



INSTITUTO POLITÉCNICO
DE VIANA DO CASTELO

NÍVEIS DE ATIVIDADE FÍSICA E AS SUAS IMPLICAÇÕES NA FUNÇÃO COGNITIVA EM PACIENTES COM CANCRO DA MAMA: UM ESTUDO TRANSVERSAL

Jaquelina Conceição Deus Moreira Garcia



INSTITUTO POLITÉCNICO
DE VIANA DO CASTELO

Jaquelina Conceição Deus Moreira Garcia

NÍVEIS DE ATIVIDADE FÍSICA E AS SUAS IMPLICAÇÕES NA FUNÇÃO COGNITIVA EM PACIENTES COM CANCRO DA MAMA: UM ESTUDO TRANSVERSAL

Mestrado em Fisiologia do Exercício e Promoção da Saúde

Dissertação de mestrado efetuada sob a orientação de
Professora Doutora Sílvia Fernanda da Rocha Rodrigues Mendes
Professora Doutora Luísa Maria da Cruz Soares Miranda

Maio de 2026

GARCIA, Jaquelina Conceição Deus Moreira

Níveis de atividade física e as suas implicações na função cognitiva em pacientes com cancro da mama: um estudo transversal. Jaquelina Conceição Deus Moreira Garcia; Orientadores: Professora Doutora Sílvia Fernanda da Rocha Rodrigues Mendes e Professora Doutora Luísa Maria da Cruz Soares Miranda. Dissertação de Mestrado em Fisiologia do Exercício e Promoção da Saúde, Escola Superior de Desporto e Lazer, Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico de Viana do Castelo.

Palavras-chave: exercício, oncologia, memória, atenção, função executiva, qualidade de vida

AGRADECIMENTOS

Todo este percurso apenas foi possível graças ao contributo de várias pessoas. Gostaria de agradecer profundamente:

À minha orientadora, Professora Doutora Sílvia Rodrigues, pela grande oportunidade e voto de confiança. À minha coorientadora, Professora Doutora Luísa Maria da Cruz Soares Miranda, por toda a ajuda, paciência, apoio, incentivo e ensinamentos.

Ao IPVC, que permitiu e facultou uma preciosa forma de pesquisa bibliográfica, para o enriquecimento e realização desta dissertação, particularmente ao gabinete de saúde e bem-estar da ESS e da ESDL.

Tenho também agradecer aos meus familiares, pelo apoio e paciência durante este percurso.

ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE TABELAS	XII
RESUMO	XV
ABSTRACT	XVII
1.INTRODUÇÃO	22
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	27
2.1 Cancro da Mama.....	27
2.2 Fatores de Risco	28
2.3 Tratamentos Oncológicos e Efeitos Adversos.....	31
2.3.1 Declínio da função cognitiva	33
2.4 Atividade Física e Exercício.....	35
3. OBJETIVOS	48
4. METODOLOGIA	26
4.1 Desenho	26
4.2 Instrumentos e Procedimentos	26
4.3 Análise estatística	28
5. RESULTADOS.....	26
6. DISCUSSÃO	33
7. CONCLUSÕES.....	35
8. BIBLIOGRAFIA.....	36

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Tabela Síntese de Estudos Experimentais	40
Tabela 2: Características sociodemográficas e clínicas do grupo de estudo.....	26
Tabela 3 - Dados do questionário internacional de atividade física	27
Tabela 4 - Função cognitiva	29
Tabela 5 - Quimioterapia.....	30
Tabela 6 – Nível de Atividade Física.....	31

RESUMO

Segundo dados do Observatório Global do Cancro, em 2018 foram diagnosticados 18.1 milhões de novos casos de cancro no mundo e ocorreram 9.6 milhões de mortes por cancro. O cancro da mama é o mais frequentemente diagnosticado entre as mulheres, contando com cerca de um quarto dos diagnósticos. De acordo com os dados de 2020, estima-se que uma em cada cinco mulheres desenvolva cancro da mama ao longo da vida e a probabilidade de morte por esta causa é de 1 em 11.

Os tratamentos para o cancro da mama desempenham um papel crucial na luta contra a doença, mas na maioria das vezes estão associados a efeitos adversos que podem impactar significativamente a qualidade de vida das pacientes. Dos vários efeitos adversos, os mais frequentemente reportados incluem a fadiga, náuseas, dores musculares, depressão, ansiedade, diminuição da aptidão cardiorrespiratória e alterações cognitivas. As queixas cognitivas, conhecidas como "*chemobrain*" ou disfunção cognitiva associada ao tratamento geralmente incluem dificuldades de memória, atenção, concentração e raciocínio, que podem surgir durante ou após os tratamentos. Essas alterações cognitivas podem estar associadas a uma combinação de vários fatores, como os efeitos diretos dos tratamentos (i.e., fadiga), o impacto emocional da doença (i.e., depressão e ansiedade) e alterações hormonais (i.e., diminuição do estrogénio). O papel da atividade física nas queixas cognitivas em sobreviventes de cancro da mama não é totalmente compreendido. Assim, pretendemos analisar aos níveis de atividade física e as suas implicações na função cognitiva, em sobreviventes de cancro da mama.

PALAVRAS-CHAVE: exercício, oncologia, memória, atenção, função executiva, qualidade de vida

ABSTRACT

According to data from the Global Cancer Observatory, 18.1 million new cancer cases were diagnosed worldwide in 2018, and 9.6 million cancer-related deaths occurred. Breast cancer is the most frequently diagnosed cancer in women, accounting for about one-quarter of all diagnoses. It is also the leading cause of cancer-related deaths globally. According to 2020 data, it was estimated that one in five women would develop breast cancer during their lifetime, with a one in eleven chance of dying from this disease.

Breast cancer treatments play a crucial role in combating the disease, but they are often associated with adverse effects that can significantly impact patients' quality of life. Among the various reported side effects, the most common include fatigue, nausea, muscle pain, depression, anxiety, reduced cardiorespiratory fitness, and cognitive complaints. Cognitive complaints, known as "chemobrain" or treatment-associated cognitive dysfunction, typically include difficulties with memory, attention, concentration, and executive function, which may arise during or after treatment. These cognitive changes may be linked to a combination of factors, such as the direct effects of treatments (e.g., fatigue), the emotional impact of the disease (e.g., depression and anxiety), and hormonal changes (e.g., reduced estrogen levels).

The role of physical activity in addressing cognitive complaints among breast cancer survivors is not fully understood. Therefore, this study aims to analyze the levels of physical activity and their implications for cognitive function in breast cancer survivors.

KEY-WORDS: exercise, oncology, memory, attention, executive function, quality of life

LISTA DE ABREVIATURAS

BRCA	<i>Breast Cancer Gene</i>	
EORTC	<i>European organization for research and treatment of cancer</i> ; Questionário da Organização Europeia para a Investigação e Tratamento do Cancro	
FACT-Cog	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy - Cognitive Function</i>	
HER2	<i>Human Epidermal growth factor Receptor</i>	
IPAQ	<i>International physical activity questionnaire</i> ; questionário internacional da atividade física	
LPA	<i>Light Physical Activity</i>	
NEAT	<i>Non-Exercise Activity Thermogenesis</i>	
METs	<i>Metabolic equivalent for task</i> ; equivalentes metabólicos para a atividade	
MPA	<i>Moderate Physical Activity</i>	
MVPA	<i>Moderate-to-Vigorous Physical Activity</i>	
QdV	Qualidade de vida	
SCM	Sobreviventes de cancro de mama	
SMR	<i>Self-Myofascial Release</i> - libertação miofascial	
RPE	<i>Rating of perceived exertion</i> - percepção subjetiva de esforço	
VPA	<i>Vigorous Physical Activity</i>	

1.INTRODUÇÃO

Segundo dados do Observatório Global do Cancro, em 2022, foram diagnosticados 18,1 milhões de novos casos de cancro, em todo o mundo, dos quais 9,6 milhões resultaram em morte por cancro. O cancro da mama é o cancro mais frequentemente diagnosticado entre as mulheres, contando com cerca de um quarto dos diagnósticos. Dados indicam que em 2022, cerca de 2,3 milhões de diagnósticos de cancro da mama, dos quais 670 mil resultaram em morte. Em Portugal, estima-se que existam cerca de 32 000 casos prevalentes de cancro da mama, correspondendo à taxa de sobrevida 5 anos após o diagnóstico (Sung et al., 2021a)

Os tratamentos para o cancro foram revolucionados pela ciência e tecnologia através do desenvolvimento de terapias inovadoras que auxiliam um tratamento mais eficaz e individualizado (Duffy et al., 2016; (Bray et al., 2024)². Os tratamentos, embora essenciais para controlar a progressão da doença, têm sido associados a um conjunto de efeitos adversos que podem variar com o tipo de tratamento, subtipo de cancro e características individuais (Fabi et al., 2024). Os efeitos adversos mais frequentemente reportados incluem a fadiga, náuseas, dores musculares, sintomas psicológicos (nomeadamente depressão e ansiedade (Wefel et al., 2010; Azizi et al., 2024; Fleming et al., 2023)

A função cognitiva refere-se ao conjunto de processos mentais que permite adquirir, processar, armazenar e utilizar informação para interagir com o ambiente, permitindo interpretar e atribuir significado ao nosso redor (Ansiau et al., 2008; Bufano et al., 2024). A função cognitiva engloba diferentes domínios/dimensões que incluem a atenção, memória, função executiva, velocidade de processamento, linguagem e cognição visuoespacial, entre outros (Bhattacharyya et al., 2020). Estas queixas cognitivas, conhecidas como "*chemobrain*" ou disfunção cognitiva, associadas aos tratamentos oncológicos geralmente incluem dificuldades de memória, atenção, concentração e raciocínio, que podem surgir durante ou após os tratamentos (Rodríguez Martín et al., 2020). No contexto de saúde e de envelhecimento, a função cognitiva é particularmente relevante, porque pode ser influenciada por um conjunto de fatores como as alterações hormonais (menopausa), atividade física, stress, sono ou contexto social (Wefel et al., 2010).

O comprometimento da função cognitiva também tem sido amplamente reportado em sobreviventes de cancro da mama, principalmente após quimioterapia (Lasheen et al., 2017; Rodríguez Martín et al., 2020; Vance et al., 2017). De facto, sobreviventes de cancro da mama que receberam tratamento de quimioterapia apresentaram comprometimento em diferentes domínios da função cognitiva, comparativamente à fase anterior aos tratamentos (Ahles & Saykin, 2007; Janelins et al., 2017; Wefel et al., 2010). Estas alterações cognitivas podem persistir por períodos de tempo variáveis, que podem prolongar-se desde 1, 10 a 20 anos após a cessação dos tratamentos (Koppelmans et al., 2012; Mandelblatt et al., 2014). O estudo de Koppelmans et al. (2012) estudou 196 sobreviventes de cancro da mama submetidas à quimioterapia e comparou-as com 1509 mulheres sem história de cancro para avaliar défices cognitivos a longo prazo (>20 anos após tratamento). Neste estudo, observaram que as sobreviventes apresentaram pior desempenho em vários domínios cognitivos, particularmente na memória, velocidade de processamento e funções executivas e as diferenças observadas foram semelhantes às alterações cognitivas associadas ao envelhecimento, sugerindo um possível efeito de “envelhecimento acelerado” relacionado com a quimioterapia.

Os benefícios da prática regular de atividade física e de exercício físico estão amplamente descritos na literatura, incluindo melhorias na composição corporal, capacidade cardiorrespiratória e funcional, força muscular e saúde óssea (Fernández-Rodríguez et al 2024; Garber et al., 2011; Martínez-Vizcaíno et al., 2024; Pedersen & Saltin, 2015; Warburton, 2006). Adicionalmente, a prática regular de exercício tem sido associada a efeitos positivos na saúde mental, nomeadamente na redução da fadiga, ansiedade e sintomas depressivos, bem como na melhoria da qualidade de vida. Estes benefícios podem refletir-se em ganhos na função cognitiva, nomeadamente em atenção, concentração, velocidade de processamento e níveis de energia, contribuindo para um desempenho cognitivo mais eficiente no dia-a-dia (Machado et al., 2023; Singh et al., 2025). A Organização Europeia de Neurologia recomenda a prática de atividade física e de exercício na prevenção e gestão de queixas cognitivas, particularmente em situação de comprometimento cognitivo leve, na melhoria da

função cerebral e redução do risco de demência (Petersen et al., 2018). De facto, estudos demonstraram que o exercício físico regular, particularmente o exercício aeróbio, promove melhorias no cérebro através do aumento do fluxo sanguíneo, redução da inflamação e estímulo da neuroplasticidade (Campbell et al., 2019) permitindo novas conexões neurais, promovendo a memória, aprendizagem e a função executiva (Patel et al., 2019). Estes benefícios cognitivos parecem ser particularmente relevantes em populações clínicas, incluindo sobreviventes de cancro da mama, sugerindo que o exercício físico pode mitigar alguns dos déficits cognitivos associados ao tratamento oncológico e promover uma maior eficiência cognitiva no dia a dia (Campbell et al., 2019). A combinação de benefícios físicos, psicológicos e cognitivos reforça o papel do exercício como uma intervenção multidimensional capaz de melhorar tanto a saúde mental como o desempenho cognitivo e funcional (Koevoets et al., 2022). Estudos demonstraram que programas de exercício físico podem melhorar diferentes domínios da função cognitiva em sobreviventes de cancro da mama, incluindo atenção, memória de trabalho, funções executivas e perceções cognitivas, quando comparada com grupos controlo que não participaram em intervenções de exercício (Pinheiro et al., 2025). Contudo, poucos estudos avaliaram o papel da atividade física nas diferentes fases da doença, não sendo claro o seu papel. Assim, o objetivo do presente estudo será avaliar o padrão de atividade física e analisar a sua potencial relação com a função cognitiva em pacientes com cancro da mama.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Cancro da Mama

O cancro é uma doença complexa causada por alterações genéticas e epigenéticas (estes últimos são estímulos ambientais podem ativar ou silenciar genes) no controle da divisão celular (Lakhani SR et al., 2012; Maleknia et al., 2023). No caso do cancro de mama, as células começam a multiplicar-se de forma descontrolada, nos lóbulos (glândulas que produzem leite) ou nos ductos (tubos que levam o leite até o mamilo). Essa proliferação de células, geralmente, é visível através de exames de imagem, como a mamografia ou ultrassonografia e, por vezes, palpável sob a forma de nódulo (Lakhani SR et al., 2012).

