



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

JONATHAN HENRIQUE CARVALHO NUNES

**O TREINAMENTO RESISTIDO PERIODIZADO COM A
QUIMIOTERAPIA ATENUA A ATROFIA, PERDA DE FORÇA
MUSCULAR E ESTRESSE OXIDATIVO INDUZIDO PELA
DOXORRUBICINA EM CAMUNDONGOS**

Londrina
2022

JONATHAN HENRIQUE CARVALHO NUNES

**O TREINAMENTO RESISTIDO PERIODIZADO COM A
QUIMIOTERAPIA ATENUA A ATROFIA, PERDA DE FORÇA
MUSCULAR E ESTRESSE OXIDATIVO INDUZIDO PELA
DOXORRUBICINA EM CAMUNDONGOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação associado em Educação Física – UEM/UEL, na área de Desempenho humano e atividade física, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Educação Física.

Orientador: Prof. Dr. Rafael Deminice

Londrina
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Nunes, Jonathan .

O treinamento resistido periodizado com a quimioterapia atenua a atrofia, perda de força muscular e estresse oxidativo induzido pela doxorrubicina em camundongos / Jonathan Nunes. - Londrina, 2022.
36 f.

Orientador: Rafael Deminice.

Dissertação (Mestrado em Educação Física) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Educação Física e Esportes, Programa de Pós-Graduação em Educação Física, 2022.

Inclui bibliografia.

1. Treino resistido - Tese. 2. Doxorrubicina - Tese. 3. Perda de massa muscular - Tese. 4. Estresse oxidativo - Tese. I. Deminice, Rafael . II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Educação Física e Esportes. Programa de Pós-Graduação em Educação Física. III. Título.

CDU 796

JONATHAN HENRIQUE CARVALHO NUNES

**O TREINAMENTO RESISTIDO PERIODIZADO COM A
QUIMIOTERAPIA ATENUA A ATROFIA, PERDA DE FORÇA
MUSCULAR E ESTRESSE OXIDATIVO INDUZIDO PELA
DOXORRUBICINA EM CAMUNDONGOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação associado em Educação Física – UEM/UEL, na área de Desempenho humano e atividade física, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Educação Física.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Rafael Deminice
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Wendell Arthur Lopes
Universidade Estadual de Maringá - UEM

Prof. Dr. Fabio Santos de Lira
Universidade Estadual Paulista - UNESP

Londrina, 22 de abril de 2022.

DEDICATÓRIA

Ao meu avô que faleceu durante esse processo.

AGRADECIMENTO AO ÓRGÃO DE FOMENTO

Agradecimentos a UEL, UEM, a CAPES e ao CNPq.

AGRADECIMENTOS GERAIS

Família (em especial a minha mãe), ao professor Dr. Rafael Deminice, Paola e Icaro, banca (titulares e suplentes), Natã e família e aos colegas de laboratório.

NUNES, Jonathan Henrique Carvalho. **O treinamento resistido periodizado com a quimioterapia atenua a atrofia, perda de força muscular e estresse oxidativo induzido pela doxorrubicina em camundongos.** 2022. 35 f. Dissertação (Mestrado em em Educação Física) - Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2022.

RESUMO

Introdução: A doxorrubicina (DOX) é um quimioterápico amplamente utilizado na área oncológica devido a sua eficiência na redução de tumores, no entanto, ela apresenta diversos efeitos colaterais, dentre eles, aumento do estresse oxidativo de forma exacerbada, além da perda de massa e força muscular. Nesse sentido o treino resistido (TR) parece ser uma importante intervenção para atenuação desses efeitos, porém, pouco se sabe sobre a melhor forma de periodizar essa modalidade durante os ciclos de quimioterapia que possa gerar melhores benefícios ao paciente oncológico. **Objetivo:** Determinar os efeitos do TR periodizado em relação aos dias da quimioterapia na força, massa muscular, marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo em camundongos tratados com DOX. **Métodos:** Camundongos Swiss foram divididos aleatoriamente em cinco grupos (n = 70) sendo 14 animais em cada grupo: controle (C), tratados com quimioterapia (Q), treinamento (T), treinamento tratados com quimioterapia (TQ) e treinamento periodizado com a quimioterapia (TPQ). A doxorrubicina (DOX) (i.p.) foi aplicada semanalmente em um total de 11 mg / kg durante 3 semanas (semana 1: 4 mg; semana 2: 4mg; semana 3: 3mg). O treinamento resistido consistiu de 4 a 8 escaladas, com intensidade progressiva, 3 vezes por semana durante 3 semanas. Ao final da terceira semana, os animais foram eutanasiados. **Resultados:** o tratamento com DOX promoveu redução no peso corporal (-14,6%), atrofia dos músculos esqueléticos extensor digital longo (-22,6%), sóleo (-27,6%), diafragma (-30,4%), redução da espessura da parede do ventrículo esquerdo (-42,5%) e perda de força (-29,6%). Peroxidação lipídica local, caracterizada por concentração muscular elevada de MDA (+62%) e concentração plasmática elevada de IL-6 (13,9%) também foi demonstrada em animais tratados com quimioterapia em comparação ao grupo controle (P<0,05). O treinamento periodizado em relação a quimioterapia, mas não o não periodizado, preveniu a atrofia do músculo sóleo (57,2%), EDL (33,3%) e diafragma (21,6%), perda de força muscular (77,3%) e peroxidação lipídica muscular (-53,2%), ambos com p<0,05. **Conclusão:** O treinamento periodizado com a quimioterapia, mas não o não periodizado, atenua a atrofia muscular induzida pela doxorrubicina, perda de força e dano oxidativo muscular. Nesse sentido, a periodização demonstra ser importante na prescrição de exercícios durante a quimioterapia.

Palavras-chave: força muscular, massa muscular, periodização, estresse oxidativo, inflamação.

NUNES, Jonathan Henrique Carvalho. **Periodized resistance training with chemotherapy attenuate atrophy, muscle strength and doxorubicin-induced oxidative stress in mice.** 2022. 35 p. Dissertation. (Masters in Physical Education) - State University of Londrina, Londrina, 2022.

ABSTRACT

Introduction: The chemotherapy doxorubicin is a widely used in oncology area due to your efficiency in tumor reduction, but this drug generates several collateral effects, among them, exacerbated increase in oxidative stress and muscle and strength loss. In the sense, resistance training it seems is an important intervention to mitigate these effects, however, little is known about the appropriate form of this periodization modality during chemotherapy cycles that can generate better benefits for the patient. **Purpose:** To determine the effects of chemotherapy-periodized resistance training on strength gain, muscle mass, inflammatory parameters and oxidative stress in mice treated with doxorubicin (DOX). **Methods:** Swiss mice were randomly allocated into one of following five groups (n =70) being 14 animals for group: control (C), chemotherapy-treated (Ch), trained (T), chemotherapy-treated trained (ChT) and chemotherapy-periodized trained (ChPT). Doxorubicin (DOX) (i.p.) was applied weekly in a total of 11 mg/kg for 3 weeks (week 1: 4 mg; week 2: 4mg; week 3: 3mg). The resistance training consisted of 4 to 8 climbs, with progressive intensity, 3 times a week for 3 weeks. At the end of the third week, the animals were euthanized. **Results:** DOX treatment promoted decreased body weight (-14,6%), long digital extensor (-22,6%), soleus (-27,6%) diaphragm (-30,4%) skeletal muscles atrophy, reduction in left ventricular wall thickness (-42.5%) and strength loss (-29,6%). Local lipid peroxidation characterized by elevated muscle concentration of MDA (+62%) and elevated IL-6 plasma concentration (13,9%) were also demonstrated in chemotherapy-treated animals compared to control group (P<0,05). Chemotherapy-periodized, but not non-periodized training prevented EDL (33,3%), soleus (57,2%) and diaphragm (21,6%) muscle atrophy, strength loss (77,3%) and muscle lipid peroxidation (-53,2) both results with p<0,05. **Conclusion:** Chemotherapy-periodized, but not non-periodized training attenuates doxorubicin-induced muscle atrophy, strength loss and muscle oxidative damage. In the sense, the periodization demonstrate is important in prescription exercise during chemotherapy.

Key words: strength training, muscle mass, periodization, oxidative stress, inflammation.

