

28 Treinamento aeróbico e câncer

Christiano Robles Rodrigues Alves
Gabriel Cardial Tobias
Patricia Chakur Brum

INTRODUÇÃO

O câncer (também conhecido como neoplasia) é um dos principais problemas de saúde pública nos países considerados desenvolvidos ou emergentes, incluindo o Brasil. As estatísticas mais recentes indicam que foram diagnosticados 14,1 milhões de novos casos de câncer e que 8,2 milhões de mortes ocorreram como consequência direta dessa doença em 2012. As Tabelas 28.1 e 28.2 sumarizam os principais tipos de câncer diagnosticados naquele ano para homens e mulheres, respectivamente. Embora nas últimas duas décadas seja notório o progresso na detecção, no diagnóstico e no tratamento do câncer, as estimativas indicam que milhões de novos casos e mortes ocorrerão nos próximos anos. Em 2030, estima-se 21,4 milhões de novos casos e 13,2 milhões de mortes como resultado direto dessa doença, superando as doenças cardiovasculares e fazendo do câncer a principal causa de morte no mundo. Portanto, mesmo com todos os esforços das ciências médicas, ainda estamos

tratando de um problema de saúde pública alarmante para os próximos anos. Diante desse impacto, entender as principais características dessa doença faz-se necessário com o intuito de prevenir ou pensar em possíveis terapias para o quadro já existente^{41,44}.

Tabela 28.1 Número de novos casos diagnosticados e número de mortes em decorrência do câncer em homens em 2012⁴⁴.

Tipo de câncer	Novos casos	Mortes	Responsável pelas mortes
Total (todos os tipos)	7.427.100	4.653.400	–
Pulmão, brônquios e traqueia	1.241.600	1.098.700	1º
Próstata	1.111.700	307.500	5º
Colo e reto	746.300	373.600	4º
Estômago	631.300	469.000	3º
Fígado	554.400	521.000	2º

Tabela 28.2 Número de novos casos diagnosticados e número de mortes em decorrência do câncer em mulheres em 2012⁴⁴.

Tipo de câncer	Novos casos	Mortes	Responsável pelas mortes
Total (todos os tipos)	6.663.000	3.548.200	–
Mama	1.676.600	521.900	1º
Colón e reto	614.300	320.300	3º
Pulmão, brônquios e traqueia	583.100	491.200	2º
Colo do útero	527.600	265.700	4º
Estômago	320.300	254.100	5º

Em linhas gerais, o câncer é um conjunto de doenças caracterizadas pelo acúmulo de mutações no genoma de uma célula. Essas mutações induzem mudanças no ambiente intracelular, que induzem vantagens na sua proliferação, bem como maior resistência aos mecanismos de morte celular programada (apoptose). Um aglomerado disfuncional dessas células é classicamente conhecido como tumor. Contudo, atualmente o câncer é entendido como um microambiente, no qual as interações entre os elementos celulares que o compõem são determinantes na progressão tumoral. Exemplos desses elementos seriam a interação das células geneticamente alteradas, das células

normais como os fibroblastos, das células do sistema imune, dos vasos sanguíneos e de diferentes moléculas produzidas localmente ou provenientes da capilarização^{9,35}.

Durante a progressão da doença, as células tumorais desenvolvem uma série de alterações biológicas fundamentais conhecidas como *hallmarks* do câncer^{21,22}. Inicialmente, Hanahan e Weinberg²² haviam proposto seis *hallmarks* que compõem uma estrutura lógica comum dentre todas as diferentes neoplasias, a saber: 1) sinalização de proliferação sustentada, 2) resistência a supressores de crescimento, 3) resistência à apoptose, 4) potencial replicativo ilimitado, 5) angiogênese sustentada e 6) invasão tecidual e metástase²². Mais recentemente, foram adicionadas nessa lista duas outras alterações, a saber: 1) instabilidade do genoma celular e 2) inflamação. Além disso, diante dos progressos científicos, dois *hallmarks* emergentes também devem ser considerados, sendo eles 1) reprogramação do metabolismo energético e 2) evasão da destruição pelo sistema imune. Em suma, atualmente consideramos então pelo menos dez alterações fundamentais comumente observadas para sustentar uma neoplasia²¹:

1. Sinalização de proliferação sustentada.
2. Resistência a supressores de crescimento.
3. Resistência a apoptose.
4. Potencial replicativo ilimitado.
5. Angiogênese sustentada.
6. Invasão tecidual e metástase.
7. Instabilidade do genoma celular.
8. Inflamação.
9. Reprogramação do metabolismo energético.
10. Evasão da destruição pelo sistema imune.

As pesquisas sobre o microambiente tumoral avançaram muito nos últimos anos. Cabe ainda ressaltar que a decodificação do genoma humano associado ao desenvolvimento de novas técnicas de biologia molecular capazes de explorar o microambiente tumoral trouxeram novas perspectivas para a área. Assim, entender melhor esses *hallmarks* está resultando no desenvolvimento de novos tratamentos farmacológicos para combater o câncer. Muitas dessas drogas já estão disponíveis no mercado e diversas outras estão sendo testadas

em grandes estudos clínicos (*clinical trials*). No *website* do National Cancer Institute (NCI) dos Estados Unidos (<http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials>) é possível identificar os principais *clinical trials* que estão sendo conduzidos atualmente para cada tipo de tumor. Para pacientes com câncer de **pulmão não pequenas** células (um dos principais responsáveis pela alta taxa de mortalidade do câncer), por exemplo, existem atualmente 12 *clinical trials* que estão cadastrados no NCI e que têm como objetivo primário a avaliação de uma droga específica para o tratamento desse tipo de tumor (pesquisa realizada em julho de 2015).

No âmbito da biologia molecular, as abordagens mais revolucionárias sem dúvida são as diferentes técnicas para avaliar o perfil de transcriptomas, ou seja, o conjunto completo de transcritos (RNAs mensageiros, RNAs ribossômicos, RNAs transportadores e os microRNAs). Dentre essas técnicas, destaca-se o sequenciamento de RNAs (RNA-Seq)⁴⁶. Com essa abordagem torna-se possível aprimorar e individualizar o tratamento de muitos casos específicos de câncer, aumentando cada vez mais a expectativa de vida dos pacientes. Em outras palavras, uma biópsia tumoral do paciente é realizada e o perfil dos transcritos desse tumor é avaliado. Com base nesses dados, é então possível entender mais sobre a biologia daquele tumor específico e selecionar um tratamento que apresente melhor eficácia. Embora ainda seja uma tecnologia de alto custo, a tendência para os próximos anos é se tornar cada vez mais acessível para os pacientes^{30,46}.

Mesmo com todos os avanços anteriormente citados, dois pontos essenciais continuam em pauta. O primeiro refere-se às estimativas dos milhões de novos casos de câncer que serão diagnosticados nos próximos anos, fazendo dessa doença uma epidemia mundial. Assim, é evidente a necessidade de uma maior ação preventiva na sociedade atual, sendo esse o tema abordado no próximo tópico. A segunda pauta trata-se da falta de associação entre a expectativa de vida e a qualidade de vida. Ou seja, nem sempre o aumento da longevidade vem acompanhado de um aumento na qualidade de vida do paciente. Além da própria neoplasia, a maioria dos tratamentos cirúrgicos, quimioterápicos e/ou radioterápicos aplicados culmina em uma série de morbidades associadas ao câncer que diminuem drasticamente a qualidade de vida do paciente. Um exemplo dessas comorbidades é a “caquexia”, uma síndrome que será abordada no próximo capítulo¹. Outra comorbidade que não será aprofundada nesse livro, mas que merece ser citada é a toxicidade

cardiovascular induzida pelos agentes quimioterápicos. Em última instância, essa cardiotoxicidade pode resultar na própria insuficiência cardíaca. Portanto, estratégias capazes de diminuir essas comorbidades do câncer e aumentar a qualidade de vida dos pacientes se fazem necessárias. Entre essas estratégias, destaca-se o papel terapêutico do treinamento físico aeróbio (TFA) que será abordado mais adiante.

