

EDSON ALVES DE LIMA JUNIOR

**RESPOSTA DO TRATAMENTO COM METFORMINA E DO EXERCÍCIO
FÍSICO AERÓBIO NA MITIGAÇÃO DOS DISTÚRBIOS MUSCULARES
INDUZIDOS PELA DOXORRUBICINA**

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Biologia de Sistemas do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para a obtenção do grau de doutor em Ciências.

Área de concentração: Biologia Celular, Tecidual e do Desenvolvimento

Orientador: Prof^o Dr. José Cesar Rosa Neto

Versão corrigida

São Paulo

2020

CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
Serviço de Biblioteca e informação Biomédica
do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo

Ficha Catalográfica elaborada pelo(a) autor(a)

Lima Junior, Edson Alves de
Resposta do tratamento com metformina e do
exercício físico aeróbio na mitigação dos distúrbios
musculares induzidos pela doxorrubicina / Edson
Alves de Lima Junior; orientador José Cesar Rosa
Neto. -- São Paulo, 2020.
136 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) --
Universidade de São Paulo, Instituto de Ciências
Biomédicas.

1. Doxorrubicina. 2. Carcinoma de pulmão Lewis.
3. Exercício físico. 4. Metformina. 5. Músculo
esquelético. I. Rosa Neto, José Cesar, orientador.
II. Título.

RESUMO

LIMA JUNIOR, E. A. **Resposta do tratamento com metformina e do exercício físico aeróbio na mitigação dos distúrbios musculares induzidos pela doxorrubicina.** 2020. 136f. Tese (Doutorado em Biologia Celular e Tecidual) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

A administração da doxorrubicina tem sido amplamente empregada no tratamento do câncer. Porém seu uso é limitado devido à manifestação de efeitos colaterais adversos como a perda muscular. Embasado na evidência de que muitos tipos de câncer são tratados com este quimioterápico, o objetivo do presente trabalho foi investigar o efeito de estratégias que potencialmente seriam capazes de minimizar os distúrbios musculares promovidos por esta antraciclina. Para isto camundongos C57BL/6 receberam solução salina (CT) ou foram submetidos ao tratamento com doxorrubicina (DOX) por 6 semanas. O grupo DOX foi ainda subdividido em animais que realizaram exercício físico aeróbio em esteira (DOX+EXER) ou receberam metformina (DOX+MET). A combinação com o exercício físico elevou a atividade de AMPk no músculo gastrocnêmio, melhorou o desempenho físico em esteira e protegeu contra o aumento de corticosterona. Já a associação com metformina apenas normalizou a concentração de corticosterona. Posteriormente investigamos o efeito da associação do exercício físico aeróbio à um curto período de tratamento com doxorrubicina em camundongos portadores de tumor, estabelecendo o efeito da interrupção da quimioterapia no músculo esquelético. Uma semana após o estabelecimento do carcinoma de pulmão Lewis (LLC), parte dos animais foi submetido ao tratamento quimioterápico isolado com doxorrubicina (LLC+DOX) ou submetidos à quimioterapia combinada com exercício aeróbio (LLC+DOX+EXER). A eutanásia ocorreu ao fim do ciclo quimioterápico ou uma semana após a última administração de doxorrubicina. Com a interrupção do tratamento quimioterápico, o exercício físico minimizou a retomada da taxa de crescimento do tumor, evitou a perda muscular tardia e impediu o aumento na expressão de proteínas envolvidas no catabolismo muscular (MuRF1, Atrogin1, Miostatina e FoxO) em relação ao tratamento isolado com doxorrubicina. Os resultados obtidos indicam que a combinação do exercício físico aeróbio durante o tratamento com doxorrubicina reverteu parcialmente os efeitos adversos deste quimioterápico, resultando em proteção contra a perda do desempenho muscular e normalização da concentração de corticosterona, este último também observado com a metformina. Efeitos mais consistentes foram encontrados com a continuidade do exercício físico após a interrupção da quimioterapia que, mesmo na presença do tumor, minimizou a perda muscular por meio da diminuição do catabolismo, reduziu a retomada do crescimento do tumor e evitou a redução da sobrevida.

Paravras-chave: Doxorrubicina. Carcinoma de pulmão Lewis. Exercício físico. Metformina. Músculo esquelético.

ABSTRACT

LIMA JUNIOR, E. A. **Response to treatment with metformin and endurance exercise in mitigating muscle disorders induced by doxorubicin therapy.** 2020. 136f. Ph.D. thesis (Cell and Tissue Biology) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

The administration of doxorubicin has been widely used in the treatment of cancer. However, its use is limited due to the manifestation of adverse side effects such as muscle loss. Based on the evidence that many types of cancer are treated with this chemotherapy, the aim of the present study was to investigate the effect of strategies that could potentially be able to minimize muscle disorders caused by this anthracycline. For this, C57BL / 6 mice received saline solution (CT) or were submitted to treatment with doxorubicin (DOX) for 6 weeks. The DOX group was further subdivided into animals that performed endurance exercise on treadmill (DOX + EXER) or received metformin (DOX + MET). The combination with endurance exercise increased AMPk activity in the gastrocnemius muscle, improved physical performance on treadmill and protected against the increase in corticosterone. The association with metformin only normalized the concentration of corticosterone. Subsequently, we investigated the effect of the association of endurance exercise in a short period of treatment with doxorubicin in mice with tumor, establishing the effect of the interruption of chemotherapy on skeletal muscle. One week after the establishment of Lewis lung carcinoma (LLC group), part of the animals were subjected to chemotherapy treatment with doxorubicin (LLC + DOX) or subjected to chemotherapy combined with endurance exercise (LLC + DOX + EXER). Euthanasia occurred at the end of the chemotherapy cycle or one week after the last administration of doxorubicin. With the interruption of chemotherapy treatment, endurance exercise minimized the resumption of tumor growth rate, decreased the muscle loss and prevented the increased expression of proteins involved in muscle catabolism (MuRF1, Atrogin1, Myostatin and FoxO) in relation to the isolated treatment with doxorubicin. The results obtained indicate that the combination of endurance exercise during treatment with doxorubicin partially reversed the adverse effects of this chemotherapy, resulting in protection against the loss of muscle performance and normalization of the corticosterone concentration. More consistent effects were found with the continuity of endurance exercise after the interruption of chemotherapy, which, even in the presence of the tumor, minimized muscle loss by decreasing catabolism, reduced the resumption of tumor growth and prevented reduced survival.

Key words: Doxorubicin. Lewis Lung Carcinoma. Endurance exercise. Metformin. Skeletal muscle.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Câncer

O câncer é um importante problema de saúde pública. No mundo, em 2018, foi estimado que mais de 18 milhões de pessoas foram diagnosticadas com essa doença e que tenha levado à óbito mais de 9,6 milhões de indivíduos (BRAY; FERLAY; SOERJOMATARAM; SIEGEL *et al.*, 2018). No Brasil, a estimativa para o triênio 2020-2022 é de 309.230 mil novos casos de câncer para homens e 316.140 mil casos para mulheres (INCA, 2019).

Em nível mundial, os tipos de câncer que representam maior incidência em relação ao número total de novos casos são: câncer de pulmão (11.6%), câncer de mama (11.6%), próstata (7.1%) e câncer colorretal (6.1%). As maiores taxas de mortalidade em relação ao total de óbitos são observadas no câncer de pulmão (18.4%), câncer colorretal (9.2%), estômago (8.2%) e fígado (8.2%) (BRAY; FERLAY; SOERJOMATARAM; SIEGEL *et al.*, 2018).

O câncer é um termo genérico utilizado para referir-se a um conjunto de doenças que tem como principal característica o crescimento celular anômalo e a capacidade de gerar metástase (NIH, 2015). Apesar do câncer poder se manifestar a partir de diversos tipos celulares primários, é marcado por algumas características celulares comuns como: alta e contínua atividade proliferativa, ativação de mecanismos que levam à invasão e/ou metástases, resistência à morte celular, crescimento anormal e sustentado, angiogênese, metabolismo celular alterado, inflamação, instabilidade genômica e escape do sistema imunitário (HANAHAN; WEINBERG, 2011). Células tumorais apresentam uma importante instabilidade genômica, o que acaba por apoiar a alta capacidade proliferativa, sobrevivência e crescimento celular (HANAHAN; WEINBERG, 2011).



Figura 1. Diagrama dos *hallmarks* do câncer (HANAHAN; WEINBERG, 2011).

A massa tumoral é formada por um nicho altamente heterogêneo de tipos celulares que não se limita às células tumorais, mas também inclui células imunológicas, fibroblastos, estruturas vasculares e outros (HANAHAN; WEINBERG, 2011). A dinâmica entre elas torna o microambiente tumoral um local altamente complexo (MARKS; OLSON; FERNANDEZ-ZAPICO, 2016; NORTHCOTT; NORTHEY; BARNES; WEAVER, 2015; WEBER; KUO, 2012). Células tumorais podem produzir fatores de crescimento e quimioatração que recrutam e alteram a resposta de células pertencentes ao nicho tumoral, assim como estas últimas influenciam o comportamento das células cancerosas (WANG; LI; CANG; GUO, 2019; WHITESIDE, 2006; YUAN; JIANG; SUN; CHEN, 2016).

A manifestação e desenvolvimento do câncer resultam de fatores genéticos e ambientais, bem como da interação entre ambos (WHO, 2013). Dentre os fatores ambientais ligados ao aumento da prevalência de alguns tipos de câncer podemos citar o sedentarismo, tabagismo, hábitos alimentares, alcoolismo, exposição à radiação, entre outros (WU; ZHU; THOMPSON; HANNUN, 2018).

A cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal e imunoterapia são recursos terapêuticos convencionalmente utilizados para o tratamento do câncer,

podendo estes serem utilizados de forma isolada ou combinada (MILLER; NOGUEIRA; MARIOTTO; ROWLAND *et al.*, 2019). O termo quimioterapia antineoplásica se refere ao uso de agentes citotóxicos utilizados no tratamento do câncer, e que, tem a capacidade de perturbar a proliferação celular e/ou ativar mecanismos de morte celular programada (DEVITA; CHU, 2008). Ainda que a quimioterapia seja uma eficiente estratégia para o controle da doença, no geral, acaba afetando também células saudáveis. Estas manifestações podem ocorrer concomitantemente ao tratamento da doença ou, apenas, tardiamente (HERSHMAN; MCBRIDE; EISENBERGER; TSAI *et al.*, 2008; LIPSHULTZ; LIPSITZ; SALLAN; DALTON *et al.*, 2005; LIPSHULTZ; MILLER; SCULLY; LIPSITZ *et al.*, 2012; LIPSHULTZ; SCULLY; LIPSITZ; SALLAN *et al.*, 2010).

1.2 O tratamento quimioterápico com doxorubicina

A doxorubicina é um agente quimioterápico utilizado no tratamento de uma grande variedade de neoplasias sólidas e hematológicas. Sintetizado na década de 70, a partir do metabólito da bactéria *streptomyces peucetius* var. *caesius*, este medicamento faz parte da família das antraciclinas, à qual também pertencem a epirrubicina, daunorrubicina e idarrubicina (HORTOBAGYI, 1997; RICHARDSON; JOHNSON, 1997).

É um quimioterápico amplamente empregado na prática clínica cuja ação tumoricida se dá através da: inibição da atividade da enzima topoisomerase II, formação de espécies reativas de oxigênio (ERO's), ativação de mecanismos de morte celular mediado por caspases e pelo aumento da interação da proteína p53 ao DNA (DAVIES; DOROSHOW, 1986; DEAVALL; MARTIN; HORNER; ROBERTS, 2012; PEREGO; CORNA; DE CESARE; GATTI *et al.*, 2001; TEWEY; ROWE; YANG; HALLIGAN *et al.*, 1984; WEINSTEIN; MIHM; BAUER, 2000)

A distribuição da doxorubicina nos compartimentos celulares é variável, sendo característico seu acúmulo no núcleo (TERASAKI; IGA; SUGIYAMA; SAWADA *et al.*, 1984). Possui grande afinidade com a molécula de DNA e, em condições de saturação, pode se intercalar com até 5 pares de bases de DNA (GIGLI; RASOANAIVO; MILLOT; JEANNESSON *et al.*, 1989; LAL; MAHAJAN; CHEN; CHOWBAY, 2010). A formação desse complexo compromete a replicação do DNA e a atividade de topoisomerase II, promovendo assim, especialmente em células com

alta capacidade proliferativa, a ativação de mecanismos de morte celular programada (PEREGO; CORNA; DE CESARE; GATTI *et al.*, 2001; TEWEY; ROWE; YANG; HALLIGAN *et al.*, 1984).

Não obstante, o aumento do estresse oxidativo é um importante mecanismo ligado à atividade antineoplásica desse quimioterápico, onde parte da produção de ERO's pode ser atribuída ao próprio ciclo redox da droga. Enzimas como NAD(P)H desidrogenase, xantina oxidase e óxido nítrico sintase endotelial conduzem a formação do radical semiquinona que, uma vez reoxidado, forma as ERO's. Adicionalmente, a conjugação desta antraciclina ao Fe^{III} leva à formação de ERO's (FANG; NAKAMURA; IYER, 2007; MINOTTI; MENNA; SALVATORELLI; CAIRO *et al.*, 2004).

Uma vez administrada, a doxorubicina se distribui muito rapidamente entre os tecidos, estando muitos de seus efeitos ligados ao resultado de administrações sucessivas (GREENE; COLLINS; JENKINS; SPEYER *et al.*, 1983; RAHMAN; CARMICHAEL; HARRIS; ROH, 1986). A meia vida terminal desse agente quimioterápico é de aproximadamente 24-36 horas (TACAR; SRIAMORNSAK; DASS, 2013).

O influxo de doxorubicina nas células ocorre sobretudo por difusão passiva, podendo haver cooperação da proteína SLC22A16 (LAL; WONG; JADA; XIANG *et al.*, 2007; SPEELMANS; STAFFHORST; DE KRUIJFF; DE WOLF, 1994). O acúmulo deste quimioterápico nas células depende também de sua dinâmica de efluxo. As principais ligadas ao efluxo de doxorubicina são: ABCB1, ABCC1, ABCC2, ABCG2, RALBP1 (DANTZIG; LAW; CAO; STARLING, 2001; FOLMER; SCHNEIDER; BLUM; HAFKEMEYER, 2007; NAGATA; KIJIMA; HATANAKA; ASAI *et al.*, 2002; YAGUE; HIGGINS; RAGUZ, 2004; YOUNG; CAMPLING; COLE; DEELEY *et al.*, 2001). Durante o desenvolvimento da resistência ao tratamento com doxorubicina, células tumorais apresentam aumento da expressão de ABCB1, ABCC1, ABCC2 e ABCG2 (ABUHAMMAD; ZIHLIF, 2013; RUGGERI; SCIACCHITANO; VITARELLI; TRIMARCHI *et al.*, 2006; SHEN; CHU; BENCE; BAILEY *et al.*, 2008).

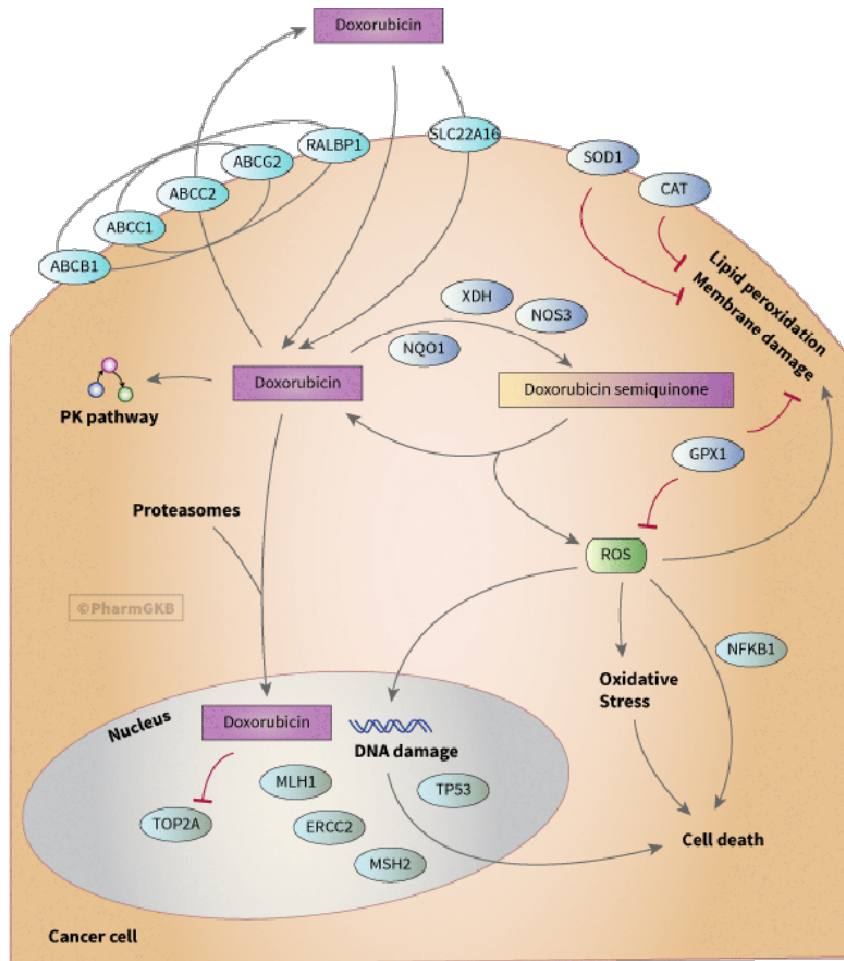


Figura 2. Modelo esquemático demonstrando a farmacodinâmica da doxorubicina em uma célula tumoral. As abreviações na figura correspondem a: proteína topoisomerase 2-alfa (TOP2A), espécies reativas de oxigênio (ROS), óxido nítrico sintase 3 (NOS3), enzima NAD(P)H desidrogenase (NQO1), enzima xantina desidrogenase (XDH), enzima glutatona peroxidase (GPX1), enzima catalase (CAT), enzima superóxido dismutase (SOD1), proteína p53 (TP53), subunidade p105 do fator nuclear NF-kappa-B (NFKB1) e de proteínas envolvidas com o influxo (SLC22A16), e efluxo (ABCB1, ABCC1, ABCC2, ABCG2, RALBP1) de doxorubicina pela célula tumoral. Mais detalhes no texto (THORN; OSHIRO; MARSH; HERNANDEZ-BOUSSARD et al., 2011).