SUMÁRIO

| | | |
|----------|--|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 9 |
| | OBJETIVO GERAL | 10 |
| | OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 10 |
| 2 | HIPÓTESES | 11 |
| 3 | REVISÃO DE LITERATURA | 12 |
| 3.1 | O QUE É A DOXORRUBICINA, MECANISMOS CONTRA A PROLIFERAÇÃO TUMORAL E SUA AÇÃO NA PERDA DE MASSA MUSCULAR..... | 12 |
| 3.2 | PERIODIZAÇÃO DO TREINAMENTO FÍSICO E SUAS CONTRIBUIÇÕES NA ÁREA ONCOLÓGICA ATÉ O MOMENTO..... | 13 |
| 4 | MÉTODOS | 16 |
| 4.1 | APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA | 16 |
| 4.2 | ANIMAIS..... | 16 |
| 4.3 | DESENHO EXPERIMENTAL | 16 |
| 4.4 | PROTOCOLO DE TREINAMENTO RESISTIDO..... | 17 |
| 4.5 | EUTANÁSIA E PREPARAÇÃO DOS TECIDOS..... | 19 |
| 4.6 | HISTOLOGIA MUSCULAR | 19 |
| 4.7 | CITOCINAS E ESTRESSE OXIDATIVO | 19 |
| 4.8 | ANÁLISE DE DADOS | 20 |
| 5 | RESULTADOS | 21 |
| 6 | DISCUSSÃO | 27 |
| | CONCLUSÃO | 30 |
| | REFERÊNCIAS | 31 |

1 INTRODUÇÃO

As antraciclina como a doxorubicina (DOX) são amplamente utilizadas durante o tratamento do câncer devido ao seu potente efeito antineoplásico, utilizada contra tumores sólidos, linfomas e leucemias (SLINGERLAND; GUCHELAAR; GELDERBLOM, 2012). Devido a esses efeitos, a DOX é listada como um medicamento essencial para a redução de tumores de acordo com a Organização Mundial da Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). No entanto, embora o sucesso na redução do tumor seja consolidado, a DOX é altamente tóxica para as células saudáveis, conforme demonstrado em vários estudos em que a DOX apresenta potencial efeito catabólico (POWERS et al., 2019), cardiotoxicidade (MCGOWAN et al., 2017), estresse oxidativo (HAHN; LENIHAN; KY, 2014), inflamação (WANG et al., 2016), disfunção muscular (HYDOCK et al., 2011) e redução de proteínas protetoras de cardiomiócitos, como HSP72 (POWERS et al., 2020). O tratamento com DOX também demonstra promover perda de força e massa muscular em estudos pré-clínicos e humanos (BREDAHL et al., 2020; HIENSCH et al., 2020; DE LIMA JUNIOR et al., 2016, 2020). Isso é relevante, uma vez que a perda progressiva da massa muscular e força muscular está associada a declínios na função física e maiores taxas de mortalidade na população em geral (CHANG; LIN, 2016).

Com a falta de tratamentos farmacológicos eficazes, o treinamento físico é considerado a intervenção mais apropriada para o tratamento da sarcopenia na população em geral (THEOU et al., 2011; LANDI et al., 2014). Em relação aos pacientes com câncer, guias recentes têm demonstrado benefícios do exercício físico na redução da fadiga e da dor, melhora da qualidade do sono e saúde óssea em pacientes que realizam treinamento físico durante o tratamento (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE, 2018; HAYES et al., 2019; SCHMITZ et al., 2019; SCHUMANN, FREITAG, BLOCH, 2020).

Embora o exercício resistido seja eficaz em atenuar a perda de força e massa muscular causadas pelo câncer (HAYWARD et al., 2012; PADILHA et al., 2019; PATEL et al., 2019; POWERS et al., 2019, 2020), pouco se sabe sobre o treinamento físico periodizado em relação aos dias de infusão da quimioterapia. A literatura tem chamado o dia da infusão da quimioterapia e dias próximos, como "dias ruins", onde os efeitos colaterais são potencializados, atenuando-se com o passar dos dias (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE, 2018; KIRKHAM et al., 2020). Kirkham e colaboradores em (2018) criaram o termo quimioterapia-periodizada, organizando o treinamento físico adaptando-se aos momentos do ciclo quimioterápico, sendo menores intensidades próximas ao dia da quimioterapia (dias ruins) e maiores intensidades do treinamento físico quando os efeitos colaterais foram diminuindo e os pacientes sentiam-se bem

(dias bons), tendo como desfecho, melhora na adesão dos pacientes (KIRKHAM et al., 2018). Recentemente Kirkham et al em (2020) demonstraram melhora na redução da fadiga, no consumo máximo de oxigênio ($VO_2^{\text{máx}}$) e frequência aos treinamentos quando periodizaram o treinamento físico, inserindo menores intensidades próximos aos ciclos de quimioterapia e realizando o aumento de intensidade e volume de treino progressivamente. Também foi demonstrado que o acúmulo de ciclos de quimioterapia aumenta os efeitos colaterais, porém os benefícios gerados pelo treinamento também são progressivos, o que possibilitou a cada semana ser realizado acréscimo na intensidade do treinamento físico (KIRKHAM et al., 2020).

Recentemente, Bredahl e colaboradores (2020) demonstraram que o treinamento resistido de baixa intensidade de forma voluntária (somente com o aumento da altura do local de alimentação) a cada duas semanas, não gerou melhoras na força muscular *in vivo*, porém atenuou a disfunção muscular (redução da força e/ou resistência muscular (BARREIRO., 2017)) *ex vivo* (estímulo elétrico para contração diretamente na musculatura retirada do animal) dos músculos sóleo e extensor digital longo (EDL) induzida pela DOX (3mg por semana por 4 semanas, sem especificações do dia de aplicação da mesma), entretanto, benefícios relacionados à massa e força muscular em tratamento com DOX que realize treinamento resistido periodizado em escada durante ciclos de quimioterapia ainda é uma lacuna na literatura.

Analisando o momento de pico dos efeitos colaterais da quimioterapia, que aparentemente estão próximos de sua infusão, decidimos iniciar os treinamentos após esse momento crítico (definido para nosso protocolo 72 horas após a infusão da DOX), a cada semana, em que fosse possível encaixar 3 sessões semanais de treinamento físico com espaçamento de pelo menos 1 dia entre elas.

OBJETIVO GERAL

Analisar os efeitos da DOX em camundongos Swiss e verificar se o treinamento resistido periodizado com a quimioterapia (TPQ) é capaz de reduzir os possíveis efeitos causados pelo quimioterápico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar se a DOX causa perda de força e massa muscular e se o TR é capaz de atenuar esses efeitos.
- Investigar se a DOX causa estresse oxidativo e inflamação sistêmica e se o TR exerce papel protetor nessa situação.

2 HIPÓTESES

Hipótese nula (H_0). O treinamento resistido periodizado em relação aos dias da aplicação do quimioterápico DOX não é capaz de atenuar a perda de força, massa muscular, estresse oxidativo e inflamação quando comparado ao grupo não periodizado.

Hipótese alternativa (H_1). O treinamento resistido periodizado em relação aos dias da aplicação do quimioterápico DOX atenua a perda de força, massa muscular, estresse oxidativo e inflamação quando comparado ao grupo não periodizado.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 DOXORRUBICINA: MECANISMOS CONTRA A PROLIFERAÇÃO TUMORAL E SUA AÇÃO NA PERDA DE MASSA MUSCULAR

A doxorubicina (DOX) é um quimioterápico sintetizado de uma espécie de bactéria vinda da família das *streptomycetaceae* (VYAS et al., 2020), é classificada como um antibiótico do grupo das antraciclinas (Vyas et al., 2020) e tem sido amplamente recomendada e utilizada na área oncológica há anos, devido a sua alta efetividade na redução de tumores (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). No entanto, esse fármaco não é seletivo, dessa forma, além de gerar efeitos benéficos contra as células cancerígenas, a literatura tem mostrado que esse quimioterápico causa efeitos colaterais em células saudáveis (TACAR et al., 2012).

Para entender melhor como esses efeitos adversos podem acontecer, é necessário entender sobre as vias de ação anti-tumoral da DOX. O que temos na literatura sobre é que, a DOX pode ter efeito no controle do ciclo celular, adicionando seus anéis aromáticos entre as fitas de DNA (que contêm a mesma estrutura molecular) evitando assim a síntese de RNA por meio do bloqueio da enzima topoisomerase 2, impedindo o processo de replicação celular (VYAS et al., 2020). Outro meio de ação levantado por Nikerel e colaboradores é a melhor rotatividade/*turnover* dos nucleossomos proporcionado pela DOX, reduzindo as chances de novas mutações e melhorando a ação de morte celular durante a quimioterapia (NIKEREL et al., 2018).

A DOX também atua degradando a membrana celular e se ligando a proteínas plasmáticas, isso além do efeito nas células neoplásicas, causa redução enzimática de elétrons da DOX, gerando produção de espécies reativas de oxigênio e consequentemente toxicidade celular (NIKEREL et al., 2018). Também tem sido demonstrado que além de se ligar ao DNA do núcleo a DOX também pode ser ligar ao DNA mitocondrial, explicando, em partes, o efeito citotóxico mitocondrial que pode levar ao estresse oxidativo (ASHLEY, POULTON, 2009). Além da ocorrência de estresse oxidativo durante o tratamento com DOX, tem se documentado também a inflamação sistêmica, verificada pelo acúmulo de citocinas pró inflamatórias como TNF alfa, IL6, IL1 beta e também representada pela maior expressão de receptores *toll-like* 4 em macrófagos, demonstrando progressão da resposta imune inata, que de forma exacerbada pode gerar citotoxicidade (WANG et al., 2016).

