de radioterapia e quimioterapia a favor dos grupos de intervenção por meio dos exercícios físicos, sendo o mais efetivo o treino de resistência combinado ao treino aeróbico.

Os exercícios do tipo mente corpo, que incluem o Pilates, têm ganhado mais visibilidade na assistência ao paciente oncológico e mostram ser um método promissor à medida que essa conexão entre a mente e o corpo leva a uma melhora não somente da função física mas também da psicológica. A escolha do programa de exercícios por meio do *Mat Pilates* neste ensaio clínico, levou em consideração a boa aceitação das mulheres, a falta de estudos para avaliar o efeito desse método sobre o importante sintoma da fadiga durante o tratamento do câncer de mama e a oportunidade em realizar exercícios físicos dentro de um serviço público de saúde, sem a necessidade de utilizar equipamentos robustos e onerosos.

Embora não tenhamos encontrado, em nosso ensaio clínico, efeito benéfico sobre os principais desfechos analisados, houve efeito na redução da dor das pacientes após a radioterapia adjuvante. Outros estudos, apesar de ainda serem em número reduzido e com amostras pequenas, demonstram o benefício desse método na melhora da capacidade funcional, função do membro superior, diminuição da dor e linfedema, alinhamento e

equilíbrio postural, até a melhora da qualidade de vida nas mulheres com câncer de mama. Por isso, pelo método Pilates oferecer exercícios de baixo impacto e mais ainda, por ser de fácil acesso no que se refere aos exercícios de solo, pode ser uma alternativa para a prática de exercício físico, principalmente naquelas mulheres em que os treinamentos físicos tradicionais dos tipos aeróbicos e de resistência são uma barreira, tanto pela falta de acesso, quanto pela pouca capacidade física para realizá-los, ou quando há o medo inerente a essa população devido ao risco de desenvolvimento de linfedema, já que o método Pilates traria segurança a essas mulheres por meio de seus princípios em realizar os exercícios de fortalecimento de forma lenta e com poucas repetições, enfatizando na qualidade do movimento.

Como observado em nossas análises, é necessário ter atenção ao rastreamento dos sintomas da fadiga e depressão durante a radioterapia adjuvante, sendo esses mais comuns ao término do tratamento. Quanto ao sintoma severo da fadiga, foi visto que este pode estar presente mesmo após os 6 meses da radioterapia e acompanhado de um menor nível de atividade física. Então, a prática da atividade física em um nível de moderado a intenso, com o início da forma mais precoce, logo após o diagnóstico do câncer de mama, deve ser encorajada e incentivada pelos profissionais envolvidos com essas pacientes, pois o quanto antes for instalada, poderá facilitar a adesão aos programas e prevenir ou amenizar os efeitos adversos dos tratamentos.

Portanto, futuros ensaios clínicos deveriam focar na identificação mais precisa e no recrutamento das pacientes com sintomas de fadiga e depressão entre outras comorbidades debilitantes, para direcionar a intervenção por meio do exercício físico de forma mais personalizada para aquelas que mais necessitam, a fim de estabelecer uma melhor compreensão da eficácia dessas técnicas.

REFERÊNCIAS

- Abrahams HJ, Gielissen MF, Schmits IC. Risk factors, prevalence, and course of severe fatigue after breast cancer treatment: a meta-analysis involving 12.327 breast cancer survivors. *Annals of Oncology* 2016; 27: 965–974.
- Abrahão KS, Bergmann A, Aguiar SS, Thuler LC. Determinants of advanced stage presentation of breast cancer in 87,969 Brazilian women. *Maturitas* 2015; 82: 365-370.
- Aladro-Gonzalvo AR, Machado-Díaz LM, Moncada-Jiménez J, et al. The effect of Pilates exercises on body composition: A systematic review. *Journal of Bodywork and movement therapies* 2012; 16: 109-114.
- Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2015; 385(9972): 977–1010.
- Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018; 391: 1023–75.
- Alpozgen AZ, Ozdincler AR, Karanlik H, Agaoglu FY, Narin AN. Effectiveness of Pilates-based exercises on upper extremity disorders related with breast cancer treatment. *Eur J Cancer Care* 2016; xx: 1–8.
- ACS, American Cancer Society. cancer.org. 1.800.227.2345. Available: 8581.00.pdf (cancer.org). Last Revised: September 18, 2019.
- ACS, American Cancer Society. cancer.org | 1.800.227.2345. Available: 7799.00.pdf (cancer.org). Last Revised: February 1, 2020.
- Bantema-Joppe EJ, Bock GH, Iersel M, et al. The impact of age on changes in quality of life among breast cancer survivors treated with breast-conserving surgery and radiotherapy. *British journal of cancer* 2015; 112: 636-643.
- Barbosa KP, Silva LG, Garcia PA. Effectiveness of Pilates and circuit-based exercise in reducing arthralgia in women during hormone therapy for breast cancer: a randomized, controlled trial. *Supportive Care in Cancer* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06180-2>.
- Barker HE, Paget JT, Khan AA. The Tumour Microenvironment after Radiotherapy: Mechanisms of Resistance and Recurrence. *Nat Rev Cancer* 2015; 15(7): 409–425.

- Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014.
- Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, et al. Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015: Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13(8): 1012–1039.
- Bergmann A, Mattos IE, Koifman RJ. Diagnóstico do linfedema: análise dos métodos empregados na avaliação do membro superior após linfadenectomia axilar para tratamento do câncer de mama. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2004; 50(4): 311–320.
- Bethesda, MD: National Cancer Institute. PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Breast Cancer Treatment (Adult). Available at: <https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-treatment-pdq>. Accessed <26/05/2021>. [PMID: 26389406] 2021.
- Brown LC, Mutter RW, Halyard MY. Benefits, risks, and safety of external beam radiation therapy for breast cancer. *International Journal of Women's Health* 2015; 7: 449–458.
- Bower JE, Ganz PA, Tao ML, Hu W, Belin TR, Sepah S, Cole S, Aziz N: Inflammatory Biomarkers and Fatigue during Radiation Therapy for Breast and Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* 2009, 15(17):5534–5540.
- Bower JE. Cancer-related fatigue: Mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014; 11 (10): 597–609.
- Brasil – Ministério da saúde. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2019.
- Bray F, Colombet M, Mery L, et al. Cancer Incidence in Five Continents Volume XI. IARC Scientific Publication No. 166. 2021.
- Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2019; 30: 1194–1220.
- Chandwani KD, Perkins G, Nagendra HR, Raghuram NV, Spelman A, Nagarathna R, et al. Randomized, controlled trial of yoga in women with breast cancer undergoing radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32(10): 1058–65.
- Chen Z, Meng Z, Milbury K, Bei W, Zhang Y, Thornton B, et al. Qigong improves quality of life in women undergoing radiotherapy for breast cancer. *Cancer* 2014; 119:1690e8.

- Choi KH, Ahn SJ, Jeong JU, et al. Postoperative radiotherapy with intensity-modulated radiation therapy versus 3-dimensional conformal radiotherapy in early breast cancer: A randomized clinical trial of KROG 15-03. *Radiotherapy and Oncology* 2020; doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.09.043>.
- Coleman MP, Forman D, Bryant H, et al. Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995-2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data. *Lancet* 2011; 377: 127–38.
- Correa C, Harris EE, Leonardi MC. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Practical Radiation Oncology* 2017; 7: 73-79.
- Curado MP, Edwards B, Shin HR, et al. Cancer Incidence in Five Continents Volume IX. IARC Scientific Publication No. 160. Edited by IARC Scientific Publication No. 160. 2007.
- Da Silva RC. Análise da inserção da fisioterapia oncológica na rede de atenção a mulheres com câncer de mama no município do Rio de Janeiro. Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-graduação em Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro 2020.
- De Laurentiis M, Canello G, D'Agostino D, et al.: Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 26 (1): 44-53, 2008. [PUBMED Abstract].
- Di Lorenzo CE. Pilates: What Is It? Should It Be Used in Rehabilitation?. *Sports Health: A Multidisciplinary Approach* 2011; 3: 352.
- Díaz N, Menjón S, Rolfo C. Patients' perception of cancer-related fatigue: results of a survey to assess the impact on their everyday life. *Clin Transl Oncol* 2008; 10:753-757.
- EBCTCG, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. www.thelancet.com. Published Online March 19, 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60488-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60488-8).
- Espíndula RC, Nadas GB, Da Rosa MI, Foster C, De Araújo FC, Grande AJ. Pilates for breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Rev Assoc Med Bras* 2017; 63(11): 1006-1011.