Embora a eficiência desse quimioterápico no tratamento do câncer seja confirmada ao longo dos anos, seu uso é limitado devido aos evidentes efeitos colaterais adversos, dentre os quais estão a cardiotoxicidade, imunossupressão, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade, além de prejuízos ao músculo esquelético (BENJAMIN; WIERNIK; BACHUR, 1974; FAHIM; KATAYA; EL-KHARRAG; AMER et al., 2011; LOPES; MEISEL; DIRNAGL; CARVALHO et al., 2008; SHI; MOON; DAWOOD; MCMANUS et al., 2011).

1.3 Doxorrubicina e músculo esquelético

Historicamente, os efeitos da doxorrubicina vem sendo exaustivamente estudados no câncer e nos seus efeitos sobre o tecido cardíaco (EWER; VON HOFF; BENJAMIN, 2011; HORTOBAGYI, 1997; TACAR; SRIAMORNSAK; DASS, 2013). Entretanto, cada vez mais atenção tem sido direcionada ao impacto desta terapia no músculo esquelético.

Após administração, a concentração de doxorrubicina circulante cai muito rapidamente, sendo reflexo da sua distribuição para os tecidos (RAHMAN; CARMICHAEL; HARRIS; ROH, 1986). O músculo esquelético tem participação direta sobre a disponibilidade sistêmica desse quimioterápico após a administração inicial. Este tecido pode sequestrar a doxorrubicina e posteriormente liberá-lo na corrente sanguínea (FABRIS; MACLEAN, 2015). Se por um lado essa característica contribui para uma entrega subsequente de doxorrubicina e de seus metabólitos, ação importante para que os efeitos terapêuticos esperados ocorram, por outro lado, proporciona também citotoxicidade no músculo esquelético.

Múltiplas abordagens antineoplásicas, incluindo o tratamento quimioterápico, podem contribuir com a desregulação da homeostase do músculo esquelético (DAVIS; PANIKKAR, 2019). As alterações mais comuns relativas ao uso desta antraciclina no músculo esquelético são: atrofia muscular, alterações metabólicas, aumento do estresse oxidativo e o aumento da fadiga e fraqueza muscular (DE LIMA JUNIOR; YAMASHITA; PIMENTEL; DE SOUSA *et al.*, 2016; GILLIAM; ST CLAIR, 2011; GILLIAM; FISHER-WELLMAN; LIN; MAPLES *et al.*, 2013; MIN; KWON; SMUDER; WIGGS *et al.*, 2015; SMUDER; KAVAZIS; MIN; POWERS, 2011b).

Uma síndrome de origem multifatorial frequentemente encontrada em pacientes com câncer e fortemente associada ao aumento da mortalidade é a caquexia (BARACOS; MARTIN; KORC; GUTTRIDGE *et al.*, 2018). A caquexia associada ao câncer é caracterizada pela perda involuntária de peso, onde a patogênese da perda de massa muscular desempenha um papel central (ARGILES; BUSQUETS; STEMMLER; LOPEZ-SORIANO, 2014). Isto é sustentado graças ao aumento do dispêndio energético, anorexia, alterações metabólicas e inflamatórias provocadas pelo câncer (BARACOS; MARTIN; KORC; GUTTRIDGE *et al.*, 2018; PORPORATO, 2016). Muitos dos gatilhos para o desenvolvimento da perda muscular

pelo câncer e quimioterapia são comuns (BARRETO; MANDILI; WITZMANN; NOVELLI *et al.*, 2016).

Ensaio pré-clínicos têm demonstrado que alguns quimioterápicos isoladamente, incluindo a doxorrubicina, são suficientes para promover perda de massa muscular (DAMRAUER; STADLER; ACHARYYA; BALDWIN *et al.*, 2018; DE LIMA JUNIOR; YAMASHITA; PIMENTEL; DE SOUSA *et al.*, 2016; GARCIA; CATA; DOUGHERTY; SMITH, 2008). É evidente então que a perda muscular, além de resultar do próprio câncer, pode ser consequência do seu tratamento. E esta condição gera consequências negativas para a saúde do paciente. A diminuição da massa magra é um fator de risco independente para a maior toxicidade do tratamento quimioterápico e aumento da mortalidade (BARRET; ANTOUN; DALBAN; MALKA *et al.*, 2014; DALY; NI BHUACHALLA; POWER; CUSHEN *et al.*, 2018; JUNG; KIM; KIM; KIM *et al.*, 2015; MIYAMOTO; BABA; SAKAMOTO; OHUCHI *et al.*, 2015).

Parte da disfunção muscular promovida pela doxorrubicina é atribuído à danos oxidativos e ativação de vias catabólicas (GILLIAM; LARK; REESE; TORRES *et al.*, 2016; GILLIAM; FISHER-WELLMAN; LIN; MAPLES *et al.*, 2013; MIN; KWON; SMUDER; WIGGS *et al.*, 2015; SMUDER; KAVAZIS; MIN; POWERS, 2011b). O aumento do estresse oxidativo se deve à interrupção no fluxo de elétrons nos complexos proteicos mitocondriais levando assim ao aumento da produção de peróxido de hidrogênio (GILLIAM; LARK; REESE; TORRES *et al.*, 2016). Em paralelo, sabe-se que a doxorrubicina contribui com a redução da expressão da proteína de choque térmico HSP72 (SMUDER; KAVAZIS; MIN; POWERS, 2011b).

Além da perda muscular propriamente dita, um importante aspecto a ser considerado, e que tem importante impacto sobre a qualidade de vida de pacientes oncológicos, é a fadiga (BOWER, 2014). Muitas tarefas simples que dependem da capacidade funcional do indivíduo são afetadas. Atividades comuns do dia a dia, como as relacionadas à alimentação e cuidados próprios, tornam-se tarefas árduas (O'REGAN; MCCARTHY; O'REILLY; POWER *et al.*, 2019; SCHWARTZ, 2000). A fadiga muscular promovida pela doxorrubicina pode ser observada tanto em músculos respiratórios, quanto em músculos periféricos (ERTUNC; SARA; KORKUSUZ; ONUR, 2009; GILLIAM; MOYLAN; CALLAHAN; SUMANDEA *et al.*, 2011; HYDOCK; LIEN; JENSEN; SCHNEIDER *et al.*, 2011). A doxorrubicina pode influenciar diretamente a função das células musculares através da promoção de distúrbios no metabolismo de Ca^{2+} , gerando a redução da tensão máxima produzida e no aumento da fadiga (DE

BEER; FINKLE; VOEST; VAN HEIJST *et al.*, 1992; TARPEY; AMORESE; BALESTRIERI; FISHER-WELLMAN *et al.*, 2019; VAN NORREN; VAN HELVOORT; ARGILES; VAN TUIJL *et al.*, 2009). Além disso, o tratamento quimioterápico com doxorubicina causa diminuição da densidade capilar, o que contribui para redução da oferta de substratos e oxigênio para as fibras musculares (D'LUGOS; FRY; ORMSBY; SWEENEY *et al.*, 2019).

1.4 Regulação da proteólise durante o tratamento com doxorubicina

A regulação da massa muscular depende dos processos de síntese e degradação proteica (JACKMAN; KANDARIAN, 2004; SCHIAFFINO; DYAR; CICILIOT; BLAAUW *et al.*, 2013). Durante a perda muscular diferentes sistemas proteolíticos agem sincronicamente para promover a perda muscular (SCHIAFFINO; DYAR; CICILIOT; BLAAUW *et al.*, 2013). Sugere-se que durante o tratamento com doxorubicina ocorra aumento do catabolismo proteico pela ativação da via ubiquitina-proteassoma, ativação do sistema cálcio dependente (calpaínas), ativação das caspases e da autofagia (HIENSCH; BOLAM; MIJWEL; JENESON *et al.*, 2019).

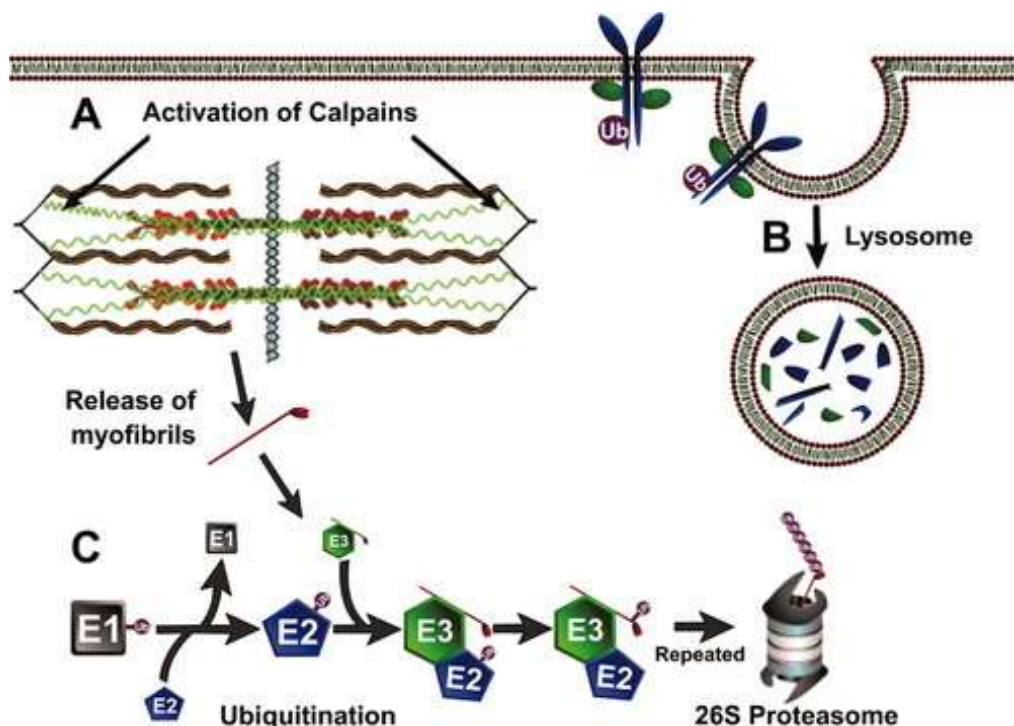


Figura 3. Contribuição e interação de diferentes sistemas proteolíticos durante a atrofia muscular. A. Sistema dependente da ativação de proteases ativadas por cálcio (calpaínas); B. Autofagia e proteólise lisossomal; C. Ativação do sistema ubiquitina-proteassoma dependente de ATP (JACKMAN; KANDARIAN, 2004).

A autofagia é um processo altamente regulado responsável pela remoção de organelas e agregados proteicos, essencial para a sobrevivência celular, mas que também pode contribuir com a proteólise muscular (DIKIC; ELAZAR, 2018; SANDRI, 2013). Conceitualmente, a macroautofagia pode ser dividida em diversas etapas (iniciação, nucleação da membrana, maturação da vesícula, e fusão com os lisossomos), com a doxorrubicina interferindo em algumas delas (YIN; PASCUAL; KLIONSKY, 2016).

Esse quimioterápico induz o aumento da expressão de Beclin-1 no músculo sóleo, importante proteína envolvida nos estágios iniciais da formação do autofagossomo (SMUDER; KAVAZIS; MIN; POWERS, 2011a). Adicionalmente, há o aumento da expressão de proteínas Atgs envolvidas na formação do autofagossomo, dentre as quais podemos citar Atg12, Atg7 e a formação do complexo Atg12-Atg5 (SMUDER; KAVAZIS; MIN; POWERS, 2011a). Por fim, conduz ao aumento da razão LC3II/LC3I, um importante marcador do processo de autofagia celular (SMUDER; KAVAZIS; MIN; POWERS, 2011a). Os autofagossomos, uma vez formados, podem ter seu conteúdo degradado através da fusão com vesículas lisossomais. Essas contêm proteases, dentre as quais, foi identificado o aumento da expressão de catepsina L, resultado do uso desta antraciclina (SMUDER; KAVAZIS; MIN; POWERS, 2011a).

Outro sistema proteolítico que a doxorrubicina pode regular positivamente é o dependente de calpaínas. A atividade deste sistema é dependente do cálcio livre citoplasmático e é responsável por promover a clivagem de proteínas estruturais e miofibrilares de forma intacta no sarcômero (GOLL; THOMPSON; LI; WEI *et al.*, 2003). Essas servem, então, como substratos para a degradação em outros sistemas proteolíticos. A miosina, actina, troponina I e α -actinina, por exemplo, apresentam maior afinidade à clivagem desta cisteíno-protease não lisossomal durante o estado oxidativo, como o proporcionado pelo uso da doxorrubicina (SMUDER; KAVAZIS; HUDSON; NELSON *et al.*, 2010). De fato, o aumento da atividade de calpaínas foi confirmado em modelos experimentais utilizando esse agente quimioterápico (YU; PEI; SIN; YIP *et al.*, 2014).

A ativação do sistema ubiquitina-proteassoma também tem importante papel no desenvolvimento da atrofia muscular (BILODEAU; COYNE; WING, 2016). Este sistema se caracteriza por ser um processo altamente organizado, responsável pela

seleção e identificação de proteínas que deverão ser degradadas no complexo do proteassoma.

A princípio, a enzima E1 (enzima ativadora da ubiquitina) promove a ligação covalente da ubiquitina à sua estrutura, em um processo dependente de energia. Em seguida, a ubiquitina é transferida para a enzima E2 (enzima conjugadora), formando o complexo E2-ubiquitina. Concomitantemente, a enzima E3 (ubiquitina ligase) identifica e se liga à proteína que deve ser direcionada ao proteassoma. Nesta etapa, a ubiquitina presente no complexo E2-ubiquitina é transferida para a proteína alvo, promovendo a ligação covalente do monômero de ubiquitina à proteína alvo. O resultado da repetição deste último evento acarreta na formação de uma proteína poliubiquitinada. Esta estrutura é identificada pelo complexo do proteassoma e conduzirá a degradação destas proteínas (GLICKMAN; CIECHANOVER, 2002; WING, 2005).

Uma característica da enzima E3 é que ela possui afinidade à substratos proteicos específicos. A Atrogin-1 (*Muscle Atrophy F-box*) e MuRF-1 (*Muscle Ring Finger-1*), por exemplo, são ubiquitinas E3-ligases seletivamente expressas no músculo esquelético e que apresentam grande importância na progressão da atrofia (BODINE; BAEHR, 2014; GUMUCIO; MENDIAS, 2013). Alguns estudos apontam que a expressão de MuRF-1 e Atrogin-1 aumentam durante a administração da doxorrubicina (HULMI; NISSINEN; RASANEN; DEGERMAN *et al.*, 2018; KAVAZIS; SMUDER; POWERS, 2014). Este aumento poderia ser atribuído, em parte, ao aumento da expressão de miostatina e da sinalização de FoxO 1/3 (KAVAZIS; SMUDER; POWERS, 2014).

Em adição, alguns estudos também sugerem que a doxorrubicina promova apoptose em miócitos. Acompanhado pelo aumento do número de fibras musculares com núcleo centralizado e aumento da fragmentação do DNA, a doxorrubicina regula positivamente a expressão de caspase-3 e proteínas pro-apoptóticas (MIN; KWON; SMUDER; WIGGS *et al.*, 2015; SIN; TAM; YU; YIP *et al.*, 2016; SMUDER; KAVAZIS; MIN; POWERS, 2011a; YU; PEI; SIN; YIP *et al.*, 2014).