É bem estabelecido na literatura que a perda de massa muscular está relacionada a ocorrência do estresse oxidativo e da inflamação de forma crônica (MOYLAN, REID, 2006; JO et al., 2011) e que a DOX aumenta a expressão desses marcadores inflamatórios e de estresse

oxidativo (WANG et al., 2016; NIKEREL et al., 2018), mas, além desses marcadores, a DOX também tem impacto em algumas vias de sinalização para degradação muscular, vias essas como, autofagia (CARVALHO et al., 2009; ALVES DE LIMA et al., 2020), apoptose (TACAR et al., 2007) ubiquitina proteossoma (LIU et al., 2008), além de impactar de forma negativa a nível mitocondrial (ASHLEY; POULTON, 2009) onde danos/disfunção mitocondrial está relacionado a perda de massa muscular (HYATT et al., 2019).

A revisão de SMUDER et al. (2011) também demonstra que a DOX causa aumento do estresse oxidativo, proteólise muscular e conseqüentemente perda de massa e função muscular, nessa linha Powers e colaboradores em 2019 apresentaram em sua revisão que a DOX causa perda de massa muscular, caracterizada pela atrofia dos músculos sóleo, plantar e diafragma, relacionadas ao aumento da expressão de calpainas, redução de proteínas contráteis como a actina e redução de proteínas como HSP72 e de antioxidantes como SOAD1 e GPX1 (POWERS et al., 2019).

3.2 PERIODIZAÇÃO DO TREINAMENTO FÍSICO E SUAS CONTRIBUIÇÕES NA ÁREA ONCOLÓGICA ATÉ O MOMENTO

O início do termo periodização na área científica se deu por dois importantes nomes na área do treinamento desportivo (Matveev e Verkhoshanski) onde Matveev caracteriza a periodização em 3 momentos (preparação, competição e transição) (PASCHOALINO, SPERETTA, 2011) com o objetivo definido, que é a competição com redução do risco de lesões e com o máximo de performance possível (MATTOCKS et al., 2016), já Verkhoshanski observando que muitos atletas têm mais de uma competição no ano criou uma nova estrutura de periodização em “blocos” caracterizada por vários picos de performance durante o macro ciclo de treinamento (OLIVEIRA, SEQUEIROS, DANTAS, 2005).

Ambas as teorias sobre periodização têm como objetivo principal planejar e readequar o treinamento de forma que o produto final/resultado seja alcançado com êxito, no caso da performance esportiva, que o atleta chegue à competição em sua melhor condição física e mental da maneira mais segura possível (AMERICAN COLLEGE SPORTS MEDICINE, 2009). Para o devido entendimento do que é necessário na periodização, podemos citar algumas variáveis importantes, sendo elas, séries, repetições, cargas, respostas do indivíduo, momentos da aplicação de cada forma do treinamento (exemplo: maior volume, menor carga), momentos de descanso ativo ou passivo (regenerativo/transição) (LORENZ, MORRISON, 2015) e claro, todos esses parâmetros

voltados ao foco principal que é o objetivo do indivíduo.

De fato, a periodização parece exercer efeitos benéficos para atletas, como demonstrado na revisão de Hartmann e colaboradores (2015) em que a periodização no treinamento foi mais efetiva em melhoras no salto, na potência muscular, na velocidade e no desempenho neuromuscular (HARTMANN., 2015).

Com o avanço científico e aumento das pesquisas sobre os benefícios do treinamento físico em relação a doenças (PEDERSEN e SATIN.,2015), tem se analisado não somente ao objetivo da competição, mas também de variáveis do treinamento que pudessem impactar no objetivo do indivíduo no seu cotidiano, como aumento na força muscular, velocidade, hipertrofia muscular, entre outros (AMERICAN COLLEGE SPORTS MEDICINE, 2009), nesse sentido algumas pesquisas demonstram que a periodização do treinamento pode aumentar força muscular com maior magnitude do que o treinamento não periodizado (WILLIAMS et al., 2017), aumentar a massa muscular (Souza et al., 2014), mas segundo revisões atuais os estudos ainda são inconsistentes em demonstrar melhora robusta nesses parâmetros (MATTOKCS et al., 2016; EVANS., 2019).

Além da periodização ser muito debatida nas pesquisas com atletas, em pessoas saudáveis (HARTMANN., 2015), temos recentemente encontrado na literatura alguns trabalhos que vêm apresentando bons resultados em pacientes que estão realizando tratamento oncológico (KIRKHAM et al., 2018; 2020), pesquisas essas como a de Kirkham e colaboradores (2020) em que bem descrevem e ilustram que, próximo aos ciclos do tratamento estão os picos dos sintomas e que atenuam-se com o passar dos dias, além de que, o acúmulo de ciclos aumentem esses efeitos colaterais, pensando nesses efeitos, os autores propuseram e realizaram duas formas de treinamento, um grupo que realizasse o treinamento sem se preocuparem com esses momentos do ciclo e um grupo que comesçassem a treinar com menor intensidade próximo aos ciclos de tratamento e realizassem a progressão com o passar dos dias, que em teoria os efeitos colaterais estavam reduzindo e os pacientes teriam melhores respostas ao treinamento (KIRKHAM et al., 2020). Os resultados demonstraram redução da fadiga muscular, melhora na aderência ao treinamento, aumento de parâmetros de bem-estar e aumento do consumo máximo de oxigênio ($V_{O2máx}$) (KIRKHAM et al., 2020), expondo que essa forma de periodização realmente é eficaz durante o tratamento oncológico quando se avalia parâmetros de aderência, redução de fadiga e bem-estar.

Ainda nessa linha da periodização do treinamento físico que se adapte aos efeitos colaterais de pacientes em tratamento oncológico, Sasso e colaboradores (2015) relatam que a forma não linear de periodização (ondulação de cargas a cada semana) demonstra ser uma

organização efetiva do treinamento físico em pacientes oncológicos voltado a melhoras psicológicas e fisiológicas, nessa perspectiva Fairman et al (2017) reforçam que, além dos benefícios psicológicos e fisiológicos, a periodização não linear pode ser utilizada para a prevenção de excesso de fadiga e posteriormente possível *overtraining* nesses pacientes (FAIRMAN et al.,2017).

O que permanece ainda desconhecido na literatura é se a periodização do treinamento relacionados aos melhores dias da dose da quimioterapia (menores efeitos), além de melhorar parâmetros perceptuais (aderência, bem estar), poderiam também impactar na massa muscular, força, estresse oxidativo e inflamação sistêmica, que tem extrema relevância clínica na expectativa de vida dos pacientes (CHANG, LIN, 2016), além das flutuações físicas e psicológicas diárias do paciente dependendo do tipo de tratamento, para a devida manipulação do treinamento físico (FAIRMAN et al.,2017).

4 MÉTODOS

4.1 APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética para Uso de Animais da Universidade Estadual de Londrina (nº 11131.2019.07) e seguiu as diretrizes do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal.

4.2 ANIMAIS

Setenta camundongos Swiss machos pesando 30-35g foram obtidos no Centro de Ciências Biológicas da Universidade Estadual de Londrina. Os camundongos foram alojados em gaiolas individuais, com um ciclo claro-escuro de 12 h, temperatura controlada de 22 ° C com acesso à alimentação padrão (carboidratos 62,7%, proteína 24,8% e gordura 12,4%) (Nuvilab CR-1, Nuvital) e água. Gaiolas individuais foram utilizadas devido à necessidade de determinar com precisão a ingestão alimentar diária.

4.3 DESENHO EXPERIMENTAL

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em 5 grupos: Controle (C) (n = 14); grupo quimioterapia não exercitado (Q) (n = 14); grupo treinamento resistido em escada (T) (n = 14); grupo treinamento não periodizado com quimioterapia (TQ) (n = 14); grupo treinamento periodizado com quimioterapia (TPQ) (n = 14). A doxorrubicina (cloridrato de doxorrubicina / rubidox / São Paulo / Brasil) foi administrada por via intraperitoneal uma vez por semana, com dose acumulada de 11 mg / kg (semana 1: 4mg; semana 2: 4mg; semana 3: 3mg) por um total de três semanas nos animais dos grupos Q, TQ e TPQ. Os camundongos dos grupos C e T foram injetados com salina. A dose foi escolhida com base na dose recomendada que é tolerada por camundongos (ASTON et al., 2017).

Dois dias após a primeira injeção de DOX ou salina, os camundongos dos grupos T, TQ e TPQ foram submetidos a um regime de treinamento resistido previamente descrito na literatura (Padilha et al. 2019; Padilha et al. 2021). Todos os grupos exercitados realizaram treinamento resistido 3 vezes por semana, totalizando 21 dias e 9 sessões de treinamento resistido. Enquanto isso, os camundongos dos grupos C e Q permaneceram confinados em suas gaiolas. Todos os grupos experimentais foram sacrificados 48 h após a última sessão de treinamento resistido; todos os animais jejuaram por 6 horas antes da eutanásia.