O cancro da mama é o tipo de cancro mais frequentemente diagnosticado nas mulheres a nível mundial, apresentando uma elevada incidência em diversos países. A sua prevalência tem vindo a aumentar, refletindo não só o elevado número de novos casos, mas também as melhorias no diagnóstico precoce e nos tratamentos, que contribuem para uma maior sobrevivência (Bray et al., 2024; Sung et al., 2021).

O carcinoma mamário pode ser classificado com base em vários parâmetros, o que permite uma caracterização molecular e clínica precisa, fundamental para a estratificação de risco e a definição da abordagem terapêutica (Campos et al., 2022). Para a classificação do cancro da mama temos os biomarcadores da imuno-histoquímica (IHQ) que são o receptor de estrogênio (RE), o receptor de progesterona (RP), o receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) e um marcador de proliferação como o Ki-67; a avaliação é baseada nas diretrizes da Sociedade Americana de Oncologia Clínica/Colégio Americano de Patologistas. A pontuação de TILs fornece informações prognósticas e preditivas, mas os limiares de TILs para tomada de decisão médica não foram estabelecidos e não devem ser usados isoladamente para decisões de tratamento. (Duffy et al., 2016; Malveiro et al., 2023; Orrantia-Borunda et al., 2022). De forma simplificada, distinguem-se quatro principais subtipos:

- i. Luminal A: tumores RE positivos e RP positivos, HER2 negativos e com baixa proliferação (Ki-67 baixo). Têm melhor prognóstico e são, em geral, mais sensíveis à terapêutica endócrina.

- ii. Luminal B: tumores RE positivos, frequentemente com RP baixos ou negativos, com maior proliferação (Ki-67 elevado) e/ou HER2 positivo. Apresentam comportamento mais agressivo que os luminais A e podem beneficiar de quimioterapia associada à hormonoterapia.
- iii. HER2 : tumores HER2 positivos, habitualmente RE e RP negativos. São mais agressivos, mas com elevado benefício da terapêutica anti-HER2.
- iv. Triplo negativo: tumores RE negativos, RP negativos e HER2 negativos. Têm comportamento mais agressivo e a quimioterapia é a principal opção terapêutica sistêmica.(Loibl et al., 2024)

Essa abordagem multifacetada na classificação do carcinoma mamário é crucial para o estabelecimento de um diagnóstico detalhado e a implementação de um plano de tratamento personalizado, otimizando os desfechos clínicos.

2.2 Fatores de Risco

Dos vários fatores de risco associados ao desenvolvimento do cancro da mama, distingue-se em não modificáveis e os modificáveis(Clinton et al., 2020; Youn & Han, 2020). Dos fatores de risco não modificáveis, inclui-se o sexo, idade, herança genética, história familiar, diagnóstico prévio de cancro da mama, densidade mamária elevada, ou doenças benignas da mama (Campos R, 2025; Clinton et al., 2020; Youn & Han, 2020). O principal fator de risco para desenvolvimento do cancro de mama é ser mulher, menos de 1% dos casos de cancro de mama ocorrem em homens. Embora o cancro da mama possa ocorrer em qualquer idade, a idade constitui um dos principais fatores de risco, verificando-se um aumento progressivo da sua incidência com o avanço da idade, particularmente em mulheres com idade superior a 45 anos(American Cancer Society, 2024b, 2024a; Direção-Geral da Saúde, 2025).

Por outro lado, algumas mutações genéticas estão ligadas ao aumento do risco de cancro de mama, como mutações nos genes *Breast Cancer Gene 1 (BRCA1)* e *Breast Cancer Gene 2 (BRCA2)*; no entanto representa apenas 5 a 10% de todos os casos por cancro (Campos R, 2025; Loibl et al., 2024; Tung & Garber, 2018; Wagner et al., 2018).O diagnóstico de cancro de mama num

parente de primeiro grau (irmã, filha, mãe) aumenta em quase duas vezes o risco da pessoa ser diagnosticada também. Caso sejam dois parentes de primeiro grau, o risco aumenta três vezes. A idade do diagnóstico no familiar também é um fator relevante, sendo o risco mais elevado quando o diagnóstico ocorre antes dos 30 anos e reduz aproximadamente para metade quando ocorre após os 60 anos (American Cancer Society, 2024b). A presença de cancro numa mama aumenta o risco de desenvolvimento de cancro na outra mama (Giannakeas et al., 2021; Oprita et al., 2024). Mulheres com mamas mais densas apresentam mais risco de desenvolver cancro da mama e uma maior dificuldade em diagnosticá-lo pela mamografia (Lynge et al., 2023; Pettersson et al., 2014). Também, algumas condições benignas proliferativas podem contribuir para o desenvolvimento de cancro, como hiperplasia lobular ou ductal atípica e carcinoma lobular *in situ* (Hartmann et al., 2005; Lakhani SR et al., 2012).

Fatores modificáveis, como obesidade, idade da menarca, dieta, álcool, tabaco e sedentarismo, entre outros influenciam o risco de cancro da mama. Existe uma associação entre o aumento do peso corporal e o desenvolvimento de cancro da mama, observada em mulheres peri e pós-menopausa com índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 30 (Bhardwaj et al., 2019; Mohanty & Mohanty, 2021; National Cancer Institute(NCI), 2025). Este risco está provavelmente relacionado ao aumento dos níveis de estrogénio que é produzido pelo tecido adiposo, principalmente após a menopausa, via a enzima aromatase, que converte androgénios em estrógenos (Bhardwaj et al., 2019; Mohanty & Mohanty, 2021; National Cancer Institute(NCI), 2025). De facto, a exposição hormonal também tem sido estabelecida como um fator de risco no desenvolvimento de cancro da mama (National Cancer Institute(NCI), 2025), observada através da associação entre os níveis de estrogénio e os cancros de mama estrogénio-dependentes (Albers et al., 2023; National Cancer Institute(NCI), 2025). Numa análise de risco em mulheres pós-menopáusicas, cada duplicação da concentração plasmática de estradiol total esteve associada a cerca de 19 % maior risco de cancro da mama receptor estrogénio (RE)-positivo (risco relativo de $\approx 1,19$), com efeitos semelhantes para estrona e estradiol livre (Albers et al., 2023). Por outro lado, idade da menarca também é considerado um fator de risco, quanto maior for

o período entre a menarca (primeira menstruação) e a menopausa, maior será a exposição do organismo aos efeitos do estrogênio. Por isso, mulheres que tiveram a primeira menstruação antes dos 13 anos de idade e que entraram na menopausa tardiamente apresentam aumento do risco de desenvolver cancro de mama ("Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer", 2012). Mulheres que nunca engravidaram (nulíparas) ou que engravidaram tardiamente, com o parto somente após 35 anos de idade, possuem maior risco de desenvolverem cancro de mama (Campos R, 2025; "Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer", 2012; National Cancer Institute (NCI), 2025). Dos vários comportamentos e estilos de vida, o consumo de tabaco e de álcool tem sido consistentemente associado ao aumento do risco de cancro da mama (Gaudet et al., 2013; Willett, 1995). O tabaco contém inúmeras substâncias carcinogénicas que podem induzir mutações genéticas para além de afetar os níveis hormonais e a inflamação sistémica (Dossus et al., 2014; Gaudet et al., 2013). Por outro lado, o consumo de álcool, mesmo em quantidades moderadas, eleva os níveis de estrogénio e outras hormonas sexuais, o que pode estimular o crescimento de células mamárias dependentes do estrogénio. Estudos indicam que mulheres que consomem regularmente álcool apresentam um risco 20–30 % maior de desenvolver cancro da mama em comparação com abstinências, enquanto o tabagismo, especialmente se iniciado cedo na vida, potencia tanto o risco de cancro de mama como de outros tipos de cancro (Willett, 1995).

O sedentarismo, definido como longos períodos de inatividade ou tempo prolongado em frente a ecrãs, está associado a alterações metabólicas e inflamatórias que aumentam o risco de cancro, independentemente do nível de atividade física (Dixon-Suen et al., 2022; Lee et al., 2021). Por outro lado, os baixos níveis de atividade física referem-se à prática insuficiente de exercício moderado ou vigoroso, que reduz o risco de obesidade, melhora a sensibilidade à insulina e contribui para a regulação hormonal, fatores que protegem contra o desenvolvimento do cancro de mama. Estudos mostram que mulheres ativas regularmente apresentam um risco significativamente menor em comparação com mulheres sedentárias (Dixon-Suen et al., 2022; Lee et al., 2021).

Para além da atividade física, outros fatores, como amamentação prolongada (mais de 12 meses), realização de exercício físico estruturado, alimentação equilibrada, peso corporal e massa gorda dentro dos valores normais, contribuem positivamente para o risco de cancro da mama, isto é, diminui o risco de desenvolver cancro da mama (Lahmann et al., 2007).

É importante notar que o cancro da mama é uma doença de natureza multifatorial, resultante da interação complexa entre fatores genéticos, hormonais, comportamentais e ambientais. Assim, a presença de um único fator de risco não determina, por si só, o desenvolvimento da doença, mas contribui para o aumento da probabilidade da ocorrência (Lahmann et al., 2007). Deste modo, o risco individual deve ser compreendido como o resultado da combinação e acumulação de diferentes fatores ao longo do tempo, e não como consequência direta de um elemento isolado

2.3 Tratamentos Oncológicos e Efeitos Adversos

O tratamento do cancro da mama é complexo e personalizado, adaptando-se ao estadio da doença, às características histopatológicas e ao perfil molecular do tumor. As unidades/centros especializados em cancro de mama é constituído por uma equipe multidisciplinar especializada, composta por oncologistas clínicos, cirurgiões de mama, ginecologistas, radio-oncologistas, radiologistas de mama, patologistas de mama e enfermeiros especializados em mama (ou profissionais de saúde com formação ou especialização semelhantes. As unidade/centro de cancro de mama deve ter, ainda cirurgiões plásticos/reconstrutivos, psicólogos, fisioterapeutas, especialistas em fertilidade e geneticistas em sua equipe, ou ser capaz de encaminhar pacientes para esses especialistas em outros centros. Os principais tratamentos oncológicos incluem cirurgia, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, terapias-alvo e imunoterapia, cada uma associada a diferentes perfis de eficácia e potenciais efeitos adversos (Batista & Braga, 2020). Geralmente, a ressecção cirúrgica do tumor é utilizada como abordagem primária do tratamento do cancro da mama e as opções incluem: i) mastectomia que envolve a remoção completa da mama, podendo ser unilateral ou bilateral; ii) cirurgia conservadora da mama, como

lumpectomia, quadrantectomia ou mastectomia parcial/segmentar, em que apenas a porção da mama contendo o tumor é excisada e iii) estadiamento axilar, que consiste na remoção dos linfonodos axilares. (Cardoso et al., 2019)

Ainda neste seguimento, a quimioterapia consiste na administração de agentes citotóxicos para destruir células cancerígenas. Dependendo do caso, a quimioterapia pode ser administrada antes da cirurgia com o objetivo de reduzir o tamanho do tumor, facilitando uma ressecção mais completa e conservadora ou após a cirurgia para erradicar células tumorais remanescentes com o intuito de prevenir recidivas e metástases (Hinkle & Cheever, 2015).

A radioterapia utiliza radiação ionizante para danificar e destruir células tumorais e complementa a cirurgia conservadora da mama, visando eliminar células cancerígenas remanescentes na mama e/ou nos linfonodos axilares (Bravo et al., 2020). Nos cânceros hormono-sensíveis, a terapia hormonal é indicada para tumores que expressam receptores hormonais (estrogênio e/ou progesterona) e pode ser administrada após a cirurgia por um período de 5 a 10 anos (Loibl et al., 2024). No câncer da mama, os fármacos que podem ser utilizados como moduladores e degradadores de receptores de estrogênio (como tamoxifeno e fulvestrant), agonistas de agonistas da hormona libertadora de hormona luteinizante (LHRH, como a goserelina) e inibidores de aromatase (como o anastrozol, letrozol e exemestano), adaptados ao perfil hormonal e menopausa da paciente (Burstein et al., 2019; Loibl et al., 2024).

As terapias-alvo consistem em fármacos que se ligam especificamente a moléculas essenciais para o crescimento e sobrevivência das células cancerígenas, minimizando danos às células normais. Uma classe importante de terapia-alvo são os anticorpos monoclonais, proteínas produzidas em laboratório que podem se ligar a alvos específicos nas células cancerígenas. Por exemplo, o trastuzumab (ou Herceptin®) é um anticorpo monoclonal que bloqueia os efeitos da proteína HER2, sendo utilizado em tumores com sobreexpressão de HER2 e em combinação com outras terapias (Hosseinzadeh et al., 2022). A imunoterapia, também conhecida como terapia biológica, capacita o sistema imunológico do paciente, reconhecendo e destruindo as células cancerígenas. Um exemplo de fármaco é o atezolizumab, um inibidor de *checkpoint* imunológico, geralmente

administrado no tratamento do carcinoma mamário metastático (Schmid et al., 2018).