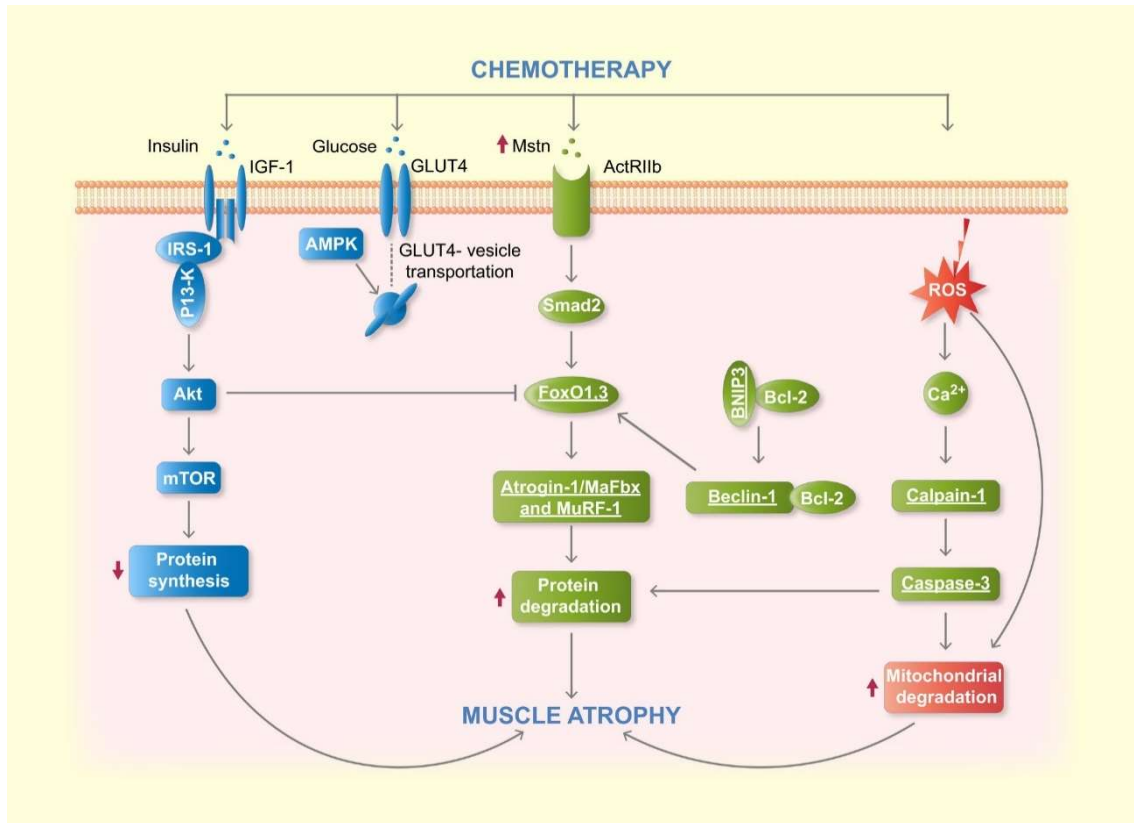


Figura 4. Principais vias de sinalização envolvidas no desenvolvimento da atrofia muscular induzidas por doxorrubicina. A administração de doxorrubicina é acompanhada pela ativação dos principais sistemas proteolíticos e por redução na síntese de proteínas (HIENSCH; BOLAM; MIJWEL; JENESON *et al.*, 2019).

Uma diversidade de estratégias tem sido utilizado para amenizar os efeitos deletérios da doxorrubicina, tais como alterações na dose terapêutica, modificações no sistema de entrega do quimioterápico ou associação com outros medicamentos (WENNINGMANN; KNAPP; ANDE; VAIDYA *et al.*, 2019). Como já supracitado, a doxorrubicina apresenta grande eficácia na indução da morte celular em diferentes tipos de células tumorais; torna-se, portanto, de extrema valia estratégias farmacológicas e não-farmacológicas que possam ser utilizadas de maneira combinada a fim de reduzir a toxicidade induzida por este quimioterápico.

1.5 Doxorrubicina e exercício físico aeróbio

O papel da atividade física no manejo de doenças crônicas degenerativas está relacionado à prevenção, atraso da progressão da doença quando esta já se estabeleceu, regulação da sintomatologia e proteção contra uma condição de incapacidade ou morte prematura (BOOTH; ROBERTS; LAYE, 2012; HOJMAN;

GEHL; CHRISTENSEN; PEDERSEN, 2018). A eficiência do exercício físico neste contexto irá depender do tipo de doença, assim como do estágio em que a enfermidade se encontra. Independentemente disto, o exercício físico pode ser considerado um importante fator para prevenção e tratamento de diversas doenças, incluindo o câncer, a DPOC, a diabetes, a doença renal crônica, e outras (BOOTH; ROBERTS; LAYE, 2012).

No tratamento do câncer, o uso do agente quimioterápico doxorrubicina contribui para a perda muscular e fadiga (GILLIAM; ST CLAIR, 2011; NISSINEN; DEGERMAN; RASANEN; POIKONEN *et al.*, 2016). Neste contexto, o exercício físico tem sido apontado como estratégia para minimizar esses efeitos (MENESES-ECHAVEZ; GONZALEZ-JIMENEZ; RAMIREZ-VELEZ, 2015; TIAN; LU; LIN; HU, 2016). Pacientes oncológicos em tratamento com doxorrubicina, e em combinações padronizadas de outros medicamentos, demonstram o aumento da fadiga, o qual pode ser revertida por meio de um programa regular de exercícios físicos (SCHWARTZ; MORI; GAO; NAIL *et al.*, 2001).

Isso seria possível em virtude do aumento da capacidade antioxidante, aumento da expressão de proteínas de choque térmico (HSP72) e potencial para reduzir o acúmulo intracelular do quimioterápico no músculo esquelético, e consequente redução da toxicidade (POWERS; DUARTE; LE NGUYEN; HYATT, 2019). Sugere-se que estas alterações são acompanhadas pela redução na sinalização dos principais sistemas proteolíticos (KAVAZIS; SMUDER; POWERS, 2014; SMUDER; KAVAZIS; MIN; POWERS, 2011a). Além disso, alguns estudos apontam que o exercício físico de endurance possa exercer efeito sinérgico ou ao menos não interferir negativamente na redução do crescimento tumoral provocado pela doxorrubicina (JONES; EVES; COURNEYA; CHIU *et al.*, 2005; MORRELL; ALVAREZ-FLOREZ; ZHANG; KLEINERMAN *et al.*, 2019; STURGEON; SCHADLER; MUTHUKUMARAN; DING *et al.*, 2014).

1.6 Câncer e exercício físico

O câncer é uma das principais causas de mortalidade e morbidade no mundo, e dentre os fatores de risco ambiental que contribuem para o desenvolvimento desta doença está a inatividade física (FERLAY; SOERJOMATARAM; DIKSHIT; ESER *et*

al., 2015; RUIZ-CASADO; MARTIN-RUIZ; PEREZ; PROVENCIO *et al.*, 2017; SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2018).

A atividade física está associada à menor prevalência de vários tipos de câncer, como câncer de cólon, endométrio, mama, próstata, gastroesofágico, de ovário, pancreático e pulmonar (RUIZ-CASADO; MARTIN-RUIZ; PEREZ; PROVENCIO *et al.*, 2017). A prática do exercício, durante e após o tratamento do câncer, tem demonstrado efeitos positivos com relação ao bem-estar e desempenho físico (ADAMSEN; QUIST; ANDERSEN; MOLLER *et al.*, 2009; COURNEYA; SELLAR; STEVINSON; MCNEELY *et al.*, 2009; VALLANCE; COURNEYA; PLOTNIKOFF; YASUI *et al.*, 2007). É também responsável pela redução da fadiga, uma das frequentes queixas de pacientes oncológicos (KESSELS; HUSSON; VAN DER FELTZ-CORNELIS, 2018; PUETZ; HERRING, 2012). Não obstante, estudos apontam um possível efeito inibitório do exercício físico sobre o crescimento tumoral, progressão metastática e vascularização tumoral (ESCHKE; LAMPIT; SCHENK; JAVELLE *et al.*, 2019; THOMPSON; WESTERLIND; SNEDDEN; BRIGGS *et al.*, 1995; ZIELINSKI; MUENCHOW; WALLIG; HORN *et al.*, 2004).

Apesar da importância da atividade física na redução da prevalência de alguns tipos de câncer e no atraso do desenvolvimento da doença, os mecanismos ainda não foram completamente elucidados. Sugere-se que esses efeitos sejam mediados por: redução da sinalização proliferativa sustentada das células tumorais, ativação de supressores de crescimento, ativação das vias de morte celular, normalização da vascularização tumoral e redução de mecanismos envolvidos na invasão e metástase tumoral (RUIZ-CASADO; MARTIN-RUIZ; PEREZ; PROVENCIO *et al.*, 2017). Além disso, também é sugerido a reprogramação metabólica de células tumorais e em alterações imunológicas e inflamatórias promovidas pelo exercício (MURPHY; ENOS; VELAZQUEZ, 2015).

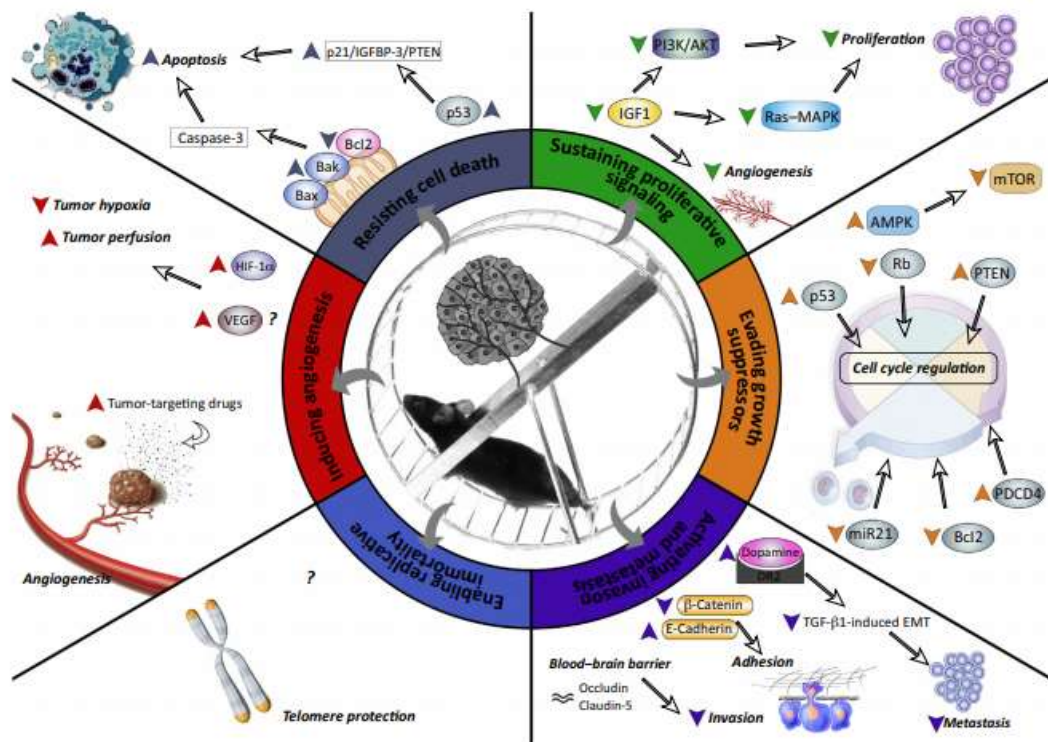


Figura 5. Influência do exercício físico nos *hallmarks* do câncer. O exercício físico promove alterações na sinalização proliferativa sustentada de células tumorais, propicia a ativação de supressores de crescimento e de morte celular, auxilia na normalização da vascularização tumoral e reduz a ativação de vias envolvidas na invasão e metástase tumoral (RUIZ-CASADO; MARTIN-RUIZ; PEREZ; PROVENCIO *et al.*, 2017).

Os mecanismos pelos quais o exercício exerce seus efeitos no corpo são multifacetados, incluindo alteração do balanço energético, alteração da adiposidade corporal, produção e secreção de hormônios e efeitos imunomodulatórios (MURPHY; ENOS; VELAZQUEZ, 2015). Por exemplo, o exercício físico contribui com a redução do crescimento tumoral e aumento da apoptose em células tumorais pela redução da atividade da proteína p53 via supressão do eixo de IGF-1 (LEUNG; ARONSON; NGO; GOLDING *et al.*, 2004). A inflamação é frequentemente ligada ao desenvolvimento e progressão do câncer (COUSSENS; WERB, 2002). Por outro lado, o exercício físico moderado proporciona um efeito anti-inflamatório sistêmico (MURPHY; ENOS; VELAZQUEZ, 2015; PETERSEN; PEDERSEN, 2005).

O músculo esquelético representa uma grande porcentagem do peso corporal de indivíduos saudáveis e, além da sua evidente função mecânica, possui também importante papel na produção de fatores capazes de regular a homeostase corporal, muitos dos quais tem sua produção estimulada a partir da contração muscular. Estas proteínas são coletivamente chamadas de miocinas e possuem importantes funções

metabólicas e inflamatórias, podendo agir local ou sistemicamente (PEDERSEN, 2011a; b). Parte dos efeitos benéficos do exercício físico como estratégia auxiliar às terapias convencionais utilizadas no câncer podem ser associadas à ação da IL-6. Esta miocina estabelece um importante crosstalk entre o músculo esquelético e diversos outros tecidos. A IL-6 derivada do músculo esquelético em contração, por exemplo, conduz à redistribuição de células natural killer (NK), auxiliando na supressão do crescimento tumoral (PEDERSEN; IDORN; OLOFSSON; LAUENBORG *et al.*, 2016).

A exposição de células de câncer de próstata ao soro de indivíduos exercitados reduz a taxa de crescimento celular (RUNDQVIST; AUGSTEN; STROMBERG; RULLMAN *et al.*, 2013). Apesar disso, o uso de soro em meio de cultura não permite diferenciar o que é resultado exclusivamente de substâncias humorais produzidas pelo músculo ou de alterações sistêmicas promovidas pelo exercício físico (decorrente de alterações na composição corporal, hormônios e sistema imunológico). Algumas iniciativas nesse sentido indicam que fatores produzidos diretamente pelo músculo esquelético contribuem para a remodelação da biologia tumoral. Foi identificado, à exemplo, que a oncostatina M e SPARC produzidas e liberadas após contração muscular contribuem com a inibição do crescimento de células de câncer de mama e cólon em cultura celular (AOI; NAITO; TAKAGI; TANIMURA *et al.*, 2013; HOJMAN; DETHLEFSEN; BRANDT; HANSEN *et al.*, 2011).

1.7 Metformina e quimioterapia

A metformina é um medicamento da família das biguanidas, amplamente utilizado para a normalização da glicemia (SETTER; ILTZ; THAMS; CAMPBELL, 2003). É usualmente prescrita para o tratamento do diabetes mellitus, diabetes gestacional e síndrome metabólica, embora também possa ser utilizado em outras doenças (BOLEN; FELDMAN; VASSY; WILSON *et al.*, 2007; CICERO; TARTAGNI; ERTEK, 2012; HOLMAN; PAUL; BETHEL; MATTHEWS *et al.*, 2008). Os efeitos comumente atribuídos ao uso deste fármaco incluem redução da concentração de glicose circulante, melhora da sensibilidade à insulina, redução da gliconeogênese hepática e redução de fatores de risco vascular (PERNICOVA; KORBONITS, 2014; SALPETER; BUCKLEY; KAHN; SALPETER, 2008). Parte dos efeitos supracitados

está associado à ativação da AMPk, muitos destes semelhantes aos promovidos pelo exercício físico aeróbio (WEIHRAUCH; HANDSCHIN, 2018).

Adicionalmente ao uso padrão da metformina, modelos experimentais e clínicos têm demonstrado que este medicamento pode ter um importante papel como terapia complementar no câncer (ANISIMOV; BERSTEIN; EGORMIN; PISKUNOVA *et al.*, 2005; KASZNICKI; SLIWINSKA; DRZEWOSKI, 2014; NIRLAULA; DOWLING; ENNIS; CHANG *et al.*, 2012). A hiperinsulinemia e hiperglicemia são importantes fatores de risco para o desenvolvimento do câncer, de forma que o uso deste medicamento acaba por contribuir com a redução da prevalência dessa enfermidade (GODSLAND, 2009; LI; ZHANG; SANG; ZHOU *et al.*, 2019). Esse efeito é observado, sobretudo, em pacientes diabéticos, onde o uso da metformina reduz a prevalência do câncer e a mortalidade para esta doença (CURRIE; POOLE; GALE, 2009; LANDMAN; KLEEFSTRA; VAN HATEREN; GROENIER *et al.*, 2010). Esta aplicabilidade da metformina advém de efeitos indiretos (insulino dependentes) e diretos (dependentes ou não da ativação de AMPk) proporcionado por este fármaco (KHEIRANDISH; MAHBOOBI; YAZDANPARAST; KAMAL *et al.*, 2018; KURELAC; UMESH GANESH; IORIO; PORCELLI *et al.*, 2020).