4.4 PROTOCOLO DO TREINAMENTO RESISTIDO

O treinamento resistido consistiu em um protocolo de escalada em escada previamente descrito (Padilha et al. 2019; Padilha et al. 2021). A escada foi projetada (60 x 18 cm, grade de 0,8 cm, inclinação de 90 °) para realização de 8 a 12 movimentos dinâmicos por subida. As adaptações na escada ocorreram por cinco dias antes das injeções de DOX. Após o período de adaptação, foi realizado o teste de uma repetição máxima (1RM). O protocolo de 1RM começou com a tentativa de escalada dos camundongos com carga correspondente a 100% do peso corporal. Uma vez bem-sucedida, a carga era aumentada em 10 gramas nas duas tentativas seguintes e 5 gramas nas tentativas subsequentes até a falha (quando o animal não conseguia subir a escada mesmo com um estímulo / impulso na cauda). Em caso de falha do animal, os animais eram mais uma vez expostos à carga reprovada para confirmação. Os animais descansaram 2 minutos entre as escaladas. A contabilização de carga de 1RM foi a última carga levantada com sucesso.

Ao final do protocolo (3 semanas), foi realizado o teste de 1RM nos grupos C e Q, para futuras comparações de força entre todos os grupos.

O protocolo de treinamento começou com 4 escaladas (50, 75, 90 e 100% de 1RM) e após 100%, três gramas foram adicionadas cumulativamente entre as séries, até a falha (mesma forma do teste de 1RM) (PADILHA et al., 2017a, 2019). A carga máxima foi considerada para o cálculo do próximo dia de treinamento, ou seja, se animal progredisse com carga, teria um ajuste com cargas maiores na próxima sessão, no entanto, se regredissem pelos efeitos da DOX, a carga ajustada para a próxima sessão seria menor, ondulando de acordo com a carga máxima alcançada. O descanso entre as séries consistiu em 2 minutos na caixa no topo da escada.

Sobre os dias de treinamento, em todas as semanas (3 semanas) a única diferença entre os grupos que treinaram com adição da infusão de DOX foi que, o grupo TPQ iniciou o treinamento 72 horas após a aplicação da DOX, onde se esperava ser um bom dia para dar início as sessões de treinamento, enquanto o grupo QT iniciou a sessão de treinamento apenas 24 horas após a infusão de DOX, onde poderia ser um dia ruim para a sessão de treinamento devido ser mais próximo da infusão da DOX. Cargas de 1RM em escada foram utilizadas como parâmetro de ganho de força. A fórmula adaptada proposta por Figueiredo et al. (2018) foi utilizado para determinar o trabalho total, (número de escaladas) x repetições (número de passos até o final da escada) x carga (carga média das escaladas) (FIGUEIREDO; DE SALLES; TRAJANO, 2018).

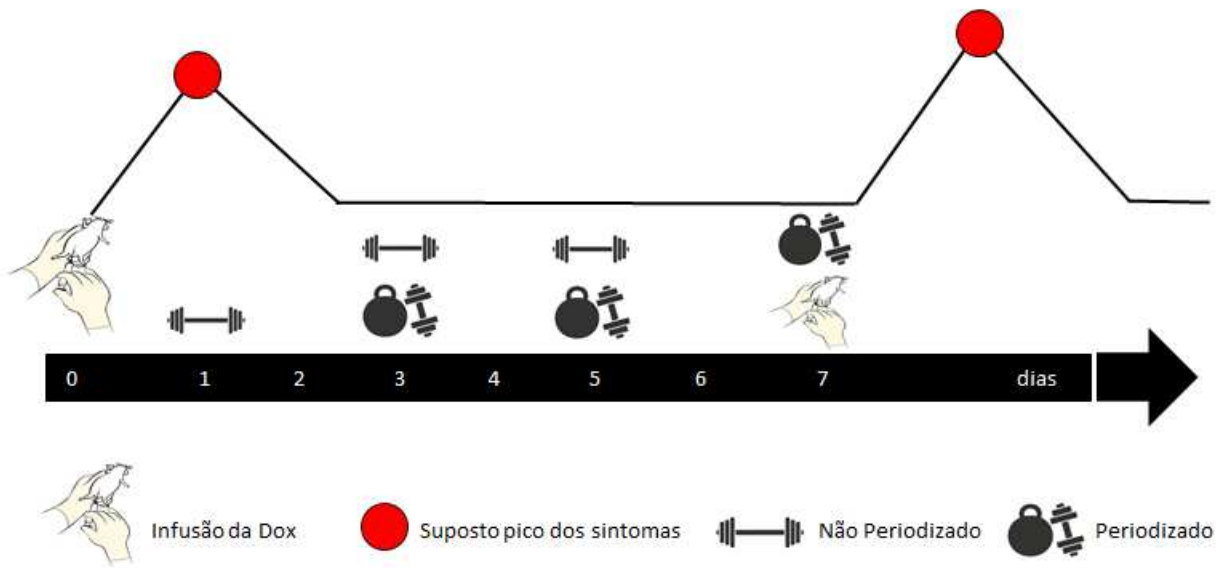


Figura 1. Ilustração da diferença entre o grupo treinamento resistido não periodizado versus o periodizado.

4.5 EUTANÁSIA E PREPARAÇÃO DOS TECIDOS

Quarenta e oito horas após a última sessão de treinamento resistido, os camundongos foram anestesiados com isoflurano 5% e eutanasiados por exsanguinação, entre 7 e 14 horas. O sangue foi coletado, centrifugado a 1.000 g por 15 min a 4 ° C e o soro armazenado a -80 ° C para análise posterior. Os músculos extensores longo dos dedos (EDL), gastrocnêmio e sóleo da pata direita foram dissecados, pesados, congelados rapidamente em nitrogênio líquido e armazenados a -80 ° C para análise posterior. Os músculos esqueléticos da pata esquerda EDL e sóleo e o músculo diafragma, juntamente com o coração foram imersos em paraformaldeído tamponado 4% (p / v) para processamento da análise histológica. O osso da tíbia foi removido e dimensionado para correções quando necessário. O peso total dos músculos esqueléticos sóleo, tibial anterior, gastrocnêmio e EDL foram usados como parâmetro de massa muscular e também foi coletado o peso da gordura epididimal de forma individual.

4.6 HISTOLOGIA MUSCULAR

Para análise por microscopia óptica, os músculos EDL, sóleo, diafragma e o coração foram fixados em formaldeído 4% por 24 horas, sendo posteriormente desidratados com etanol graduado e incluídos em blocos de parafina (FONSECA et al., 2012). Cortes semifinos (5 µm) foram feitos e corados com hematoxilina e eosina. Para a determinação da área de secção transversa (AST) das fibras musculares esqueléticas e da espessura das paredes cardíacas (ventrículo direito, esquerdo e septo), as imagens foram capturadas por um microscópio óptico com uma ampliação de 100 × foram quantificadas (800 fibras por grupo). As imagens foram processadas com o software ImageJ (Wayne Rasband, National Institutes of Health, EUA).

4.7 CITOCINAS E ESTRESSE OXIDATIVO

O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α , Ref: # 88-7340-88) e a interleucina 6 (IL-6, Ref: # 88-7064-88) foram determinadas pelo kit ELISA Ready-SET-Go da eBioscience (San Diego, CA). Marcadores de estresse oxidativo foram analisados no músculo gastrocnêmio. A concentração de malonaldeído (MDA) foi realizada por meio de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) (Shimadzu® SPD-20 UV / VIS, Kyoto, Japão) (SPIRLANDELI; DEMINICE; JORDAO, 2014). Os produtos de oxidação avançada de proteína (AOPP) foram determinados conforme descrito anteriormente por Witko e colaboradores (WITKO-SARSAT et al., 1996). Os níveis de glutathiona reduzida e oxidada (GSH / GSSG) foram medidos de

acordo com o protocolo descrito por Rahman e colaboradores (RAHMAN; KODE; BISWAS, 2007).

4.8 ANÁLISE DE DADOS

A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e o valor de significância adotado foi $p < 0,05$. Todos os dados normais foram expressos como média \pm desvio padrão. A significância estatística foi analisada por meio do teste de Anova one way com post-hoc de Tukey. Os dados não paramétricos (alteração do peso corporal, gordura epididimal, e AST do sôleo e EDL) foram expressos por meio da mediana com intervalo interquartil (q1-q3) com o teste de Kruskal-Wallis seguido de post hoc de Dunn. Todas as análises foram realizadas com o Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Statistics 21.0) e gráficos realizados no Prisma 8.0.1 e origin 6.0.