Aos tratamentos oncológicos estão associados um conjunto de efeitos adversos, sendo os mais frequentemente reportados, a fadiga, náuseas, insónia, neuropatia periférica, dores osteoarticulares e musculares, sintomas psicológicos (nomeadamente depressão e ansiedade), diminuição da aptidão cardiorrespiratória e queixas cognitivas, refletindo o impacto multidimensional da doença e dos tratamentos associados (Azizi et al., 2024; Di Nardo et al., 2022; Fleming et al., 2023; Franzoi et al., 2021). Outros sintomas associados à terapia hormonal são ondas de calor, disfunção sexual, ganho de peso (Rademaker et al., 2025).

Alguns agentes antineoplásicos podem causar danos neurológicos por alterar a funcionalidade e morfologia da barreira hematoencefálica contribuindo para o declínio cognitivo (disfunção na memória, concentração e raciocínio) e neuropatia sensorial (Ongnok et al., 2020). Os sintomas clínicos típicos são predominantemente sensoriais e geralmente incluem as seguintes características neuropáticas, formigueiro semelhante a alfinetadas, acompanhadas de disestesia (Jordan et al., 2020). Os sintomas podem persistir ao longo do tempo e tornar-se irreversível, refletindo-se em morbilidades associadas, como a depressão ou a insónia, que comprometem a qualidade de vida e as atividades de vida diária dos sobreviventes de cancro (Capela et al., 2023).

2.3.1 Declínio da função cognitiva

A função cognitiva refere-se à capacidade de assimilar e processar informações que nos chega a partir de diferentes vias (percepção, experiência, crenças, etc) para convertê-los em conhecimento e engloba a diferentes processos cognitivos como a aprendizagem, a atenção, a memória, a linguagem, o raciocínio, a tomada de decisões, etc. que formam parte do desenvolvimento intelectual e da experiência (Anderson, 2015; Sternberg & Sternberg, 2016).

No contexto dos tratamentos oncológicos, as queixas cognitivas, conhecidas como "*chemobrain*" ou disfunção cognitiva associada ao tratamento geralmente incluem dificuldades de memória, atenção, concentração e raciocínio, que

podem surgir durante ou após os tratamentos (Rodríguez Martín et al., 2020). Essas alterações cognitivas podem estar associadas a uma combinação de vários fatores, como os efeitos diretos dos tratamentos (i.e., fadiga), o impacto emocional da doença (i.e., depressão e ansiedade) e alterações hormonais (i.e., diminuição do estrogênio) (Wefel et al., 2010).

O declínio cognitivo pode resultar da interrupção das redes neurais cerebrais que processam e integram informações em todo o cérebro. A quimioterapia é citotóxica, o que provoca a libertação de citocinas (proteínas que regulam a intensidade, duração e tipo de resposta imune) pró-inflamatórias (como TNF- α , IL-1 β , IL6 e IL-8) na corrente sanguínea. Estas citocinas podem atravessar a BHE (barreira hemato-encefálica) e ativando da microglia (as células imunitárias do cérebro). (Dias-Carvalho et al., 2024; Fleming et al., 2023; Stone & DeAngelis, 2016; Vanishree Rao et al., 2022). A microglia cronicamente ativada torna-se neurotóxica, prejudicando a plasticidade sináptica e a comunicação entre neurónios. Ou seja, muitos agentes quimioterápicos (como as antraciclinas, comuns no cancro da mama), tem esse efeito na microglia gerando radicais livres de oxigénio (ROS). Provocando um stress oxidativo, em que o cérebro é particularmente vulnerável. Ocorre a peroxidação lipídica das membranas neuronais e danos diretos ao ADN mitocondrial dos neurónios. Isso leva à disfunção energética celular e, em casos severos, à apoptose (morte celular programada). Estudos de imagem, mostram que pacientes pós-quimioterapia apresentam uma redução na integridade da substância branca. Como a mielina funciona como o "isolamento" dos cabos elétricos do cérebro, a sua degradação causa a redução da velocidade de processamento (Stone & DeAngelis, 2016). É por isso que as pacientes sentem que o raciocínio está "mais lento". Supressão da Neurogénese no hipocampo é uma das poucas áreas do cérebro adulto capaz de gerar novos neurónios, sendo vital para a memória e regulação do humor. Fármacos como o 5-Fluorouracil (5-FU) são altamente tóxicos para as células estaminais neurais e células progenitoras. Fármacos como o 5-Fluorouracil (5-FU) são altamente tóxicos para as células estaminais neurais e células progenitoras. A interrupção da neurogénese resulta em dificuldades em formar novas memórias episódicas e na redução do volume do hipocampo a longo prazo (Dias-Carvalho et al., 2024; Fleming et al., 2023; Vanishree Rao et al.,

2022). Os tratamentos afetam tanto o sistema nervoso central quanto o periférico (Stone & DeAngelis, 2016).

Além da quimioterapia, a terapia hormonal como por exemplo, os moduladores seletivos do recetor de estrogênio e os inibidores da aromatase, pode afetar negativamente a função cognitiva (Ganz et al., 2014; Luijendijk et al., 2025; Yin et al., 2023). Alguns mecanismos que contribuem para o declínio cognitivo em sobreviventes de cancro incluem-se a inflamação, efeitos neurotóxicos diretos dos tratamentos, entre outros (Jordan et al., 2020; Nielsen et al., 2025; Stone & DeAngelis, 2016).

Mas se as queixas cognitivas persistirem 6 meses após a interrupção do tratamento e afetarem a qualidade de vida do paciente deve ser encaminhado para avaliação neuropsicológica. Sobreviventes de cancro reportam queixas cognitivas leves e apresentaram pior desempenho em aprendizagem verbal, velocidade de processamento, funções executivas e funções motoras após dois anos de uso de tamoxifeno (Luijendijk et al., 2025).

2.4 Atividade Física e Exercício

O termo atividade física refere-se ao movimento realizado pelo sistema muscular esquelético e que resulta num dispêndio energético acima dos valores de repouso (Caspersen et al., 1985). O exercício físico é uma forma de atividade física planeada, estruturada e repetitiva, realizada com o objetivo de melhorar ou manter a aptidão física. A prática regular de atividade física e de exercício é essencial para a promoção da saúde, contribuindo para a melhoria no sistema cardiorrespiratório, fortalecimento muscular, manutenção do peso corporal e redução do risco de diversas doenças crónicas (Campbell et al., 2019).

A Organização Europeia de Neurologia recomenda a prática regular de atividade física e de exercício para uma melhor gestão de queixas cognitivas (particularmente em situação de comprometimento cognitivo leve), melhoria da função cerebral e redução do risco de demência (EAN, 2024). De facto, estudos demonstraram que o exercício aeróbio promove melhorias no cérebro através do

aumento do fluxo sanguíneo, redução da inflamação e estímulo da neuroplasticidade (Campbell et al., 2019; Erickson et al., 2011), permitindo novas conexões neurais (Ghosh et al., 2019; Wanner et al., 2020). Os benefícios da prática regular da atividade física podem também repercutir-se na melhoria da qualidade de sono, concentração e energia (EAN, 2024). A evidência indica que doses específicas de exercício aeróbio e de resistência muscular de forma isolada ou combinada potenciam os parâmetros relacionados com a saúde e alivia a intensidade e frequência de efeitos adversos, como ansiedade, sintomas depressivos, fadiga função física, aptidão cardiorrespiratória (Campbell et al., 2019). Em conjunto, a atividade física e o exercício promovem alterações biológicas e psicológicas que desempenham um papel crucial na melhoria da saúde cognitiva ao longo da vida (Campbell et al., 2019). A realização de exercício físico, especialmente o aeróbio, o músculo esquelético liberta substâncias na corrente sanguínea (como a catepsina B e o FNDC5/Irisina) com capacidade de sinalizar o hipocampo, a região central da memória, para aumentar a produção de brain-derived neurotrophic factor (BDNF). O BDNF pertence a uma classe de proteínas chamadas neurotrofinas, que são essenciais para a sobrevivência, crescimento e manutenção dos neurónios (Erickson et al., 2011). O processo de melhoria da memória ocorre através da i) neuroplasticidade, o BDNF facilita a força das sinapses (comunicação entre neurónios); ii) neurogénese, capacidade de estimular a formação de novos neurónios no hipocampo adulto e iii) neuroprotecção, protege os neurónios existentes contra o stresse oxidativo e a morte celular (apoptose) (Erickson et al., 2011).

Realizada uma pesquisa dos mais recentes artigos publicados, usando a base de dados pubmed, scielo entre outras em que estudavam o tema mulheres sobreviventes de cancro de mama aonde a função cognitiva e/ou qualidade de vida ficaram comprometidas. Esses artigos científicos fornecem uma base sólida que demonstra que a atividade física não é apenas "importante", mas sim essencial para a recuperação e qualidade de vida de sobreviventes de cancro de mama. Embora variem nos desfechos específicos (uns focam-se no cérebro, outros na saúde física ou emocional), a mensagem central é clara: a atividade física ajuda a mitigar os efeitos secundários dos tratamentos. Muitas

sobreviventes queixam-se de nevoeiro mental ou dificuldades de memória após a quimioterapia. Revelam que o exercício aeróbico de intensidade moderada melhora significativamente a velocidade de processamento de informação, especialmente em mulheres pós-menopáusicas. Destaca-se que este benefício é ainda mais visível em mulheres com excesso de peso(Bender et al., 2024). Sugere que a atividade física reduz a fadiga e o sofrimento psicológico, o que, por consequência, melhora o desempenho em testes de memória(Hartman et al., 2024). E que mudava a estrutura do cérebro (como o volume do hipocampo), e, por conseguinte, uma melhor cognição(Koevoets et al., 2023). uma revisão sistemática que confirma que a atividade física melhora a qualidade de vida relacionada com a saúde, a capacidade cardiorrespiratória e a força muscular. Ajuda a combater a fadiga crônica que afeta até 90% das sobreviventes(Soriano-Maldonado et al., 2019). treino supervisionado ajuda a criar independência e manter os benefícios a longo prazo(Koevoets et al., 2022). o exercício atua como uma intervenção não farmacológica eficaz para reduzir sintomas de depressão e ansiedade em sobreviventes(Wei et al., 2022). Entre sobreviventes em áreas rurais vs. urbanas, revelando que quem pratica mais atividade física (geralmente em áreas urbanas com mais acesso) reporta melhor saúde geral, mais vitalidade e menos sofrimento emocional(Page et al., 2023). Discute que a atividade física pode baixar o risco de recorrência do cancro e ajudar a controlar a caquexia (perda extrema de peso e músculo), influenciando o metabolismo e o sistema imunitário(Naaktgeboren et al., 2024).

A eficácia do exercício físico na cognição é altamente influenciada pelo momento cronológico da sua implementação em relação aos tratamentos oncológicos. Estudos prospetivos de larga escala sublinham que a preservação da capacidade cognitiva começa antes mesmo do término da terapêutica citostática(Salerno et al., 2021). A manutenção de níveis elevados de atividade física antes e durante a quimioterapia atua como um fator protetor robusto, resultando numa função cognitiva significativamente superior a longo prazo (seis meses pós-tratamento) em comparação com pacientes que adotaram um estilo de vida sedentário durante os ciclos de tratamento(Salerno et al., 2021). No período pós-tratamento primário, o exercício estruturado assume um papel de reabilitação fulcral. O ensaio clínico *Memory & Motion*, evidenciou que uma

intervenção de 12 semanas de atividade física promoveu melhorias clinicamente relevantes na velocidade de processamento de sobreviventes sedentárias.(Hartman et al., 2018) Notavelmente, identificaram uma relação de dose-resposta e um efeito modulador do tempo: os benefícios cognitivos foram substancialmente mais pronunciados em mulheres cujo diagnóstico era recente (nos últimos dois anos), enfatizando a necessidade de uma referenciação precoce para programas de exercício (Hartman et al., 2018). A eficácia clínica do treino aeróbico estruturado consegue reverter os sintomas de *chemobrain*, solidificando o exercício como uma ferramenta de plasticidade cerebral em fases de pós-tratamento (Campbell et al., 2018).

Para além das adaptações crónicas resultantes de meses de treino, a literatura demonstra que o cérebro destas sobreviventes responde de forma imediata ao estímulo contrátil. Os efeitos agudos do exercício através de um desenho experimental cruzado (*crossover*), comprovando que uma única sessão de exercício aeróbico de intensidade moderada é capaz de induzir melhorias imediatas no desempenho da função executiva e da atenção (Salerno et al., 2019). Este fenómeno sugere que o exercício atua como um modulador agudo do fluxo sanguíneo cerebral e da disponibilidade de neurotransmissores, oferecendo janelas temporais de maior clareza mental às pacientes(Salerno et al., 2019).