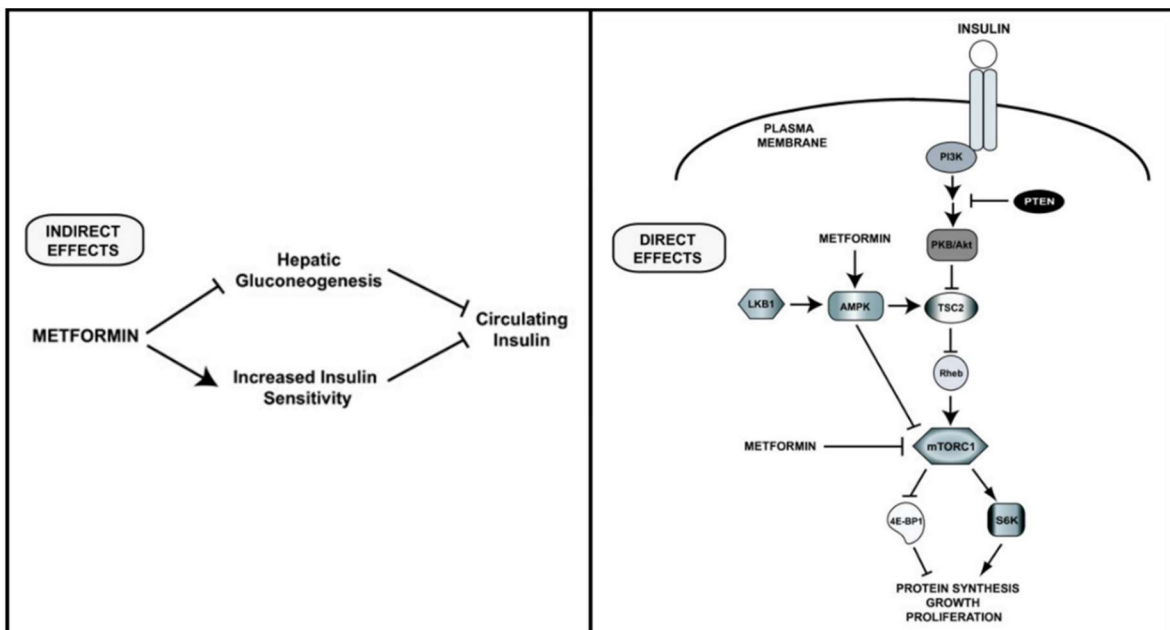


Figura 6. Efeitos indiretos e diretos da metformina durante o câncer. A metformina reduz a gliconeogênese hepática e melhora a sensibilidade à insulina. A menor insulinemia reduz a atividade tirosina quinase do receptor de insulina e conseqüente conduz a limitação da sinalização de PI3K. A metformina contribui com o aumento da atividade de AMPk que por mecanismos dependentes e independentes de TSC2 levam a inibição de mTOR. Efeitos diretos deste fármaco em mTOR podem também serem observados. Adaptado de DOWLING; GOODWIN e STAMBOLIC (2011).

A metformina possui uma meia vida plasmática de aproximadamente 5-6 horas (GRAHAM; PUNT; ARORA; DAY *et al.*, 2011). Após ser absorvida pelas células, através de um processo de difusão passiva ou auxiliada por transportadores de cátions orgânicos (OCT), parte dos efeitos metabólicos da metformina podem ser atribuídos à ativação da AMPk (CAI; EVERETT; THAKKER, 2019; CAI; ZHANG; HAN; EVERETT *et al.*, 2016). Este medicamento provoca alterações nas razões de AMP/ATP e ADP/ATP pela inibição do complexo I da cadeia respiratória mitocondrial. A AMPk, por ser um importante sensor energético celular, é sensível a essas mudanças e tem sua atividade aumentada (OAKHILL; STEEL; CHEN; SCOTT *et al.*, 2011). Sugere-se também que a metformina possa estimular diretamente LKB-1/STK 11 (serina/treonina quinase 11), uma proteína *upstream* de AMPk (SHAW; LAMIA; VASQUEZ; KOO *et al.*, 2005).

Diferentes mecanismos tem sido relacionados aos efeitos antitumorais da metformina como a inibição da formação de espécies reativas de oxigênio e de mTORC1, ativação da AMPk, modulação do receptor de adenosina A1, redução da concentração circulante de insulina, IGF-1 e IGF-2 e diminuição da inflamação crônica (UGWUEZE; OGAMBA; YOUNG; ONYENEKWE *et al.*, 2020). Como terapia adjuvante ou neoadjuvante tem mostrado resultados promissores durante o câncer (COYLE; CAFFERTY; VALE; LANGLEY, 2016; SARAEI; ASADI; KAKAR; MORADI-KOR, 2019; UGWUEZE; OGAMBA; YOUNG; ONYENEKWE *et al.*, 2020).

Além de promover efeitos diretos sobre as células tumorais, a metformina pode agir como agente sensibilizante da quimioterapia padrão e evitar a resistência adquirida durante o tratamento (DAVIES; LOBANOVA; DAWICKI; GROOT *et al.*, 2017; QU; ZHANG; ZHENG; ZHANG *et al.*, 2014; ZHANG; GUO, 2016). No modelo experimental de câncer de pulmão de células não pequenas mutadas para KRAS/LKB1, a associação desta biguanida ao tratamento com cisplatina resultou em efeitos pró-apoptóticos nas células tumorais e diminuiu a resistência ao quimioterápico (MORO; CAIOLA; GANZINELLI; ZULATO *et al.*, 2018). De maneira semelhante, quando a metformina foi associada ao tratamento com doxorrubicina, houve melhora na eficiência terapêutica do agente antineoplásico e redução na taxa de recidiva tumoral (BLANDINO; VALERIO; CIOCE; MORI *et al.*, 2012; EL-ASHMAWY; KHEDR; EL-BAHRAWY; ABO MANSOUR, 2017; ILIOPOULOS; HIRSCH; STRUHL, 2011).

Em nível periférico, a metformina protege contra lesão renal aguda e a neuropatia periférica induzidas por gentamicina, oxaliplatina e cisplatina (EL-FATATRY; IBRAHIM; HUSSIEN; MOSTAFA, 2018; LI; GUI; REN; LIU *et al.*, 2016; MAO-YING; KAVELAARS; KRUKOWSKI; HUO *et al.*, 2014; MORALES; DETAILLE; PRIETO; PUENTE *et al.*, 2010). Durante o tratamento quimioterápico com doxorubicina, o uso profilático de metformina reduz a toxicidade e aumenta a sobrevida (ALHOWAIL; ALMOGBEL, 2019). Esta combinação ainda contribui com a redução da cardiotoxicidade, recuperação do metabolismo da glicose e redução da fibrose no tecido adiposo (AJZASHOKOUHI; BOSTAN; JOMEZADEH; HAYES *et al.*, 2020; BIONDO; BATATINHA; SOUZA; TEIXEIRA *et al.*, 2018; GRAHAM; PUNT; ARORA; DAY *et al.*, 2011; ZILINYI; CZOMPA; CZEGLEDI; GAJTKO *et al.*, 2018).

A doxorubicina prejudica a captação de glicose em miotubos via inibição da AMPk, bem como, já foi demonstrado que o uso desta antraciclina tem impacto negativo sobre o metabolismo e inflamação do músculo esquelético de animais diabéticos (DE LIMA JUNIOR; YAMASHITA; PIMENTEL; DE SOUSA *et al.*, 2016; SUPRIYA; TAM; PEI; LAI *et al.*, 2016). No entanto, ainda é obscuro o efeito da combinação da metformina ao tratamento com doxorubicina neste tecido.

A administração da doxorubicina tem sido amplamente empregada no tratamento do câncer. Porém seu uso é limitado devido à manifestação de efeitos colaterais adversos, que podem se manifestar mesmo após a finalização do ciclo quimioterápico. Com base na evidência de que muitos tipos de câncer seguem sendo tratados com doxorubicina, investigamos o efeito da combinação deste agente quimioterápico ao exercício físico e a metformina, avaliando os distúrbios musculares promovidos por esta antraciclina. Adicionalmente, em um modelo experimental de câncer, avaliamos o efeito da continuidade do exercício físico após o fim da quimioterapia sobre a progressão do catabolismo muscular e crescimento tumoral.

2. OBJETIVO

Avaliar os efeitos de uma abordagem farmacológica, e outra não farmacológica, nos distúrbios musculares induzidos pelo tratamento quimioterápico com doxorubicina.

2.1 Objetivos específicos

Inicialmente investigar se o exercício físico aeróbio ou a metformina protegeriam contra os efeitos deletérios da doxorubicina no músculo esquelético. Assim:

1. Determinar o efeito isolado da doxorubicina no desenvolvimento da atrofia muscular;
2. Avaliar se o exercício físico ou a metformina, combinados ao tratamento com doxorubicina, seriam capazes de minimizar os efeitos adversos provocados por este quimioterápico. Para isto, avaliamos em um modelo experimental sem tumor a síntese e a degradação proteica no músculo esquelético, a expressão de AMPk e determinamos o desempenho dos animais em esteira.

Em seguida, investigar o efeito da combinação do exercício físico ao tratamento com doxorubicina em camundongos com carcinoma de pulmão Lewis (LLC). Deste modo:

3. Avaliar o efeito da combinação do tratamento com doxorubicina ao exercício físico aeróbio moderado, identificando mudanças na perda muscular, desempenho físico, crescimento tumoral e sobrevida;
4. Determinar o efeito da interrupção da quimioterapia sobre a perda muscular, estabelecendo o papel da continuidade do exercício físico aeróbio neste contexto. Em razão disso, avaliamos imediatamente, e uma semana após o fim do ciclo quimioterápico vias de sinalização ligadas ao catabolismo muscular no músculo gastrocnêmio;

5. No carcinoma de pulmão Lewis, avaliar a expressão do supressor tumoral p53 e de proteínas envolvidas na inflamação, angiogênese e de resistência adquirida ao tratamento quimioterápico com doxorubicina.

6. CONCLUSÃO

Nossos resultados indicam que o exercício físico contribui para a normalização da concentração de corticosterona e protege contra a redução do desempenho físico causado pelo tratamento com doxorrubicina. Embora durante a abordagem simultânea a perda muscular não tenha sido evitada, isto ocorreu quando houve continuidade das sessões de exercício físico aeróbio após o fim do ciclo quimioterápico. Mesmo com a suspensão do uso da doxorrubicina houve aumento da sinalização catabólica no músculo gastrocnêmio, efeito que foi minimizado em camundongos exercitados. Já a administração de metformina apenas normalizou a concentração circulante de corticosterona.

Além disso, a combinação do exercício físico ao tratamento com doxorrubicina não prejudicou os efeitos antitumorais desse agente quimioterápico, inclusive evitando a redução da sobrevida. A retomada de crescimento tumoral mais lenta no grupo exercitado após a suspensão da quimioterapia foi acompanhada pelo aumento na expressão de p53 e redução na expressão de IL-6 no carcinoma de pulmão Lewis.

REFERÊNCIAS¹

- ABUHAMMAD, S.; ZIHLIF, M. Gene expression alterations in doxorubicin resistant MCF7 breast cancer cell line. **Genomics**, 101, n. 4, p. 213-220, Apr 2013.
- ADAMSEN, L.; QUIST, M.; ANDERSEN, C.; MOLLER, T. *et al.* Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomised controlled trial. **BMJ**, 339, p. b3410, 2009.
- AJZASHOKOUHI, A. H.; BOSTAN, H. B.; JOMEZADEH, V.; HAYES, A. W. *et al.* A review on the cardioprotective mechanisms of metformin against doxorubicin. **Hum Exp Toxicol**, 39, n. 3, p. 237-248, Mar 2020.
- ALHOWAIL, A.; ALMOGBEL, Y. Metformin administration increases the survival rate of doxorubicin-treated mice. **Pharmazie**, 74, n. 12, p. 737-739, Dec 1 2019.
- ALLEN, D. L.; UNTERMAN, T. G. Regulation of myostatin expression and myoblast differentiation by FoxO and SMAD transcription factors. **Am J Physiol Cell Physiol**, 292, n. 1, p. C188-199, Jan 2007.
- ANDO, K.; TAKAHASHI, F.; KATO, M.; KANEKO, N. *et al.* Tocilizumab, a proposed therapy for the cachexia of Interleukin6-expressing lung cancer. **PLoS One**, 9, n. 7, p. e102436, 2014.
- ANISIMOV, V. N.; BERSTEIN, L. M.; EGORMIN, P. A.; PISKUNOVA, T. S. *et al.* Effect of metformin on life span and on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice. **Exp Gerontol**, 40, n. 8-9, p. 685-693, Aug-Sep 2005.
- AOI, W.; NAITO, Y.; TAKAGI, T.; TANIMURA, Y. *et al.* A novel myokine, secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC), suppresses colon tumorigenesis via regular exercise. **Gut**, 62, n. 6, p. 882-889, Jun 2013.
- ARGILES, J. M.; BUSQUETS, S.; STEMMLER, B.; LOPEZ-SORIANO, F. J. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. **Nat Rev Cancer**, 14, n. 11, p. 754-762, Nov 2014.
- BANDYOPADHYAY, A.; WANG, L.; AGYIN, J.; TANG, Y. *et al.* Doxorubicin in combination with a small TGFbeta inhibitor: a potential novel therapy for metastatic breast cancer in mouse models. **PLoS One**, 5, n. 4, p. e10365, Apr 28 2010.
- BARACOS, V. E.; MARTIN, L.; KORC, M.; GUTTRIDGE, D. C. *et al.* Cancer-associated cachexia. **Nat Rev Dis Primers**, 4, p. 17105, Jan 18 2018.

¹ De acordo com: Associação Brasileira de Normas Técnicas. **NBR 6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002. 24p

- BARRAK, N. H.; KHAJAH, M. A.; LUQMANI, Y. A. Hypoxic environment may enhance migration/penetration of endocrine resistant MCF7- derived breast cancer cells through monolayers of other non-invasive cancer cells in vitro. **Sci Rep**, 10, n. 1, p. 1127, Jan 24 2020.
- BARRET, M.; ANTOUN, S.; DALBAN, C.; MALKA, D. *et al.* Sarcopenia is linked to treatment toxicity in patients with metastatic colorectal cancer. **Nutr Cancer**, 66, n. 4, p. 583-589, 2014.
- BARRETO, R.; MANDILI, G.; WITZMANN, F. A.; NOVELLI, F. *et al.* Cancer and Chemotherapy Contribute to Muscle Loss by Activating Common Signaling Pathways. **Front Physiol**, 7, p. 472, 2016.
- BATATINHA, H. A.; LIMA, E. A.; TEIXEIRA, A. A.; SOUZA, C. O. *et al.* Association Between Aerobic Exercise and Rosiglitazone Avoided the NAFLD and Liver Inflammation Exacerbated in PPAR-alpha Knockout Mice. **J Cell Physiol**, 232, n. 5, p. 1008-1019, May 2017.
- BENJAMIN, R. S.; WIERNIK, P. H.; BACHUR, N. R. Adriamycin chemotherapy--efficacy, safety, and pharmacologic basis of an intermittent single high-dosage schedule. **Cancer**, 33, n. 1, p. 19-27, Jan 1974.
- BETOF, A. S.; LASCOLA, C. D.; WEITZEL, D.; LANDON, C. *et al.* Modulation of murine breast tumor vascularity, hypoxia and chemotherapeutic response by exercise. **J Natl Cancer Inst**, 107, n. 5, May 2015.
- BILODEAU, P. A.; COYNE, E. S.; WING, S. S. The ubiquitin proteasome system in atrophying skeletal muscle: roles and regulation. **Am J Physiol Cell Physiol**, 311, n. 3, p. C392-403, Sep 1 2016.
- BIONDO, L. A.; BATATINHA, H. A.; SOUZA, C. O.; TEIXEIRA, A. A. S. *et al.* Metformin Mitigates Fibrosis and Glucose Intolerance Induced by Doxorubicin in Subcutaneous Adipose Tissue. **Front Pharmacol**, 9, p. 452, 2018.
- BLANDINO, G.; VALERIO, M.; CIOCE, M.; MORI, F. *et al.* Metformin elicits anticancer effects through the sequential modulation of DICER and c-MYC. **Nat Commun**, 3, p. 865, May 29 2012.
- BODINE, S. C.; BAEHR, L. M. Skeletal muscle atrophy and the E3 ubiquitin ligases MuRF1 and MAFbx/atrogen-1. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, 307, n. 6, p. E469-484, Sep 15 2014.
- BODINE, S. C.; LATRES, E.; BAUMHUETER, S.; LAI, V. K. *et al.* Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy. **Science**, 294, n. 5547, p. 1704-1708, Nov 23 2001.
- BOLEN, S.; FELDMAN, L.; VASSY, J.; WILSON, L. *et al.* Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. **Ann Intern Med**, 147, n. 6, p. 386-399, Sep 18 2007.

BONETTO, A.; AYDOGDU, T.; JIN, X.; ZHANG, Z. *et al.* JAK/STAT3 pathway inhibition blocks skeletal muscle wasting downstream of IL-6 and in experimental cancer cachexia. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, 303, n. 3, p. E410-421, Aug 1 2012.

BONORA, E.; MANICARDI, V.; ZAVARONI, I.; COSCELLI, C. *et al.* Relationships between insulin secretion, insulin metabolism and insulin resistance in mild glucose intolerance. **Diabete Metab**, 13, n. 2, p. 116-121, Apr 1987.

BOOTH, F. W.; ROBERTS, C. K.; LAYE, M. J. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. **Compr Physiol**, 2, n. 2, p. 1143-1211, Apr 2012.