5 RESULTADOS

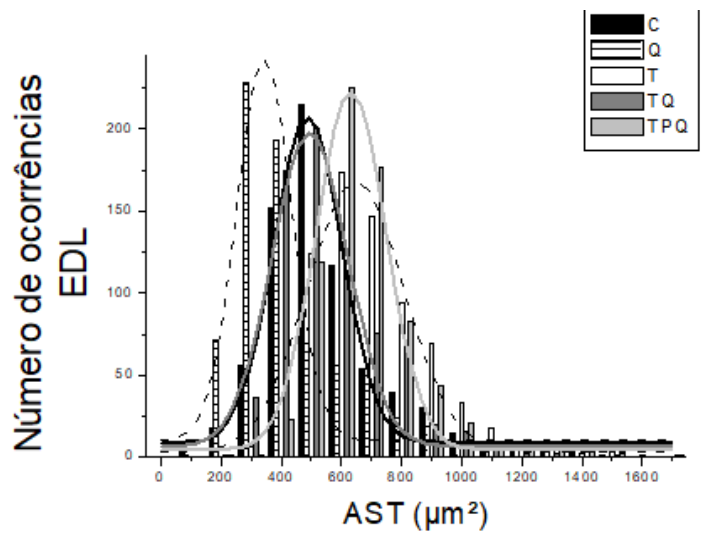
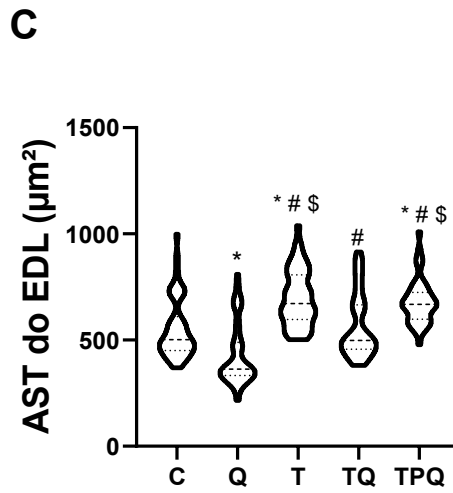
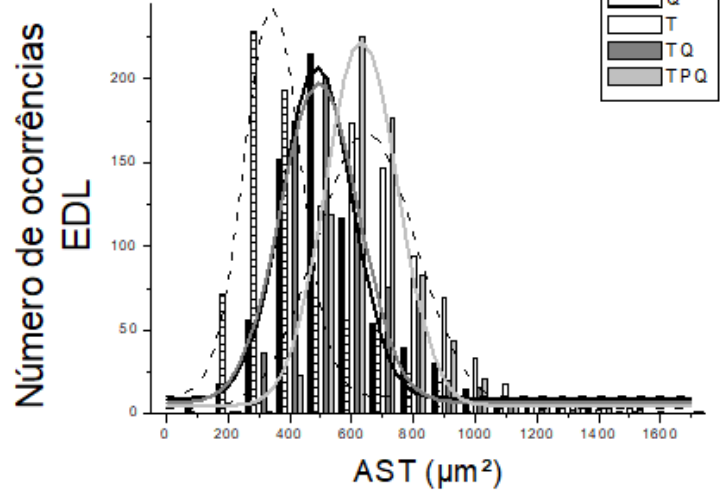
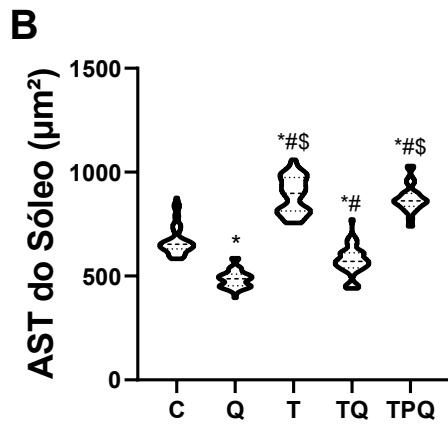
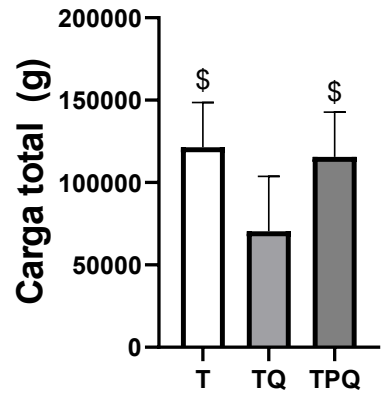
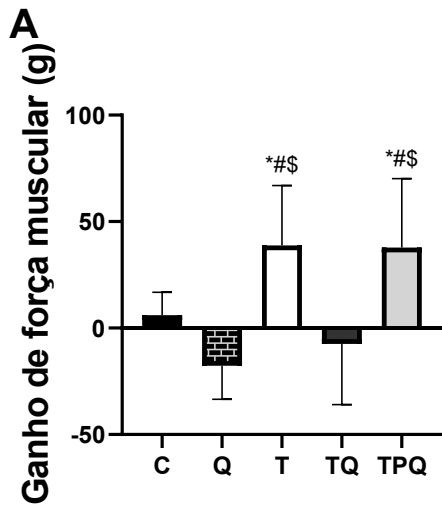
A Tabela 1 demonstra as características gerais dos grupos experimentais. Três semanas de tratamento quimioterápico com DOX causou redução ($p < 0,05$) no peso corporal e na ingestão alimentar, perda de massa muscular, perda de gordura e redução da espessura da parede do ventrículo esquerdo. O treinamento resistido, periodizado ou não, não foi capaz de prevenir redução do peso corporal, da ingestão alimentar, da perda de gordura e da espessura do ventrículo esquerdo ($p > 0,05$). É importante ressaltar que a perda de massa muscular foi atenuada no grupo treinamento periodizado com quimioterapia (TPQ), o que não foi demonstrado no grupo em que o treinamento resistido não foi periodizado aos momentos da quimioterapia (TQ).

Tabela 1. Peso corporal, alimentação, peso dos tecidos e espessura das paredes do tecido cardíaco.

| | C (n=14) | Q (n=13) | T (n=14) | TQ (n=12) | TPQ (n=12) |
|---|------------------|----------------------|-------------------|----------------------|------------------------|
| Mudança no peso corporal da semana 1 a 3 (g) | 2,0 (1,0-2,0) | -4,0 (-6,0- -2,5) *& | 1,0 (0,0-2,0) | -4,0 (-6,5- -2,0) *& | -3,0 (-4,0- -2,0) *& |
| Ingestão alimentar (g/dia) | 4,2 ± 0,8 | 3,1 ± 0,8 * | 3,6 ± 0,4 | 3,1 ± 1,0 * | 3,2 ± 0,7 * |
| ∑ Peso muscular (mg)/peso corporal | 736,0 ± 128 | 636,3 ± 132,2 | 673,6 ± 80,1 | 540,5 ± 118,4 * | 628,4 ± 77,7 |
| Gordura epididimal (mg/peso corporal) | 900,0 (598-1398) | 274,0 (0,0-386) *& | 1118,0 (718-1477) | 81,0 (0,0-589,5) & | 270,0 (128,5-349,5) *& |
| Espessura da parede do ventrículo direito (um ²) | 568,67 ± 116,19 | 466,50 ± 143,70 | 498,00 ± 93,13 | 451,67 ± 122,44 | 614,00 ± 116,83 |
| Espessura da parede do ventrículo esquerdo (um ²) | 1506,83 ± 426,66 | 865,67 ± 162,46* | 1139,33 ± 234,71 | 1034,33 ± 161,54* | 1012,17 ± 163,11* |
| Espessura da parede do septo (um ²) | 1550,50 ± 21,92 | 1216,50 ± 27,57 | 1354,50 ± 19,09 | 1183,50 ± 205,76 | 1347,50 ± 51,61 |

Legenda: * diferente de C; & diferente do T. Significância estatística adotada $P < 0,05$. Os dados normais foram apresentados em média e desvio padrão (ingestão alimentar, peso muscular e espessura das paredes do coração) e os dados não normais apresentados como mediana e intervalo interquartil (q1-q3) (peso corporal e gordura). Músculos utilizados (EDL, sóleo, gastrocnêmio e tibial anterior); ∑: somatório.

A presente pesquisa demonstrou que o tratamento quimioterápico com DOX causou redução na carga total de treinamento quando comparado o grupo T (6196gr) ao grupo TQ (3093gr) (-50,1%), atrofia muscular dos músculos EDL (-22,6%), sóleo (-27,6%) e diafragma (-30,4%), bem como perda de força (-29,6%). Em contraste, o treinamento resistido periodizado em relação a quimioterapia (TPQ), mas não o não periodizado (TQ), atenuou a perda de força induzida pela DOX (77,3%), manteve a carga total de treino similar ao grupo T ($P>0,05$) e conteve a atrofia dos músculos EDL (33,3%), sóleo (57,2%) e diafragma (21,6%) (Figura 2).