PREVENÇÃO DO CÂNCER: OS REAIS BENEFÍCIOS DA ATIVIDADE FÍSICA?

A carcinogênese (formação de uma neoplasia) é um processo extremamente complexo^{9,21,22,35}. Os genes são segmentos do DNA que governam todas as funções celulares, porém, quando uma célula é danificada e os mecanismos de reparo celular falham, os genes podem ser alterados e a célula passa a se dividir descontroladamente produzindo as células cancerosas. Os agentes indutores desses “danos” podem ser químicos, físicos ou patológicos. Além disso, esses agentes podem ser iniciadores ou promotores. Um exemplo de agente iniciador é a radiação solar. Quando um indivíduo se expõe por um longo tempo à radiação solar, é gerado um processo inflamatório no qual ocorre uma série de alterações celulares locais. Em longo prazo, a radiação pode então ser um fator iniciador do tumor. Já os agentes promotores não causam danos por eles mesmos, mas atuam sobre a célula já danificada pelo agente iniciador. Um bom exemplo seria o consumo de álcool. Em adição, não podemos descartar o *background* genético de cada indivíduo. Um sujeito pode ser mais ou menos responsivo a um determinado agente iniciador de carcinogênese. Vamos imaginar os indivíduos que são expostos aos hidrocarbonetos, como aqueles presentes no tabaco. Após o estudo pioneiro de Doll e Hill¹⁶, diversos outros estudos também observaram associações estreitas entre o tabagismo e as neoplasias^{16,49}. Portanto, é evidente que os indivíduos expostos às toxinas do cigarro como os hidrocarbonetos apresentam maiores chances de desenvolver um câncer no sistema respiratório por causa da ação rotineira de um agente iniciador. Contudo, isso não significa que esses sujeitos vão obrigatoriamente desenvolver uma neoplasia, pois os sistemas de reparo podem eventualmente funcionar adequadamente durante toda a sua vida. Essa ação dos sistemas de reparo são dependentes do *background* genético de cada organismo.

Embora o *background* genético de fato influencie no surgimento e no desenvolvimento de um tumor, a exposição (ou não) aos agentes iniciadores torna-se uma questão-chave para a prevenção de neoplasias. Nesse ponto, pas-

samos a entender a relação entre a atividade/inatividade física *versus* o possível aparecimento de uma neoplasia. É substancial o número de evidências sustentando o efeito preventivo da atividade física em diferentes tipos de câncer, principalmente o câncer de endométrio, colo, próstata e mama^{18,33,34,45,48,50}. São diversos os mecanismos que podem explicar essa ação preventiva. Em mulheres na pós-menopausa, por exemplo, o câncer de mama é o tipo mais prevalente em todo o mundo^{41,44} e a prática de atividade física é altamente recomendada para a sua prevenção⁴⁵. Sabe-se que os níveis elevados do índice de massa corpórea (IMC) e do hormônio estrona produzido a partir da androstenediona são fatores de risco para o câncer de mama. Em contrapartida, os estudos epidemiológicos demonstram que a prática regular de atividade física apresenta uma relação inversa com esses dois fatores. Assim, o mecanismo mais provável pelo qual a prática regular de atividade física diminui o risco de câncer de mama é indireto, alterando o IMC e os níveis de estrona³⁴.