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

BRAUN, T. P.; MARKS, D. L. The regulation of muscle mass by endogenous glucocorticoids. **Front Physiol**, 6, p. 12, 2015.

BRAUN, T. P.; SZUMOWSKI, M.; LEVASSEUR, P. R.; GROSSBERG, A. J. *et al.* Muscle atrophy in response to cytotoxic chemotherapy is dependent on intact glucocorticoid signaling in skeletal muscle. **PLoS One**, 9, n. 9, p. e106489, 2014.

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R. L. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin**, 68, n. 6, p. 394-424, Nov 2018.

BREDAHL, E. C.; PFANNENSTIEL, K. B.; QUINN, C. J.; HAYWARD, R. *et al.* Effects of Exercise on Doxorubicin-Induced Skeletal Muscle Dysfunction. **Med Sci Sports Exerc**, 48, n. 8, p. 1468-1473, Aug 2016.

BROCCA, L.; TONIOLO, L.; REGGIANI, C.; BOTTINELLI, R. *et al.* FoxO-dependent atrogenes vary among catabolic conditions and play a key role in muscle atrophy induced by hindlimb suspension. **J Physiol**, 595, n. 4, p. 1143-1158, Feb 15 2017.

CAI, H.; EVERETT, R. S.; THAKKER, D. R. Efficacious dose of metformin for breast cancer therapy is determined by cation transporter expression in tumours. **Br J Pharmacol**, 176, n. 15, p. 2724-2735, Aug 2019.

CAI, H.; ZHANG, Y.; HAN, T. K.; EVERETT, R. S. *et al.* Cation-selective transporters are critical to the AMPK-mediated antiproliferative effects of metformin in human breast cancer cells. **Int J Cancer**, 138, n. 9, p. 2281-2292, May 1 2016.

CAMPOS, M. P.; HASSAN, B. J.; RIECHELMANN, R.; DEL GIGLIO, A. Cancer-related fatigue: a practical review. **Ann Oncol**, 22, n. 6, p. 1273-1279, Jun 2011.

CARMELIET, P.; JAIN, R. K. Angiogenesis in cancer and other diseases. **Nature**, 407, n. 6801, p. 249-257, Sep 14 2000.

CARSON, J. A.; BALTGALVIS, K. A. Interleukin 6 as a key regulator of muscle mass during cachexia. **Exerc Sport Sci Rev**, 38, n. 4, p. 168-176, Oct 2010.

CHATTERJEE, K.; ZHANG, J.; HONBO, N.; KARLINER, J. S. Doxorubicin cardiomyopathy. **Cardiology**, 115, n. 2, p. 155-162, 2010.

CHEN, J. J.; WU, P. T.; MIDDLEKAUFF, H. R.; NGUYEN, K. L. Aerobic exercise in anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review of current evidence and future directions. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 312, n. 2, p. H213-H222, Feb 1 2017.

CHOI, Y.; OH, D. Y.; KIM, T. Y.; LEE, K. H. *et al.* Skeletal Muscle Depletion Predicts the Prognosis of Patients with Advanced Pancreatic Cancer Undergoing Palliative Chemotherapy, Independent of Body Mass Index. **PLoS One**, 10, n. 10, p. e0139749, 2015.

CHOMCZYNSKI, P.; SACCHI, N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. **Anal Biochem**, 162, n. 1, p. 156-159, Apr 1987.

CICERO, A. F.; TARTAGNI, E.; ERTEK, S. Metformin and its clinical use: new insights for an old drug in clinical practice. **Arch Med Sci**, 8, n. 5, p. 907-917, Nov 9 2012.

COLE, S. P.; BHARDWAJ, G.; GERLACH, J. H.; MACKIE, J. E. *et al.* Overexpression of a transporter gene in a multidrug-resistant human lung cancer cell line. **Science**, 258, n. 5088, p. 1650-1654, Dec 4 1992.

COLETTI, D. Chemotherapy-induced muscle wasting: an update. **Eur J Transl Myol**, 28, n. 2, p. 7587, Apr 24 2018.

COURNEYA, K. S.; SELLAR, C. M.; STEVINSON, C.; MCNEELY, M. L. *et al.* Randomized controlled trial of the effects of aerobic exercise on physical functioning and quality of life in lymphoma patients. **J Clin Oncol**, 27, n. 27, p. 4605-4612, Sep 20 2009.

COUSSENS, L. M.; WERB, Z. Inflammation and cancer. **Nature**, 420, n. 6917, p. 860-867, Dec 19-26 2002.

COX, J.; WEINMAN, S. Mechanisms of doxorubicin resistance in hepatocellular carcinoma. **Hepat Oncol**, 3, n. 1, p. 57-59, Jan 1 2016.

COYLE, C.; CAFFERTY, F. H.; VALE, C.; LANGLEY, R. E. Metformin as an adjuvant treatment for cancer: a systematic review and meta-analysis. **Ann Oncol**, 27, n. 12, p. 2184-2195, Dec 2016.

CURRIE, C. J.; POOLE, C. D.; GALE, E. A. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. **Diabetologia**, 52, n. 9, p. 1766-1777, Sep 2009.

- D'ALTERIO, C.; SCALA, S.; SOZZI, G.; ROZ, L. *et al.* Paradoxical effects of chemotherapy on tumor relapse and metastasis promotion. **Semin Cancer Biol**, 60, p. 351-361, Feb 2020.
- D'LUGOS, A. C.; FRY, C. S.; ORMSBY, J. C.; SWEENEY, K. R. *et al.* Chronic doxorubicin administration impacts satellite cell and capillary abundance in a muscle-specific manner. **Physiol Rep**, 7, n. 7, p. e14052, Apr 2019.
- DALY, L. E.; NI BHUACHALLA, E. B.; POWER, D. G.; CUSHEN, S. J. *et al.* Loss of skeletal muscle during systemic chemotherapy is prognostic of poor survival in patients with foregut cancer. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, 9, n. 2, p. 315-325, Apr 2018.
- DAMRAUER, J. S.; STADLER, M. E.; ACHARYYA, S.; BALDWIN, A. S. *et al.* Chemotherapy-induced muscle wasting: association with NF-kappaB and cancer cachexia. **Eur J Transl Myol**, 28, n. 2, p. 7590, Apr 24 2018.
- DANTZIG, A. H.; LAW, K. L.; CAO, J.; STARLING, J. J. Reversal of multidrug resistance by the P-glycoprotein modulator, LY335979, from the bench to the clinic. **Curr Med Chem**, 8, n. 1, p. 39-50, Jan 2001.
- DAVIES, G.; LOBANOVA, L.; DAWICKI, W.; GROOT, G. *et al.* Metformin inhibits the development, and promotes the resensitization, of treatment-resistant breast cancer. **PLoS One**, 12, n. 12, p. e0187191, 2017.
- DAVIES, K. J.; DOROSHOW, J. H. Redox cycling of anthracyclines by cardiac mitochondria. I. Anthracycline radical formation by NADH dehydrogenase. **J Biol Chem**, 261, n. 7, p. 3060-3067, Mar 5 1986.
- DAVIS, M. P.; PANIKKAR, R. Sarcopenia associated with chemotherapy and targeted agents for cancer therapy. **Ann Palliat Med**, 8, n. 1, p. 86-101, Jan 2019.
- DE BEER, E. L.; FINKLE, H.; VOEST, E. E.; VAN HEIJST, B. G. *et al.* Doxorubicin interacts directly with skinned single skeletal muscle fibres. **Eur J Pharmacol**, 214, n. 1, p. 97-100, Apr 07 1992.
- DE LIMA, E. A.; DE SOUSA, L. G. O.; DE, S. T. A. A.; MARSHALL, A. G. *et al.* Aerobic exercise, but not metformin, prevents reduction of muscular performance by AMPk activation in mice on doxorubicin chemotherapy. **J Cell Physiol**, 233, n. 12, p. 9652-9662, Dec 2018.
- DE LIMA JUNIOR, E. A.; YAMASHITA, A. S.; PIMENTEL, G. D.; DE SOUSA, L. G. *et al.* Doxorubicin caused severe hyperglycaemia and insulin resistance, mediated by inhibition in AMPk signalling in skeletal muscle. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, 7, n. 5, p. 615-625, Dec 2016.
- DE PALMA, M.; BIZIATO, D.; PETROVA, T. V. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis. **Nat Rev Cancer**, 17, n. 8, p. 457-474, Aug 2017.

DEAVALL, D. G.; MARTIN, E. A.; HORNER, J. M.; ROBERTS, R. Drug-induced oxidative stress and toxicity. **J Toxicol**, 2012, p. 645460, 2012.

DEVITA, V. T., Jr.; CHU, E. A history of cancer chemotherapy. **Cancer Res**, 68, n. 21, p. 8643-8653, Nov 1 2008.

DICKINSON, J. M.; D'LUGOS, A. C.; MAHMOOD, T. N.; ORMSBY, J. C. *et al.* Exercise Protects Skeletal Muscle during Chronic Doxorubicin Administration. **Med Sci Sports Exerc**, Jul 31 2017.

DIKIC, I.; ELAZAR, Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy. **Nat Rev Mol Cell Biol**, 19, n. 6, p. 349-364, Jun 2018.

DOWLING, R. J.; GOODWIN, P. J.; STAMBOLIC, V. Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment. **BMC Med**, 9, p. 33, Apr 6 2011.

DUYNDAM, M. C.; VAN BERKEL, M. P.; DORSMAN, J. C.; ROCKX, D. A. *et al.* Cisplatin and doxorubicin repress Vascular Endothelial Growth Factor expression and differentially down-regulate Hypoxia-inducible Factor I activity in human ovarian cancer cells. **Biochem Pharmacol**, 74, n. 2, p. 191-201, Jul 15 2007.

EL-ASHMAWY, N. E.; KHEDR, N. F.; EL-BAHRAWY, H. A.; ABO MANSOUR, H. E. Metformin augments doxorubicin cytotoxicity in mammary carcinoma through activation of adenosine monophosphate protein kinase pathway. **Tumour Biol**, 39, n. 5, p. 1010428317692235, May 2017.

EL-FATATRY, B. M.; IBRAHIM, O. M.; HUSSIEN, F. Z.; MOSTAFA, T. M. Role of metformin in oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in patients with stage III colorectal cancer: randomized, controlled study. **Int J Colorectal Dis**, 33, n. 12, p. 1675-1683, Dec 2018.

ERTUNC, M.; SARA, Y.; KORKUSUZ, P.; ONUR, R. Differential contractile impairment of fast- and slow-twitch skeletal muscles in a rat model of doxorubicin-induced congestive heart failure. **Pharmacology**, 84, n. 4, p. 240-248, 2009.

ESCHKE, R. K.; LAMPIT, A.; SCHENK, A.; JAVELLE, F. *et al.* Impact of Physical Exercise on Growth and Progression of Cancer in Rodents-A Systematic Review and Meta-Analysis. **Front Oncol**, 9, p. 35, 2019.

EWER, M. S.; VON HOFF, D. D.; BENJAMIN, R. S. A historical perspective of anthracycline cardiotoxicity. **Heart Fail Clin**, 7, n. 3, p. 363-372, Jul 2011.

FABRIS, S.; MACLEAN, D. A. Skeletal Muscle an Active Compartment in the Sequestering and Metabolism of Doxorubicin Chemotherapy. **PLoS One**, 10, n. 9, p. e0139070, 2015.

FAHIM, M. A.; KATAYA, H.; EL-KHARRAG, R.; AMER, D. A. *et al.* Ghrelin attenuates gastrointestinal epithelial damage induced by doxorubicin. **World J Gastroenterol**, 17, n. 33, p. 3836-3841, Sep 7 2011.

FANG, J.; NAKAMURA, H.; IYER, A. K. Tumor-targeted induction of oxystress for cancer therapy. **J Drug Target**, 15, n. 7-8, p. 475-486, Aug-Sep 2007.

FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; DIKSHIT, R.; ESER, S. *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **Int J Cancer**, 136, n. 5, p. E359-386, Mar 01 2015.

FOLMER, Y.; SCHNEIDER, M.; BLUM, H. E.; HAFKEMEYER, P. Reversal of drug resistance of hepatocellular carcinoma cells by adenoviral delivery of anti-ABCC2 antisense constructs. **Cancer Gene Ther**, 14, n. 11, p. 875-884, Nov 2007.

FOUAD, Y. A.; AANEI, C. Revisiting the hallmarks of cancer. **Am J Cancer Res**, 7, n. 5, p. 1016-1036, 2017.

GARCIA, J. M.; CATA, J. P.; DOUGHERTY, P. M.; SMITH, R. G. Ghrelin prevents cisplatin-induced mechanical hyperalgesia and cachexia. **Endocrinology**, 149, n. 2, p. 455-460, Feb 2008.

GIGLI, M.; RASOANAIVO, T. W.; MILLOT, J. M.; JEANNESSON, P. *et al.* Correlation between growth inhibition and intranuclear doxorubicin and 4'-deoxy-4'-iododoxorubicin quantitated in living K562 cells by microspectrofluorometry. **Cancer Res**, 49, n. 3, p. 560-564, Feb 1 1989.

GILDA, J. E.; GOMES, A. V. Stain-Free total protein staining is a superior loading control to beta-actin for Western blots. **Anal Biochem**, 440, n. 2, p. 186-188, Sep 15 2013.

GILLIAM, L. A.; LARK, D. S.; REESE, L. R.; TORRES, M. J. *et al.* Targeted overexpression of mitochondrial catalase protects against cancer chemotherapy-induced skeletal muscle dysfunction. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, 311, n. 2, p. E293-301, Aug 01 2016.

GILLIAM, L. A.; MOYLAN, J. S.; CALLAHAN, L. A.; SUMANDEA, M. P. *et al.* Doxorubicin causes diaphragm weakness in murine models of cancer chemotherapy. **Muscle Nerve**, 43, n. 1, p. 94-102, Jan 2011.

GILLIAM, L. A.; MOYLAN, J. S.; PATTERSON, E. W.; SMITH, J. D. *et al.* Doxorubicin acts via mitochondrial ROS to stimulate catabolism in C2C12 myotubes. **Am J Physiol Cell Physiol**, 302, n. 1, p. C195-202, Jan 01 2012.

GILLIAM, L. A.; ST CLAIR, D. K. Chemotherapy-induced weakness and fatigue in skeletal muscle: the role of oxidative stress. **Antioxid Redox Signal**, 15, n. 9, p. 2543-2563, Nov 01 2011.

GILLIAM, L. A. A.; FISHER-WELLMAN, K. H.; LIN, C. T.; MAPLES, J. M. *et al.* The anticancer agent doxorubicin disrupts mitochondrial energy metabolism and redox balance in skeletal muscle. **Free Radic Biol Med**, 65, p. 988-996, Dec 2013.

- GILSON, H.; SCHAKMAN, O.; COMBARET, L.; LAUSE, P. *et al.* Myostatin gene deletion prevents glucocorticoid-induced muscle atrophy. **Endocrinology**, 148, n. 1, p. 452-460, Jan 2007.
- GLASS, D. J. Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways. **Int J Biochem Cell Biol**, 37, n. 10, p. 1974-1984, Oct 2005.
- GLICKMAN, M. H.; CIECHANOVER, A. The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway: destruction for the sake of construction. **Physiol Rev**, 82, n. 2, p. 373-428, Apr 2002.
- GODSLAND, I. F. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. **Clin Sci (Lond)**, 118, n. 5, p. 315-332, Nov 23 2009.
- GOLL, D. E.; THOMPSON, V. F.; LI, H.; WEI, W. *et al.* The calpain system. **Physiol Rev**, 83, n. 3, p. 731-801, Jul 2003.
- GOMES, M.; TEIXEIRA, A. L.; COELHO, A.; ARAUJO, A. *et al.* The role of inflammation in lung cancer. **Adv Exp Med Biol**, 816, p. 1-23, 2014.
- GOMES, M. D.; LECKER, S. H.; JAGOE, R. T.; NAVON, A. *et al.* Atrogin-1, a muscle-specific F-box protein highly expressed during muscle atrophy. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 98, n. 25, p. 14440-14445, Dec 4 2001.
- GOTTESMAN, M. M.; FOJO, T.; BATES, S. E. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. **Nat Rev Cancer**, 2, n. 1, p. 48-58, Jan 2002.
- GRAHAM, G. G.; PUNT, J.; ARORA, M.; DAY, R. O. *et al.* Clinical pharmacokinetics of metformin. **Clin Pharmacokinet**, 50, n. 2, p. 81-98, Feb 2011.
- GREENE, R. F.; COLLINS, J. M.; JENKINS, J. F.; SPEYER, J. L. *et al.* Plasma pharmacokinetics of adriamycin and adriamycinol: implications for the design of in vitro experiments and treatment protocols. **Cancer Res**, 43, n. 7, p. 3417-3421, Jul 1983.
- GUIGNI, B. A.; FIX, D. K.; BIVONA, J. J., 3rd; PALMER, B. M. *et al.* Electrical stimulation prevents doxorubicin-induced atrophy and mitochondrial loss in cultured myotubes. **Am J Physiol Cell Physiol**, 317, n. 6, p. C1213-C1228, Dec 1 2019.
- GUMUCIO, J. P.; MENDIAS, C. L. Atrogin-1, MuRF-1, and sarcopenia. **Endocrine**, 43, n. 1, p. 12-21, Feb 2013.
- HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, 144, n. 5, p. 646-674, Mar 4 2011.
- HEQUET, O.; LE, Q. H.; MOULLET, I.; PAULI, E. *et al.* Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. **J Clin Oncol**, 22, n. 10, p. 1864-1871, May 15 2004.