Os estímulos neurobiológicos levaram à exploração de diferentes intensidades de treino (Oberste et al., 2018). O treino intervalado de alta intensidade (HIIT), realizado concomitantemente com a quimioterapia de primeira linha, pode oferecer um estímulo superior ao treino contínuo de intensidade moderada (Oberste et al., 2018). Postula-se que em intensidades mais elevadas de exercício, potenciem de forma mais robusta a expressão de fatores neurotróficos (como o BDNF) e a redução de citocinas pró-inflamatórias periféricas que atravessam a barreira hematoencefálica (Gentry et al., 2018). A melhoria na autoperceção cognitiva traduz-se de forma linear na esfera biopsicossocial, nas sobreviventes pós-menopáusicas sob terapêutica com inibidores da aromatase. Através de metodologias avançadas de neuroimagem funcional e biomarcadores inflamatórios, mostra alterações estruturais e funcionais no hipocampo e no

córtex pré-frontal induzidas pelo exercício, fornecendo o substrato neuroanatômico necessário para validar a atividade física não apenas como uma intervenção comportamental, mas como uma prescrição terapêutica de precisão na oncologia moderna (Gentry et al., 2018). Ao sintetizar múltiplos ensaios clínicos, confirmou um efeito positivo moderado e estatisticamente significativo do exercício na função cognitiva global de sobreviventes de cancro (Northey et al., 2019). Os autores destacam que o treino combinado e as intervenções devidamente supervisionadas são particularmente eficazes na melhoria das funções executivas, consolidando o exercício como uma estratégia terapêutica baseada na evidência para o manejo do compromisso cognitivo pós-quimioterapia (Gentry et al., 2018). O estudo realizado na Mama Help, com sobreviventes de cancro de mama em mulheres portuguesas, confirma melhoria da função cognitiva no grupo em tratamento e pós-tratamento (Carvalho, 2019). No recente ensaio de 2024 observaram se o impacto do exercício aeróbico na cognição autorreportada (subjetiva) é marcadamente favorável (Brunet et al., 2025). As mulheres integradas no grupo de exercício reportaram uma percepção significativamente menor de disfunção mental no seu quotidiano, demonstrando que a atividade física atenua o impacto psicossocial e a frustração cognitiva associada ao tratamento (Brunet et al., 2025).

Para as sobreviventes de cancro da mama, a atividade física e o exercício desempenham um papel crucial na recuperação física e emocional, na atenuação dos sintomas como fadiga e dor, melhoria da qualidade do sono e fortalecimento do sistema imunológico (Patel et al., 2019). Além disso, a evidência suporta que a prática regular de atividade física está associada a uma redução no risco de recidiva/recorrência de cancro (Campbell et al., 2019). Em que o tipo e doses específicas de exercício aeróbio e de resistência muscular de forma isolada ou combinada potenciam os parâmetros relacionados com a saúde e alivia a intensidade e frequência de efeitos adversos, como ansiedade, sintomas depressivos, fadiga, função física, aptidão cardiorrespiratória (Campbell et al., 2019). Sabemos que a atividade física e o exercício promovem alterações biológicas e psicológicas que desempenham um papel crucial na melhoria da saúde cognitiva ao longo da vida (Campbell et al., 2019).

Tabela 1- Tabela Síntese de Estudos Experimentais

Autor (ano)	Amostra	Atividade Física / Exercício Físico	Avaliação da função cognitiva	Principais resultados
-------------	---------	-------------------------------------	-------------------------------	-----------------------

Atividade física

Hartman et al., 2024	n=253 SCM Estadio I a III Diagnóstico: ≥ 5 anos Idade: $58,5 \pm 8,88$ País: EUA	Acelarometria durante 7 dias consecutivos	- Questionário PROMIS - Memória, função executiva e atenção foram objetivamente avaliados pela bateria de testes ICCT	Análises através de regressão linear múltipla: $\uparrow$ minutos de AF diária moderada foram associados a melhores pontuações no PROMIS, i.e., 30 min adicionais de AF moderada foram associados a 2.1 pontos superior nas habilidades cognitivas; $\leftrightarrow$ entre os min de AF moderada e a velocidade de processamento; $\leftrightarrow$ entre os min de AF moderada e a memória, função executiva e atenção.
Naaktgebor et al 2024	N=143 SCM Estadio: I a III Diagnóstico: $\approx 8,5$ anos Idade: $58,9 \pm 7,8$ anos País: Países Baixos	Intervenção: Exercício aeróbio combinado com resistência muscular durante 18 semanas, 2 dias/semana Grupo de intensidade moderada vs. grupo de intensidade leve Não é reportado a intensidade de exercício	Testes: Amsterdam Cognition Scan e M.D. Anderson Symptom Inventory	$\leftrightarrow$ nos parâmetros avaliados nos dois grupos avaliados
Bender et al 2024	N=153 SCM em pós-menopausa Estadio: I a III Diagnóstico: $\geq 4,7$ meses do diagnóstico Idade: $62,1 \pm 8,27$ anos País: EUA	Intervenção: Exercícios aeróbicos durante 6 meses, 3 dias/semana Intensidade: 65- 75% FC máxima	Testes: Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery e Patient's Assessment of Own Functioning Inventory	$\uparrow$ melhor desempenho na velocidade de processamento
Koevoets et al 2023	N=142 SCM Estadio: I a III	Intervenção	RNM 3D	melhor condição física esteve associada a maior volume do hipocampo e do cérebro.

	Diagnóstico Idade: entre os 30 e os 75 anos País: Países Baixos	Intervenção com exercício aeróbio combinado com resistência muscular durante 6 meses Frequência: 2h/semana + caminhada Nordica/power a uma intensidade de 55% a 65% da FCR Grupo de Controlo n=90 manter seu nível habitual de atividade física	Monitor de frequência cardíaca EORTC-QLQ- C30 HVLT-R	menor volume do hipocampo esteve associado a melhor desempenho cognitivo Os dados sugerem que a relação entre estrutura cerebral e função cognitiva pode ser mais complexa do que se pensava.
Lindsey et al 2023	N=62 SCM (20 provenientes do meio rural e 33 do meio urbano) Estadio: I a IV Diagnóstico: não reportado Idade: 38 a 78 anos País: EUA	Acelarometria durante 7 dias consecutivos. Questionário de Exercícios de Lazer Godin (GLTEQ)	BrainBaseline com Trails-B, Mazes, Task-Switch e Spatial Working Memory (SPWM) FACT-COG FACIT-F HADS FACT-B PSQI	As SCM da área rural ↑ velocidade de processamento das tarefas cognitivas
Koevoets et al 2022	N= 181 SCM Estadio: I a III Diagnóstico: 2 a 4 anos Idade: 30 a 75 anos País: Holanda	Intervenção com exercício aeróbio combinado com resistência muscular durante 6 meses Frequência: 2h/semana + caminhada Nórdica/power a uma intensidade de 55% a 65% da FCR Grupo de Controlo n=90 manter seu nível habitual de atividade física	Testes HVLT-R, ICCT e ACS	↑ a função cognitiva

Wei et al 2022	N= 70 SCM Estadio: I a III Diagnóstico: logo após o diagnóstico (em fase de quimioterapia) Idade: 40 e 75 ano País: China	Intervenção: Exercício estilo Baduanjin durante 12 semanas, 5 dias/ semana, 30 min/sessão de exercício Intensidade: leve	Testes: FACT-Cog	↓ da ansiedade como parte do possível mecanismo subjacente à relação exercício-função cognitiva Neuroprotecção contra declínio cognitivo
Maldonado et al 2019	N=60 SCM Estadio: não reportado Diagnóstico: > 6 meses em 5 anos Idade: entre os 18 a 65 anos País: Espanha	Grupo Experimental Mesociclo: 12 Semanas (24 sessões totais). Treino: Resistência Progressiva Volume Diário: Target de 10k passos/dia. Grupo de Controlo Volume Diário: Target de 10k passos/dia, ou seja, em manutenção do NEAT (<i>Non-Exercise Activity Thermogenesis</i>)	Dinamómetro eletromecânico Testes: EORTCOL - 30 EORTCQLQ – BR23 FACT-COG CES - D	↔ melhoria depressão, satisfação com a vida Aumento da força muscular isométrica na parte inferior e superior corpo
Marinac et al 2015	N= 135 SCM em pós-menopausa Estadio: não reportado Diagnóstico: ≥5 anos Idade: 62,6±6.6 anos País: EUA	Acelarometria durante 7 dias consecutivos	Testes Abrangentes NeuroTrax	AF moderada vs. AF leve: ↑ Velocidade de processamento de informação ↑ ↔ memória e função executiva

Exercício Físico

Brunet et al 2025	N= 57 SCM Estadio: I a III Diagnostico: logo apos o diagnostico (em fase de quimioterapia) Idade: entre os 19 e 70 anos País: Canada	Intervenção: Grupo experimental: Treino aeróbico (passadeira, bicicleta ergométrica e elíptica) supervisionado. E um de exercícios em casa não supervisionado (com registo em diário de bordo) Durante 12 a 24 semanas Duração sessão de 20, 25 a 40 min Frequência: 3 a 4 dias/ semana, de 20, 25 a 40 min Intensidade: 12 a 13 escala Borg Grupo controlo: Utentes da lista de espera sem tratamento, a fazerem exercício usual, sem instruções ou supervisão.	Monitor de frequência cardíaca. Escala de Borg de 6 a 20 MoCA (Avaliação cognitiva Montreal) FACT-Cog PROMIS	O exercício aeróbico não melhorou o desempenho cognitivo em domínios-chave afetados pela QT (por exemplo, memória verbal/visual, atenção, memória de trabalho, velocidade de processamento, função executiva e desempenho psicomotor) em relação ao GC Mas com uma melhoria da função cognitiva autorelatada e a qualidade vida em relação ao GC
Salerno, Elisabeth et al 2021	Grupo experimental: N= 580 SCM Estadio I-III T1 pré-quimioterapia T2 pós-quimioterapia T3 6 meses pós-quimioterapia Idade >21 anos Grupo controlo: N= 363 sem CM emparelhados por idade País: USA	Grupo experimental e controlo Treino: atividades domesticas a desporto vigoroso Volume: todas as atividades, exercício e MVPA em MET h/wk e em min/wk METs: Intensidade leve – 1,6 a 2,9 ou LPA Intensidade moderada – 3,0 a 5,9 ou MPA Intensidade vigorosa - >= 6,0 ou VPA	IMC, WRAT, STAI, MFSI Testes: FACT-COG RVP (<i>Rapid Visual Processing</i>) DMS (<i>Delayed Match-to-Sample</i>)	Atividade física durante todo o período da quimioterapia, estavam associados a melhor cognição na maioria dos domínios cognitivos avaliados

Salerno, Elisabeth et al 2019	N = 27 SCM Estadio: DCIS- IIIB Diagnóstico: não reportado Idade: entre 30 e 60 anos País: EUA	Intervenção Exercício aeróbico combinado com duas rodadas de tarefas cognitivas, 30 min de caminhada em esteira vs. 30 min de repouso sentado. Intensidade: 40-60% da FCmáxima RPE de 8 a 11 Acelerómetro Duração não reportada	Testes cognitivos- velocidade de processamento e memória de trabalho espacial cronometrado o tempo de reação. Avaliação de tensão antes, durante e após exercício	O exercício demonstrou que pode ter uma influência significativa na memória de trabalho espacial, bem como um desempenho mais rápido na velocidade de processamento.
Carvalho, Andreia 2019	N=29 SCM: 5 sem tratamento 10 em tratamento QT e RT 14 pós-tratamento Diagnóstico: Não reportado Idade: entre 34 e 80 anos País: Portugal	Intervenção: Exercícios em circuito mobilizando grandes grupos músculos Grupo controlo: sem tratamento Dividiram em 2 grupos, segundo IPAQ: 1- ativo, se realizaram ≥ 600 METs; 2- inativo, se realizaram < 600 METs Escala de Borg (0-10)	FACT-COG FACT-Cog PCI FACT-Cog Oth FACT-Cog QdV	Melhoria $\uparrow$ da função cognitiva no grupo em tratamento e pós-tratamento vs o grupo sem tratamento
Northey et al 2019	N= 17 SCM Estadio: I a III Diagnóstico: logo após o diagnóstico Idade >50 anos até 75 anos País: Austrália	Intervenção HIIT= 6; MOD= 6 e CON= 5 Grupo experimental (HIIT e MOD): Exercitaram em um cicloergómetro 3 dias/semana durante 12 semanas Grupo MOD: 30 min a uma intensidade de VO_{2pico} : 55% - 65% e RPE 9-13 Grupo HIIT: 30 min (10 min x 1 min de recuperação ativa) com intensidade de 80–90 % da FC máxima e 50–60 % FC máxima RPM 95 a 115 Grupo de controlo: SCM em lista de espera	Testes: The International Shopping List, the International Shopping List Delayed Recall, the Groton Maze Learning Task, One-Back Test	$\leftrightarrow$ aprendizagem verbal, memória episódica, função executiva, ou memória de trabalho HIIT vs. MOD: $\uparrow$ na memória episódica $\uparrow$ na função executiva e memória de trabalho

Oberste et al 2018	N=118 SCM (50%-50%) Estadio I-III Diagnostico: logo apos o diagnostico (em fase de quimioterapia) Idade >18 anos País: Alemanha	Intervenção HITT em cicloergonomia, 3 dia/ semana, durante 12 a 18 semanas Plano de treino (semanas 1-8) Duração de 20-25 min a 60-70 rpm e 57 a 63% FCmáxima HITT (3x3 min) a 80-100 rpm e 85 a 90% FCmáxima Descanso ativo entre séries de 90s, Progressão (semanas 9+) aumenta para 30 a 35 min Se FC baixa: Escala de Borg Grupo de controlo: Protocolo de libertação mio-fascial (SMR) Das semanas 1 a 8 3 sessões/semana (20-25 min) 7 exercícios padrão x 6 reps. 2 min de descanso ativo entre séries. Das semanas 9 a 18 Igual a anterior, mas com sessões de 30-35 min e 10 reps.	Testes: FAct Cog HADS EORTC QLQ COWAT- Teste de Associação Oral de Palavras Controladas	Há um impacto positivo do HIIT na ccognição dos SCM
Gentry et al 2018	N=150 mulheres pós-menopausa SCM Estadio Inicial Idade: 18 e 65 anos Pais: EUA	Grupo experimental: exercícios aeróbicos em esteiras, bicicletas ergométricas, elípticos e pistas de caminhada internas. Intensidade moderado a 60-75% da frequência cardíaca máxima prevista para a idade. escala de Borg Frequência: nos primeiros 2 meses 10 a 15 min- 3d/sem Depois 40 a 45 min 3d/sem Duração: 6 meses Grupo controlo não existe	CANTAB WHODAS Inventário de Depressão de Beck II PROMIS PSQI Escala de Sonolência de Epworth	Grupo mostrou melhoria da função cognitiva se mantiver exercício físico monitorizado.