- Eyigor S, Karapolat H, Yesil H, et al. Effects of pilates exercises on functional capacity, flexibility, depression and quality of life in female breast cancer patients: a randomized controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2010; 46: 481-7.
- Fabi A, Bhargava R, Fatigoni S, Guglielmo M, Horneber M, Roila F, Weis J, Jordan K, Ripamonti CI. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment. European Society for Medical Oncology. *Annals of Oncology*. 2020. doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.016.
- Feliciano EM, Chen WY, Lee V, et al. Body Composition, Adherence to Anthracycline and Taxane-Based Chemotherapy, and Survival After Nonmetastatic Breast Cancer. *JAMA Oncol*. doi:10.1001/jamaoncol.2019.4668.
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020) *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed 25 Fev. 2021.
- Figueiredo FW, Schoueri JH, Almeida TC, et al. Risk factors for breast cancer mortality: Evidence from Brazil. *Breast J* 2018; 1–3.
- Fonseca LA, Eluf-Neto J, Wunsch V, et al. Trends of cancer mortality in Brazil state capitals, 1980-2004. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(3): 309-12.
- Forman D, Bray F, Brewster DH, et al. *Cancer Incidence in Five Continents Volume X*. IARC Scientific Publication No. 164. 2014.
- Fretta TB, Boing L, Baffa AP. Mat pilates method improve postural alignment women undergoing hormone therapy adjunct to breast cancer treatment. *Clinical trial. Complementary Therapies in Clinical Practice* 2021; (44): 101424.
- Frick E, Tyroller M, Panzer M. Anxiety, depression and quality of life of cancer patients undergoing radiation therapy: a cross-sectional study in a community hospital outpatient centre. *European Journal of Cancer Care European Journal of Cancer Care* 2007; 16: 130–136.
- Furmaniak AC, Menig M, Markes MH. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; Issue 9. Art. No.: CD005001. pub3.
- Fuzissaki MA, Paiva CE, Oliveira MA, Canto PPL, Maia YCP. The impact of radiodermatitis on breast cancer patients' quality of life during treatment: a prospective cohort study. *Journal of Pain and Symptom Management* 2019; doi: <https://doi.org/10.1016/j>.

jpainsymman.2019.03.017.

- Ginsburg O, Bray F, Coleman MP, et al. The global burden of women's cancers: an unmet grand challenge in global health. *Lancet* 2017; February 25; 389(10071): 847–860.
- Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017 A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2019; 5(12):1749-1768.
- Gonzaga CM, Freitas-Junior R, Curado MP, et al. Temporal trends in female breast cancer mortality in Brazil and correlations with social inequalities: ecological time-series study. *BMC Public Health* 2015; 15: 96.
- Groef A De, Geraerts I, Demeyer H, Van der Gucht E, Dams L, Kinkelder C, et al. Physical activity levels after treatment for breast cancer: Two-year follow-up. *The Breast* 2018; 40: 23-28.
- Hennequina C, Barillot I, Azria D, et al. Radiothérapie du cancer du sein. *Cancer/Radiothérapie* 2016; 20S: S139–S146.
- Hickok JT, Morrow GR, Roscoe JA, et al. Occurrence, severity, and longitudinal course of twelve common symptoms in 1129 consecutive patients during radiotherapy for cancer. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30: 433-442.
- Ho RT, Kwan TT, Cheung IK, et al. Association of Fatigue with Perceived Stress in Chinese Women with Early Stage Breast Cancer Awaiting Adjuvant Radiotherapy. *Stress Health* 2015; 31: 214-221.
- Hu ZI, McArthur HL, Ho AY, et al. The Abscopal Effect of Radiation Therapy: What Is It and How Can We Use It in Breast Cancer? *Curr Breast Cancer Rep* 2017; 9: 45–51.
- Inglis JE, Janelins MC, Culakova E, et al. Longitudinal assessment of the impact of higher body mass index on cancer-related fatigue in patients with breast cancer receiving chemotherapy. *Support Care Cancer* 2020; 28(3): 1411–1418.
- Ishikawa NM, Thuler LC, Giglio AG. Reproducibility of Functional Assessment of Cancer Therapy Fatigue (FACT-F) Questionnaire for Cancer Patients. *Applied Cancer Research* 2008; (28): 2.
- Iver R and Ring A. Breast cancer survivorship: key issues and priorities of care. *British Journal of General Practice* 2017; 67: 140–141.
- Kloubec JA. Pilates for improvement of muscle endurance, flexibility, balance, and posture. *Journal of Strength and Conditioning Research* 2010; 24(3): 661–667.

- Kloubec J. Pilates: how does it work and who needs it?. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal* 2011; 1(2): 61-66.
- Kroemer G, Galluzzi L, Keop O e Laurence Zitvogel. Immunogenic Cell Death in Cancer Therapy. *Annu. Rev. Immunol* 2013; 31:51–72.
- LaRiviere MJ, Chao HH, Doucette A. Factors Associated With Fatigue in Patients with Breast Cancer Undergoing External Beam Radiation Therapy *Practical Radiation Oncology*® 2020; xx: 1-14.
- Lange C, Unnithan V, Larkam E, Latta PM. Maximizing the benefits of Pilates-inspired exercise for learning functional motor skills. *Journal of Bodywork and Movement Therapies* 2000; 4(2): 99-108.
- Latey P. The Pilates method: History and philosophy. *J Body Mov Ther* 2001; 5(4): 275-82.
- Lee TS, Kilbreath SL, Refshauge KM, Pendlebury SC, Beith JM, Lee MJ. Quality of life of women treated with radiotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer* 2008;16(4):399e405
- Lee BL, Liedke PE, Barrios CH, et al. Breast cancer in Brazil: present status and future goals. *The lancet oncology* 2012; 13: 95-102.
- Lipsett A, Barrett S, Haruna F, Mustian K, O'Donovan A. The impact of exercise during adjuvant radiotherapy for breast cancer on fatigue and quality of life: A systematic review and meta-analysis. *The Breast* 2017; 32: 144-155.
- Manir KS, Bhadra K, Kumar G, Manna A, Patra NB, Sarkar SK. Fatigue in Breast Cancer Patients on Adjuvant Treatment: Course and Prevalence. *Indian Journal of Palliative Care*. 2012; 18: 109-116.
- Markes M, Brockow T, Resch KL. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; Issue 4. Art. No.: CD005001.
- Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, et al. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *British journal of cancer* 2013; 108: 2205-2240.
- Marta GN, Coles C, Kaidar-Person O. The use of moderately hypofractionated post-operative radiation therapy for breast cancer in clinical practice: A critical review. *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 2020; 156: 103090.
- Matsudo S; Araujo T; Matsudo V. Questionario internacional de atividade fisica (IPAQ): Estudo de validade e reprodutibilidade no brasil. *Atividade física e saúde* 2001; (6): 2.
- Medeiros GC, Thuler LCS, A Bergmann. Delay in breast cancer diagnosis: a Brazilian cohort study. *Public Health* 2019; 167: 88-95.

- Mijwel S, Backman M, Bolam KA, Jervaeus A, Sundberg CJ, Margolin S, Browall M, Rundqvist H, Wengström Y. Adding high-intensity interval training to conventional training modalities: optimizing health-related outcomes during chemotherapy for breast cancer: the OptiTrain randomized controlled trial. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2017.
- Milecki P, Hojan K, Ozga-Majchrzak O, et al. Exercise tolerance in breast cancer patients during radiotherapy after aerobic training. *Wspolczesna Onkol* 2013; 17(2): 205-209.
- Mohandas H, Jaganathan SK, Mani MP, Ayyar M, Rohini Thevi GV (2017) Cancer-related fatigue treatment: an overview. *J Can Res Ther* 13:916–929.
- Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Stages I and II Invasive Breast Cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2014; 88(3): 553-564.
- Moros MT, Ruidiaz M, Caballero A, Serrano E, Martínez V, Tres A. Effects of an exercise training program on the quality of life of women with breast cancer on chemotherapy [Ejercicio físico en mujeres con cáncer de mama]. *Revista Médica de Chile*. 2010; 6:715–22.
- Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology–American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery with Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. *Practical Radiation Oncology* 2016; 6: 287-295.
- Muscolino JE e Cipriani S. Pilates and the “powerhouse”—I. *Journal of Bodywork and Movement Therapies* 2004; 8: 15–24.
- Naraphong W, Lane A, Schafer J, Whitmer K, Wilson BRA. Exercise intervention for fatigue-related symptoms in Thai women with breast cancer: A pilot study. *Nursing and Health Sciences*. 2015; 17: 33-41.
- National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH). Complementary, Alternative, or Integrative Health: What’s In a Name?; 2018. Acessado em 03 de junho de 2019. <https://nccih.nih.gov/health/integrative-health#1>.
- NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence. *Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment*. (Clinical guideline 80.) London: NICE, 2009. www.nice.org.uk/CG80.
- NICE, National Institute for Health and Care Excellence. Early and locally advanced breast

cancer: diagnosis and management. NICE guideline. Published: 18 July 2018
www.nice.org.uk/guidance/ng101.

NICE, National Institute for Health and Care Excellence. Adjuvant therapy for early and locally advanced breast cancer. Available: [early-and-locally-advanced-breast-cancer-early-and-locally-advanced-breast-cancer-overview.pdf](#). Last updated: 23 December 2020. © NICE 2021.

Odynets T, Briskin Y, Todorova V. Effects of Different Exercise Interventions on Quality of Life in Breast Cancer Patients: A Randomized Controlled Trial. *Integrative Cancer Therapies* 2019; (18): 1–8.

Owsley A. An Introduction to Clinical Pilates. *Hum. Kinet* 2005; 10: 6-10.

Paradela EM, Lourenço RA e Vera RP. Validação da escala de depressão geriátrica em um ambulatório geral. *Ver Saúde Pública* 2005; 39(6): 918-23.

Park H e Kim K. Impact of Psycho-Social Factors on Fatigue among Breast Cancer Patients Who Are Currently Undergoing Radiotherapy. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020; 17: 6092.

Patel AV, Friedenreich CM, Moore SC. American College of Sports Medicine Roundtable Report on Physical Activity, Sedentary Behavior, and Cancer Prevention and Control. *Med Sci Sports Exerc* 2019; 51(11): 2391–2402.

Peres ACM, Latorre MRD, Maesaka JY. Body Posture After Mastectomy: Comparison Between Immediate Breast Reconstruction Versus Mastectomy Alone. *Physiother. Res. Int.* 2015; DOI: 10.1002/pri.1642.