- HERSHMAN, D. L.; MCBRIDE, R. B.; EISENBERGER, A.; TSAI, W. Y. *et al.* Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. **J Clin Oncol**, 26, n. 19, p. 3159-3165, Jul 1 2008.
- HIENSCH, A. E.; BOLAM, K. A.; MIJWEL, S.; JENESON, J. A. L. *et al.* Doxorubicin-induced skeletal muscle atrophy: Elucidating the underlying molecular pathways. **Acta Physiol (Oxf)**, p. e13400, Oct 10 2019.
- HIGUCHI, R.; DOLLINGER, G.; WALSH, P. S.; GRIFFITH, R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. **Biotechnology (N Y)**, 10, n. 4, p. 413-417, Apr 1992.
- HITTEL, D. S.; AXELSON, M.; SARNA, N.; SHEARER, J. *et al.* Myostatin decreases with aerobic exercise and associates with insulin resistance. **Med Sci Sports Exerc**, 42, n. 11, p. 2023-2029, Nov 2010.
- HOJMAN, P.; DETHLEFSEN, C.; BRANDT, C.; HANSEN, J. *et al.* Exercise-induced muscle-derived cytokines inhibit mammary cancer cell growth. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, 301, n. 3, p. E504-510, Sep 2011.
- HOJMAN, P.; GEHL, J.; CHRISTENSEN, J. F.; PEDERSEN, B. K. Molecular Mechanisms Linking Exercise to Cancer Prevention and Treatment. **Cell Metab**, 27, n. 1, p. 10-21, Jan 9 2018.
- HOLMAN, R. R.; PAUL, S. K.; BETHEL, M. A.; MATTHEWS, D. R. *et al.* 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. **N Engl J Med**, 359, n. 15, p. 1577-1589, Oct 9 2008.
- HORTOBAGYI, G. N. Anthracyclines in the treatment of cancer. An overview. **Drugs**, 54 Suppl 4, p. 1-7, 1997.
- HUERTAS, A. M.; MORTON, A. B.; HINKEY, J. M.; ICHINOSEKI-SEKINE, N. *et al.* Modification of Neuromuscular Junction Protein Expression by Exercise and Doxorubicin. **Med Sci Sports Exerc**, Jan 24 2020.
- HULMI, J. J.; NISSINEN, T. A.; RASANEN, M.; DEGERMAN, J. *et al.* Prevention of chemotherapy-induced cachexia by ACVR2B ligand blocking has different effects on heart and skeletal muscle. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, 9, n. 2, p. 417-432, Apr 2018.
- HYDOCK, D. S.; LIEN, C. Y.; JENSEN, B. T.; SCHNEIDER, C. M. *et al.* Characterization of the effect of in vivo doxorubicin treatment on skeletal muscle function in the rat. **Anticancer Res**, 31, n. 6, p. 2023-2028, Jun 2011.
- ILIOPOULOS, D.; HIRSCH, H. A.; STRUHL, K. Metformin decreases the dose of chemotherapy for prolonging tumor remission in mouse xenografts involving multiple cancer cell types. **Cancer Res**, 71, n. 9, p. 3196-3201, May 01 2011.

ILIOPOULOS, D.; HIRSCH, H. A.; WANG, G.; STRUHL, K. Inducible formation of breast cancer stem cells and their dynamic equilibrium with non-stem cancer cells via IL6 secretion. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 108, n. 4, p. 1397-1402, Jan 25 2011.

INCA. Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro, RJ: Instituto Nacional de Câncer 2019.

ITO, A.; LAI, C. H.; ZHAO, X.; SAITO, S. *et al.* p300/CBP-mediated p53 acetylation is commonly induced by p53-activating agents and inhibited by MDM2. **EMBO J**, 20, n. 6, p. 1331-1340, Mar 15 2001.

JACKMAN, R. W.; KANDARIAN, S. C. The molecular basis of skeletal muscle atrophy. **Am J Physiol Cell Physiol**, 287, n. 4, p. C834-843, Oct 2004.

JIANG, P.; MIZUSHIMA, N. Autophagy and human diseases. **Cell Res**, 24, n. 1, p. 69-79, Jan 2014.

JOHNSON, A.; DEMMELMAIER, I.; SJOVALL, K.; WAGNER, P. *et al.* A single exercise session improves side-effects of chemotherapy in women with breast cancer: an observational study. **BMC Cancer**, 19, n. 1, p. 1073, Nov 8 2019.

JONES, L. W.; ANTONELLI, J.; MASKO, E. M.; BROADWATER, G. *et al.* Exercise modulation of the host-tumor interaction in an orthotopic model of murine prostate cancer. **J Appl Physiol (1985)**, 113, n. 2, p. 263-272, Jul 2012.

JONES, L. W.; EVES, N. D.; COURNEYA, K. S.; CHIU, B. K. *et al.* Effects of exercise training on antitumor efficacy of doxorubicin in MDA-MB-231 breast cancer xenografts. **Clin Cancer Res**, 11, n. 18, p. 6695-6698, Sep 15 2005.

JONES, L. W.; FELS, D. R.; WEST, M.; ALLEN, J. D. *et al.* Modulation of circulating angiogenic factors and tumor biology by aerobic training in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. **Cancer Prev Res (Phila)**, 6, n. 9, p. 925-937, Sep 2013.

JONES, L. W.; VIGLIANTI, B. L.; TASHJIAN, J. A.; KOTHADIA, S. M. *et al.* Effect of aerobic exercise on tumor physiology in an animal model of human breast cancer. **J Appl Physiol (1985)**, 108, n. 2, p. 343-348, Feb 2010.

JUDGE, S. M.; WU, C. L.; BEHARRY, A. W.; ROBERTS, B. M. *et al.* Genome-wide identification of FoxO-dependent gene networks in skeletal muscle during C26 cancer cachexia. **BMC Cancer**, 14, p. 997, Dec 24 2014.

JUNG, H. W.; KIM, J. W.; KIM, J. Y.; KIM, S. W. *et al.* Effect of muscle mass on toxicity and survival in patients with colon cancer undergoing adjuvant chemotherapy. **Support Care Cancer**, 23, n. 3, p. 687-694, Mar 2015.

KASZNICKI, J.; SLIWINSKA, A.; DRZEWOSKI, J. Metformin in cancer prevention and therapy. **Ann Transl Med**, 2, n. 6, p. 57, Jun 2014.

KAVAZIS, A. N.; SMUDER, A. J.; POWERS, S. K. Effects of short-term endurance exercise training on acute doxorubicin-induced FoxO transcription in cardiac and skeletal muscle. **J Appl Physiol** (1985), 117, n. 3, p. 223-230, Aug 01 2014.

KESSELS, E.; HUSSON, O.; VAN DER FELTZ-CORNELIS, C. M. The effect of exercise on cancer-related fatigue in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. **Neuropsychiatr Dis Treat**, 14, p. 479-494, 2018.

KHEIRANDISH, M.; MAHBOOBI, H.; YAZDANPARAST, M.; KAMAL, W. *et al.* Anti-cancer Effects of Metformin: Recent Evidences for its Role in Prevention and Treatment of Cancer. **Curr Drug Metab**, 19, n. 9, p. 793-797, 2018.

KHOO, B. L.; GRENCI, G.; LIM, J. S. Y.; LIM, Y. P. *et al.* Low-dose anti-inflammatory combinatorial therapy reduced cancer stem cell formation in patient-derived preclinical models for tumour relapse prevention. **Br J Cancer**, 120, n. 4, p. 407-423, Feb 2019.

KIM, D. W.; HUAMANI, J.; NIERMANN, K. J.; LEE, H. *et al.* Noninvasive assessment of tumor vasculature response to radiation-mediated, vasculature-targeted therapy using quantified power Doppler sonography: implications for improvement of therapy schedules. **J Ultrasound Med**, 25, n. 12, p. 1507-1517, Dec 2006.

KIM, J. A.; CHO, K. B.; KIM, M. R.; PARK, B. C. *et al.* Decreased production of vascular endothelial growth factor in adriamycin-resistant breast cancer cells. **Cancer Lett**, 268, n. 2, p. 225-232, Sep 18 2008.

KOH, M. Y.; LEMOS, R., Jr.; LIU, X.; POWIS, G. The hypoxia-associated factor switches cells from HIF-1alpha- to HIF-2alpha-dependent signaling promoting stem cell characteristics, aggressive tumor growth and invasion. **Cancer Res**, 71, n. 11, p. 4015-4027, Jun 1 2011.

KUMAR, N.; CRAMER, G. M.; DAHAJ, S. A. Z.; SUNDARAM, B. *et al.* Stochastic modeling of phenotypic switching and chemoresistance in cancer cell populations. **Sci Rep**, 9, n. 1, p. 10845, Jul 26 2019.

KUMARI, N.; DWARAKANATH, B. S.; DAS, A.; BHATT, A. N. Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance. **Tumour Biol**, 37, n. 9, p. 11553-11572, Sep 2016.

KURELAC, I.; UMESH GANESH, N.; IORIO, M.; PORCELLI, A. M. *et al.* The multifaceted effects of metformin on tumor microenvironment. **Semin Cell Dev Biol**, 98, p. 90-97, Feb 2020.

KWATRA, M.; JANGRA, A.; MISHRA, M.; SHARMA, Y. *et al.* Naringin and Sertraline Ameliorate Doxorubicin-Induced Behavioral Deficits Through Modulation of Serotonin Level and Mitochondrial Complexes Protection Pathway in Rat Hippocampus. **Neurochem Res**, 41, n. 9, p. 2352-2366, Sep 2016.

LAL, S.; MAHAJAN, A.; CHEN, W. N.; CHOWBAY, B. Pharmacogenetics of target genes across doxorubicin disposition pathway: a review. **Curr Drug Metab**, 11, n. 1, p. 115-128, Jan 2010.

LAL, S.; WONG, Z. W.; JADA, S. R.; XIANG, X. *et al.* Novel SLC22A16 polymorphisms and influence on doxorubicin pharmacokinetics in Asian breast cancer patients. **Pharmacogenomics**, 8, n. 6, p. 567-575, Jun 2007.

LANDMAN, G. W.; KLEEFSTRA, N.; VAN HATEREN, K. J.; GROENIER, K. H. *et al.* Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. **Diabetes Care**, 33, n. 2, p. 322-326, Feb 2010.

LATHIA, J. D.; LIU, H. Overview of Cancer Stem Cells and Stemness for Community Oncologists. **Target Oncol**, 12, n. 4, p. 387-399, Aug 2017.

LEE, K.; QIAN, D. Z.; REY, S.; WEI, H. *et al.* Anthracycline chemotherapy inhibits HIF-1 transcriptional activity and tumor-induced mobilization of circulating angiogenic cells. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 106, n. 7, p. 2353-2358, Feb 17 2009.

LEE, S. J.; MCPHERRON, A. C. Regulation of myostatin activity and muscle growth. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 98, n. 16, p. 9306-9311, Jul 31 2001.

LEE, Y.; KWON, I.; JANG, Y.; COSIO-LIMA, L. *et al.* Endurance Exercise Attenuates Doxorubicin-induced Cardiotoxicity. **Med Sci Sports Exerc**, 52, n. 1, p. 25-36, Jan 2020.

LESSARD, S. J.; MACDONALD, T. L.; PATHAK, P.; HAN, M. S. *et al.* JNK regulates muscle remodeling via myostatin/SMAD inhibition. **Nat Commun**, 9, n. 1, p. 3030, Aug 2 2018.

LEUNG, P. S.; ARONSON, W. J.; NGO, T. H.; GOLDING, L. A. *et al.* Exercise alters the IGF axis in vivo and increases p53 protein in prostate tumor cells in vitro. **J Appl Physiol (1985)**, 96, n. 2, p. 450-454, Feb 2004.

LI, H.; MALHOTRA, S.; KUMAR, A. Nuclear factor-kappa B signaling in skeletal muscle atrophy. **J Mol Med (Berl)**, 86, n. 10, p. 1113-1126, Oct 2008.

LI, J.; GUI, Y.; REN, J.; LIU, X. *et al.* Metformin Protects Against Cisplatin-Induced Tubular Cell Apoptosis and Acute Kidney Injury via AMPKalpha-regulated Autophagy Induction. **Sci Rep**, 6, p. 23975, Apr 7 2016.

LI, S.; YUAN, S.; ZHAO, Q.; WANG, B. *et al.* Quercetin enhances chemotherapeutic effect of doxorubicin against human breast cancer cells while reducing toxic side effects of it. **Biomed Pharmacother**, 100, p. 441-447, Apr 2018.

LI, W.; ZHANG, X.; SANG, H.; ZHOU, Y. *et al.* Effects of hyperglycemia on the progression of tumor diseases. **J Exp Clin Cancer Res**, 38, n. 1, p. 327, Jul 23 2019.

LI, Y.; WANG, M.; ZHI, P.; YOU, J. *et al.* Metformin synergistically suppress tumor growth with doxorubicin and reverse drug resistance by inhibiting the expression and function of P-glycoprotein in MCF7/ADR cells and xenograft models. **Oncotarget**, 9, n. 2, p. 2158-2174, Jan 5 2018.

LIPSHULTZ, S. E.; COLAN, S. D.; GELBER, R. D.; PEREZ-ATAYDE, A. R. *et al.* Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. **N Engl J Med**, 324, n. 12, p. 808-815, Mar 21 1991.

LIPSHULTZ, S. E.; LIPSITZ, S. R.; SALLAN, S. E.; DALTON, V. M. *et al.* Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. **J Clin Oncol**, 23, n. 12, p. 2629-2636, Apr 20 2005.

LIPSHULTZ, S. E.; MILLER, T. L.; SCULLY, R. E.; LIPSITZ, S. R. *et al.* Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. **J Clin Oncol**, 30, n. 10, p. 1042-1049, Apr 1 2012.

LIPSHULTZ, S. E.; SCULLY, R. E.; LIPSITZ, S. R.; SALLAN, S. E. *et al.* Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. **Lancet Oncol**, 11, n. 10, p. 950-961, Oct 2010.

LIU, C. C.; LIN, J. H.; HSU, T. W.; SU, K. *et al.* IL-6 enriched lung cancer stem-like cell population by inhibition of cell cycle regulators via DNMT1 upregulation. **Int J Cancer**, 136, n. 3, p. 547-559, Feb 1 2015.

LIU, D.; QIAO, X.; GE, Z.; SHANG, Y. *et al.* IMB0901 inhibits muscle atrophy induced by cancer cachexia through MSTN signaling pathway. **Skelet Muscle**, 9, n. 1, p. 8, Mar 28 2019.

LIVAK, K. J.; SCHMITTGEN, T. D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2^{(-Delta Delta C(T))} Method. **Methods**, 25, n. 4, p. 402-408, Dec 2001.

LOPES, M. A.; MEISEL, A.; DIRNAGL, U.; CARVALHO, F. D. *et al.* Doxorubicin induces biphasic neurotoxicity to rat cortical neurons. **Neurotoxicology**, 29, n. 2, p. 286-293, Mar 2008.

LOUIS, E.; RAUE, U.; YANG, Y.; JEMIOLO, B. *et al.* Time course of proteolytic, cytokine, and myostatin gene expression after acute exercise in human skeletal muscle. **J Appl Physiol (1985)**, 103, n. 5, p. 1744-1751, Nov 2007.

MA, K.; MALLIDIS, C.; BHASIN, S.; MAHABADI, V. *et al.* Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy is associated with upregulation of myostatin gene expression. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, 285, n. 2, p. E363-371, Aug 2003.

MAO-YING, Q. L.; KAVELAARS, A.; KRUKOWSKI, K.; HUO, X. J. *et al.* The anti-diabetic drug metformin protects against chemotherapy-induced peripheral neuropathy in a mouse model. **PLoS One**, 9, n. 6, p. e100701, 2014.

MARKS, D. L.; OLSON, R. L.; FERNANDEZ-ZAPICO, M. E. Epigenetic control of the tumor microenvironment. **Epigenomics**, 8, n. 12, p. 1671-1687, Dec 2016.

MCCULLOUGH, D. J.; STABLEY, J. N.; SIEMANN, D. W.; BEHNKE, B. J. Modulation of blood flow, hypoxia, and vascular function in orthotopic prostate tumors during exercise. **J Natl Cancer Inst**, 106, n. 4, p. dju036, Apr 2014.

MCFARLANE, C.; PLUMMER, E.; THOMAS, M.; HENNEBRY, A. *et al.* Myostatin induces cachexia by activating the ubiquitin proteolytic system through an NF-kappaB-independent, FoxO1-dependent mechanism. **J Cell Physiol**, 209, n. 2, p. 501-514, Nov 2006.