Campbell et al 2017	Mulheres pós-SCM~ Estadio I a IIIA Idades entre 40 e 65 anos, Grupo Experimental: n =10 Grupo controle: n= 9 País:	Grupo experimental: Exercício aeróbico durante 24 semanas, 150 minutos/semana, moderado a vigoroso Intensidade: 60% a 80% da RFC Grupo controle: Com estilo de vida usual	Testes: FACT- COG v3 TMT COWA Ressonância magnética funcional	Grupo experimental: Melhorou vs momento 0 Grupo de controle: Não melhorou vs momento 0
Hartman et al 2017	N=87 SCM Em fase de tratamento e em pós-tratamento Sedentárias Idade: 21 a 85 anos País: EUA	Intervenção: Exercício aeróbico, 150 min/sem, moderado a vigoroso, durante 12 semanas Grupo controle n=44 Com estilo de vida usual Acelarometria durante 7 dias	FACT-Cog PROMIS NIH Toolbox IMC	O grupo de intervenção apresentou ↑ Velocidade de processamento em relação ao grupo de controle

ACS (Amstardam Scan cognitivo); **AF**: Atividade Física; **CANTAB** (Cambridge neuropsychological tests); **COWA** (Controlled Oral Word Association Test); **EORTC- QLQ C30** e **EORTC-QLQ BR23** (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire); **FACT- Cog** (Functional Avaliação funcional da Terapia do Cancro – fadiga); **FCR**: Frequência Cardíaca de Repouso; **HADS** (Hospital Anxiety and Depression Scale); **HVLT-R** (Hopkins Verbal Learning Test-Revised); **ICCTF** (International Cognition and Cancer Task Force); **MDSI** (MD Anderson Symptom Inventory); **MFI** (Multidimensional Fatigue Inventory); **PAOFI** (Patient Self-Functioning Assessment Index); **PHQ9** (Patient Health Questionnaire-9); **PROMIS** (Patient-Reported Outcome Measurement Information System on Cognitive Abilities); **PSID** (Pittsburgh Sleep Quality Index); **WHODAS** (World Health Organization Disability Assessment Schedule); **TMT** (trail making test);

3. OBJETIVOS

O principal objetivo do presente estudo é avaliar o padrão de atividade física e analisar a sua potencial relação com a função cognitiva em pacientes com cancro da mama. Como objetivos específicos, pretendemos i) analisar o padrão de atividade física agrupando as participantes em “a realizar quimioterapia” vs. “já realizaram quimioterapia” (i.e., em tratamento vs. pós-tratamento) e em fisicamente ativo vs. inativo; ii) analisar a função cognitiva percebida nos diferentes subgrupos; iii) explorar a relação entre o padrão de atividade física e a função cognitiva e iv) avaliar o impacto dessa relação na qualidade de vida, em sobreviventes de cancro da mama.

4. METODOLOGIA

4.1 *Desenho Experimental*

O presente estudo será de natureza transversal com o objetivo de analisar o padrão de atividade física e as suas implicações na função cognitiva, em sobreviventes de cancro de mama.

O grupo de estudo será composto por 49 sobreviventes de cancro da mama, dos quais 14 não têm diagnóstico de cancro da mama (grupo controlo, GC) e 25 têm diagnóstico de cancro da mama (CM). O presente estudo faz parte de um projeto de intervenção com exercício físico em sobreviventes de cancro da mama, HER. O recrutamento do projeto HER foi realizado de acordo com os seguintes critérios de inclusão: diagnóstico de cancro da mama, não frequentarem programas de exercício físico pelo menos há 6 meses. Os critérios de exclusão aplicados foram: disfunção neuromuscular, toma de medicação que influenciem o desempenho neuromuscular ou alguma condição que seja contra-indicada a prática de exercício.

O presente estudo tem parecer da Comissão de Ética do Instituto Politécnico de Viana do Castelo (parecer 29A/2022) de acordo com as diretrizes internacionais e assegura o consentimento informado. O presente estudo cumpre com todas as normas da Declaração de Helsínquia respeitando os direitos, a dignidade e o bem-estar dos participantes.

4.2 *Instrumentos e Procedimentos*

A história clínica específica de diagnóstico de cancro será registada através de um questionário detalhado com questões sobre a fase da doença, subtipo de cancro diagnosticados, estágio da doença, fase de tratamentos (tratamentos realizados, a realizar e previstos realizar) e outros aspetos relevantes (p.e., tipo de cirurgia) associados à condição oncológica. Este questionário permitirá uma compreensão abrangente do percurso clínico das participantes, desde o diagnóstico até a fase atual (tratamento ou sobrevivência) permitindo um melhor planeamento das avaliações e prescrição exercício físico.

Os níveis de atividade física serão estimados através de equivalentes metabólicos (METs-min/sem) obtidos a partir do questionário IPAQ (do inglês, *International Physical Activity Questionnaire*) - versão curta. O IPAQ regista a atividade física em 4 níveis de intensidade: 1) vigorosa, 2) moderada, 3) caminhadas e 4) sedentarismo (tempo que passa sentado durante a semana e ao fim-de-semana). Posteriormente, os dados serão convertidos em equivalentes metabólicos (MET, min/sem) e as participantes serão classificadas de “inativas” se atingirem menos de 600 METs ou “ativas” se atingirem pelo ≥ 600 METs, como recomendado para este tipo de população (Godinho-Mota et al., 2018).

A perceção da qualidade de vida e da saúde serão avaliadas através do questionário EORT QLQ-C30 e EORTC QLQ- BR23 que são validados e amplamente utilizados em sobreviventes de cancro da mama. O EORTC QLQ-C30 (versão 3), desenvolvido pela *European Organization for Research and Treatment of Cancer*, é uma ferramenta padrão para avaliar a qualidade de vida de pacientes oncológicos, abordando aspetos como sintomas físicos, sociais, emocionais e funcionais. O EORTC QLQ-BR23 (versão 1), uma extensão específica para o cancro da mama, avalia aspetos relacionados à qualidade de vida das mulheres que enfrentam essa condição, incluindo questões sobre os efeitos adversos dos tratamentos, como alteração da imagem corporal, dificuldades sexuais e efeitos psicológicos decorrentes do diagnóstico e do tratamento.

A função cognitiva será avaliada através do questionário FACT-Cog (do inglês, *Functional Assessment of Cancer Therapy - Cognitive Function*) - versão portuguesa. O FACT-Cog é um instrumento validado para determinar as queixas cognitivas associados aos tratamentos oncológicos e de que forma impactam na qualidade de vida das participantes. (Bell et al., 2018; Wagner et al., 2018). Este questionário avalia sintomas como perda de memória, dificuldade de concentração e outras alterações cognitivas relacionadas ao cancro. A versão portuguesa do FACT-Cog mantém as mesmas propriedades psicométricas da versão original, permitindo sua aplicação eficaz em populações de língua portuguesa. (Oliveira et al., 2022)

4.3 Análise estatística

Para testar a normalidade das variáveis, irá ser usado o SPSS que analisará os testes de normalidade Kolmogorov-Smirnov. Estes testes testam as hipóteses: H0: a distribuição da variável em estudo é igual à normal, H1: A distribuição da variável em estudo não é igual à normal. Sendo α (em geral, $\alpha=0.05$) o erro considerado, se $\alpha \leq 0,05$, aceita-se H0, ou seja, a distribuição da variável é normal, se $\alpha \geq$, rejeita-se H0, ou seja, a distribuição não é normal.

5. RESULTADOS

As participantes tinham uma idade média ($54,04 \pm 10,87$). Relativamente ao número de meses após o diagnóstico, média é de cerca de 28 meses (pouco mais de 2 anos). Note que o desvio padrão é muito alto ($\pm 28,41$) e o intervalo vai de 3 a 120 meses. Isso significa que tem no grupo desde pessoas "recém-diagnosticadas" (3 meses) até sobreviventes de longo prazo (10 anos). Cerca de 53% ($n=26$) encontrava-se em fase pós-tratamento, enquanto que cerca de 46,9% ($n=23$) em fase de tratamento. Da faz-se de tratamento, cerca de 30,6% ($n=14$) encontrava-se a fazer quimioterapia e 16,3% ($n=8$) em radioterapia. (Tabela 1)

TABELA 2: CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DO GRUPO DE ESTUDO

Variável	n	%	Média (DP)	[Min-Max]
Idade (anos)	--	--	54,04 (10,87)	--
Habilitações				
Literárias				
Ensino Básico	2	4,1%	--	--
Ensino Secundário	14	28,6%	--	--
Licenciatura	30	61,2%	--	--
Mestrado	2	4,1%	--	--
Doutoramento	1	2,0%	--	--
Tempo após diagnóstico (meses)	--	--	28,55 (28,41)	[3-120]
Fase da Doença				
Tratamentos	23	46,9%	--	--
Quimioterapia	15	30,6%	--	--
Radioterapia	8	16,3%	--	--
Pós-Tratamento	26	53,1%	--	--

Nota. N = 49. DP = Desvio Padrão. Os valores de Quimioterapia e Radioterapia referem-se ao subgrupo em tratamento.

Num total de 57,14% participantes (n=28) eram ativos e 42,85% (n=21) não atingiram o valor de referência dos METs-min/semana, para este tipo de população (>600 METs/semana). As participantes obtiveram uma média de 1.157,30±2.732,35 METs-min/semana, quer dizer que os dados são extremamente variados. Esta assimetria acontece, pois temos um grupo de participantes fisicamente ativos com 1.601,79±1.038,53 METs-min/semana, ou seja, cinco vezes superior aos inativos 354,74±157,39 METs-min/semana. (Tabela 3)

TABELA 3 - DADOS DO QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA

	N=49
Atividade Física	
Total METs-min/sem	1 157,30±2 732,35
Fisicamente ativo, (n; %)	28
Fisicamente inativo, (n; %)	21
Fisicamente ativos (METs-min/sem)	1601,79±1038,53
Fisicamente inativos (METs-min/sem)	354,74 ±157,39
Intensidade e duração	
Dias de atividades vigorosas	0,14±0,45
Minutos de atividades vigorosas	5,59±26,83
Dias de atividades moderadas	1,67±0,84
Minutos de atividades moderadas	38,82±58,48
Comportamento sedentário	
Horas sentado por semana	6,38
Horas sentado no fim de semana	6,90

Os dados são expressos em média±DP. METs-min/sem

Na análise da pontuação do FACT-Cog, as pontuações mais altas indicam melhor função cognitiva (ou menos queixas). Embora o desvio padrão é extremamente elevado ($54,57 \pm 98,80$) o que sugere uma disparidade enorme no grupo. Temos participantes que sentem a sua mente funciona perfeitamente e outros que sentem dificuldades severas. Nos défices cognitivos percebidos (19,67), este domínio avalia lapsos de memória ou dificuldade de concentração. É o valor que costuma baixar mais em doentes pós-quimioterapia. As habilidades cognitivas (27,62), este valor refere-se a perceção do próprio individuo sobre as suas capacidades. É o domínio com a pontuação média mais alta, sugerindo que, apesar de alguns lapsos, eles ainda confiam nas suas competências básicas. O impacto na qualidade de vida (5,18), este valor parece baixo. Numa escala padrão de cognição com intervalo de pontuação de 0 a 16 frequentemente utilizada na prática clínica, particularmente para rastreio breve, conhecida como "The Sweet 16", uma média de 5 indica que as queixas cognitivas estão a ter um impacto moderado a significativo na felicidade e bem-estar do dia-a-dia (Fong et al., 2011). O fenómeno comentários de outras pessoas (1,31) muitas vezes os défices cognitivos pós tratamento são "subtis" ou invisíveis para os outros, mas muito reais e frustrantes para quem os sente. (Tabela 4).

Observou-se que, apesar de mais de metade ser classificada como "fisicamente ativa" o dispêndio energético é maioritariamente proveniente de atividade de intensidade moderada, com uma presença quase inexistente de "exercício vigoroso". A elevada variabilidade nos scores de função cognitiva (tabela3) corrobora a literatura atual, que descreve o compromisso cognitivo no cancro como um fenómeno altamente individualizado(Janelins et al., 2017).