Pinto-Carral A, Molinab AJ, De Pedro A, Ayánc C. Pilates for women with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Medicine* 2018; 41: 130–140.

Rahal RM, Rocha ME, Freitas-Junior R, et al. Trends in the Incidence of Breast Cancer Following the Radiological Accident in Goiânia: A 25-Year Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*, 20 (12), 3811-3816.

Recht A, Comen EA, Fine RE, et al. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. *Practical Radiation Oncology* 2016; 6: e219-e234.

Ribeiro Pereira ACP, Koifman RJ, Bergmann A. Incidence and risk factors of lymphedema after breast câncer treatment: 10 years of follow-up. *The Breast* 2017; 36: 67-73.

- Rodrigues DC, Freitas-Junior R, Rahal RM, et al. Temporal changes in breast cancer screening coverage provided under the Brazilian National Health Service between 2008 and 2017. *BMC Public Health* 2019; 19:959.
- Roila F, FumilG, Ruggeri B, et al. Prevalence, characteristics, and treatment of fatigue in oncological cancer patients in Italy: a cross-sectional study of the Italian Network for Supportive Care in Cancer (NICSO). *Supportive Care in Cancer* 2018.
- Sanctis V, Agolli L, Visco V, et al. Cytokines, Fatigue, and Cutaneous Erythema in Early Stage Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Radiation Therapy. *Bio Med Research International* 2014.
- Schmidt ME, Chang-Claude J, Seibold P, et al. Determinants of long-term fatigue in breast cancer survivors: results of a prospective patient cohort study. *Psycho-Oncology* 2015; 24: 40 -46.
- Schmidt ME, Meynkohn A, Habermann N, et al. Resistance Exercise and Inflammation in Breast Cancer Patients Undergoing Adjuvant Radiation Therapy: Mediation Analysis from a Randomized, Controlled Intervention Trial. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2016; 2: 329-337.
- Schmitz KH, Courneya FK, Matthews C, American College of Sports Medicine Roundtable on Exercise Guidelines for Cancer Survivors. *MEDICINE & SCIENCE IN SPORTS & EXERCISE* by the American College of Sports Medicine 2010. DOI: 10.1249/MSS.0b013e3181e0c112.
- Segal NA, Hein J, Basford JR. The Effects of Pilates Training on Flexibility and Body Composition: An Observational Study. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85:1977-81.
- Shaitelman SF, Schlembach PJ, Arzu I, et al. Acute and Short-Term Toxicities of Conventionally Fractionated Versus Hypofractionated Whole Breast Irradiation in a Prospective, Randomized Trial. *JAMA Oncol* 2015; 1(7): 931–941.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70:7-30.
- Simon SD, Bines J, Werutsky G, et al. Characteristics and prognosis of stage I-III breast cancer subtypes in Brazil: The AMAZONA retrospective cohort study. *The Breast* 2019; 44: 113-119.
- Smith RA, Andrews K; Brooks D, et al. Cancer Screening in the United States, 2016: A Review of Current American Cancer Society. Guidelines and Current Issues in Cancer Screening. *Ca cancer J Clin* 2016; 66: 95-114.
- Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, et al. Radiation therapy for the whole breast: Executive

- summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Practical Radiation Oncology* 2018; 8: 145-152.
- Solin LJ. Breast conservation treatment with radiation: an ongoing success story. *J Clin Oncol* 2010; 28(5): 709e11.
- Speers C, Pierce LJ. Postoperative radiotherapy after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a review. *JAMA Oncol* 2016; 2:10751082.
- Sprangers MA, Thong MS, Bartels M, et al. Biological pathways, candidate genes, and molecular markers associated with quality-of-life domains: An update. *Qual Life Res* 2014;23:1997-2013.
- Stan DL, Collins NM, Olsen MM, Croghan I, Pruthi S. The evolution of mindfulness-based physical interventions in breast cancer survivors. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2012; 2012: 1–15.
- Steindorf K, Schmidt ME, Klassen O, et al. Randomized, controlled trial of resistance training in breast cancer patients receiving adjuvant radiotherapy: results on cancer-related fatigue and quality of life. *Annals of Oncology* 2014; 25: 2237–2243.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-249.
- Truong PT, Olivotto IA, Whelan TJ, et al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 16. Locoregional post-mastectomy radiotherapy. *CMAJ* 2004; 170(8): 1263-73.
- Wagner LI, Cella D: Fatigue and cancer: causes, prevalence and treatment approaches. *Br J Cancer* 2004, 91(5):822–828.
- World cancer report 2020. International Agency for Research on Cancer (IARC), 2020.
- Worni M, Akushevich I, Greenup R, et al. Trends in Treatment Patterns and Outcomes for Ductal Carcinoma in Situ. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2015; 107(12): djv263.
- Wratten C, Kilmurray J, Nash S. Fatigue During Breast Radiotherapy And Its Relationship To Biological Factors. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2004; 59(1): 160–167.
- Zhen-hua YE, Fu-rong DU, Yin-ping WU, et al. Interpretation of NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer-Related Fatigue. *J Int Transl Med* 2016; 4(1):1-8.
- Zou LY, Yang L, He XL, et al. Effects of aerobic exercise on cancer-related fatigue in breast cancer patients receiving chemotherapy: a meta-analysis. *Tumor Biol.* 2014.

ANEXO A – Termo de consentimento livre e esclarecido



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de Pesquisa: Ensaio clínico randomizado com Pilates solo nas mulheres com câncer de mama submetidas à Radioterapia adjuvante.

Você está sendo convidada a participar de um projeto de pesquisa porque tem indicação de realizar o tratamento de radioterapia adjuvante. Para que você possa decidir se quer participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as consequências pela sua participação.

Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tem esse nome porque você só deve aceitar participar deste estudo depois de ter lido e entendido este documento. Leia as informações com atenção e converse com o pesquisador responsável e com a equipe do estudo sobre quaisquer dúvidas que você tenha. Caso haja alguma palavra ou frase que você não entenda, converse com a pessoa responsável por obter este consentimento, para maiores esclarecimentos. Converse com os seus familiares, amigos e com a equipe médica antes de tomar uma decisão. Se você tiver dúvidas depois de ler estas informações, entre em contato com o pesquisador responsável.

Após receber todas as informações, e todas as dúvidas forem esclarecidas, você poderá fornecer seu consentimento por escrito, caso queira participar.

Propósito do Estudo

Avaliar a influência dos exercícios de Pilates solo (no chão com colchonete) na fadiga (cansaço), qualidade de vida, capacidade funcional (força de membros superiores e inferiores e a capacidade para realizar as atividades de vida diária), flexibilidade, linfedema do braço (inchaço), radiodermite (complicação na pele devido a radioterapia) e depressão, nas mulheres com câncer de mama e com indicação de tratamento radioterápico adjuvante, no Hospital do Câncer III do Instituto Nacional de Câncer.

Procedimentos do Estudo

As pacientes participarão de um sorteio e a partir daí, serão divididas em dois grupos.

Rubrica do participante ou
representante legal

Rubrica do investigador
responsável



O primeiro é o grupo de Pilates, onde será realizado com um fisioterapeuta, exercícios de Pilates no chão com colchonete, durante duas vezes por semana, com um total de 10 sessões e com duração de 60 minutos cada sessão, com a participação de no máximo 4 pacientes. No início da sessão do Pilates, serão realizados 5 minutos de exercícios de aquecimento, 50 minutos de exercícios de fortalecimento e flexibilidade e 5 minutos de exercícios de alongamento e relaxamento com o uso de materiais como, bolas de pilates e faixas elásticas. Nos dias da semana em que a paciente não realizará os exercícios de Pilates, serão feitos em casa os exercícios para os braços que foram ensinados pelos fisioterapeutas do hospital desde o dia em que a paciente foi de alta após a cirurgia.

O segundo é o grupo controle, onde não serão realizados exercícios de Pilates, mas serão realizados em casa os exercícios para os braços que foram ensinados pelos fisioterapeutas do hospital desde o dia em que a paciente foi de alta após a cirurgia.

Então, se você concordar em participar da pesquisa, será sorteada para participar ou do grupo de Pilates ou do grupo controle, não podendo participar dos dois grupos ao mesmo tempo.

Os pesquisadores responsáveis por este projeto de pesquisa buscarão suas informações que estão no seu prontuário do hospital.

Nos dois grupos, as pacientes serão avaliadas sobre dores nos ombros, sobre suas facilidades e dificuldades de realizar suas atividades de casa ou fora de casa, serão avaliadas também sobre a força nos braços, avaliação da postura, avaliação da flexibilidade do seu corpo, avaliação do inchaço no braço, avaliação de ferida na pele após o tratamento da radioterapia e responderão algumas perguntas sobre sua qualidade de vida, cansaço, sentimentos de tristeza, mal humor e sobre a realização de exercícios físicos, tanto no momento da entrada no estudo, como após terminar o tratamento da radioterapia, 30 dias e 6 meses depois da radioterapia.

Riscos e Benefícios

Esta pesquisa preservará ao máximo seus participantes. A realização das avaliações físicas e funcionais não trarão riscos à saúde das pacientes. A técnica do Pilates solo será aplicada por fisioterapeuta especializado e as complicações durante esse tipo de exercício em pacientes com câncer são raras. Você será monitorada por meio da avaliação da pressão arterial,

Rubrica do participante ou
representante legal

Rubrica do investigador
responsável



frequência cardíaca e saturação de oxigênio. Apesar do risco ser pequeno, podem ocorrer no momento dos exercícios, um aumento da pressão arterial e dos batimentos do coração. Caso isso ocorra, as pacientes serão encaminhadas para o setor de emergência da instituição.