MENESES-ECHAVEZ, J. F.; GONZALEZ-JIMENEZ, E.; RAMIREZ-VELEZ, R. Supervised exercise reduces cancer-related fatigue: a systematic review. **J Physiother**, 61, n. 1, p. 3-9, Jan 2015.

MILAN, G.; ROMANELLO, V.; PESCATORE, F.; ARMANI, A. *et al.* Regulation of autophagy and the ubiquitin-proteasome system by the FoxO transcriptional network during muscle atrophy. **Nat Commun**, 6, p. 6670, Apr 10 2015.

MILLER, A.; MCLEOD, L.; ALHAYYANI, S.; SZCZEPNY, A. *et al.* Blockade of the IL-6 trans-signalling/STAT3 axis suppresses cachexia in Kras-induced lung adenocarcinoma. **Oncogene**, 36, n. 21, p. 3059-3066, May 25 2017.

MILLER, K. D.; NOGUEIRA, L.; MARIOTTO, A. B.; ROWLAND, J. H. *et al.* Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. **CA Cancer J Clin**, 69, n. 5, p. 363-385, Sep 2019.

MIN, K.; KWON, O. S.; SMUDER, A. J.; WIGGS, M. P. *et al.* Increased mitochondrial emission of reactive oxygen species and calpain activation are required for doxorubicin-induced cardiac and skeletal muscle myopathy. **J Physiol**, 593, n. 8, p. 2017-2036, Apr 15 2015.

MINOTTI, G.; MENNA, P.; SALVATORELLI, E.; CAIRO, G. *et al.* Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. **Pharmacol Rev**, 56, n. 2, p. 185-229, Jun 2004.

MIRA, E.; CARMONA-RODRIGUEZ, L.; PEREZ-VILLAMIL, B.; CASAS, J. *et al.* SOD3 improves the tumor response to chemotherapy by stabilizing endothelial HIF-2alpha. **Nat Commun**, 9, n. 1, p. 575, Feb 8 2018.

MITRY, M. A.; LAURENT, D.; KEITH, B. L.; SIRA, E. *et al.* Accelerated cardiomyocyte senescence contributes to late-onset doxorubicin-induced cardiotoxicity. **Am J Physiol Cell Physiol**, 318, n. 2, p. C380-C391, Feb 1 2020.

MIYAMOTO, Y.; BABA, Y.; SAKAMOTO, Y.; OHUCHI, M. *et al.* Sarcopenia is a Negative Prognostic Factor After Curative Resection of Colorectal Cancer. **Ann Surg Oncol**, 22, n. 8, p. 2663-2668, Aug 2015.

- MONTALVO, R. N.; DOERR, V.; MIN, K.; SZETO, H. H. *et al.* Doxorubicin-induced oxidative stress differentially regulates proteolytic signaling in cardiac and skeletal muscle. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, 318, n. 2, p. R227-R233, Feb 1 2020.
- MORALES, A. I.; DETAILLE, D.; PRIETO, M.; PUENTE, A. *et al.* Metformin prevents experimental gentamicin-induced nephropathy by a mitochondria-dependent pathway. **Kidney Int**, 77, n. 10, p. 861-869, May 2010.
- MORO, M.; CAIOLA, E.; GANZINELLI, M.; ZULATO, E. *et al.* Metformin Enhances Cisplatin-Induced Apoptosis and Prevents Resistance to Cisplatin in Co-mutated KRAS/LKB1 NSCLC. **J Thorac Oncol**, 13, n. 11, p. 1692-1704, Nov 2018.
- MORRELL, M. B. G.; ALVAREZ-FLOREZ, C.; ZHANG, A.; KLEINERMAN, E. S. *et al.* Vascular modulation through exercise improves chemotherapy efficacy in Ewing sarcoma. **Pediatr Blood Cancer**, 66, n. 9, p. e27835, Sep 2019.
- MURPHY, E. A.; ENOS, R. T.; VELAZQUEZ, K. T. Influence of Exercise on Inflammation in Cancer: Direct Effect or Innocent Bystander? **Exerc Sport Sci Rev**, 43, n. 3, p. 134-142, Jul 2015.
- NAGATA, J.; KIJIMA, H.; HATANAKA, H.; ASAI, S. *et al.* Reversal of drug resistance using hammerhead ribozymes against multidrug resistance-associated protein and multidrug resistance 1 gene. **Int J Oncol**, 21, n. 5, p. 1021-1026, Nov 2002.
- NARSALE, A. A.; CARSON, J. A. Role of interleukin-6 in cachexia: therapeutic implications. **Curr Opin Support Palliat Care**, 8, n. 4, p. 321-327, Dec 2014.
- NEEL, B. A.; LIN, Y.; PESSIN, J. E. Skeletal muscle autophagy: a new metabolic regulator. **Trends Endocrinol Metab**, 24, n. 12, p. 635-643, Dec 2013.
- NIH. What Is Cancer? p. <http://www.cancer.gov/about-cancer/what-is-cancer> . , 2015.
- NIRAULA, S.; DOWLING, R. J.; ENNIS, M.; CHANG, M. C. *et al.* Metformin in early breast cancer: a prospective window of opportunity neoadjuvant study. **Breast Cancer Res Treat**, 135, n. 3, p. 821-830, Oct 2012.
- NISSINEN, T. A.; DEGERMAN, J.; RASANEN, M.; POIKONEN, A. R. *et al.* Systemic blockade of ACVR2B ligands prevents chemotherapy-induced muscle wasting by restoring muscle protein synthesis without affecting oxidative capacity or atrogenes. **Sci Rep**, 6, p. 32695, Sep 26 2016.
- NORTHCOTT, J. M.; NORTHEY, J. J.; BARNES, J. M.; WEAVER, V. M. Fighting the force: Potential of homeobox genes for tumor microenvironment regulation. **Biochim Biophys Acta**, 1855, n. 2, p. 248-253, Apr 2015.
- NUSRAT, O.; BELOTTE, J.; FLETCHER, N. M.; MEMAJ, I. *et al.* The Role of Angiogenesis in the Persistence of Chemoresistance in Epithelial Ovarian Cancer. **Reprod Sci**, 23, n. 11, p. 1484-1492, Nov 2016.

- O'NEILL, B. T.; BHARDWAJ, G.; PENNIMAN, C. M.; KRUMPOCH, M. T. *et al.* FoxO Transcription Factors Are Critical Regulators of Diabetes-Related Muscle Atrophy. **Diabetes**, 68, n. 3, p. 556-570, Mar 2019.
- O'REGAN, P.; MCCARTHY, G.; O'REILLY, S.; POWER, D. *et al.* Cancer-related fatigue and self-care agency: A multicentre survey of patients receiving chemotherapy. **J Clin Nurs**, 28, n. 23-24, p. 4424-4433, Dec 2019.
- OAKHILL, J. S.; STEEL, R.; CHEN, Z. P.; SCOTT, J. W. *et al.* AMPK is a direct adenylate charge-regulated protein kinase. **Science**, 332, n. 6036, p. 1433-1435, Jun 17 2011.
- OHE, Y.; PODACK, E. R.; OLSEN, K. J.; MIYAHARA, Y. *et al.* Interleukin-6 cDNA transfected Lewis lung carcinoma cells show unaltered net tumour growth rate but cause weight loss and shortened survival in syngeneic mice. **Br J Cancer**, 67, n. 5, p. 939-944, May 1993.
- PARRY, T. L.; HAYWARD, R. Exercise training does not affect anthracycline antitumor efficacy while attenuating cardiac dysfunction. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, 309, n. 6, p. R675-683, Sep 15 2015.
- PEDERSEN, B. K. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. **Brain Behav Immun**, 25, n. 5, p. 811-816, Jul 2011a.
- PEDERSEN, B. K. Muscles and their myokines. **J Exp Biol**, 214, n. Pt 2, p. 337-346, Jan 15 2011b.
- PEDERSEN, L.; IDORN, M.; OLOFSSON, G. H.; LAUENBORG, B. *et al.* Voluntary Running Suppresses Tumor Growth through Epinephrine- and IL-6-Dependent NK Cell Mobilization and Redistribution. **Cell Metab**, 23, n. 3, p. 554-562, Mar 8 2016.
- PEREGO, P.; CORNA, E.; DE CESARE, M.; GATTI, L. *et al.* Role of apoptosis and apoptosis-related genes in cellular response and antitumor efficacy of anthracyclines. **Curr Med Chem**, 8, n. 1, p. 31-37, Jan 2001.
- PERNICOVA, I.; KORBONITS, M. Metformin--mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. **Nat Rev Endocrinol**, 10, n. 3, p. 143-156, Mar 2014.
- PETERSEN, A. M.; PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise. **J Appl Physiol (1985)**, 98, n. 4, p. 1154-1162, Apr 2005.
- PETROVA, V.; ANNICCHIARICO-PETRUZZELLI, M.; MELINO, G.; AMELIO, I. The hypoxic tumour microenvironment. **Oncogenesis**, 7, n. 1, p. 10, Jan 24 2018.
- PHI, L. T. H.; SARI, I. N.; YANG, Y. G.; LEE, S. H. *et al.* Cancer Stem Cells (CSCs) in Drug Resistance and their Therapeutic Implications in Cancer Treatment. **Stem Cells Int**, 2018, p. 5416923, 2018.

PIN, F.; COUCH, M. E.; BONETTO, A. Preservation of muscle mass as a strategy to reduce the toxic effects of cancer chemotherapy on body composition. **Curr Opin Support Palliat Care**, 12, n. 4, p. 420-426, Dec 2018.

PORPORATO, P. E. Understanding cachexia as a cancer metabolism syndrome. **Oncogenesis**, 5, p. e200, Feb 22 2016.

POWERS, S. K.; DUARTE, J. A.; LE NGUYEN, B.; HYATT, H. Endurance exercise protects skeletal muscle against both doxorubicin-induced and inactivity-induced muscle wasting. **Pflugers Arch**, 471, n. 3, p. 441-453, Mar 2019.

PREZIOSI, P.; VACCA, M.; RAGAZZONI, E.; DEL CARMINE, R. *et al.* Stress hormone changes after toxic doses of new anticancer drugs. **Arch Toxicol Suppl**, 13, p. 436-439, 1989.

PUETZ, T. W.; HERRING, M. P. Differential effects of exercise on cancer-related fatigue during and following treatment: a meta-analysis. **Am J Prev Med**, 43, n. 2, p. e1-24, Aug 2012.

PUGAZHENDHI, A.; EDISON, T.; VELMURUGAN, B. K.; JACOB, J. A. *et al.* Toxicity of Doxorubicin (Dox) to different experimental organ systems. **Life Sci**, 200, p. 26-30, May 1 2018.

PUPPA, M. J.; GAO, S.; NARSALE, A. A.; CARSON, J. A. Skeletal muscle glycoprotein 130's role in Lewis lung carcinoma-induced cachexia. **FASEB J**, 28, n. 2, p. 998-1009, Feb 2014.

QIN, J.; DU, R.; YANG, Y. Q.; ZHANG, H. Q. *et al.* Dexamethasone-induced skeletal muscle atrophy was associated with upregulation of myostatin promoter activity. **Res Vet Sci**, 94, n. 1, p. 84-89, Feb 2013.

QU, C.; ZHANG, W.; ZHENG, G.; ZHANG, Z. *et al.* Metformin reverses multidrug resistance and epithelial-mesenchymal transition (EMT) via activating AMP-activated protein kinase (AMPK) in human breast cancer cells. **Mol Cell Biochem**, 386, n. 1-2, p. 63-71, Jan 2014.

RAGUZ, S.; YAGUE, E. Resistance to chemotherapy: new treatments and novel insights into an old problem. **Br J Cancer**, 99, n. 3, p. 387-391, Aug 5 2008.

RAHMAN, A.; CARMICHAEL, D.; HARRIS, M.; ROH, J. K. Comparative pharmacokinetics of free doxorubicin and doxorubicin entrapped in cardiolipin liposomes. **Cancer Res**, 46, n. 5, p. 2295-2299, May 1986.

REED, S. A.; SANDESARA, P. B.; SENF, S. M.; JUDGE, A. R. Inhibition of FoxO transcriptional activity prevents muscle fiber atrophy during cachexia and induces hypertrophy. **FASEB J**, 26, n. 3, p. 987-1000, Mar 2012.

REED, S. M.; QUELLE, D. E. p53 Acetylation: Regulation and Consequences. **Cancers (Basel)**, 7, n. 1, p. 30-69, Dec 23 2014.

RICHARDSON, D. S.; JOHNSON, S. A. Anthracyclines in haematology: preclinical studies, toxicity and delivery systems. **Blood Rev**, 11, n. 4, p. 201-223, Dec 1997.

RUGGERI, R. M.; SCIACCHITANO, S.; VITARELLI, E.; TRIMARCHI, F. *et al.* Immunoexpression of multidrug-resistance protein 2 and cyclooxygenase 2 in medullary thyroid carcinomas. **Arch Pathol Lab Med**, 130, n. 7, p. 1014-1019, Jul 2006.

RUIZ-CASADO, A.; MARTIN-RUIZ, A.; PEREZ, L. M.; PROVENCIO, M. *et al.* Exercise and the Hallmarks of Cancer. **Trends Cancer**, 3, n. 6, p. 423-441, Jun 2017.

RUNDQVIST, H.; AUGSTEN, M.; STROMBERG, A.; RULLMAN, E. *et al.* Effect of acute exercise on prostate cancer cell growth. **PLoS One**, 8, n. 7, p. e67579, 2013.

RYAN, A. M.; PRADO, C. M.; SULLIVAN, E. S.; POWER, D. G. *et al.* Effects of weight loss and sarcopenia on response to chemotherapy, quality of life, and survival. **Nutrition**, 67-68, p. 110539, Nov - Dec 2019.

SAKAGUCHI, K.; HERRERA, J. E.; SAITO, S.; MIKI, T. *et al.* DNA damage activates p53 through a phosphorylation-acetylation cascade. **Genes Dev**, 12, n. 18, p. 2831-2841, Sep 15 1998.

SALPETER, S. R.; BUCKLEY, N. S.; KAHN, J. A.; SALPETER, E. E. Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus. **Am J Med**, 121, n. 2, p. 149-157 e142, Feb 2008.

SANDRI, M. Protein breakdown in muscle wasting: role of autophagy-lysosome and ubiquitin-proteasome. **Int J Biochem Cell Biol**, 45, n. 10, p. 2121-2129, Oct 2013.

SANDRI, M.; SANDRI, C.; GILBERT, A.; SKURK, C. *et al.* Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. **Cell**, 117, n. 3, p. 399-412, Apr 30 2004.

SARAEI, P.; ASADI, I.; KAKAR, M. A.; MORADI-KOR, N. The beneficial effects of metformin on cancer prevention and therapy: a comprehensive review of recent advances. **Cancer Manag Res**, 11, p. 3295-3313, 2019.

SARTORI, R.; MILAN, G.; PATRON, M.; MAMMUCARI, C. *et al.* Smad2 and 3 transcription factors control muscle mass in adulthood. **Am J Physiol Cell Physiol**, 296, n. 6, p. C1248-1257, Jun 2009.

SAUTER, K. A.; WOOD, L. J.; WONG, J.; IORDANOV, M. *et al.* Doxorubicin and daunorubicin induce processing and release of interleukin-1beta through activation of the NLRP3 inflammasome. **Cancer Biol Ther**, 11, n. 12, p. 1008-1016, Jun 15 2011.

SCHADLER, K. L.; THOMAS, N. J.; GALIE, P. A.; BHANG, D. H. *et al.* Tumor vessel normalization after aerobic exercise enhances chemotherapeutic efficacy. **Oncotarget**, 7, n. 40, p. 65429-65440, Oct 4 2016.

SCHIAFFINO, S.; DYAR, K. A.; CICILLOT, S.; BLAAUW, B. *et al.* Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. **FEBS J**, 280, n. 17, p. 4294-4314, Sep 2013.

SCHWARTZ, A. L. Daily fatigue patterns and effect of exercise in women with breast cancer. **Cancer Pract**, 8, n. 1, p. 16-24, Jan-Feb 2000.

SCHWARTZ, A. L.; MORI, M.; GAO, R.; NAIL, L. M. *et al.* Exercise reduces daily fatigue in women with breast cancer receiving chemotherapy. **Med Sci Sports Exerc**, 33, n. 5, p. 718-723, May 2001.

SCOTT, J. M.; KHAKOO, A.; MACKEY, J. R.; HAYKOWSKY, M. J. *et al.* Modulation of anthracycline-induced cardiotoxicity by aerobic exercise in breast cancer: current evidence and underlying mechanisms. **Circulation**, 124, n. 5, p. 642-650, Aug 2 2011.

SEN, G. S.; MOHANTY, S.; HOSSAIN, D. M.; BHATTACHARYYA, S. *et al.* Curcumin enhances the efficacy of chemotherapy by tailoring p65NFkappaB-p300 cross-talk in favor of p53-p300 in breast cancer. **J Biol Chem**, 286, n. 49, p. 42232-42247, Dec 9 2011.