A discrepância entre a media e o desvio padrão na perceção de défices, sugere que há pacientes em que esse domínio está muito afetado, e o impacto real na qualidade de vida merece atenção clínica, sugerindo que estratégias de reabilitação cognitiva e aumento da intensidade de atividade física podem ser vias de intervenção promissora para este grupo (Campbell et al., 2019) (Tabela 4)

TABELA 4 - FUNÇÃO COGNITIVA

Variável (FACT-Cog)	Média (M)	Desvio-Padrão (DP)
Score Total	54,57	98,80
Défices cognitivos percebidos	19,67	44,37
Comentários de outras pessoas	1,31	2,33
Habilidades cognitivas	27,62	42,37
Impacto na qualidade de vida	5,18	3,72

Os dados obtidos foram submetidos a uma análise comparativa para avaliar o impacto do histórico de tratamento quimioterápico e dos níveis de atividade física sobre a função cognitiva e a qualidade de vida das participantes. A análise baseada no status do tratamento quimioterápico revelou diferenças estatisticamente. Observou-se que o grupo atualmente a realizar quimioterapia apresentou uma pontuação média superior no Total Score FACT-COG ($M = 56,97$; $DP = 20,89$) em comparação com o grupo que já realizou o tratamento ($M = 42,6$; $DP = 34,69$), com um valor de $p = 0,04$. Adicionalmente, o índice de Qualidade de Vida (QLQ) demonstrou uma variação relevante ($p = 0,02$), indicando que o posicionamento cronológico do paciente no ciclo de tratamento interfere diretamente na sua percepção de bem-estar e funcionalidade cognitiva. (Tabela 5)

TABELA 5 - QUIMIOTERAPIA

Variáveis	Já Realizou (n=13)	Atualmente a Realizar (n=10)	Valor de p
	M (DP)	M (DP)	
Total METs- min/sem	1223,85 (938,35)	1019,43(1048,63)	
FACT-COG (Total)	42,60 (34,69)	56,97 (20,89)	0,04
DCP	16,20 (17,64)	20,66 (14,65)	ns
COP	1,70 (2,98)	1,20 (2,13)	ns
HCP	21,60 (19,30)	29,34 (12,21)	ns
QLQ	3,10 (3,40)	5,77 (3,57)	0,02

Nota: M = Média; DP= Desvio Padrão; ns = não significativo.

Quando observamos os resultados com a influência da AF, sugerem que o nível de atividade física é um preditor determinante para a saúde cognitiva. Ao estratificar a amostra com base no limiar de 600 METs-min/sem, verificaram-se disparidades acentuadas: Função Cognitiva Global: O grupo com níveis de AF ≥ 600 METs apresentou um desempenho cognitivo significativamente superior ($M = 69,64$) face ao grupo com < 600 METs ($M = 48,42$), apresentando elevada significância estatística ($p < 0,01$) no domínios específicos (DCP e COP): as subescalas que avaliam a percepção de défices cognitivos e as preocupações de terceiros também revelaram melhorias substanciais no grupo mais ativo, com valores de p situados em 0,01 e $< 0,01$, respetivamente. (tabela 6)

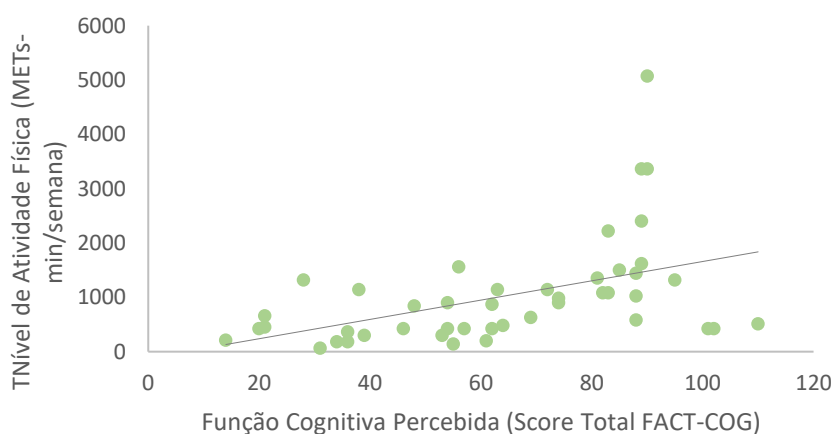
TABELA 6 – NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA

Variáveis	AF < 600 METs (n=21)	AF ≥ 600 METs (n=28)	Valor de p
	M (DP)	M (DP)	
Idade	51,10 (10,62)	56,64 (10,95)	ns
FACT-COG (Total)	48,42 (28,45)	69,64 (21,23)	< 0,01
DCP	21,89 (19,83)	18,12 (11,29)	< 0,01
COP	1,79 (2,72)	1,00 (1,98)	= 0,01
HCP	29,42 (16,13)	25,20 (11,73)	ns
QLQ	5,32 (3,84)	5,12 (3,69)	ns

Nota: METs = Metabolic Equivalent of Task.

O gráfico de dispersão ilustra a relação entre o nível de atividade física (medido em METs-min/semana) e a função cognitiva percebida (Score Total FACT-COG). Observa-se uma correlação positiva moderada, indicada pela inclinação ascendente da linha de regressão linear. A tendência, explica-se que a medida que os participantes apresentam níveis mais elevados de atividade física, nota-se uma tendência de aumento nas pontuações de função cognitiva. Na sua distribuição embora haja variabilidade nos dados, a maioria dos participantes com scores cognitivos acima de 80 também reporta níveis de atividade física superiores a 1000 METs-min/semana. Ou seja, a linha de tendência ascendente indica que participantes com maior gasto energético semanal tendem a reportar melhor desempenho cognitivo (figura 1).

FIGURA 1 - CORRELAÇÃO LINEAR: ATIVIDADE FÍSICA (METs) VS. PERCEÇÃO COGNITIVA (FACT-COG)



6. DISCUSSÃO

Este estudo pretendeu avaliar o padrão de atividade física e analisar a sua potencial relação com a função cognitiva em pacientes com cancro da mama. Um dos achados mais relevantes reside na diferença observada entre os grupos de tratamento. Contrariando a hipótese de um declínio linear durante a exposição citotóxica, o grupo que concluiu a quimioterapia apresentou scores de FACT-COG significativamente inferiores ($M = 42,60$) aos do grupo em tratamento ativo ($M = 56,97$; $p = 0,04$). Este fenómeno pode ser interpretado à luz da literatura sobre o *chemobrain*, sugerindo que a perceção das limitações cognitivas pode intensificar-se no período pós-tratamento, possivelmente devido ao aumento das exigências cognitivas no retorno às atividades laborais e sociais quotidianas, ou a efeitos neurotóxicos tardios. (Rodríguez Martín et al., 2020).

Os resultados reforçam a eficácia da atividade física como estratégia de suporte. Atingir o limiar de 600 METs-min/sem revelou-se um diferencial crítico para a saúde cognitiva ($p < 0,01$). O score superior no grupo mais ativo ($M = 69,64$) sugere que o exercício físico pode atuar na preservação da reserva cognitiva e diminuir as queixas de déficit de atenção e memória (DCP/COP), possivelmente através da modulação de fatores neurotróficos e da redução da inflamação sistémica (Zimmer et al., 2016). O fato de o valor de $p < 0,05$ indica que o resultado não foi por acaso. Pois o valor de $p < 0,01$, a evidência de que a atividade física faz diferença é extremamente forte.

É de notar que a idade não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os níveis de AF ($p = ns$), o que permite inferir que os benefícios cognitivos observados são atribuíveis ao comportamento ativo e não a um enviesamento etário. Adicionalmente, a redução nas preocupações de terceiros (subescala COP) no grupo mais ativo indica que a melhoria funcional é perceptível para o ecossistema social do paciente, validando o impacto externo da reabilitação física. Embora os resultados sejam robustos do ponto de vista da significância, a dimensão reduzida da amostra ($n = 23$ e $n = 49$) recomenda cautela na generalização dos achados. Estudos longitudinais futuros deverão explorar se a manutenção de níveis elevados de METs durante a transição do tratamento para a sobrevivência pode mitigar o declínio observado no grupo pós-quimioterapia. A diferença observada entre os grupos de quimioterapia sugere a necessidade de estudos longitudinais para compreender se o declínio reportado por quem "já realizou" o tratamento reflete efeitos tardios da toxicidade

sistêmica ou se há variáveis psicossociais intervenientes no período pós-tratamento. Em suma, os dados reforçam a importância da atividade física como intervenção não farmacológica adjuvante na oncologia.

7. CONCLUSÕES

Em conclusão, os resultados deste estudo sugerem que as alterações cognitivas percebidas por pacientes com cancro da mama podem persistir ou tornar-se mais evidentes após o término da quimioterapia. Os resultados obtidos reforçam o potencial da atividade física como uma estratégia relevante para a preservação da função cognitiva em pacientes com cancro da mama

8. BIBLIOGRAFIA

- Ahles, T. A., & Saykin, A. J. (2007). Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nature Reviews Cancer*, 7(3), 192–201. <https://doi.org/10.1038/nrc2073>
- Albers, F. E., Lou, M. W., Dashti, S. G., Swain, C. T., Rinaldi, S., Viallon, V., Karahalios, A., Brown, K. A., Gunter, M. J., Milne, R. L., English, D. R., & Lynch, B. M. (2023). *Sex-steroid hormones and risk of postmenopausal estrogen receptor-positive breast cancer: a case-cohort analysis*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3406466/v1>
- American Cancer Society. (2024a, April 11). *Breast Cancer in Men*. <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer-in-men.html>
- American Cancer Society. (2024b, April 11). *Breast Cancer Risk Factors You Cannot Change*. <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/risk-and-prevention/breast-cancer-risk-factors-you-cannot-change.html>
- Anderson, J. R. (2015). *Cognitive Psychology and Its Implications* (8^a). Worth Publishers.
- Ansiau, D., Wild, P., Niezborala, M., Rouch, I., & Marquié, J. C. (2008). Effects of working conditions and sleep of the previous day on cognitive performance. *Applied Ergonomics*, 39(1), 99–106. <https://doi.org/10.1016/j.apergo.2007.01.004>
- Azizi, M., Heshmatnia, F., Milani, H., Shahhosseini, Z., Marvdashti, L. M., & Moghadam, Z. B. (2024). The Effectiveness of Cognitive Behavioral Therapy on Depression and Anxiety Symptoms in Breast Cancer Patients and Survivors: A Systematic Review of Interventional Studies. *Brain and Behavior*, 14(10). <https://doi.org/10.1002/brb3.70098>
- Bell, M. L., Dhillon, H. M., Bray, V. J., & Vardy, J. L. (2018). Important differences and meaningful changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function (FACT-Cog). *Journal of Patient-Reported Outcomes*, 2(1), 48. <https://doi.org/10.1186/s41687-018-0071-4>
- Bender, C. M., Sereika, S. M., Gentry, A. L., Cuglewski, C., Duquette, J., Grove, G., Cummings, M., Cho, M., Brufsky, A. M., McAuliffe, P., Budway, R. J., Diego, E. J., Evans, S., Rosenzweig, M. Q., Marsland, A. L., Conley, Y. P., & Erickson, K. (2024). Effects of aerobic exercise on neurocognitive function in postmenopausal women receiving endocrine therapy for breast cancer: The Exercise Program in Cancer and Cognition randomized controlled trial. *Psycho-Oncology*, 33(2). <https://doi.org/10.1002/pon.6298>

- Bhardwaj, P., Au, C. C., Benito-Martin, A., Ladumor, H., Oshchepkova, S., Moges, R., & Brown, K. A. (2019). Estrogens and breast cancer: Mechanisms involved in obesity-related development, growth and progression. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 189, 161–170. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.03.002>
- Bravo, I., Castro, B., Ramos, T., Rodrigues, F., Laranja, A., Azevedo, I., & Pereira, H. (2020). Papel da radioterapia no carcinoma da mama. In *Manual de Oncologia SPO* (edit. on.lab.,lda, pp. 127–152).
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3), 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Brunet, J., Sharma, S., Zdravec, K., Taljaard, M., LeVasseur, N., Srikanthan, A., Bland, K. A., Sabri, E., Collins, B., Hayden, S., Simmons, C., Smith, A. M., & Campbell, K. L. (2025). Aerobic exercise and Cognitive functioning in women with breast cancer (ACTIVATE): A randomized controlled trial. *Cancer*, 131(1). <https://doi.org/10.1002/cncr.35540>
- Bufano, P., Di Tecco, C., Fattori, A., Barnini, T., Comotti, A., Ciocan, C., Ferrari, L., Mastorci, F., Laurino, M., & Bonzini, M. (2024). The effects of work on cognitive functions: a systematic review. *Frontiers in Psychology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2024.1351625>
- Burstein, H. J., Lacchetti, C., Anderson, H., Buchholz, T. A., Davidson, N. E., Gelmon, K. A., Giordano, S. H., Hudis, C. A., Solky, A. J., Stearns, V., Winer, E. P., & Griggs, J. J. (2019). Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *Journal of Clinical Oncology*, 37(5), 423–438. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01160>
- Campbell, K. L., Kam, J. W. Y., Neil-Sztramko, S. E., Liu Ambrose, T., Handy, T. C., Lim, H. J., Hayden, S., Hsu, L., Kirkham, A. A., Gotay, C. C., McKenzie, D. C., & Boyd, L. A. (2018). Effect of aerobic exercise on cancer-associated cognitive impairment: A proof-of-concept <sc>RCT</sc>. *Psycho-Oncology*, 27(1), 53–60. <https://doi.org/10.1002/pon.4370>
- Campbell, K. L., WINTERS-STONE, K. M., WISKEMANN, J., MAY, A. M., SCHWARTZ, A. L., COURNEYA, K. S., ZUCKER, D. S., MATTHEWS, C. E., LIGIBEL, J. A., GERBER, L. H., MORRIS, G. S., PATEL, A. V., HUE, T. F., PERNA, F. M., & SCHMITZ, K. H. (2019). Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 51(11), 2375–2390. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002116>