Você não será remunerada por sua participação. As pacientes do estudo serão beneficiadas indiretamente por meio dos resultados, que analisarão a eficácia do Pilates solo na melhora da fadiga, capacidade funcional, flexibilidade e qualidade de vida das mulheres com câncer de mama. Os benefícios indiretos envolvem proporcionar uma atenção mais especializada, adequada e eficaz a essa população de mulheres com câncer de mama.

Se você concordar com o uso das suas informações e do material do modo descrito acima, é necessário esclarecer que você não terá quaisquer benefícios ou direitos financeiros sobre eventuais resultados decorrentes deste projeto de pesquisa.

Custos

Se você concordar com o uso das suas informações como descrito acima, você não terá quaisquer custos ou despesas (gastos) pela sua participação nesse projeto de pesquisa. O programa de exercícios de Pilates será realizado no mesmo dia da radioterapia, pela manhã para as pacientes que realizarão a radioterapia a tarde e vice-versa. E as avaliações acontecerão conforme rotina institucional do serviço de fisioterapia. Por esse motivo, não haverá custos extras para a participação no programa. Nem você, nem seu convênio médico/SUS deverão pagar por qualquer procedimento, medicação em estudo ou teste exigido como parte deste estudo clínico.

Confidencialidade

Se você optar por participar deste projeto de pesquisa, as informações sobre a sua saúde e seus dados pessoais serão mantidas de maneira confidencial e sigilosa. Seus dados somente serão utilizados depois de anonimizados (ou seja, sem sua identificação). Apenas os pesquisadores autorizados terão acesso aos dados individuais, resultados de exames e testes, bem como às

Rubrica do participante ou
representante legal

Rubrica do investigador
responsável



informações do seu registro médico. Mesmo que estes dados sejam utilizados para propósitos de divulgação e/ou publicação científica, sua identidade permanecerá em segredo.

Tratamento médico em caso de danos

Todo e qualquer dano decorrente do desenvolvimento deste projeto de pesquisa, e que necessite de atendimento médico, ficará a cargo da instituição. Seu tratamento e acompanhamento médico independem de sua participação neste estudo.

Bases da participação

A sua participação é voluntária e a recusa em autorizar a sua participação não acarretará quaisquer penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito, ou mudança no seu tratamento e acompanhamento médico nesta instituição. Você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento sem qualquer prejuízo. Em caso de você decidir interromper sua participação no estudo, a equipe de pesquisadores deve ser comunicada.

Acesso a resultados de exames

Você tem o direito de ser atualizada sobre os resultados parciais do estudo. Os resultados de seus exames e do seu tratamento são seus e estarão disponíveis.

Garantia de esclarecimentos

A pessoa responsável pela obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lhe explicou claramente o conteúdo destas informações e se colocou à disposição para responder às suas perguntas sempre que tiver novas dúvidas. Você terá garantia de acesso, em qualquer etapa do estudo, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas e inclusive para tomar conhecimento dos resultados desta pesquisa. Neste caso, por favor, ligue para a **Dra. Daniele Medeiros Torres** no telefone **(21) 3207- 3766**, de segunda à sexta, de 8h às 17h. Este estudo

Rubrica do participante ou
representante legal

Rubrica do investigador
responsável



foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INCA, que está formado por profissionais de diferentes áreas, que revisam os projetos de pesquisa que envolvem seres humanos, para garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos as pessoas que se voluntariam à participar destes. Se tiver perguntas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode entrar em contato com o CEP do INCA na Rua do Resende N°128, Sala 203, de segunda a sexta de 9:00 a 17:00 h, nos telefones (21) 3207-4550 ou 3207-4556, ou também pelo e-mail: cep@inca.gov.br.

Este termo está sendo elaborado em duas vias, sendo que uma via ficará com você e outra será arquivada com os pesquisadores responsáveis.

**Rubrica do participante ou
representante legal**

**Rubrica do investigador
responsável**



Consentimento

Li as informações acima e entendi o propósito da solicitação de permissão para o uso das informações contidas no meu registro médico e imagens ilustrativas obtidas durante o atendimento nesse hospital. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas. Ficaram claros para mim quais são procedimentos a serem realizados, riscos e a garantia de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos dados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo. Entendo que meu nome não será publicado e toda tentativa será feita para assegurar o meu anonimato.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar neste projeto.

_____ / /
 Nome e Assinatura do participante Data

_____ / /
 Nome e Assinatura do Responsável Legal/Testemunha Imparcial Data

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes deste projeto de pesquisa ao paciente indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo mesmo. Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente para a participação deste estudo.

_____ / /

 Rubrica do participante ou
 representante legal

 Rubrica do investigador
 responsável

ANEXO B - Formulário de avaliação de inclusão no estudo, término da radioterapia, 30 dias, 3 meses e 6 meses após a radioterapia

**AVALIAÇÃO DE INCLUSÃO
PRIMEIRA CONSULTA DA RADIOTERAPIA**

Número do estudo

DT ENTREVISTA _____ / _____ / _____

AVALIAÇÃO INICIAL

Pratica atividade física pelo menos 1 hora durante duas vezes por semana? _____ (1) Não (2) Sim

Diagnóstico prévio de câncer? _____ (1) Não (2) Sim

Diagnóstico de câncer de mama metastático? _____ (1) Não (2) Sim

Cirurgia conservadora sem abordagem axilar? _____ (1) Não (2) Sim

Realiza tratamento no grupo de cinesioterapia? _____ (1) Não (2) Sim

Reconstrução mamária imediata e/ou tardia _____ (1) Não (2) Sim

Infeção aguda _____ (1) Não (2) Sim

Disfunções ortopédicas _____ (1) Não (2) Sim

Disfunções neurológicas _____ (1) Não (2) Sim

Disfunções cardíacas descompensadas _____ (1) Não (2) Sim

Disfunções renais descompensadas _____ (1) Não (2) Sim

Qual sua data de nascimento ou idade ou aniversário? _____ () Certo () Errado

Que dia é hoje? _____ () Certo () Errado

Onde a senhora está? _____ () Certo () Errado

Paciente incluída no estudo? () Sim () Não

VARIAVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS

Data matrícula (DATAMATR) _____ / _____ / _____

Data nascimento (DATANASCI) _____ / _____ / _____

Raça/Cor/Etnia (RACA_COR): (1) branca (3) amarela (5) indígena
(2) preta (4) parda (9) sem informação

Estado civil (ESTCIVIL) (1) casada (3) solteira (5) viúva
(2) união consensual (4) divorciada / separada (9) sem informação

Escolaridade (NIVELESCOL) (1) analfabeto (4) 2º incompleto (7) superior completo
(2) 1º incompleto (5) 2º completo (9) sem informação
(3) 1º completo (6) superior incompleto

Residência atual CEP _____

Endereço (caso não saiba o CEP) Rua: _____ Nº: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ Estado: _____

Ocupação antes do diagnóstico (ACUPANT) _____

Ocupação atual (OCUPATUAL) _____

Renda familiar líquida aproximada no último mês (RENDAFAM) R\$ _____

Nº pessoas (adultos e crianças) que dependem dessa renda para viver (NPESSOAS) _____

COMORBIDADE

HAS (0) não (1) sim **Quais medicamentos?** _____

Sente palpitação (coração) no último mês? (0) não (1) sim

DENGUE / ZIKA OU CHICUNGUNHA nos últimos 6 meses (com dores articulares)? (0) não (1) sim

CONSUMO DE ÁLCOOL E TABACO

BEHAVIORAL RISK FACTOR SURVEILLANCE SYSTEM (BRFSS)

Consumo de bebida alcoólica

1. Durante os últimos 30 dias, quantos dias por semana ou mês você ingeriu ao menos 1 gole de alguma bebida alcoólica como cerveja, vinho, whisky e destilados (cachaça, vodka, etc.)?

___ dias por semana ___ dias nos últimos 30 dias (888) nenhuma dose últimos 30 dias
(777) não sabe/ não tem certeza (999) recusou

2. Considerando uma dose como 360 ml de cerveja, 150 ml de vinho, 45 ml de destilados, lata ou garrafa pequena de bebida "ice". Nos últimos 30 dias, considerando os dias que você bebeu, quantas doses em média você ingeriu?