A ação preventiva da prática regular de atividade física, incluindo o TFA, não é observada exclusivamente em neoplasias de mama. O câncer de colo (segmento do intestino grosso) também foi muito estudado e apresenta uma menor incidência em indivíduos ativos. Segundo os dados atualizados do NIC (pesquisa realizada em julho de 2015), são mais de cinquenta trabalhos científicos originais explorando essa associação. Estima-se que o engajamento em atividades físicas aeróbicas reduzam de 30 a 40% as chances de desenvolver um tumor nessa região, cabendo destacar que essa estimativa se sustenta mesmo quando comparados indivíduos fisicamente ativos com pessoas sedentárias que apresentam o mesmo IMC. Quando pesquisamos os casos clínicos mais graves dessa neoplasia, a associação passa a ser ainda mais forte. Em outras palavras, as chances de um indivíduo que praticou atividade física regular durante toda a sua vida apresentar uma grave neoplasia de colo é muito baixa⁴⁸.

Mais de vinte estudos exploraram associações entre a atividade física e o surgimento de neoplasias no sistema respiratório. Em um estudo de meta-análise (técnica estatística desenvolvida para integrar os resultados de diferentes estudos) que considerou doze estudos independentes e alguns de casos de pacientes de câncer de pulmão, a prática de atividade física também apresentou estreita associação com os casos de câncer⁵⁰.

Além dos estudos citados, a literatura científica apresenta uma série de outras evidências indicando uma ação preventiva da prática regular de ativi-

dade física em outros tipos de câncer. Mais impactante ainda, Friedenreich et al.¹⁸ demonstraram que entre 9 e 19% de todas as neoplasias são atribuídas diretamente à inatividade física no continente europeu¹⁸. Cabe salientar que antes que conclusões céticas sejam tomadas baseadas apenas nesses estudos, é necessário lembrar-se do papel do *background* genético discutido anteriormente. Em suma, o engajamento da população em programas de atividade física não vai extinguir o câncer, porém, pode reduzir muito a sua prevalência.

Segundo o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), recomenda-se que adultos realizem pelo menos 30 minutos de atividade física em intensidade moderada por dia em pelo menos cinco dias na semana ou pelo menos 20 minutos de atividades vigorosas por pelo menos três dias na semana³³. Observe que essas são as recomendações mínimas e de prescrição populacional, sendo que programas de treinamento físico supervisionado por um profissional são altamente recomendados. Além disso, observe que o CDC considera como atividade vigorosa os exercícios físicos cíclicos de predominância aeróbia, como correr, nadar ou pedalar. Por fim, cabe salientar que essas recomendações do CDC são relativamente antigas, não acompanhando o atual estado da arte. Portanto, baseando-se nas evidências atuais, cabe-nos recomendar a realização do TFA para a prevenção do câncer, independentemente do protocolo específico que será utilizado.

APTIDÃO AERÓBIA COMO MARCADOR PROGNÓSTICO EM PACIENTES COM CÂNCER

Achados clínicos indicam que pacientes com câncer apresentam um consumo máximo de oxigênio ($\dot{V}O_{2\text{máx}}$) reduzido, estando diretamente relacionado com um pior prognóstico dos pacientes^{11,25,27}. Como previamente mencionado no primeiro capítulo desse módulo, “Introdução ao atual estado da arte”, o $\dot{V}O_{2\text{máx}}$ é geralmente utilizado como principal indicador da aptidão aeróbia na área da saúde. Portanto, essa redução é um forte indicativo de disfunção no metabolismo aeróbio em pacientes com câncer. Isso acontece porque os pacientes estão sujeitos a uma série de perturbações diretas e indiretas nos sistemas cardiovascular, respiratório e muscular esquelético²⁷.

Cramer et al.¹¹ avaliaram o $\dot{V}O_{2\text{máx}}$ e outras variáveis associadas em três diferentes populações, a saber: a) 50 pacientes com câncer de colo, b) 51 pacientes com insuficiência cardíaca (proveniente de várias etiologias) sem câncer e c) 51 sujeitos controle saudáveis pareados pela idade. Pacientes com câncer de colo apresentaram valores inferiores (~23%) quando comparados

aos sujeitos saudáveis; e superiores ($\sim 17\%$) quando comparados aos pacientes com insuficiência cardíaca. Portanto, esse estudo sugere que pacientes com câncer de colo apresentam uma clara redução na aptidão aeróbia, mas que não chega a ser tão severa como em pacientes com insuficiência cardíaca. Dentre outras variáveis mensuradas nesse estudo, foram identificados como alteradas e associadas ao menor $\dot{V}O_{2\text{máx}}$: 1) a hemoglobina, 2) a massa magra, 3) a frequência cardíaca máxima durante o exercício progressivo até a exaustão, 4) a variabilidade da frequência cardíaca e 5) os níveis de *endothelium derived C-terminal-pro-endothelin-1*, um biomarcador sanguíneo^{11,27}.