SETTER, S. M.; ILTZ, J. L.; THAMS, J.; CAMPBELL, R. K. Metformin hydrochloride in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical review with a focus on dual therapy. **Clin Ther**, 25, n. 12, p. 2991-3026, Dec 2003.

SHALAMZARI, S. A.; AGHA-ALINEJAD, H.; ALIZADEH, S.; SHAHBAZI, S. *et al.* The effect of exercise training on the level of tissue IL-6 and vascular endothelial growth factor in breast cancer bearing mice. **Iran J Basic Med Sci**, 17, n. 4, p. 231-258, 2014.

SHAPIRO, A. L.; VINUELA, E.; MAIZEL, J. V., Jr. Molecular weight estimation of polypeptide chains by electrophoresis in SDS-polyacrylamide gels. **Biochem Biophys Res Commun**, 28, n. 5, p. 815-820, Sep 7 1967.

SHAW, R. J.; LAMIA, K. A.; VASQUEZ, D.; KOO, S. H. *et al.* The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. **Science**, 310, n. 5754, p. 1642-1646, Dec 9 2005.

SHEN, F.; CHU, S.; BENCE, A. K.; BAILEY, B. *et al.* Quantitation of doxorubicin uptake, efflux, and modulation of multidrug resistance (MDR) in MDR human cancer cells. **J Pharmacol Exp Ther**, 324, n. 1, p. 95-102, Jan 2008.

SHI, Y.; MOON, M.; DAWOOD, S.; MCMANUS, B. *et al.* Mechanisms and management of doxorubicin cardiotoxicity. **Herz**, 36, n. 4, p. 296-305, Jun 2011.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2018. **CA Cancer J Clin**, 68, n. 1, p. 7-30, Jan 2018.

SILVEIRA, L. S.; PIMENTEL, G. D.; SOUZA, C. O.; BIONDO, L. A. *et al.* Effect of an acute moderate-exercise session on metabolic and inflammatory profile of PPAR-alpha knockout mice. **Cell Biochem Funct**, 35, n. 8, p. 510-517, Dec 2017.

SIN, T. K.; TAM, B. T.; YU, A. P.; YIP, S. P. *et al.* Acute Treatment of Resveratrol Alleviates Doxorubicin-Induced Myotoxicity in Aged Skeletal Muscle Through SIRT1-Dependent Mechanisms. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, 71, n. 6, p. 730-739, Jun 2016.

SMITH, I. J.; ALAMDARI, N.; O'NEAL, P.; GONNELLA, P. *et al.* Sepsis increases the expression and activity of the transcription factor Forkhead Box O 1 (FOXO1) in skeletal muscle by a glucocorticoid-dependent mechanism. **Int J Biochem Cell Biol**, 42, n. 5, p. 701-711, May 2010.

SMUDER, A. J. Exercise stimulates beneficial adaptations to diminish doxorubicin-induced cellular toxicity. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, Aug 28 2019.

SMUDER, A. J.; KAVAZIS, A. N.; HUDSON, M. B.; NELSON, W. B. *et al.* Oxidation enhances myofibrillar protein degradation via calpain and caspase-3. **Free Radic Biol Med**, 49, n. 7, p. 1152-1160, Oct 15 2010.

SMUDER, A. J.; KAVAZIS, A. N.; MIN, K.; POWERS, S. K. Exercise protects against doxorubicin-induced markers of autophagy signaling in skeletal muscle. **J Appl Physiol (1985)**, 111, n. 4, p. 1190-1198, Oct 2011a.

SMUDER, A. J.; KAVAZIS, A. N.; MIN, K.; POWERS, S. K. Exercise protects against doxorubicin-induced oxidative stress and proteolysis in skeletal muscle. **J Appl Physiol (1985)**, 110, n. 4, p. 935-942, Apr 2011b.

SPEELMANS, G.; STAFFHORST, R. W.; DE KRUIJFF, B.; DE WOLF, F. A. Transport studies of doxorubicin in model membranes indicate a difference in passive diffusion across and binding at the outer and inner leaflets of the plasma membrane. **Biochemistry**, 33, n. 46, p. 13761-13768, Nov 22 1994.

SPETH, P. A.; VAN HOESEL, Q. G.; HAANEN, C. Clinical pharmacokinetics of doxorubicin. **Clin Pharmacokinet**, 15, n. 1, p. 15-31, Jul 1988.

STEINHERZ, L. J.; STEINHERZ, P. G.; TAN, C. T.; HELLER, G. *et al.* Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. **JAMA**, 266, n. 12, p. 1672-1677, Sep 25 1991.

STRASSMANN, G.; FONG, M.; KENNEY, J. S.; JACOB, C. O. Evidence for the involvement of interleukin 6 in experimental cancer cachexia. **J Clin Invest**, 89, n. 5, p. 1681-1684, May 1992.

STURGEON, K.; SCHADLER, K.; MUTHUKUMARAN, G.; DING, D. *et al.* Concomitant low-dose doxorubicin treatment and exercise. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, 307, n. 6, p. R685-692, Sep 15 2014.

SUPRIYA, R.; TAM, B. T.; PEI, X. M.; LAI, C. W. *et al.* Doxorubicin Induces Inflammatory Modulation and Metabolic Dysregulation in Diabetic Skeletal Muscle. **Front Physiol**, 7, p. 323, 2016.

TACAR, O.; SRIAMORNSAK, P.; DASS, C. R. Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. **J Pharm Pharmacol**, 65, n. 2, p. 157-170, Feb 2013.

TANG, Y.; ZHAO, W.; CHEN, Y.; ZHAO, Y. *et al.* Acetylation is indispensable for p53 activation. **Cell**, 133, n. 4, p. 612-626, May 16 2008.

TARPEY, M. D.; AMORESE, A. J.; BALESTRIERI, N. P.; FISHER-WELLMAN, K. H. *et al.* Doxorubicin causes lesions in the electron transport system of skeletal muscle mitochondria that are associated with a loss of contractile function. **J Biol Chem**, 294, n. 51, p. 19709-19722, Dec 20 2019.

TERASAKI, T.; IGA, T.; SUGIYAMA, Y.; SAWADA, Y. *et al.* Nuclear binding as a determinant of tissue distribution of adriamycin, daunomycin, adriamycinol, daunorubicinol and actinomycin D. **J Pharmacobiodyn**, 7, n. 5, p. 269-277, May 1984.

TEWEY, K. M.; ROWE, T. C.; YANG, L.; HALLIGAN, B. D. *et al.* Adriamycin-induced DNA damage mediated by mammalian DNA topoisomerase II. **Science**, 226, n. 4673, p. 466-468, Oct 26 1984.

THOMPSON, H. J.; WESTERLIND, K. C.; SNEDDEN, J.; BRIGGS, S. *et al.* Exercise intensity dependent inhibition of 1-methyl-1-nitrosourea induced mammary carcinogenesis in female F-344 rats. **Carcinogenesis**, 16, n. 8, p. 1783-1786, Aug 1995.

THORN, C. F.; OSHIRO, C.; MARSH, S.; HERNANDEZ-BOUSSARD, T. *et al.* Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects. **Pharmacogenet Genomics**, 21, n. 7, p. 440-446, Jul 2011.

TIAN, L.; LU, H. J.; LIN, L.; HU, Y. Effects of aerobic exercise on cancer-related fatigue: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Support Care Cancer**, 24, n. 2, p. 969-983, Feb 2016.

TOWBIN, H.; STAEHELIN, T.; GORDON, J. Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 76, n. 9, p. 4350-4354, Sep 1979.

TSAI, M. S.; CHANG, C. C.; KUO, M. L.; WU, Y. T. Vascular endothelial growth factor-A and changes in a tumor-bearing mouse model with Lewis lung cancer. **Oncol Lett**, 2, n. 6, p. 1143-1147, Nov 2011.

TSAI, M. S.; KUO, M. L.; CHANG, C. C.; WU, Y. T. The effects of exercise training on levels of vascular endothelial growth factor in tumor-bearing mice. **Cancer Biomark**, 13, n. 5, p. 307-313, 2013.

UGWUEZE, C. V.; OGAMBA, O. J.; YOUNG, E. E.; ONYENEKWE, B. M. *et al.* Metformin: A Possible Option in Cancer Chemotherapy. **Anal Cell Pathol (Amst)**, 2020, p. 7180923, 2020.

VALLANCE, J. K.; COURNEYA, K. S.; PLOTNIKOFF, R. C.; YASUI, Y. *et al.* Randomized controlled trial of the effects of print materials and step pedometers on physical activity and quality of life in breast cancer survivors. **J Clin Oncol**, 25, n. 17, p. 2352-2359, Jun 10 2007.

VAN NEERVEN, S. M.; TIEKEN, M.; VERMEULEN, L.; BIJLSMA, M. F. Bidirectional interconversion of stem and non-stem cancer cell populations: A reassessment of theoretical models for tumor heterogeneity. **Mol Cell Oncol**, 3, n. 2, p. e1098791, Mar 2016.

VAN NORREN, K.; VAN HELVOORT, A.; ARGILES, J. M.; VAN TUIJL, S. *et al.* Direct effects of doxorubicin on skeletal muscle contribute to fatigue. **Br J Cancer**, 100, n. 2, p. 311-314, Jan 27 2009.

VIDAL, S. J.; RODRIGUEZ-BRAVO, V.; GALSKY, M.; CORDON-CARDO, C. *et al.* Targeting cancer stem cells to suppress acquired chemotherapy resistance. **Oncogene**, 33, n. 36, p. 4451-4463, Sep 4 2014.

VOLKOVA, M.; RUSSELL, R., 3rd. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. **Curr Cardiol Rev**, 7, n. 4, p. 214-220, Nov 2011.

VOLM, M.; KOOMAGI, R.; MATTERN, J. Interrelationships between microvessel density, expression of VEGF and resistance to doxorubicin of non-small lung cell carcinoma. **Anticancer Res**, 16, n. 1, p. 213-217, Jan-Feb 1996.

WANG, G.; ZHANG, J.; LIU, L.; SHARMA, S. *et al.* Quercetin potentiates doxorubicin mediated antitumor effects against liver cancer through p53/Bcl-xl. **PLoS One**, 7, n. 12, p. e51764, 2012.

WANG, J.; LI, D.; CANG, H.; GUO, B. Crosstalk between cancer and immune cells: Role of tumor-associated macrophages in the tumor microenvironment. **Cancer Med**, 8, n. 10, p. 4709-4721, Aug 2019.

WEBER, C. E.; KUO, P. C. The tumor microenvironment. **Surg Oncol**, 21, n. 3, p. 172-177, Sep 2012.

WEIHRAUCH, M.; HANDSCHIN, C. Pharmacological targeting of exercise adaptations in skeletal muscle: Benefits and pitfalls. **Biochem Pharmacol**, 147, p. 211-220, Jan 2018.

WEINSTEIN, D. M.; MIHM, M. J.; BAUER, J. A. Cardiac peroxynitrite formation and left ventricular dysfunction following doxorubicin treatment in mice. **J Pharmacol Exp Ther**, 294, n. 1, p. 396-401, Jul 2000.

WENNINGMANN, N.; KNAPP, M.; ANDE, A.; VAIDYA, T. R. *et al.* Insights into Doxorubicin-induced Cardiotoxicity: Molecular Mechanisms, Preventive Strategies, and Early Monitoring. **Mol Pharmacol**, 96, n. 2, p. 219-232, Aug 2019.

WESTERLIND, K. C.; MCCARTY, H. L.; SCHULTHEISS, P. C.; STORY, R. *et al.* Moderate exercise training slows mammary tumour growth in adolescent rats. **Eur J Cancer Prev**, 12, n. 4, p. 281-287, Aug 2003.

WHITESIDE, T. L. The role of immune cells in the tumor microenvironment. **Cancer Treat Res**, 130, p. 103-124, 2006.

WHO. Cancer. p. <http://www.who.int/topics/cancer/en/>, 2013.

WING, S. S. Control of ubiquitination in skeletal muscle wasting. **Int J Biochem Cell Biol**, 37, n. 10, p. 2075-2087, Oct 2005.

WITLOX, L.; HIENSCH, A. E.; VELTHUIS, M. J.; STEINS BISSCHOP, C. N. *et al.* Four-year effects of exercise on fatigue and physical activity in patients with cancer. **BMC Med**, 16, n. 1, p. 86, Jun 8 2018.

WU, S.; ZHU, W.; THOMPSON, P.; HANNUN, Y. A. Evaluating intrinsic and non-intrinsic cancer risk factors. **Nat Commun**, 9, n. 1, p. 3490, Aug 28 2018.

YAGUE, E.; HIGGINS, C. F.; RAGUZ, S. Complete reversal of multidrug resistance by stable expression of small interfering RNAs targeting MDR1. **Gene Ther**, 11, n. 14, p. 1170-1174, Jul 2004.

YANG, L.; SHI, P.; ZHAO, G.; XU, J. *et al.* Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy. **Signal Transduct Target Ther**, 5, p. 8, 2020.

YI, H.; CHO, H. J.; CHO, S. M.; JO, K. *et al.* Blockade of interleukin-6 receptor suppresses the proliferation of H460 lung cancer stem cells. **Int J Oncol**, 41, n. 1, p. 310-316, Jul 2012.

YIN, Z.; PASCUAL, C.; KLIONSKY, D. J. Autophagy: machinery and regulation. **Microb Cell**, 3, n. 12, p. 588-596, Dec 1 2016.

YING, J.; TSUJII, M.; KONDO, J.; HAYASHI, Y. *et al.* The effectiveness of an anti-human IL-6 receptor monoclonal antibody combined with chemotherapy to target colon cancer stem-like cells. **Int J Oncol**, 46, n. 4, p. 1551-1559, Apr 2015.

YOUNG, L. C.; CAMPLING, B. G.; COLE, S. P.; DEELEY, R. G. *et al.* Multidrug resistance proteins MRP3, MRP1, and MRP2 in lung cancer: correlation of protein levels with drug response and messenger RNA levels. **Clin Cancer Res**, 7, n. 6, p. 1798-1804, Jun 2001.

YU, A. P.; PEI, X. M.; SIN, T. K.; YIP, S. P. *et al.* Acylated and unacylated ghrelin inhibit doxorubicin-induced apoptosis in skeletal muscle. **Acta Physiol (Oxf)**, 211, n. 1, p. 201-213, May 2014.

YU, M.; KING, B.; EWERT, E.; SU, X. *et al.* Exercise Activates p53 and Negatively Regulates IGF-1 Pathway in Epidermis within a Skin Cancer Model. **PLoS One**, 11, n. 8, p. e0160939, 2016.

YUAN, X. W.; ZHU, X. F.; HUANG, X. F.; SHENG, P. Y. *et al.* Interferon-alpha enhances sensitivity of human osteosarcoma U2OS cells to doxorubicin by p53-dependent apoptosis. **Acta Pharmacol Sin**, 28, n. 11, p. 1835-1841, Nov 2007.

YUAN, Y.; JIANG, Y. C.; SUN, C. K.; CHEN, Q. M. Role of the tumor microenvironment in tumor progression and the clinical applications (Review). **Oncol Rep**, 35, n. 5, p. 2499-2515, May 2016.

ZHANG, A. M.; FAN, Y.; YAO, Q.; MA, H. *et al.* Identification of a cancer stem-like population in the Lewis lung cancer cell line. **Asian Pac J Cancer Prev**, 13, n. 3, p. 761-766, 2012.

ZHANG, F.; DUAN, S.; TSAI, Y.; KENG, P. C. *et al.* Cisplatin treatment increases stemness through upregulation of hypoxia-inducible factors by interleukin-6 in non-small cell lung cancer. **Cancer Sci**, 107, n. 6, p. 746-754, Jun 2016.

ZHANG, H. H.; GUO, X. L. Combinational strategies of metformin and chemotherapy in cancers. **Cancer Chemother Pharmacol**, 78, n. 1, p. 13-26, Jul 2016.

ZHENG, R.; CHEN, G.; LI, X.; WEI, X. *et al.* Effect of IL-6 on proliferation of human thyroid anaplastic cancer stem cells. **Int J Clin Exp Pathol**, 12, n. 11, p. 3992-4001, 2019.

ZHENG, X.; CUI, D.; XU, S.; BRABANT, G. *et al.* Doxorubicin fails to eradicate cancer stem cells derived from anaplastic thyroid carcinoma cells: characterization of resistant cells. **Int J Oncol**, 37, n. 2, p. 307-315, Aug 2010.

ZHONG, H.; DAVIS, A.; OUZOUNOVA, M.; CARRASCO, R. A. *et al.* A Novel IL6 Antibody Sensitizes Multiple Tumor Types to Chemotherapy Including Trastuzumab-Resistant Tumors. **Cancer Res**, 76, n. 2, p. 480-490, Jan 15 2016.

ZIELINSKI, M. R.; MUENCHOW, M.; WALLIG, M. A.; HORN, P. L. *et al.* Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intratumoral inflammation and vascularization. **J Appl Physiol (1985)**, 96, n. 6, p. 2249-2256, Jun 2004.

ZILINYI, R.; CZOMPA, A.; CZEGLEDI, A.; GAJTKO, A. *et al.* The Cardioprotective Effect of Metformin in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: The Role of Autophagy. **Molecules**, 23, n. 5, May 15 2018.