___ Cerveja LATA ___ Cerveja GARRAFA ___ ml ___ Cerveja LONG NECK

___ TAÇA de Vinho ___ DOSE de destilados (cachaça, vodka, wysk)

___ Ice LATA ___ Ice LONG NECK

3. Considerando todos os tipos de bebida alcoólica, em média quantas vezes nos últimos 30 dias você ingeriu 4 doses ou mais doses em uma única ocasião? _____

(88) nenhuma (77) não sabe/ não tem certeza (99) recusou

4. Durante os últimos 30 dias, qual o maior número de bebidas que você ingeriu em qualquer ocasião?

___ número de doses (77) não sabe/ não tem certeza (99) recusou

Consumo de tabaco

1. Você já fumou pelo menos 100 cigarros em toda a sua vida?

(1) sim (2) não (vá para pergunta 6) (7) Não sabe/ não tem certeza (9) Recusou

2. Atualmente você fuma todos os dias, alguns dias ou não fuma mais?

(1) todos os dias (2) alguns dias (3) Não fuma (vá para pergunta 5)
(7) Não sabe/ não tem certeza (9) Recusou

3. Em média, cerca de quantos cigarros por dia você fuma agora?

___ número de cigarros (7) Não sabe/ não tem certeza (9) Recusou

4. Durante os últimos 12 meses você ficou sem fumar 1 dia ou mais porque estava tentando parar de fumar?

(1) sim (2) não (7) Não sabe/ não tem certeza (9) Recusou

5. Quanto tempo se passou desde a última vez que você fumou, incluindo até mesmo um ou dois tragos?

Se fuma atualmente, não preencher

(01) Mês passado (menos de 1 mês atrás) (07) 10 anos ou mais
(02) Nos últimos 3 meses (1 mês, mas menos que 3 meses atrás) (08) Nunca fumei regularmente
(03) Nos últimos 6 meses (3 meses mas menos que 6 meses atrás) (77) Não sabe/ não lembra
(04) No último ano (6 meses mas menos de 1 ano atrás) (99) Recusou
(05) Nos últimos 5 anos (1 ano mas menos que 10 anos atrás)
(06) Nos últimos 10 anos (5 anos mas menos que 10 anos atrás)

6. Atualmente você usa tabaco de mascar (rapé e snus), alguns dias ou não fuma mais?

(1) todos os dias (2) alguns dias (3) Não fuma (7) Não sabe/ não tem certeza (9) Recusou

AValiação Física

DOR (DOR) (1) sim (2) não

Local e EVA _____

	MS Afetado - (1) dir (2) esq		MS Contra - (1) dir (2) esq	
Parestesia ICB	(1) sim	(2) não	(1) sim	(2) não
Escápula Alada	(1) sim	(2) não	(1) sim	(2) não
ADM flexão MS	(1) Incompleta	(2) Completa/funcional	(1) Incompleta	(2) Completa/funcional
ADM abdução MS	(1) Incompleta	(2) Completa/funcional	(1) Incompleta	(2) Completa/funcional
ADM Rot Ext	(1) Incompleta	(2) Completa/funcional	(1) Incompleta	(2) Completa/funcional

Início TTO	Lado	14	07	IA	07	14	21	Mão
Afetado	(1) dir (2) esq	(INIAFET1)	(INIAFET2)	(INIAFET3)	(INIAFET4)	(INIAFET5)	(INIAFET6)	(INIAFET7)
Contralateral	(1) dir (2) esq	(INICONT1)	(INICONT2)	(INICONT3)	(INICONT4)	(INICONT5)	(INICONT6)	(INICONT7)

Sensação de peso no MS afetado (1) Não (2) Sim

Sensação de inchaço no MS afetado (1) Não (2) Sim

COMPOSIÇÃO CORPORAL

Peso (PESO): _____

Altura (ALTURA): _____

Circunferência abdominal (ABDOMEN): _____ cm

Circunferência quadril (QUADRIL): _____ cm

TESTE FÍSICO

- Capacidade Funcional:

FORÇA DE PREENSÃO PALMAR (DINAMO)

Mão dominante: 1ª medida: _____ 2ª medida: _____ 3ª medida: _____

TESTE DE STEP 2 MINUTOS**INÍCIO DO TESTE**

_____ Nº DE PASSOS

Dispneia (DISPINI) (0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10)

Fadiga (FADIGINI) (0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10)

Frequência cardíaca (FCINI) _____ Saturação de oxigênio (SATUINI) _____

Pressão arterial (PAINI) _____ X _____ mmHg

FINAL DO TESTE

Dispneia (DISPFIM) (0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10)

Fadiga (FADIGFIM) (0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10)

Frequência cardíaca (FCFIM) _____ Saturação de oxigênio (SATFIM) _____

Pressão arterial (PAFIM) _____ X _____ mmHg

TESTE DE SENTAR E ALCANÇAR O BANCO DE WELLS - FLEXIBILIDADE DO TRONCO (FLEXIB):

1ª medida: _____ 2ª medida: _____ 3ª medida: _____

QUESTIONÁRIO DE ATIVIDADE FÍSICA – IPAQ (VERSÃO LONGA)

QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA

- FORMA LONGA -

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Esse projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação às pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana **NORMAL USUAL** ou **HABITUAL**. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo.

Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre que:

- Atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal

- Atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal.

SEÇÃO 1 – ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO

Esta seção inclui as atividades que você faz no seu serviço, que incluem trabalho remunerado ou voluntário, as atividades na escola ou faculdade e outro tipo de trabalho não remunerado fora da sua casa. **NÃO** incluir trabalho não remunerado que você faz na sua casa como tarefas domésticas, cuidar do jardim e da casa ou tomar conta da sua família. Estas serão incluídas na seção 3.

PERGUNTAS REFERENTES AO PERÍODO ANTERIOR AO DIAGNÓSTICO

1a. Atualmente você trabalha ou faz trabalho Voluntário fora de casa?

(1) Sim (2) Não – Caso você responda não, **Vá para seção 2: Transporte**

As próximas questões são em relação a toda atividade física que você faz em uma semana **USUAL** ou **NORMAL** como parte do seu trabalho remunerado ou não remunerado. **NÃO** incluir o transporte para o trabalho. Pense unicamente nas atividades que você faz por **pelo menos 10 minutos contínuos**:

1b. Em quantos dias de uma semana normal você gasta fazendo atividades **vigorosas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como trabalho de construção pesada, carregar grandes pesos, trabalhar com enxada, escavar ou subir escadas **como parte do seu trabalho**:

_____ dias por **SEMANA** () nenhum – **Vá para a questão 1d.**

1c. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades físicas vigorosas **como parte do seu trabalho**?

_____ horas _____ minutos

1d. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como carregar pesos leves **como parte do seu trabalho**?

_____ dias por **SEMANA** _____ nenhum – **Vá para a questão 1f.**

1e. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades moderadas **como parte do seu trabalho**?

_____ horas _____ minutos

1f. Em quantos dias de uma semana normal você **anda**, durante **pelo menos 10 minutos contínuos**, **como parte do seu trabalho**? Por favor **NÃO** inclua o andar como forma de transporte para ir ou voltar do trabalho

_____ dias por **SEMANA** _____ nenhum – **Vá para a seção 2 – transporte.**

1g. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** caminhando **como parte do seu trabalho**?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 2 – ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

Estas questões se referem a forma típica como você se desloca de um lugar para outro, incluindo seu trabalho, escola, cinema, lojas e outros.

2a. Em quantos dias de uma semana normal você anda de carro, ônibus, metro ou trem?

_____ dias por **SEMANA** _____ nenhum – **Vá para a questão 2c.**

2b. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** andando de carro, ônibus, metro ou trem?

_____ horas _____ minutos

Agora pense **somente** em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro em uma semana normal.

2c. Em quantos dias de uma semana normal você anda de bicicleta por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua o pedalar por lazer ou exercício)

_____ dias por **SEMANA** _____ nenhum – **Vá para a questão 2e.**

2d. Nos dias que você pedala, quanto tempo no total você pedala **POR DIA** para ir de um lugar para outro?

_____ horas _____ minutos

2e. Em quantos dias de uma semana normal você caminha por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua o pedalar por lazer ou exercício)

_____ dias por **SEMANA** _____ nenhum – **Vá para a seção 3.**

2f. Quando você caminha para ir de um lugar para outro quanto tempo **POR DIA** você gasta? (**NÃO** inclua o pedalar por lazer ou exercício)

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 3 – ATIVIDADE FÍSICA EM CASA: TRABALHO, TAREFAS DOMÉSTICAS E CUIDAR DA FAMÍLIA

Esta parte inclui as atividades físicas que você faz em uma semana **NORMAL** na sua casa e ao redor da sua casa, por exemplo trabalho em casa, cuidar do jardim, cuidar do quintal, trabalho de manutenção da casa ou para cuidar da sua família. Novamente, pense **somente** naquelas atividades físicas que você faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**.

3a. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades físicas **vigorosas** no **jardim ou quintal** por pelo menos 10 minutos como carpir, lavar o quintal, esfregar o chão:

_____ dias por **SEMANA** _____ nenhum – **Vá para a questão 3c.**

3b. Nos dias que você faz este tipo de atividades vigorosas no **quintal ou jardim** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

3c. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades físicas **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer, rastelar **no jardim ou quintal**:

_____ dias por **SEMANA** _____ nenhum – **Vá para a questão 3e.**

3d. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo no total você gasta **POR DIA** fazendo essas atividades moderadas **no jardim ou no quintal**?

_____ horas _____ minutos

3e. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades físicas **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer ou limpar o chão **dentro de sua casa**:

_____ dias por **SEMANA** _____ nenhum – **Vá para a seção 4.**

3f. Nos dias que você faz este tipo de atividades moderadas **dentro da sua casa**, quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 4 – ATIVIDADES FÍSICAS DE RECREAÇÃO, ESPORTE, EXERCÍCIO E DE LAZER

Você pratica ou praticou **exercício físico ou esporte**? (0) Não (1) Sim. Qual? _____

Quantas vezes na semana _____

Esta seção se refere às atividades físicas que você faz em uma semana **NORMAL** unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer. Novamente pense somente nas atividades físicas que faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**. Por favor **NÃO** inclua atividades que você já tenha citado.

4a. **Sem contar qualquer caminhada que você tenha citado anteriormente**, em quantos dias de uma semana normal, você caminha **por pelo menos 10 minutos contínuos** no seu **tempo livre**?

_____ dias por **SEMANA** _____ nenhum – **Vá para a questão 4d.**

4b. Nos dias em que você caminha no seu **tempo livre**, quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

4c. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **vigorosas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como correr, fazer aeróbicos, nadar rápido, pedalar rápido ou fazer jogging?