Em outro estudo, Jones et al.²⁵ avaliaram o $\dot{V}O_{2\text{máx}}$ em pacientes com câncer de mama e sua significância prognóstica em mulheres que apresentaram metástase. As pacientes que não apresentavam focos de metástase foram avaliadas antes, durante e após a terapia de primeira escolha. As pacientes que apresentavam um quadro de metástase foram avaliadas durante a terapia de primeira escolha para esse quadro. As pacientes sem metástase apresentaram uma redução no $\dot{V}O_{2\text{máx}}$ ao longo do tempo e as pacientes com metástase apresentaram valores muito inferiores. Esses valores baixos de $\dot{V}O_{2\text{máx}}$ apresentaram uma correlação inversa com a sobrevida das pacientes, indicando que o $\dot{V}O_{2\text{máx}}$ é um bom preditor de mortalidade nessa população²⁵. Contudo, a literatura ainda carece de estudos que comprovem uma relação de causa-efeito entre a disfunção do metabolismo aeróbio e o prognóstico de pacientes com câncer.

O TFA COMO TRATAMENTO COADJUVANTE PARA O CÂNCER

Além da ação preventiva do TFA, é importante destacar o seu potencial no combate ao câncer já estabelecido (ação terapêutica). Estudos em modelos animais indicam que o crescimento tumoral pode ser suprimido pelo TFA. Já em humanos, os estudos realizados nas últimas décadas demonstram que o TFA promove principalmente uma melhora na capacidade física e na qualidade de vida de pacientes oncológicos. Assim, o NCI e o *American College of Sports Medicine* (ACSM), além de diversas outras associações e grupos, sugerem uma importante ação coadjuvante do TFA no tratamento do câncer, principalmente atenuando a fadiga e a perda de função muscular nos pacientes.

A seguir, resumizamos alguns dos principais estudos conduzidos em modelos animais ou humanos sobre essa temática. Em conjunto, essas evidências

acumuladas indicam que o TFA deve ser uma conduta essencial nos cuidados paliativos de um paciente oncológico.

Estudos em modelos animais

Um dos estudos pioneiros envolvendo o TFA e um modelo experimental de câncer foi conduzido por Deuster et al.¹⁴. Nesse estudo, os pesquisadores utilizaram ratos da linhagem Sprague-Dawley e submeteram os animais a um protocolo de TFA em intensidade moderada realizado em esteira rolante por um período de sete semanas. Após a terceira semana de TFA, os animais foram inoculados com células tumorais do carcinoma Walker 256 na região subcutânea. O TFA foi capaz de retardar o crescimento tumoral nos estágios mais iniciais de sua progressão. Além disso, o TFA atenuou a perda de peso e do conteúdo proteico observada na musculatura esquelética desses animais em resposta à progressão tumoral. Embora os resultados fossem promissores, os autores alertaram que, nos estágios mais avançados do câncer, o TFA acabou por acelerar o estágio catabólico dos animais, sugerindo que novos estudos seriam necessários para entender melhor os benefícios e os possíveis efeitos adversos do TFA em pacientes com câncer¹⁴.