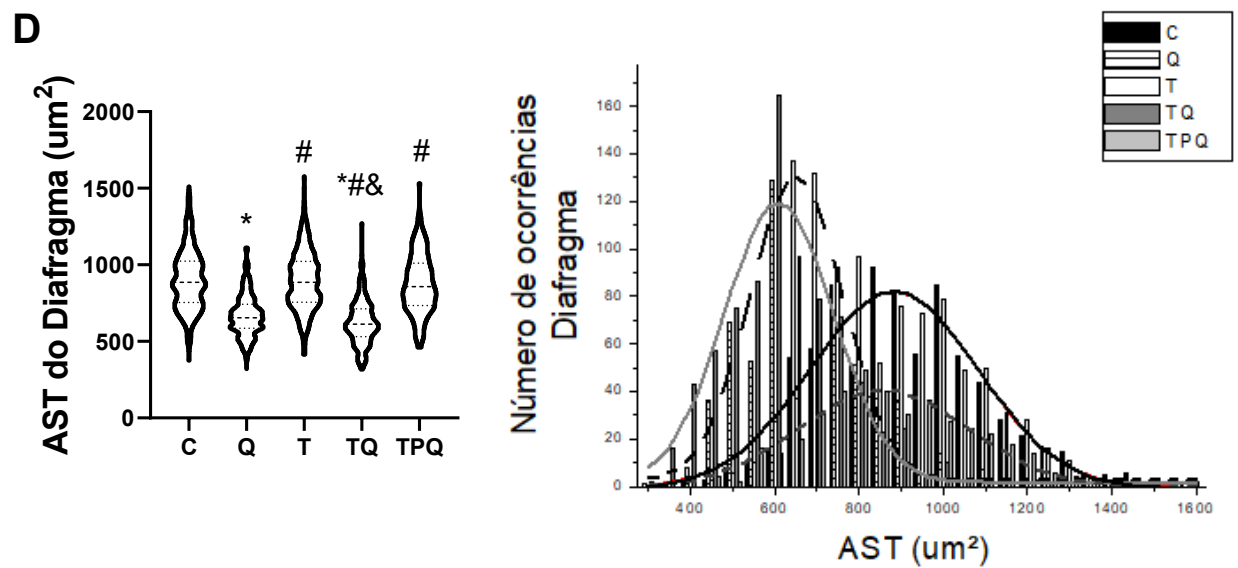


Figura 2. O treinamento resistido periodizado em relação aos momentos de quimioterapia (TPQ) preveniu a perda de força induzida pela quimioterapia e a atrofia muscular. Gerou aumento na força muscular e trabalho total (A) e atenuou a perda dos músculos esqueléticos sóleo (B), EDL (C) e diafragma (D) avaliados pela AST. Os valores normais foram apresentados como média \pm DP (A). Diferença estatística ($P < 0,05$) por ANOVA de uma via seguida por post hoc de Tukey (A), e para valores não normais foi utilizada a mediana com intervalo interquartil (q_1 - q_3) com o teste de Kruskal-Wallis seguido por post hoc dunn (B, C e D). Os símbolos * representam a diferença para C, # diferença para Q, & diferença para T e \$ diferença para TQ. Carga total: número de escaladas (series) x repetições (número de passos até o final da escada) x carga (carga média das escaladas) sendo esse cálculo a soma das 9 sessões de treino.

A doxorubicina causou aumento da peroxidação lipídica, demonstrada pela elevada concentração muscular de MDA (+62%), aumento da inflamação sistêmica, demonstrado pelo aumento da concentração plasmática de IL6 (+68,5%) em comparação com o grupo controle. O treinamento periodizado com a quimioterapia (TPQ) não gerou alteração nesses parâmetros, porém o não periodizado (TQ) teve redução da capacidade antioxidante, GSH e GSH / GSSG (-49,6%) e aumento da oxidação de proteínas (AOPP) (+28,9%) quando comparado ao grupo controle ($P < 0,05$) (Figura 2).

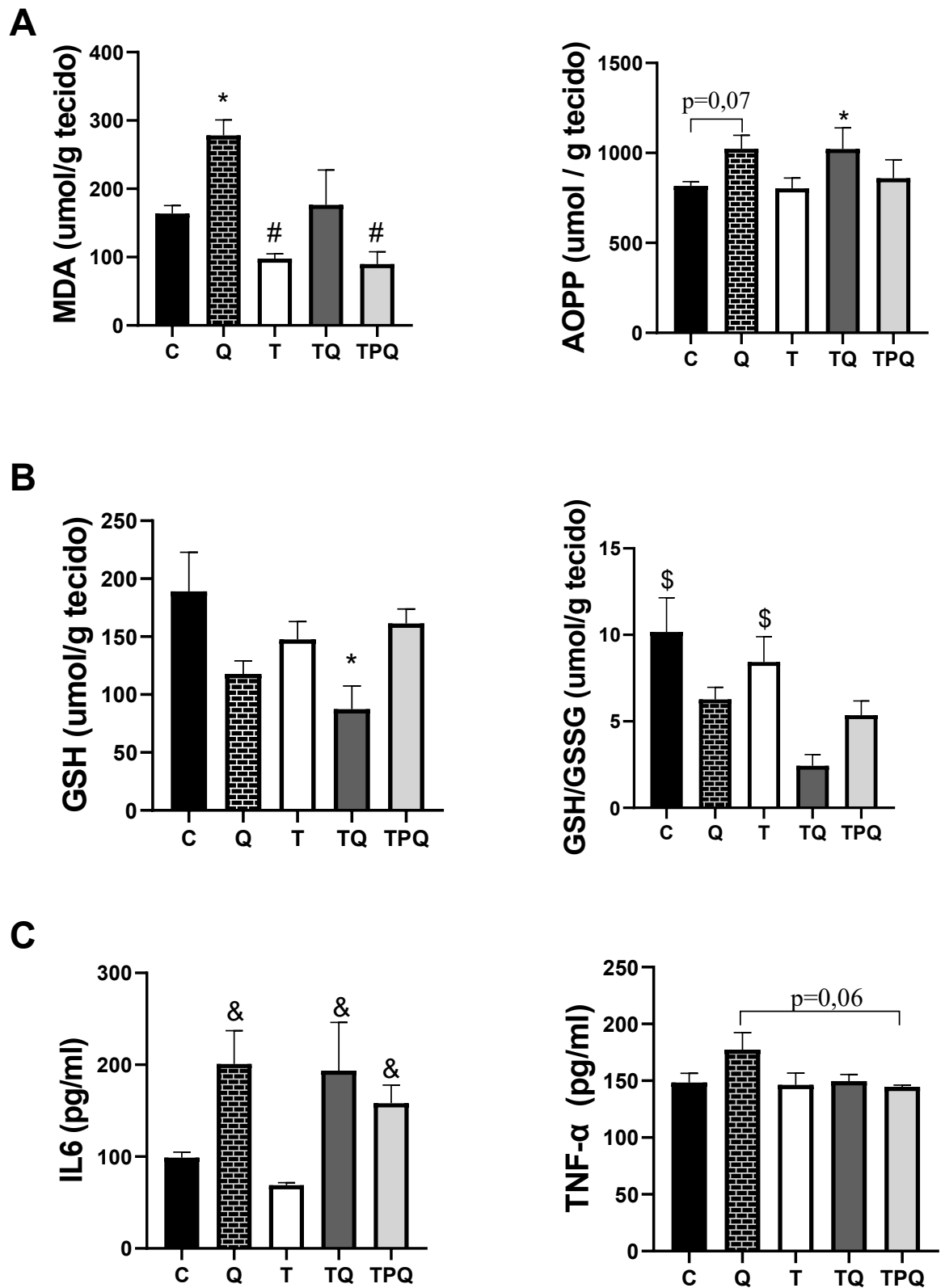


Figura 3. Estresse oxidativo e citocinas plasmáticas. Peroxidação lipídica MDA e produtos de oxidação proteica avançada AOPP (A) Glutaciona reduzida GSH e razão glutaciona reduzida e

oxidada GSH / GSSG (B) e Interleucina 6 IL6 e fator de necrose tumoral alfa TNF- α (C). Os valores são apresentados como média \pm DP. Diferença estatística ($P < 0,05$) por ANOVA de uma via seguida por post hoc de Tukey. Os símbolos * representam a diferença para o grupo C, # diferença para o grupo Q, & diferença para o grupo T e \$ diferença para o grupo TQ.

6 DISCUSSÃO

Pesquisas demonstram que fazer treinamento resistido em pacientes com câncer tem efeitos positivos na força e massa muscular (PADILHA et al., 2017b), assim como realizar essa modalidade de forma periodizada com baixa intensidade após as doses de quimioterápicos apresentou bons resultados em termos de bem-estar, aderência e redução da fadiga (KIRKHAM et al., 2020). Porém, a periodização do treinamento resistido relacionado ao ciclo de quimioterapia e seus efeitos na massa muscular e na força muscular são desconhecidos. Nesse sentido, nosso objetivo foi investigar os efeitos da DOX em camundongos Swiss e o possível efeito protetor do treinamento resistido periodizado. Nossos resultados demonstraram que a quimioterapia com DOX causou perda muscular, perda de força e aumento do estresse oxidativo, bem como aumento da inflamação sistêmica, porém, fazer o treinamento resistido periodizado durante o tratamento com doxorubicina (TPQ) atenuou a perda de massa muscular, força muscular e gerou resultados positivos em marcadores de estresse oxidativo.

Estudos anteriores demonstraram o impacto da DOX no músculo esquelético, com aumento da proteólise, estresse oxidativo, perda de massa muscular e diminuição da força muscular (BREDAHL et al., 2020; POWERS et al., 2019; SMUDER et al., 2011), que também podem ser observados em nossos achados no grupo sedentário tratado com DOX, com redução da AST do sóleo e EDL, redução da capacidade antioxidante (GSH / GSSG) e aumento da peroxidação lipídica (MDA), menor força muscular, bem como aumento da inflamação sistêmica em todos os grupos que receberam o medicamento, o que por sua vez também foi relatado na literatura (WANG et al., 2016).