_____ dias por **SEMANA** _____ nenhum – **Vá para a questão 4f.**

4e. Nos dias em que você faz estas atividades vigorosas **no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

4f. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como peladar ou nadar a velocidade regular, jogar bola, vôlei, bastquete, tenis:

_____ dias por **SEMANA** _____ nenhum – Vá para a seção 5.

4g. Nos dias em que você faz estas atividades moderadas **no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 5 – TEMPO GASTO SENTADO

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia no trabalho, na escola ou faculdade, em casa ou durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa, visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentado durante o transporte em ônibus, trem, metro ou carro.

5a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?

_____ horas _____ minutos

5b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de final de semana**?

_____ horas _____ minutos

QUESTIONÁRIO QUALIDADE DE VIDA EORTC – QLQ-C30

		Não	Pouco	Moderada	Muito
QV01	Você tem qualquer dificuldade quando faz grandes esforços (carregar bolsa de compras pesada ou mala)?	1	2	3	4
QV02	Você tem dificuldade quando faz grande caminhada?	1	2	3	4
QV03	Você tem qualquer dificuldade quando faz uma curta caminhada fora de casa?	1	2	3	4
QV04	Você tem que ficar numa cama ou na cadeira durante o dia?	1	2	3	4
QV05	Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?	1	2	3	4

Pergunta: Durante a última semana:		Não	Pouco	Moderada	Muito
QV06	Tem sido difícil trabalhar ou realizar suas atividades diárias?	1	2	3	4
QV07	Tem sido difícil praticar seu hobby ou participar de atividades de lazer?	1	2	3	4
QV08	Você teve falta de ar?	1	2	3	4
QV09	Você tem tido dor?	1	2	3	4
QV10	Você precisou repousar?	1	2	3	4
QV11	Você tem tido problemas para dormir?	1	2	3	4
QV12	Você tem se sentido fraco(a)?	1	2	3	4
QV13	Você tem tido falta de apetite?	1	2	3	4
QV14	Você tem se sentido enjoado (a)?	1	2	3	4
QV15	Você tem vomitado?	1	2	3	4

Pergunta: Durante a última semana?

Não Pouco Moderada Muito

QV16	Você tem tido prisão de ventre?	1	2	3	4
QV17	Você tem diarreia?	1	2	3	4
QV18	Você esteve cansado (a)?	1	2	3	4
QV19	A dor interferiu em suas atividades diárias?	1	2	3	4
QV20	Você tem tido dificuldade para se concentrar em coisas, como ler jornal ou ver televisão?	1	2	3	4
QV21	Você se sentiu nervoso (a)?	1	2	3	4
QV22	Você esteve preocupado (a)?	1	2	3	4
QV23	Você se sentiu irritado (a) facilmente?	1	2	3	4
QV24	Você se sentiu deprimido (a)?	1	2	3	4
QV25	Você tem tido dificuldade de se lembrar das coisas?	1	2	3	4
QV26	A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em sua vida familiar?	1	2	3	4
QV27	A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em suas atividades sociais?	1	2	3	4
QV28	A sua condição física ou o tratamento médico tem lhe trazido dificuldades financeiras?	1	2	3	4

Para as seguintes, marque do número entre 1 e 7 que melhor se aplica a você:

Péssima

Ótima

QV29	Como você classifica a sua saúde em geral, durante a última semana?	1	2	3	4	5	6	7
QV30	Como você classifica a sua qualidade de vida em geral, durante a última semana?	1	2	3	4	5	6	7

QUESTIONÁRIO QUALIDADE DE VIDA

EORTC – BR23

Pergunta: Durante a última semana

Não

Pouco

Moderada

Muito

QVBR01	Sentiu a boca seca	1	2	3	4
QVBR02	O que comeu e bebeu teve gosto diferente do normal	1	2	3	4
QVBR03	Sentiu os olhos doloridos, irritados ou lacrimejantes	1	2	3	4
QVBR04	Teve queda de cabelo	1	2	3	4
QVBR05	(Se teve queda de cabelo): A queda de cabelo perturbou você	1	2	3	4
QVBR06	Sentiu-se doente ou indisposta	1	2	3	4
QVBR07	Sentiu fogaços	1	2	3	4
QVBR08	Sentiu dor de cabeça	1	2	3	4
QVBR09	Sentiu-se menos bonita devido à doença ou tratamento	1	2	3	4
QVBR10	Sentiu-se menos mulher como resultado de sua doença ou tratamento	1	2	3	4
QVBR11	Achou difícil se observar nua	1	2	3	4
QVBR12	Sentiu-se insatisfeita com seu corpo	1	2	3	4
QVBR13	Sentiu-se preocupada com a sua saúde futura	1	2	3	4

Pergunta: Durante as últimas QUATRO semanas

Não

Pouco

Moderada

Muito

QVBR14	Até que ponto sentiu desejo sexual	1	2	3	4
QVBR15	Com que frequência foi sexualmente ativa (teve relação sexual)/(com ou sem relação)	1	2	3	4
QVBR16	(Se foi sexualmente ativa): Até que ponto o sexo foi satisfatório para você?	1	2	3	4

Pergunta: Durante a última semana

Não

Pouco

Moderada

Muito

QVBR17	Sentiu dores no braço ou ombro?	1	2	3	4
QVBR18	Sentiu seu braço ou sua mão inchados?	1	2	3	4
QVBR19	Sentiu dificuldade em levantar ou abrir o braço?	1	2	3	4
QVBR20	Sentiu dores na área de seu seio doente?	1	2	3	4
QVBR21	Sentiu a área de seu seio doente inchada?	1	2	3	4
QVBR22	Sentiu a área de seu seio doente demasiada sensível?	1	2	3	4
QVBR23	Sentiu problemas de pele na área do seio doente (comichão, pele seca ou escamosa)?	1	2	3	4

QUESTIONÁRIO DE FADIGA**FACIT-FATIGUE (VERSÃO 4)**

Por favor, faça um círculo em torno do número que melhor corresponda ao seu estado durante os últimos 7 dias.

Preocupações adicionais		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitíssimo
HI7	Sinto-me fatigada	0	1	2	3	4
HI12	Sinto fraqueza generalizada	0	1	2	3	4
Fraqueza		2: sintomático, fraqueza ao exame físico, limitando atividades cotidianas				
1: sintomático, ausência de fraqueza ao exame físico		3: sintomático, fraqueza ao exame físico, limitando auto-cuidado				
AN1	Sinto-me sem forças	0	1	2	3	4
AN2	Sinto-me cansada	0	1	2	3	4
AN3	Tenho dificuldade em começar as coisas porque estou cansada	0	1	2	3	4
AN4	Tenho dificuldade em acabar as coisas porque estou cansada	0	1	2	3	4
AN5	Tenho energia	0	1	2	3	4
AN7	Sou capaz de fazer as minhas atividades normais	0	1	2	3	4
AN8	Preciso (de) dormir durante o dia	0	1	2	3	4
AN12	Estou cansada demais para comer	0	1	2	3	4
AN14	Preciso de ajuda para fazer as minhas atividades normais	0	1	2	3	4
AN115	Estou frustrada por estar cansada demais para fazer as coisas que quero	0	1	2	3	4
AN16	Tenho que limitar as minhas atividades sociais por estar cansada	0	1	2	3	4



Escala de Depressão Geriátrica (GDS-15)

GDS1. Você está basicamente satisfeito com sua vida?	(0) não	(1) sim
GDS2. Você abandonou muitas atividades de interesse?	(0) não	(1) sim
GDS3. Você sente que sua vida é vazia?	(0) não	(1) sim
GDS4. Você sente-se entediado com frequência?	(0) não	(1) sim
GDS5. Você vê o futuro com otimismo?	(0) não	(1) sim
GDS6. Você tem medo de que algo de mal lhe aconteça?	(0) não	(1) sim
GDS7. Você se sente feliz a maior parte do tempo?	(0) não	(1) sim
GDS8. Você se sente perturbado por pensamentos que não lhe saem da cabeça?	(0) não	(1) sim
GDS9. Você prefere ficar em casa a sair em busca de novas experiências?	(0) não	(1) sim
GDS10. Você acha que sua memória é pior que a da maioria das pessoas?	(0) não	(1) sim
GDS11. Você acha que é maravilhoso estar vivo agora?	(0) não	(1) sim
GDS12. Você sente que não tem nenhum valor no estado que se encontra agora?	(0) não	(1) sim
GDS13. Você se sente cheio de energia?	(0) não	(1) sim
GDS14. Você sente que não há esperança para a sua situação?	(0) não	(1) sim
GDS15. Você acha que a maioria das pessoas está melhor que você?	(0) não	(1) sim

GDS_SCORE. Escore da GDS-15: _____

Classificação pela GDS-15: (0) sem depressão (1) depressão leve (2) depressão severa

ANEXO C – Códigos de alocação utilizados dentro dos envelopes para randomização em bloco

<p>MINISTÉRIO DA SAÚDE</p>  <p>www.inca.gov.br</p>	<p>Ensaio clínico randomizado com Mat Pilates nas mulheres com câncer de mama submetidas à Radioterapia adjuvante</p> <p><u>A - Grupo Intervenção – Mat Pilates</u></p>
<p>MINISTÉRIO DA SAÚDE</p>  <p>www.inca.gov.br</p>	<p>Ensaio clínico randomizado com Mat Pilates nas mulheres com câncer de mama submetidas à Radioterapia adjuvante</p> <p><u>B - Grupo Controle – Exercício domiciliar</u></p>