Após a condução desse estudo pioneiro¹⁴, diversos outros trabalhos demonstraram benefícios do TFA em diferentes modelos experimentais de câncer. Em suma, o atual estado da arte com modelos experimentais de câncer indica que o TFA pode atenuar a progressão tumoral. No mesmo modelo experimental utilizado por Deuster et al.¹⁴, por exemplo, Bacurau et al.⁴ demonstraram que o TFA em intensidade moderada foi capaz de melhorar o fornecimento de substratos para o sistema imune e aumentar a sobrevida dos animais com o tumor inoculado⁵. Mais recentemente, os estudos conduzidos por Lira et al.^{28,29} vão ao encontro desses achados, demonstrando que o TFA em intensidade moderada reduz o tamanho do tumor em ratos inoculados com o tumor Walker 256^{28,29}. Outros estudos foram sumarizados na Tabela 28.3.

Considerando a severidade e a rápida progressão da doença, estratégias capazes de otimizar os benefícios do TFA são de grande relevância. Portanto, é possível especular que diferentes intensidades de treinamento físico poderiam resultar em adaptações distintas. Se observarmos mais atentamente o estudo de Bacurau et al.⁴, por exemplo, notamos que o TFA contínuo em alta intensidade (85% do $\dot{V}O_{2\text{máx}}$), realizado 5 vezes/semana durante 30 minutos/dia, também exerceu um papel positivo no sistema imune, foi efetivo em aumen-

Tabela 28.3 Sumário de estudos que avaliaram os efeitos do TFA em modelos animais de câncer.

Estudo	Modelo de câncer	Tipo de TFA	Principais achados
Andrianopoulos et al. (1987) <i>Anticancer Res</i> ²	Ratos injetados com o carcinogênico DMH.	Até 38 semanas de exposição à roda de atividade física espontânea.	A exposição à roda de atividade física espontânea diminuiu a incidência de tumor no colo dos animais.
Reddy et al. (1988) <i>Cancer Res</i> ³⁷	Ratos F344 injetados com o carcinogênico AOM.	Exposição à roda de atividade física espontânea.	A exposição à roda de atividade física espontânea diminuiu a incidência de tumores no colo dos animais.
Roebuck et al. (1990) <i>Cancer Res</i> ³⁸	Ratos Lewis e F344 injetados com o carcinogênico Azaserine.	8 semanas de exposição à roda de atividade física espontânea.	A exposição à roda de atividade física espontânea atenuou o crescimento tumoral no pâncreas.
Thorling et al. (1994) <i>Nutr Cancer</i> ⁴³	Ratos F344 expostos ao carcinogênico azoxymethane.	38 semanas de TFA em intensidade baixa/moderada realizado em esteira.	Animais submetidos ao TFA apresentaram menores chances de desenvolverem tumor em comparação ao grupo sedentário.
Graven-Giles et al. (1994) <i>Cancer Res</i> ¹²	Ratos Lewis injetados com o carcinogênico Azaserine.	Até 18 semanas de TFA em baixa intensidade realizado em esteira.	O TFA reduziu ou promoveu o desenvolvimento tumoral no pâncreas dependendo do estágio da vida do animal que foi aplicado.
Colbert et al. (2000) <i>Med Sci Sports Exerc</i> ¹⁰	Camundongos ApcMin/+.	7 semanas de TFA em intensidade moderada realizado em esteira.	Não foram observadas diferenças no número de pólipos após o TFA.

(continua)

Tabela 28.3 Sumário de estudos que avaliaram os efeitos do TFA em modelos animais de câncer. (continuação)