Alguns mecanismos de degradação muscular relacionados à DOX são bem conhecidos na literatura, como a autofagia (MEREDITH; DASS, 2016) e a ubiquitina-proteassoma (SCHWARTZ; CIECHANOVER, 2009). Nessa linha, o exercício físico surge como determinante na tentativa de amenizar os efeitos deletérios dessas vias de degradação, prolongando o estímulo anabólico por meio do treinamento resistido (PADILHA et al., 2021). Porém, para otimizar esses resultados parece ser interessante pensar na forma de organização dos treinamentos quando se trata de tratamentos que apresentam efeitos colaterais agudos, como o caso de pacientes com câncer em quimioterapia. No dia da administração da quimioterapia e próximos a ela (dias subsequentes) parecem ser “dias ruins” para realização de sessões de treinamento (KIRKHAM et al., 2020) quando analisada adesão e fadiga em humanos.

Nossos achados corroboram com essas evidências prévias quando analisamos massa

muscular, força e estresse oxidativo, em que nosso grupo periodizado (TPQ) que iniciou o treinamento 72 horas após a aplicação de DOX obteve melhores efeitos na massa muscular, força, carga total de treinamento e estresse oxidativo do que o grupo que treinou no dia seguinte à aplicação do DOX (grupo QT) (24 horas após), essa diferença pode estar ligada ao mal-estar dos animais que treinaram próximo a aplicação da DOX, pois, este grupo visivelmente teve maiores dificuldades para realizar as sessões de treinamento e na última semana alguns animais não conseguiam subir as escadas, mesmo sem adição de carga externa, o que também acontece com seres humanos (desistência e/ou dificuldades de realizar o treinamento) que treinam de forma intensa próximo ao ciclos de quimioterapia (KIRKHAM et al., 2020). Nessa linha, outro ponto extremamente importante, é que a recuperação pós treino de forma adequada, tem o papel de reduzir os danos causados pelo mesmo, como a atenuação do dano muscular, da fadiga, redução da dor, da rigidez articular, da inflamação e o aumento da ressíntese de glicogênio (BORNE, HAUSSWIRTH e BIEUZEN., 2017; DUPUY et al., 2018) ambos fatores que estão ligados a melhor performance durante as sessões de treinamento físico subsequentes.

A literatura têm demonstrado também que a DOX é extremamente prejudicial ao coração, com pacientes e animais apresentando cardiotoxicidade durante e após a sua utilização (MCGOWAN et al., 2017; POWERS et al., 2020), nesse sentido, alguns trabalhos têm evidenciado melhoras em alguns marcadores cardíacos como ADAR2 e HSP72 que exercem função de proteção do coração, como a atenuação da morte de cardiomiócitos pós infarto, e em se observado que esses marcadores aumentam sua expressão com o treinamento físico (POWERS et al., 2020; WU et al., 2021), no entanto, em nosso presente estudo foi verificado que a DOX causou redução da espessura do ventrículo esquerdo dos camundongos e que o TR com a duração de 3 semanas não foi capaz de reverter esse processo, possivelmente devido a concentração da DOX nesse modelo de camundongos e os efeitos acumulativos da mesma.

É explícito que em modelos animais não é possível verificar aderência, prazer pelo treinamento físico, mas, é possível perceber seu comportamento (arrepitados, ficam canto da caixa, diarreia e abandono do treinamento físico) são fatores que nos mostram a dificuldade dos mesmos em treinarem próximo ao dia da quimioterapia e que foi observado em nossos camundongos.

Para nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que avalia a periodização do TR em relação aos ciclos de quimioterapia em camundongos tratados com doxorrubicina, analisando a massa muscular, força muscular, estresse oxidativo e inflamação sistêmica, parâmetros esses, de extrema importância para populações em tratamento quimioterápico (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE, 2018). No entanto, sabemos que esses dados não podem ser extrapolados, pois, apesar de DOX ser um quimioterápico amplamente utilizado na área de oncológica

(BREDAHL et al., 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014), os tratamentos do câncer são variados e podem incluir terapia combinada (MOKHTARI et al., 2017), que pode gerar outras respostas. Outro ponto limitante da nossa presente pesquisa foi a realização de apenas 3 semanas, devido aos efeitos colaterais da DOX, que já na terceira semana gerou perda amostral em todos os grupos que tiveram a aplicação (grupo Q: 1 animal; grupo TQ e TPQ: 2 animais cada), limitando a extensão do protocolo.

Para protocolos em modelo animal, recomendamos que seja reduzida a concentração da dose de DOX por semana, para estender a intervenção em camundongos swiss e que possa ser testada diferentes intensidades de treinamento físico que sejam mais factíveis de serem realizadas durante o tratamento.

Para direções futuras com seres humanos, são necessárias mais pesquisas que levem em consideração a periodização do treinamento físico nos tratamentos em pacientes oncológicos, realizando a devida adequação aos efeitos de cada tratamento, conversando com seu oncologista e considerando o feedback de cada paciente, para que dessa forma seja possível prescrever de maneira mais assertiva o devido tempo de descanso entre as sessões, bem como para manipulação das variáveis do treinamento como volume e intensidade que possam proporcionar melhores benefícios esses pacientes.

7 CONCLUSÃO

O treinamento resistido, quando periodizado com maior tempo de descanso após a aplicação da DOX, é capaz de atenuar a atrofia muscular, perda de força e estresse oxidativo. Essa forma de periodização demonstra ser importante na prescrição do treinamento físico durante a quimioterapia.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. **ACSM Guidelines for Exercise Testing and Prescription**. 2018.
- AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. Progression Models in Resistance Training for Healthy Adults. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 41 n. (3), p. 687–708, 2009. doi:10.1249/mss.0b013e3181915670
- ASTON, W. J. et al. A systematic investigation of the maximum tolerated dose of cytotoxic chemotherapy with and without supportive care in mice. **BMC Cancer**, v. 17, n. 1, 2017.
- ASHLEY, N., & POULTON, J. Anticancer DNA intercalators cause p53-dependent mitochondrial DNA nucleoid re-modelling. **Oncogene**, v. 28 n. (44), p. 3880–3891, 2009. doi:10.1038/onc.2009.242
- BARREIRO, E. Skeletal Muscle Dysfunction in COPD: Novelties in the Last Decade. **Archivos de Bronconeumología** (English Edition), v. 53 n. (2), 43–44, 2017. doi:10.1016/j.arbr.2016.08.006
- BORNE, RACHEL; HAUSSWIRTH, CHRISTOPHE; BIEUZEN, FRANÇOIS. Relationship Between Blood Flow and Performance Recovery: A Randomized, Placebo-Controlled Study. **International Journal of Sports Physiology and Performance**. p. 1–27. doi:10.1123/ijsp.2015-0779
- BREDAHL, E. C. et al. Resistance Training during Chemotherapy with Doxorubicin. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 52, n. 12, 2020.
- CARVALHO, C., SANTOS, R., CARDOSO, S., CORREIA, S., OLIVEIRA, P., SANTOS, M., & MOREIRA, P. Doxorubicin: The Good, the Bad and the Ugly Effect. **Current Medicinal Chemistry**, v. 16 n. (25), p. 3267–3285, 2009. doi:10.2174/092986709788803312
- CHANG, S. F.; LIN, P. L. Systematic Literature Review and Meta-Analysis of the Association of Sarcopenia With Mortality. **Worldviews on Evidence-Based Nursing**, v. 13, n. 2, 2016.
- DE LIMA JUNIOR, E. A., YAMASHITA, A. S., PIMENTEL, G. D., DE SOUSA, L. G. O., SANTOS, R. V. T., GONÇALVES, C. L., ... ROSA NETO, J. C. Doxorubicin caused severe hyperglycaemia and insulin resistance, mediated by inhibition in AMPk signalling in skeletal muscle. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 7n. (5), 615–625, 2016. doi:10.1002/jcsm.12104
- DE LIMA JUNIOR E. A., TEIXEIRA, A. A. DE S., BIONDO, L. A., DINIZ, T. A., SILVEIRA, L. S., COLETTI, D., ... ROSA NETO, J. C. Exercise Reduces the Resumption of Tumor Growth and Proteolytic Pathways in the Skeletal Muscle of Mice Following Chemotherapy. **Cancers**. v. 12 n. (11), 2020. doi:10.3390/cancers12113466
- EVANS, J. W. Periodized Resistance Training for Enhancing Skeletal Muscle Hypertrophy and Strength: A Mini-Review. **Frontiers in Physiology**. p. 1-10, 2019. doi:10.3389/fphys.2019.00013
- FAIRMAN, CIARAN M.; ZOURDOS, MICHAEL C.; HELMS, ERIC R.; FOCHT, BRIAN C. A Scientific Rationale to Improve Resistance Training Prescription in Exercise Oncology. **Sports**

Medicine. 2017. doi:10.1007/s40279-017-0673-7

FONSECA, H. et al. Physical inactivity is a major contributor to ovariectomy-induced sarcopenia. **International Journal of Sports Medicine**. v. 33, n. 4, 2012.

HAHN, V. S.; LENIHAN, D. J.; KY, B. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: Basic mechanisms and potential cardioprotective therapies. **Journal of the American Heart Association**. 2014.

HAYES, S. C. et al. The Exercise and Sports Science Australia position statement: Exercise medicine in cancer management. **Journal of Science and Medicine in Sport**. 2019.