Quadro 1 – Programa semanal de *Mat Pilates*

1ª SEMANA	2ª SEMANA	3ª SEMANA	4ª SEMANA	5ª SEMANA
<p>^aAquecimento Conscientização da respiração e postura (coluna neutra); Ponte “bridge”.</p>	<p>^aAquecimento Roud Back (coluna cervical, torácica e lombar).</p>	<p>^aAquecimento Stacking the spine; The spine twist; Posição “cat” (mobilização coluna torácica).</p>	<p>^aAquecimento Stacking the spine; The spine twist; Balance point.</p>	<p>^aAquecimento Balance point; Hip up.</p>
<p>^bExercícios sem acessórios The hundred (mobilização de coluna cervical); The roll up; The one leg circle; The one leg stretch.</p>	<p>^bExercícios sem acessórios The hundred (variação: membros inferiores fletidos); The side kicking; The saw; The leg pull – front.</p>	<p>^bExercícios sem acessórios Bridge unilateral; The roll-over with legs spreads; The leg pull – front; The side kick kneeling.</p>	<p>^bExercícios sem acessórios The hundred (com elevação de membros inferiores); The roll-over with legs spreads; The cork screw; The side kick kneeling.</p>	<p>^bExercícios sem acessórios The hundred (com elevação de membros inferiores); The neck pull; The scissors; The hip twist with stretched arms.</p>
<p>^bBola suíça Little abdominal curls; Single leg stretch; On the side; Side stretches.</p>	<p>^bBola suíça Double leg stretch; Hip rolls; On the side; Oposição mãos e pés.</p>	<p>^bBola suíça The hundred; Roll up – half roll up; Prancha; Push-up.</p>	<p>^bBola suíça Mobilização de coluna vertebral; Hip rolls with balance; Prancha – elevação de um membro; Push-up.</p>	<p>^bBola suíça Bend and stretch; Roll over; Full roll up; Prancha – elevação de um membro.</p>
<p>^bFaixa elástica Abdução em diagonal de kabat; Tríceps; Flexão e extensão de membros superiores; Frog Leg.</p>	<p>^bFaixa elástica Single leg circle; Doggie kick; Abdução de membros superiores; Fortalecimento de rombóides.</p>	<p>^bFaixa elástica Roll down; Rowing front (bíceps); Sitting spiral; Abdução de membros superiores.</p>	<p>^bFaixa elástica Single leg circle; Rowing front (bíceps); Fortalecimento de Rombóides; Abdução de membros superiores.</p>	<p>^bFaixa elástica Frog leg; Leg Pull; Rowing remada; Flexão anterior de tronco.</p>
<p>^aAlongamento The spine stretch;</p>	<p>^aAlongamento The shell;</p>	<p>^aAlongamento Faixa elástica: cadeia posterior;</p>	<p>^aAlongamento Saw com faixa elástica;</p>	<p>^aAlongamento The one leg kick;</p>

“Frog Leg” na bola suíça; Lateralização do quadril na bola e respiração profunda.	Tower.	The one leg kick; Faixa elástica: Mermaid.	Side stretches; Side stretches.	The shell; Lateralização do quadril na bola e respiração profunda.
^a 5 minutos; ^b 20 minutos com 8 a 10 repetições cada				

Quadro 2 - Protocolo de *Mat Pilates* e exercícios domiciliares.

Modalidade	Frequência	Intensidade	Duração
Exercícios de Aquecimento	2 dias / semana	Leve a Moderado: Escala de Borg (4-6)	5 minutos
Exercícios de Flexibilidade e Fortalecimento	2 dias / semana	Moderado-Intenso: Escala de Borg (6-7)	50 minutos, com repouso de 60 segundos entre cada série
Exercícios de Alongamento e Relaxamento	2 dias / semana	Muito Leve a Leve: Escala de Borg (2-4)	5 minutos
Exercícios domiciliares de membros superiores não supervisionado	Todos os dias da semana	Leve a Moderado: Escala de Borg (4-6)	20 minutos

**ANEXO D - Exercícios de membros superiores da rotina do setor de fisioterapia do
HCIII/INCA**



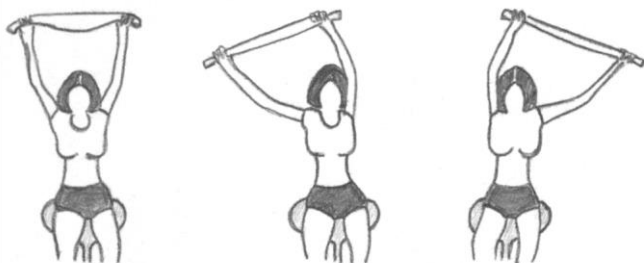
Leia atentamente o que se pede a seguir.

Escolha um momento tranquilo e faça 2 vezes ao dia pelo menos 4 exercícios dos propostos nos desenhos abaixo, repetindo cada movimento 10 vezes.

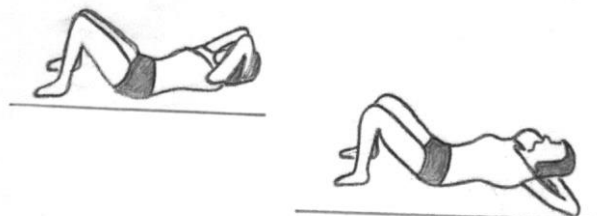
Em caso de dor durante o exercício faça-o com calma e até onde você consegue, seja persistente mas não exagere. Não faça movimentos bruscos e rápidos.

Qualquer dúvida entre em contato com a equipe de fisioterapia que a acompanha.

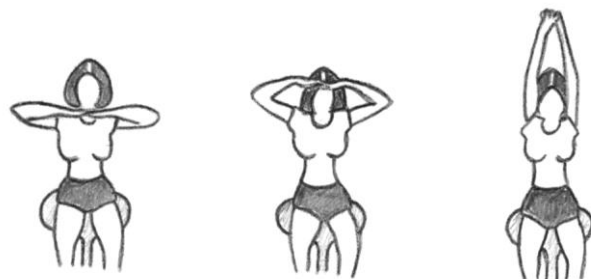
Observações: _____



1 - Sentada ou em pé, com braços esticados levar a toalha para um lado depois para o outro.



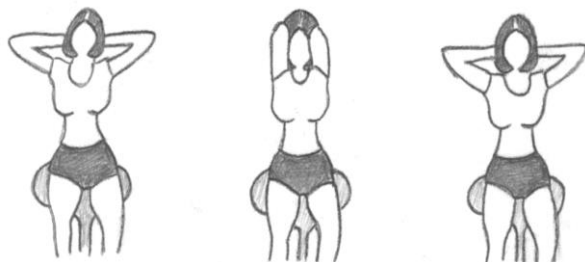
2 - Deitada com as mãos entrelaçadas na nuca aproximar e afastar cotovelos abrindo os braços.



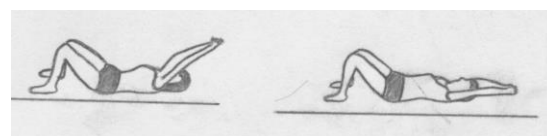
3 - Sentada ou em pé com as mãos entrelaçadas no queixo, elevar os braços esticando cotovelos com as palmas das mãos viradas para cima.



4 - Sentada ou em pé com os braços acima da cabeça, trazer para um lado depois para o outro.



5 - Sentada ou em pé mãos na nuca, aproximar e afastar os cotovelos.



6 - Deitada com braços esticados e mãos juntas levar braços para trás da cabeça.

Exercícios: (1) sem dificuldade (2) com dificuldade (3) não realizou

Realizou duas vezes ao dia: () Sim () Não. Quantas vezes _____

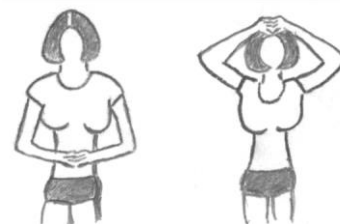
Compressa gelada por 20 minutos (braço, lateral do tórax, cicatriz / mama);

() Massagem cicatricial por 3 minutos;

() Alongamento 3X de 20 segundos com intervalo de 10 segundos.



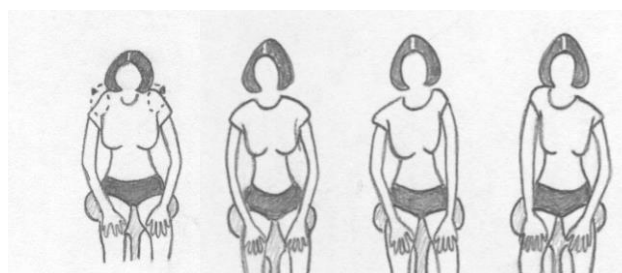
7 - Sentada ou em pé, elevar a toalha com cotovelos esticados e abaixá-la atrás da cabeça.



8 - Sentada ou de pé com mãos entrelaçadas, tocar atesta com o dorso da mão e depois a barriga com a palma.



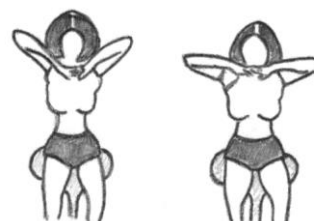
9 - Em pé elevar os braços para a lateral inspirando pelo nariz e abaixá-los soltando o ar pela boca.



10 - Sentada com mãos nas pernas, rodar os ombros para frente depois para trás. Em seguida rodar com apenas um ombro à frente depois com o oposto, fazer o mesmo para trás.