- Campos, M. D. S. B., Feitosa, R. H. F., Mizzaci, C. C., Flach, M. do R. T. von, Siqueira, B. J. M., & Mastrocola, L. E. (2022). The Benefits of Exercise in Breast Cancer. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 119(6), 981–990. <https://doi.org/10.36660/abc.20220086>
- Campos R. (2025, October 12). *Câncer de mama: tipos, estágios e tratamento*. MD.Saúde.
- Capela, A., Alonso, R., Araújo, A., Craveiro-Lopes, B., Fragoso, R. M., Mansinho, H., Moutinho, R., Teixeira, J. A., Vieira, C., & Veiga, D. (2023). A Dor Neuropática Periférica Induzida por Quimioterapia no Doente Oncológico/Sobrevivente de Cancro. *Acta Médica Portuguesa*, 36(2), 77–80. <https://doi.org/10.20344/amp.18750>
- Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I. T., Zackrisson, S., & Senkus, E. (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 30(8), 1194–1220. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>
- Carvalho, A. F. T. (2019). *Estudo do nível de função cognitiva e de atividade física e o impacto na qualidade de vida de sobreviventes de cancro da mama* [Dissertação de mestrado em Ciências do Desporto]. Faculdade de Desporto da Universidade do Porto.
- Caspersen, C. J. , P. K. E. , & C. G. M., Powell, K. E. , & Christenson, G. M. (1985). “Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research.” 126–131.
- Clinton, S. K., Giovannucci, E. L., & Hursting, S. D. (2020). The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: Impact and Future Directions. *The Journal of Nutrition*, 150(4), 663–671. <https://doi.org/10.1093/jn/nxz268>
- "Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer ". (2012). Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *The Lancet Oncology*, 13(11), 1141–1151. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70425-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70425-4)
- Di Nardo, P., Lisanti, C., Garutti, M., Buriolla, S., Alberti, M., Mazzeo, R., & Puglisi, F. (2022). Chemotherapy in patients with early breast cancer: clinical overview and management of long-term side effects. *Expert Opinion on Drug Safety*, 21(11), 1341–1355. <https://doi.org/10.1080/14740338.2022.2151584>
- Dias-Carvalho, A., Ferreira, M., Reis-Mendes, A., Ferreira, R., de Lourdes Bastos, M., Fernandes, E., Sá, S. I., Capela, J. P., Carvalho, F., & Costa, V. M. (2024). Doxorubicin-induced neurotoxicity differently affects the hippocampal formation subregions in adult mice. *Heliyon*, 10(11), e31608. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e31608>

- Direção-Geral da Saúde. (2025, Abril 11). *Programa Nacional de Rastreio do Cancro da Mama: Atualização das faixas etárias e diretrizes*. <https://www.dgs.pt>.
- Dixon-Suen, S. C., Lewis, S. J., Martin, R. M., English, D. R., Boyle, T., Giles, G. G., Michailidou, K., Bolla, M. K., Wang, Q., Dennis, J., Lush, M., Investigators, A., Ahearn, T. U., Ambrosone, C. B., Andrulis, I. L., Anton-Culver, H., Arndt, V., Aronson, K. J., Augustinsson, A., ... Lynch, B. M. (2022). Physical activity, sedentary time and breast cancer risk: a Mendelian randomisation study. *British Journal of Sports Medicine*, 56(20), 1157–1170. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2021-105132>
- Dossus, L., Boutron-Ruault, M.-C., Kaaks, R., Gram, I. T., Vilier, A., Fervers, B., Manjer, J., Tjonneland, A., Olsen, A., Overvad, K., Chang-Claude, J., Boeing, H., Steffen, A., Trichopoulou, A., Lagiou, P., Sarantopoulou, M., Palli, D., Berrino, F., Tumino, R., ... Clavel-Chapelon, F. (2014). Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: Results from the EPIC cohort. *International Journal of Cancer*, 134(8), 1871–1888. <https://doi.org/10.1002/ijc.28508>
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., Kim, J. S., Heo, S., Alves, H., White, S. M., Wojcicki, T. R., Mailey, E., Vieira, V. J., Martin, S. A., Pence, B. D., Woods, J. A., McAuley, E., & Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(7), 3017–3022. <https://doi.org/10.1073/pnas.1015950108>
- European Academy of Neurology (EAN). (2024). *Brain Health*. European Academy of Neurology Vienna, Austria. <https://www.ean.org/brain-health-mission/brain-health-mission-finland>
- Fleming, B., Edison, P., & Kenny, L. (2023). Cognitive impairment after cancer treatment: mechanisms, clinical characterization, and management. *BMJ*, 380, e071726. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071726>
- Fong, T. G., Jones, R. N., Rudolph, J. L., Yang, F. M., Tommet, D., Habtemariam, D., Marcantonio, E. R., Langa, K. M., & Inouye, S. K. (2011). Development and Validation of a Brief Cognitive Assessment Tool. *Archives of Internal Medicine*, 171(5). <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.423>
- Franzoi, M. A., Agostinetti, E., Perachino, M., Del Mastro, L., de Azambuja, E., Vaz-Luis, I., Partridge, A. H., & Lambertini, M. (2021). Evidence-based approaches for the management of side-effects of adjuvant endocrine therapy in patients with breast cancer. *The Lancet Oncology*, 22(7), e303–e313. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30666-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30666-5)
- Ganz, P. A., Petersen, L., Castellon, S. A., Bower, J. E., Silverman, D. H. S., Cole, S. W., Irwin, M. R., & Belin, T. R. (2014). Cognitive Function After the Initiation of Adjuvant Endocrine Therapy in Early-Stage Breast Cancer: An

- Observational Cohort Study. *Journal of Clinical Oncology*, 32(31), 3559–3567. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.1662>
- Garber, C. E., Blissmer, B., Deschenes, M. R., Franklin, B. A., Lamonte, M. J., Lee, I.-M., Nieman, D. C., & Swain, D. P. (2011). Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory, Musculoskeletal, and Neuromotor Fitness in Apparently Healthy Adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 43(7), 1334–1359. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318213fefb>
- Gaudet, M. M., Gapstur, S. M., Sun, J., Diver, W. R., Hannan, L. M., & Thun, M. J. (2013). Active Smoking and Breast Cancer Risk: Original Cohort Data and Meta-Analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 105(8), 515–525. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt023>
- Gentry, A. L., Erickson, K. I., Sereika, S. M., Casillo, F. E., Crisafio, M. E., Donahue, P. T., Grove, G. A., Marsland, A. L., Watt, J. C., & Bender, C. M. (2018). Protocol for Exercise Program in Cancer and Cognition (EPICC): A randomized controlled trial of the effects of aerobic exercise on cognitive function in postmenopausal women with breast cancer receiving aromatase inhibitor therapy. *Contemporary Clinical Trials*, 67, 109–115. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2018.02.012>
- Ghosh, A., Dal Maso, F., Roig, M., Mitsis, G. D., & Boudrias, M.-H. (2019). Unfolding the Effects of Acute Cardiovascular Exercise on Neural Correlates of Motor Learning Using Convolutional Neural Networks. *Frontiers in Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01215>
- Giannakeas, V., Lim, D. W., & Narod, S. A. (2021). The risk of contralateral breast cancer: a SEER-based analysis. *British Journal of Cancer*, 125(4), 601–610. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01417-7>
- Godinho-Mota, J. C. M., Gonçalves, L. V., Soares, L. R., Mota, J. F., Martins, K. A., Freitas-Junior, I., & Freitas-Junior, R. (2018). Abdominal Adiposity and Physical Inactivity Are Positively Associated with Breast Cancer: A Case-Control Study. *BioMed Research International*, 2018, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2018/4783710>
- Hartman, S. J., Nelson, S. H., Myers, E., Natarajan, L., Sears, D. D., Palmer, B. W., Weiner, L. S., Parker, B. A., & Patterson, R. E. (2018). Randomized controlled trial of increasing physical activity on objectively measured and self-reported cognitive functioning among breast cancer survivors: The memory & motion study. *Cancer*, 124(1), 192–202. <https://doi.org/10.1002/cncr.30987>
- Hartman, S. J., Zablocki, R. W., Tam, R. M., Palmer, B. W., Parker, B. A., Sears, D. D., Ahles, T. A., & Natarajan, L. (2024). Relationship of physical activity and cognitive functioning among breast cancer survivors: a cross-sectional analysis. *Frontiers in Cognition*, 3. <https://doi.org/10.3389/fcogn.2024.1332960>

- Hartmann, L. C., Sellers, T. A., Frost, M. H., Lingle, W. L., Degnim, A. C., Ghosh, K., Vierkant, R. A., Maloney, S. D., Pankratz, V. S., Hillman, D. W., Suman, V. J., Johnson, J., Blake, C., Tlsty, T., Vachon, C. M., Melton, L. J., & Visscher, D. W. (2005). Benign Breast Disease and the Risk of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 353(3), 229–237. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044383>
- Hinkle, J. L., & Cheever, K. H. (2015). *Manual de Enfermagem Médico-Cirúrgica*, (13^a). Editora Guanabara Koogan Ltda.
- Hosseinzadeh, A., Merikhian, P., Naseri, N., Eisavand, M. R., & Farahmand, L. (2022). MUC1 is a potential target to overcome trastuzumab resistance in breast cancer therapy. *Cancer Cell International*, 22(1), 110. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02523-z>
- Janelins, M. C., Heckler, C. E., Peppone, L. J., Kamen, C., Mustian, K. M., Mohile, S. G., Magnuson, A., Kleckner, I. R., Guido, J. J., Young, K. L., Conlin, A. K., Weiselberg, L. R., Mitchell, J. W., Ambrosone, C. A., Ahles, T. A., & Morrow, G. R. (2017). Cognitive Complaints in Survivors of Breast Cancer After Chemotherapy Compared With Age-Matched Controls: An Analysis From a Nationwide, Multicenter, Prospective Longitudinal Study. *Journal of Clinical Oncology*, 35(5), 506–514. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.5826>
- Jordan, B., Margulies, A., Cardoso, F., Cavaletti, G., Haugnes, H. S., Jahn, P., Le Rhun, E., Preusser, M., Scotté, F., Taphoorn, M. J. B., & Jordan, K. (2020). Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO–EONS–EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 31(10), 1306–1319. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.003>
- Koevoets, E. W., Geerlings, M. I., Monninkhof, E. M., Mandl, R., Witlox, L., van der Wall, E., Stuiver, M. M., Sonke, G. S., Velthuis, M. J., Jobsen, J. J., van der Palen, J., Bos, M. E. M. M., Göker, E., Menke-Pluijmers, M. B. E., Sommeijer, D. W., May, A. M., de Ruiter, M. B., Schagen, S. B., Haringhuizen, A. W., ... van Holsteijn, N. A. (2023). Effect of physical exercise on the hippocampus and global grey matter volume in breast cancer patients: A randomized controlled trial (PAM study). *NeuroImage: Clinical*, 37, 103292. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103292>
- Koevoets, E. W., Schagen, S. B., de Ruiter, M. B., Geerlings, M. I., Witlox, L., van der Wall, E., Stuiver, M. M., Sonke, G. S., Velthuis, M. J., Jobsen, J. J., Menke-Pluijmers, M. B. E., Göker, E., van der Pol, C. C., Bos, M. E. M. M., Tick, L. W., van Holsteijn, N. A., van der Palen, J., May, A. M., Monninkhof, E. M., ... Sier, M. F. (2022). Effect of physical exercise on cognitive function after chemotherapy in patients with breast cancer: a randomized controlled trial (PAM study). *Breast Cancer Research*, 24(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s13058-022-01530-2>

- Koppelmans, V., Breteler, M. M. B., Boogerd, W., Seynaeve, C., Gundy, C., & Schagen, S. B. (2012). Neuropsychological Performance in Survivors of Breast Cancer More Than 20 Years After Adjuvant Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 30(10), 1080–1086. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.0189>
- Lahmann, P. H., Friedenreich, C., Schuit, A. J., Salvini, S., Allen, N. E., Key, T. J., Khaw, K.-T., Bingham, S., Peeters, P. H. M., Monninkhof, E., Bueno-de-Mesquita, H. B., Wirfält, E., Manjer, J., Gonzales, C. A., Ardanaz, E., Amiano, P., Quirós, J. R., Navarro, C., Martinez, C., ... Riboli, E. (2007). Physical Activity and Breast Cancer Risk: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 16(1), 36–42. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0582>
- Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, & van de Vijver MJ. (2012). *WHO Classification of Tumours of the Breast* (4th ed., Vol. 4). IARC Press.
- Lasheen, S., Shohdy, K. S., Kassem, L., & Abdel-Rahman, O. (2017). Fatigue, alopecia and stomatitis among patients with breast cancer receiving cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 17(9), 851–856. <https://doi.org/10.1080/14737140.2017.1355242>
- Lee, J., Lee, J., Lee, D.-W., Kim, H.-R., & Kang, M.-Y. (2021). Sedentary work and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Occupational Health*, 63(1). <https://doi.org/10.1002/1348-9585.12239>
- Loibl, S., André, F., Bachelot, T., Barrios, C. H., Bergh, J., Burstein, H. J., Cardoso, M. J., Carey, L. A., Dawood, S., Del Mastro, L., Denkert, C., Fallenberg, E. M., Francis, P. A., Gamal-Eldin, H., Gelmon, K., Geyer, C. E., Gnant, M., Guarneri, V., Gupta, S., ... Harbeck, N. (2024). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 35(2), 159–182. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.016>
- Luijendijk, M. J., Buijs, S. M., Jager, A., Koolen, S. L. W., van der Wall, E., Schagen, S. B., & Mathijssen, R. H. J. (2025). Effects of tamoxifen on cognitive function in patients with primary breast cancer. *British Journal of Cancer*, 132(2), 180–187. <https://doi.org/10.1038/s41416-024-02914-1>
- Lynge, E., Vejborg, I., Lillholm, M., Nielsen, M., Napolitano, G., & von Euler-Chelpin, M. (2023). Breast density and risk of breast cancer. *International Journal of Cancer*, 152(6), 1150–1158. <https://doi.org/10.1002/ijc.34316>
- Machado, J. M., Santos, K. M. dos, Bueno, J. C. A., Oliveira, C. M. de, Fernandes, S., & Nascimento, I. B. do. (2023). Prática do exercício físico no comprometimento cognitivo e intercorrências neuromusculares na atenção ao idoso: uma revisão sistemática. *Medicina (Ribeirão Preto)*, 56(4). <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.rmrp.2023.212061>