HAYWARD, R. et al. Exercise training mitigates anthracycline-induced chronic cardiotoxicity in a juvenile rat model. **Pediatric Blood and Cancer**. v. 59, n. 1, 2012.

HYATT, H., DEMINICE, R., YOSHIHARA, T., & POWERS, S. K. Mitochondrial dysfunction induces muscle atrophy during prolonged inactivity: A review of the causes and effects. **Archives of Biochemistry and Biophysics**. 2018. doi:10.1016/j.abb.2018.11.005

HARTMANN, H., WIRTH, K., KEINER, M., MICKEL, C., SANDER, A., & SZILVAS, E. Short-term Periodization Models: Effects on Strength and Speed-strength Performance. **Sports Medicine**, v. 45 n. (10), p. 1373–1386, 2015. doi:10.1007/s40279-015-0355-2

HIENSCH, A. E. et al. Doxorubicin-induced skeletal muscle atrophy: Elucidating the underlying molecular pathways. **Acta Physiologica**, 2020.

HYDOCK, D. S. et al. Characterization of the effect of in vivo doxorubicin treatment on skeletal muscle function in the rat. **Anticancer Research**, v. 31, n. 6, 2011.

JO, E. et al. Potential mechanisms underlying the role of chronic inflammation in age-related muscle wasting. **Clinical and Experimental Research**, 2012.

KIRKHAM, A. A. et al. Exercise prescription and adherence for breast cancer: One size does not FITT All. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 50, n. 2, 2018.

KIRKHAM, A. A. et al. “Chemotherapy-periodized” Exercise to Accommodate for Cyclical Variation in Fatigue. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 52, n. 2, 2020.

LANDI, FRANCESCO; MARZETTI, EMANUELE; MARTONE, ANNA M.; BERNABELI, ROBERTO; ONDER, GRAZIANO. Exercise as a remedy for sarcopenia. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**. 2013. doi:10.1097/MCO.0000000000000018

LIU, J., ZHENG, H., TANG, M., RYU, Y.-C., & WANG, X. A therapeutic dose of doxorubicin activates ubiquitin-proteasome system-mediated proteolysis by acting on both the ubiquitination apparatus and proteasome. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 295 n. (6), p. 2541–2550, 2008. doi:10.1152/ajpheart.01052.2008

MATTOCKS, K., J. DANKEL, S., L. BUCKNER, S., B. JESSEE, M., R. COUNTS, B., MOUSER, J. G., ... P. LOENNEKE, J. Periodization: What is it good for? **Journal of Trainology**. v. 5 n. (1), p. 6–12, 2016. doi:10.17338/trainology.5.1_6

- MCGOWAN, J. V. et al. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. **Cardiovascular Drugs and Therapy**, v. 31, n. 1, 2017.
- MEREDITH, A. M.; DASS, C. R. Increasing role of the cancer chemotherapeutic doxorubicin in cellular metabolism. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, 2016.
- MOKHTARI, R. B. et al. Combination therapy in combating cancer. **Oncotarget**, 2017.
- MOYLAN, J. S., & REID, M. B. Oxidative stress, chronic disease, and muscle wasting. **Muscle & Nerve**. v. 35 n. (4), p. 411–429, 2007. doi:10.1002/mus.20743
- NIKEREL, T., H., KARABEKMEZ, M. E., ERASLAN, S., & KIRDAR, B. Doxorubicin induces an extensive transcriptional and metabolic rewiring in yeast cells. **Scientific Reports**. v. 8 n. (1), 2018. doi:10.1038/s41598-018-31939-9
- LORENZ, D.; MORRISON, S. Current concepts in periodization of strength and conditioning for the sports physical therapist. **International journal of sports physical therapy**, v. 10, n. 6, 2015.
- OLIVEIRA, A.L.B.; SEQUEIROS, J.L.S.; DANTAS, E.H.M. Estudo comparativo entre o modelo de periodização clássica de Matveev e o modelo de periodização por blocos de Verkhoshanski. **Fitness & Performance Journal**, v. 4, n. 6, p. 358 -362, 2005.
- PEDERSEN, B. K.; SALTIN, B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**. v. 25, p. 1–72, 2015. doi:10.1111/sms.12581
- PADILHA, C. S. et al. Resistance exercise attenuates skeletal muscle oxidative stress, systemic pro-inflammatory state, and cachexia in Walker-256 tumor-bearing rats. **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism**, v. 42, n. 9, 2017a.
- PADILHA, C. S. et al. Evaluation of resistance training to improve muscular strength and body composition in cancer patients undergoing neoadjuvant and adjuvant therapy: a meta-analysis. **Journal of Cancer Survivorship**, 2017b.
- PADILHA, C. S. et al. Resistance Exercise Counteracts Tumor Growth in Two Carcinoma Rodent Models. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 51, n. 10, 2019.
- PADILHA, C. S. et al. Resistance Training's Ability to Prevent Cancer-induced Muscle Atrophy Extends Anabolic Stimulus. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 53, n. 8, 2021.
- PATEL, A. V. et al. American College of Sports Medicine Roundtable Report on Physical Activity, Sedentary Behavior, and Cancer Prevention and Control. **Medicine and science in sports and exercise**, 2019.
- POWERS, S. K. et al. Endurance exercise protects skeletal muscle against both doxorubicin-induced and inactivity-induced muscle wasting. **Archiv European Journal of Physiology**, 2019.
- POWERS, S. K. et al. Mechanisms of exercise-induced preconditioning in skeletal muscles. **Redox Biology**, 2020.

PASCHOALINO, M.C.; SPERETTA, G.F.F. Características da periodização em esportes coletivos: Uma revisão crítica. **Revista Hórus**, v. 5, n. 3, 2011.

RAHMAN, I.; KODE, A.; BISWAS, S. K. Assay for quantitative determination of glutathione and glutathione disulfide levels using enzymatic recycling method. **Nature Protocols**, v. 1, n. 6, 2007.

SASSO JP, EVES ND, CHRISTENSEN JF, et al. A framework for prescription in exercise-oncology research. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**.v. 6 n. (2), p. 115–124, 2015. doi:10.1002/jcsm.12042.

SCHUMANN, M.; FREITAG, N.; BLOCH, W. Advanced Exercise Prescription for Cancer Patients and its Application in Germany. **Journal of Science in Sport and Exercise**, v. 2, n. 3, 2020.

SCHWARTZ, A. L.; CIECHANOVER, A. Targeting proteins for destruction by the ubiquitin system: Implications for human pathobiology. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**. 2009.

SCHMITZ, K. H., CAMPBELL, A. M., STUIVER, M. M., PINTO, B. M., SCHWARTZ, A. L., MORRIS, G. S., MATTHEWS, C. E. Exercise is medicine in oncology: Engaging clinicians to help patients move through cancer. **Cancer Journal for Clinicians**. p. 1-17, 2019. doi:10.3322/caac.21579

SLINGERLAND, M.; GUCHELAAR, H. J.; GELDERBLOM, H. Liposomal drug formulations in cancer therapy: 15 years along the road. **Drug Discovery Today**, 2012.

SMUDER, A. J. et al. Exercise protects against doxorubicin-induced oxidative stress and proteolysis in skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology**, v. 110, n. 4, 2011.

SPIRLANDELI, A. L.; DEMINICE, R.; JORDAO, A. A. Plasma malondialdehyde as biomarker of lipid peroxidation: Effects of acute exercise. **International Journal of Sports Medicine**, v. 35, n. 1, 2014.

TACAR, O., SRIAMORNSAK, P., & DASS, C. R. Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 65 n. (2), p. 157–170, 2012. doi:10.1111/j.2042-7158.2012.01567.x

THEOU, O. et al. The effectiveness of exercise interventions for the management of frailty: A systematic review. **Journal of Aging Research**, 2011.

VYAS, M., SIMBO, D. A., MURSALIN, M., MISHRA, V., BASHARY, R., & KHATIK, G. L. Drug Delivery Approaches for Doxorubicin in the Management of Cancers. **Current Cancer Therapy Reviews**, v. 16, 2019. doi:10.2174/157339471666619121611

WANG, L. et al. Doxorubicin-induced systemic inflammation is driven by upregulation of toll-like receptor TLR4 and endotoxin leakage. **Cancer Research**, v. 76, n. 22, 2016.

WILLIAMS, T. D., TOLUSSO, D. V., FEDEWA, M. V., & ESCO, M. R. Comparison of Periodized and Non-Periodized Resistance Training on Maximal Strength: A Meta-Analysis. **Sports Medicine**, v. 47 n. (10), p. 2083–2100, 2017. doi:10.1007/s40279-017-0734-y

WITKO-SARSAT, V. et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. **Kidney International**, v. 49, n. 5, 1996.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The selection and use of essential medicines. **World Health Organization technical report series**, n. 985, 2014.

WU, X., WANG, L., WANG, K., LI, J., CHEN, R., WU, X., ... XIAO, J. ADAR2 increases in exercised heart and protects against myocardial infarction and doxorubicin-induced cardiotoxicity. **Molecular Therapy**, v. 30, n. 1, p. 1-15, 2021. doi:10.1016/j.ymthe.2021.07.004