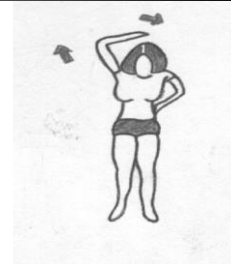
11 - Em pé inclinar o corpo suavemente para frente elevar braços à frente e atrás alternadamente.



12 - Sentada ou em pé com as mãos entrelaçadas no queixo, elevar os cotovelos e abaixar.



13 - Deitada com os pés apoiados no chão, e mãos entrelaçadas na testa elevá-las com a palma da mão para cima e abaixá-las.



14 - Em pé com a mão na cintura, levar a outra mão até a orelha oposta.

ANEXO E - Formulário de avaliação das características sociodemográficas e clínicas

Número do estudo

INFORMAÇÕES DO PRONTUÁRIO**ESTADIAMENTO CLÍNICO****Tamanho do tumor (CLINTAM)**

- (1) T0 (sem tumor) (3) T1 (< 2,0 cm) (5) T3 (> 5,0 cm) (7) Tx (não pode avaliar)
 (2) Tis (in situ) (4) T2 (> 2,0 e < 5,0) (6) T4 (extensão torácica/pele) (9) sem informação

Status dos linfonodos (CLINLFN)

- (1) N0 (ausência de metástases) (3) N2 (meta axilar, homo, fixo) (5) Nx (não pode avaliar)
 (2) N1 (meta axilar, homo, móvel) (4) N3 (infra, mamário) (9) sem informação

Metástase (CLINMETA)

- (1) M0 (ausência de metástase) (2) M1 (presença de metástase) (9) sem informação

Estadiamento Cínico (CLINEST)

- (1) 0 (2) I (3) II A (4) II B (5) III A (6) III B (7) III C (8) IV

TRATAMENTO ONCOLÓGICO - NEOADJUVANCIA**Quimioterapia neo (NEOQT)**

- (1) Sim (2) Não

ESQUEMA (ESQUEMANEO) - LEGENDA

- (1) Doxo + Ciclo (2) Docetaxel (3) Paclitaxel (4) Docetaxel + Ciclo (5) Docetaxel + Carbo (6) outros

Coloque o número correspondente ao esquema de quimioterapia na tabela abaixo

Nº CICLO	ESQUEMA	MEMBRO PUCNIONADO	DATA DA APLICAÇÃO
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	

Anticorpo monoclonal neo (NEOHERC) (1) Sim (2) Não

ESQUEMA (ESQUEMANEO)

- (1) Trastuzumabe (2) Outros

Coloque o número correspondente ao esquema de quimioterapia na tabela abaixo

Nº CICLO	ESQUEMA	MEMBRO PUCNIONADO	DT APLICAÇÃO
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	

	(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
	(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
	(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
	(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
	(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
	(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
	(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
	(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
	(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
	(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
	(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
	(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
	(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
	(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
	(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
	(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
	(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
	(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
	(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
	(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	

HORMONIOTERAPIA neo (NEOHTM) (1) Sim (2) Não
Tipo hormonioterapia neo (TIPOHTMNEO) (1) Tamoxifeno (3) Arimidex
(2) Anastrozol (4) Outro _____
(DTNEOHTMTINI) ____/____/____ **(DTNEOHTMTER)** ____/____/____

DADOS CIRURGICOS

Data: ____/____/____
Cirurgia realizada (TIPOCIRURG) (1) Simples (3) Patey (5) Higiênica
(2) Madden (4) Halsted (6) Ressecção segmentar
Linfadenectomia Axilar (LA) (1) Sim (2) Não
Biópsia de linfonodo sentinela (BLS) (1) Sim (2) Não
Reconstrução mamária (RECONSTR) (1) Sim, imediata (2) Sim, tardia ____/____/____ (3) Não

LAUDO HISTOPATOLÓGICO

LAUDO DA REVISÃO DE LÂMINA OU BIÓPSIA Data: ____/____/____

Lado do tumor: (1) Direito (2) Esquerdo (3) Bilateral
Tipo histológico (TPHISTOL)
(1) CDI (4) CDI microinvasor (7) medular (10) misto
(2) ductal in situ (5) CDIS microinvasor (8) mucinoso (11) outros _____
(3) lobular in situ (6) lobular invasivo (9) inflamatório (99) sem informação
Grau histológico (HPTGRAU)
(1) Grau 1/ baixo (2) Grau 2/ moderado (3) Grau 3/ alto (8) Não se aplica (9) Sem informação
Estrogênio (HLPRHE) (1) Negativo (2) Positivo _____ (9) Sem informação
Progesterona (HLPRHP) (1) Negativo (2) Positivo _____ (9) Sem informação
HER2 (HER2) (1) Negativo (2) Positivo _____ (3) Indeterminado (9) Sem informação
Ki67 (KI67) _____ (9) Sem informação

LAUDO DA CIRURGIA Data: ____/____/____

Tipo histológico (TPHISTOL)
(1) CDI (4) CDI microinvasor (7) medular (10) misto
(2) ductal in situ (5) CDIS microinvasor (8) mucinoso (11) outros _____
(3) lobular in situ (6) lobular invasivo (9) inflamatório (99) sem informação

Anticorpo monoclonal ADJ (ADJHERC) (1) Sim (2) Não
 ESQUEMA (ESQUEMAADJ) (1) Trastuzumabe (2) Outros
 Coloque o número correspondente ao esquema de quimioterapia na tabela abaixo

Nº CICLO	ESQUEMA	MEMBRO PUNIONADO	DT APLICAÇÃO
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	
		(1) Direito (2) Esquerdo (3) CVC	

HORMONIOTERAPIA ADJ (ADJHMT) (1) Sim (2) Não
 Tipo hormonioterapia adj (TIPOHMTADJ) (1) Tamoxifeno (3) Arimidex
 (2) Anastrozol (4) Outro _____
 (DTADJHMTINI) ____/____/____ (DTADJHMTER) ____/____/____

PROPOSTA DE RADIOTERAPIA ADJ (ADJRXTPRO)
 Local (LOCALRADIOADJ) (1) Mama / plastrao (3) Mama / plastrao + axila
 (2) Mama / plastrao + FSC (4) Mama / plastrao + axila + FSC
 (DTADJRXTINI) ____/____/____ (DTADJRXTTER) ____/____/____

ANEXO F - Autorização para o uso dos questionários que foram utilizados nas avaliações dos desfechos primários e secundários

IPAQ - Questionário de livre acesso. Não necessita de autorização (www.ipaq.ki.se).

GDS-15 - Questionário de livre acesso. Não necessita de autorização (http://www.cefid.udesc.br/arquivos/id_submenu/1173/gds.pdf).

FACIT-Fatigue 4ª versão – Segue autorização:

FUNCTIONAL ASSESSMENT OF CHRONIC ILLNESS THERAPY (FACIT) LICENSING AGREEMENT

*The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy system of Quality of Life questionnaires and all related subscales, translations, and adaptations (“FACIT System”) are owned and copyrighted by David Cella, Ph.D. The ownership and copyright of the FACIT System - resides strictly with Dr. Cella. Dr. Cella has granted FACIT.org (Licensor) the right to license usage of the FACIT System to other parties. Licensor represents and warrants that it has the right to grant the License contemplated by this agreement. The terms of this license will grant permission Licensor provides to **DANIELE TORRES (“Investigator”)** the licensing agreement outlined below.*

This letter serves notice that **DANIELE TORRES** is granted license to use the **Portuguese** version of the **FACIT-Fatigue** in **one not for profit study**:

This current license is only extended to DANIELE TORRES’s research project subject to the following terms:

(DANIELE TORRES) agrees to provide Licensor with copies of any publications which come about as the result of collecting data with any FACIT questionnaire.

Due to the ongoing nature of cross-cultural linguistic research, Licensor reserves the right to make adaptations or revisions to wording in the FACIT, and/or related translations as necessary. If such changes occur, DANIELE TORRES will have the option of using either previous or updated versions according to its own research objectives.

(DANIELE TORRES) and associated vendors may not change the wording or phrasing of any FACIT document without previous permission from Licensor. If any changes are made to the wording or phrasing of any FACIT item without permission, the document cannot be

considered the FACIT, and subsequent analyses and/or comparisons to other FACIT data will not be considered appropriate. Permission to use the name “FACIT” will not be granted for any unauthorized translations of the FACIT items. Any analyses or publications of unauthorized changes or translated versions may not use the FACIT name. Any unauthorized translation will be considered a violation of copyright protection.

In all publications and on every page of the FACIT used in data collection, Licensor requires the copyright information be listed precisely as it is listed on the questionnaire itself.

This license is for paper administration only and is not extended to electronic data capture. Electronic versions of the FACIT questionnaires are considered derivative works and are not covered under this license. Permission for use of an electronic version of the FACIT must be covered under separate agreement between the electronic data capture vendor and FACIT.org. In no cases may any FACIT questionnaire be placed on the internet without password protection. To do so is considered a violation of copyright.

Licensor reserves the right to withdraw this license if DANIELE TORRES engages in scientific or copyright misuse of the FACIT system of questionnaires.

There are no fees associated with this license.

This license is effective upon date issued by FACIT.org and expires at the completion of DANIELE TORRES’s project.

DANIELE TORRES agrees to provide FACIT.org with a copy of any publication which results from this study.

Issued on: March 17, 2017

Shannon C Romo
Assistant Business Manager
FACIT.org
381 S. Cottage Hill Avenue
Elmhurst, IL 60126 USA
www.FACIT.org