- Maleknia, M., Ahmadi-rad, N., Golab, F., Katebi, Y., & Haj Mohamad Ebrahim Ketabforoush, A. (2023). DNA Methylation in Cancer: Epigenetic View of Dietary and Lifestyle Factors. *Epigenetics Insights*, 16. <https://doi.org/10.1177/25168657231199893>
- Mandelblatt, J. S., Jacobsen, P. B., & Ahles, T. (2014). Cognitive Effects of Cancer Systemic Therapy: Implications for the Care of Older Patients and Survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 32(24), 2617–2626. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.1259>
- Martínez-Vizcaíno, V., Fernández-Rodríguez, R., Reina-Gutiérrez, S., Rodríguez-Gutiérrez, E., Garrido-Miguel, M., Núñez de Arenas-Arroyo, S., & Torres-Costoso, A. (2024). Physical activity is associated with lower mortality in adults with obesity: a systematic review with meta-analysis. *BMC Public Health*, 24(1), 1867. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-19383-z>
- Mohanty, S. S., & Mohanty, P. K. (2021). Obesity as potential breast cancer risk factor for postmenopausal women. *Genes & Diseases*, 8(2), 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2019.09.006>
- Naaktgeboren, W. R., Koevoets, E. W., Stuiver, M. M., van Harten, W. H., Aaronson, N. K., van der Wall, E., Velthuis, M., Sonke, G., Schagen, S. B., Groen, W. G., & May, A. M. (2024). Effects of physical exercise during adjuvant chemotherapy for breast cancer on long-term tested and perceived cognition: results of a pragmatic follow-up study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 205(1), 75–86. <https://doi.org/10.1007/s10549-023-07220-7>
- National Cancer Institute(NCI). (2025). *An official website of the United States government, Breast Cancer – Health Professional Version*. cancer.gov/types/breast/hp/breast-treatment-pdq
- Nielsen, D. L., Juhl, C. B., Chen, I. M., Wang, Y., Nielsen, O. H., & Santomaso, B. D. (2025). Immune checkpoint inhibitor-related neurotoxicity: Incidence and management. A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews*, 140, 103011. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2025.103011>
- Northey, J. M., Pumpa, K. L., Quinlan, C., Ikin, A., Toohey, K., Smee, D. J., & Rattray, B. (2019). Cognition in breast cancer survivors: A pilot study of interval and continuous exercise. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 22(5), 580–585. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2018.11.026>
- Oberste, M., Schaffrath, N., Schmidt, K., Bloch, W., Jäger, E., Steindorf, K., Hartig, P., Joisten, N., & Zimmer, P. (2018). Protocol for the “Chemobrain in Motion – study” (CIM – study): a randomized placebo-controlled trial of the impact of a high-intensity interval endurance training on cancer related cognitive impairments in women with breast cancer receiving first-line

- chemotherapy. *BMC Cancer*, 18(1), 1071. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4992-3>
- Oliveira, A. F., Santos, I. M., Fernandes, S., Bem-Haja, P., & Torres, A. (2022). Validation study of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function-Version 3 for the Portuguese population. *BMC Psychology*, 10(1), 305. <https://doi.org/10.1186/s40359-022-01018-w>
- Ongnok, B., Chattipakorn, N., & Chattipakorn, S. C. (2020). Doxorubicin and cisplatin induced cognitive impairment: The possible mechanisms and interventions. *Experimental Neurology*, 324, 113118. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.113118>
- Oprita, A., Cotan, H., & Nitipir, C. (2024). The Prognostic Implications of Synchronous Cancers in Breast Cancer Patients. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.68380>
- Page, L. L., Kahn, C. J., Severson, J., Kramer, A. F., McAuley, E., & Ehlers, D. K. (2023). Physical activity and cognitive function: A comparison of rural and urban breast cancer survivors. *PLOS ONE*, 18(4), e0284189. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0284189>
- Patel, A. V., Friedenreich, C. M., Moore, S. C., Hayes, S. C., Silver, J. K., Campbell, K. L., Winters-Stone, K., Gerber, L. H., George, S. M., Fulton, J. E., Denlinger, C., Morris, G. S., Hue, T., Schmitz, K. H., & Matthews, C. E. (2019). American College of Sports Medicine Roundtable Report on Physical Activity, Sedentary Behavior, and Cancer Prevention and Control. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 51(11), 2391–2402. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002117>
- Pedersen, B. K., & Saltin, B. (2015). Exercise as medicine – evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 25(S3), 1–72. <https://doi.org/10.1111/sms.12581>
- Petersen, R., Gloss David, Lopez, O., Armstrong, M., Getchius, T., & Gangul, M. (2018). Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment [RETIRED]. *Neurology*, 90(3), 126–135. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004826>
- Pettersson, A., Graff, R. E., Ursin, G., dos Santos Silva, I., McCormack, V., Baglietto, L., Vachon, C., Bakker, M. F., Giles, G. G., Chia, K. S., Czene, K., Eriksson, L., Hall, P., Hartman, M., Warren, R. M. L., Hislop, G., Chiarelli, A. M., Hopper, J. L., Krishnan, K., ... Tamimi, R. M. (2014). Mammographic Density Phenotypes and Risk of Breast Cancer: A Meta-analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 106(5). <https://doi.org/10.1093/jnci/dju078>
- Pinheiro, V. H. G., Pinto, S. S., Cardozo, P. S., Andrade, L. S., & Alberton, C. L. (2025). The effect of exercise on cognitive function in breast cancer survivors: systematic review and meta-analysis of randomized controlled

- trials. *Supportive Care in Cancer*, 33(7), 577.
<https://doi.org/10.1007/s00520-025-09647-8>
- Rademaker, L. M., Gal, R., May, A. M., Batenburg, M. C. T., van der Leij, F., Bijlsma, R. M., Verkooijen, H. M., Doeksen, A., Ernst, M. F., Evers, D. J., van der Pol, C. C., & Monninkhof, E. M. (2025). Side-effects in women treated with adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *The Breast*, 80, 104416. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2025.104416>
- Rodríguez Martín, B., Fernández Rodríguez, E. J., Rihuete Galve, M. I., & Cruz Hernández, J. J. (2020). Study of Chemotherapy-Induced Cognitive Impairment in Women with Breast Cancer. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(23), 8896.
<https://doi.org/10.3390/ijerph17238896>
- Salerno, E. A., Culakova, E., Kleckner, A. S., Heckler, C. E., Lin, P.-J., Matthews, C. E., Conlin, A., Weiselberg, L., Mitchell, J., Mustian, K. M., & Janelins, M. C. (2021). Physical Activity Patterns and Relationships With Cognitive Function in Patients With Breast Cancer Before, During, and After Chemotherapy in a Prospective, Nationwide Study. *Journal of Clinical Oncology*, 39(29), 3283–3292. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03514>
- Salerno, E. A., Rowland, K., Kramer, A. F., & McAuley, E. (2019). Acute aerobic exercise effects on cognitive function in breast cancer survivors: a randomized crossover trial. *BMC Cancer*, 19(1), 371.
<https://doi.org/10.1186/s12885-019-5589-1>
- Schmid, P., Adams, S., Rugo, H. S., Schneeweiss, A., Barrios, C. H., Iwata, H., Diéras, V., Hegg, R., Im, S.-A., Shaw Wright, G., Henschel, V., Molinero, L., Chui, S. Y., Funke, R., Husain, A., Winer, E. P., Loi, S., & Emens, L. A. (2018). Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 379(22), 2108–2121.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809615>
- Singh, B., Bennett, H., Miatke, A., Dumuid, D., Curtis, R., Ferguson, T., Brinsley, J., Szeto, K., Petersen, J. M., Gough, C., Eglitis, E., Simpson, C. E., Ekegren, C. L., Smith, A. E., Erickson, K. I., & Maher, C. (2025). Effectiveness of exercise for improving cognition, memory and executive function: a systematic umbrella review and meta-meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*, 59(12), 866–876.
<https://doi.org/10.1136/bjsports-2024-108589>
- Soriano-Maldonado, A., Carrera-Ruiz, Á., Díez-Fernández, D. M., Esteban-Simón, A., Maldonado-Quesada, M., Moreno-Poza, N., García-Martínez, M. del M., Alcaraz-García, C., Vázquez-Sousa, R., Moreno-Martos, H., Toro-de-Federico, A., Hachem-Salas, N., Artés-Rodríguez, E., Rodríguez-Pérez, M. A., & Casimiro-Andújar, A. J. (2019). Effects of a 12-week resistance and aerobic exercise program on muscular strength and quality of life in breast cancer survivors. *Medicine*, 98(44), e17625.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017625>

- Sternberg, R. J. , & Sternberg, K. (2016). *Psicologia Cognitiva* (7^a). Cengage Learning.
- Stone, J. B., & DeAngelis, L. M. (2016). Cancer-treatment-induced neurotoxicity—focus on newer treatments. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 13(2), 92–105. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.152>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021a). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021b). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Tung, N. M., & Garber, J. E. (2018). BRCA1/2 testing: therapeutic implications for breast cancer management. *British Journal of Cancer*, 119(2), 141–152. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0127-5>
- Vance, D. E., Frank, J. S., Bail, J., Triebel, K. L., Niccolai, L. M., Gerstenecker, A., & Meneses, K. (2017). Interventions for Cognitive Deficits in Breast Cancer Survivors Treated With Chemotherapy. *Cancer Nursing*, 40(1), E11–E27. <https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000349>
- Vanishree Rao, Rashmi Bhushan, Priyanka Kumari, Sri Pragnya Cheruku, V. Ravichandiran, & V. Ravichandiran. (2022). *Chemobrain: A review on mechanistic insight, targets and treatments* (pp. 29–76). <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2022.04.001>
- Wagner, L. I., Zhao, F., Goss, P. E., Chapman, J.-A. W., Shepherd, L. E., Whelan, T. J., Mattar, B. I., Bufill, J. A., Schultz, W. C., LaFrancis, I. E., Nagargoje, G. G., Vemuri, R., Nikceovich, D. A., Sledge, G. W., & Cella, D. (2018). Patient-reported predictors of early treatment discontinuation: treatment-related symptoms and health-related quality of life among postmenopausal women with primary breast cancer randomized to anastrozole or exemestane on NCIC Clinical Trials Group (CCTG) MA.27 (E1Z03). *Breast Cancer Research and Treatment*, 169(3), 537–548. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4713-2>
- Wanner, P., Cheng, F.-H., & Steib, S. (2020). Effects of acute cardiovascular exercise on motor memory encoding and consolidation: A systematic review with meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 116, 365–381. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.06.018>
- Warburton, D. E. R. (2006). Health benefits of physical activity: the evidence. *Canadian Medical Association Journal*, 174(6), 801–809. <https://doi.org/10.1503/cmaj.051351>

- Wefel, J. S., Saleeba, A. K., Buzdar, A. U., & Meyers, C. A. (2010). Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer*, *116*(14), 3348–3356. <https://doi.org/10.1002/cncr.25098>
- Wei, X., Yuan, R., Yang, J., Zheng, W., Jin, Y., Wang, M., Jiang, J., Wu, C., & Li, K. (2022). Effects of Baduanjin exercise on cognitive function and cancer-related symptoms in women with breast cancer receiving chemotherapy: a randomized controlled trial. *Supportive Care in Cancer*, *30*(7), 6079–6091. <https://doi.org/10.1007/s00520-022-07015-4>
- Willett, W. C. (1995). Diet, Nutrition, and Avoidable Cancer. *Environmental Health Perspectives*, *103*, 166–168. <https://doi.org/10.2307/3432305>
- Yin, Y., Jin, L., Chu, M., Zhou, Y., Tu, S., Cheng, Y., Ye, M., Wu, J., & Chen, H. (2023). Association between endocrine therapy and cognitive decline in breast cancer based on propensity score matching. *Frontiers in Medicine*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1132287>
- Youn, H. J., & Han, W. (2020). A Review of the Epidemiology of Breast Cancer in Asia: Focus on Risk Factors. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, *21*(4), 867–880. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.4.867>
- Zimmer, P., Baumann, F. T., Oberste, M., Wright, P., Garthe, A., Schenk, A., Elter, T., Galvao, D. A., Bloch, W., Hübner, S. T., & Wolf, F. (2016). Effects of Exercise Interventions and Physical Activity Behavior on Cancer Related Cognitive Impairments: A Systematic Review. *BioMed Research International*, *2016*, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2016/1820954>