Estudo	Modelo de câncer	Tipo de TFA	Principais achados
Mehl et al. (2005) <i>J Appl Physiol</i> ⁸²	Camundongos machos e fêmeas ApcMin/+.	9 semanas de TFA em intensidade moderada realizado em esteira ou exposição à roda de atividade física espontânea.	TFA em esteira diminuiu o número e o tamanho dos pólipos no colo em camundongos machos. O mesmo não foi observado para fêmeas. A exposição à roda de atividades não apresentou efeitos no número ou tamanho dos pólipos.
Fuku et al. (2007) <i>Med Sci Sports Exerc</i> ¹⁹	Ratos machos Fischer 344 injetados com o carcinogênico DMH.	4 semanas de TFA em intensidade baixa/moderada realizado em esteira.	TFA apresentou efeito inibitório na primeira fase da indução do câncer no colo.
Bacurau et al. (2007) <i>Exp Biol Med</i> ⁴	Ratos inoculados com células tumorais da linhagem Walker 256 na região subcutânea.	Até 8 semanas de TFA em alta intensidade realizado em esteira.	O TFA em alta intensidade aumentou a sobrevivência, diminuiu o crescimento tumoral e alterou a oferta de substratos para as células do sistema imune.
Demarzo et al. (2007) <i>Med Sci Sports Exerc</i> ¹³	Ratos machos Wistar injetados com o carcinogênico DMH.	8 semanas de TFA em meio aquático.	TFA diminuiu a proliferação de células epiteliais e a expressão de COX-2 no colo dos animais.
Ju et al. (2008) <i>BMC Cancer</i> ²⁶	Camundongos machos e fêmeas ApcMin/+.	Até 16 semanas de exposição à roda de atividade física espontânea.	Grupo exposto à roda de atividade espontânea diminuiu o número de pequenos tumores.
Lunz et al. (2008) <i>Braz J Med Biol Res</i> ³¹	Ratos machos Wistar injetados com o carcinogênico DMH.	35 semanas de TFA em meio aquático.	TFA diminuiu o número de focos de criptas aberrantes (lesões na mucosa).

(continua)

Tabela 28.3 Sumário de estudos que avaliaram os efeitos do TFA em modelos animais de câncer. (continuação)

Estudo	Modelo de câncer	Tipo de TFA	Principais achados
Padovani et al. (2009) <i>Cancer Prev Res</i> ³⁶	Camundongos C57BL/6 fêmeas	Até 6 semanas de exposição à roda de atividades física espontânea.	Animais expostos à roda de atividade física espontânea apresentaram menor expressão gênica de genes relacionados ao câncer de mama.
Aoi et al. (2010) <i>Biochem Biophys Res Commun</i> ³	Camundongos balb/c injetados com o carcinogênico AOM.	6 semanas de TFA em intensidade moderada realizado em esteira.	TFA diminuiu o número de focos de criptas aberrantes (lesões na mucosa) e a expressão gênica de INOS no colo dos animais.
Basterfield et al. (2010) <i>Br J Nutr</i> ⁷	Camundongos Min/+	Até 12 semanas de TFA em intensidade moderada realizado em esteira.	TFA diminuiu o número de tumores maiores no colo.
Baltgalvis et al. (2010) <i>Cancer Prev Res</i> ⁶	Camundongos ApcMin/+	6 semanas de TFA em intensidade moderada realizado em esteira.	TFA diminuiu o número de pólipos intestinais. Entretanto, o TFA associado à dieta hiperlipídica não apresentou tal diminuição.

DMH: 1,2-dimethylhydrazine; AOM: azoxymethan; ApcMin/+ : modelo genético que desenvolve câncer de colo.

tar expressivamente a sobrevivência dos animais e diminuiu a porcentagem  de tumor em relação à massa corporal após 15 dias de inoculação. O mais interessante nesse trabalho é que a alta intensidade no protocolo de TFA foi segura e eficaz em melhorar a função imunológica, avaliada por diversos parâmetros como o metabolismo da glicose e da glutamina em linfócitos e macrófagos⁴. Embora promissores, exercícios físicos em intensidades mais elevadas poderiam ser vistos como uma barreira na prática clínica. Entretanto, um modelo de treinamento intervalado (períodos de exercício físico realizados em alta

intensidade intercalados por períodos de exercício em intensidade moderada ao longo da sessão de treino) parece ser bem tolerado em doenças crônicas degenerativas^{27,47}. Portanto, surge como uma alternativa para aumentar a intensidade dos exercícios físicos em curtos períodos de tempo, sendo pertinente especular que isso refletiria em um aumento da adesão dos pacientes e com impacto mais pronunciado na aptidão física dos mesmos. Além disso, estudos recentes demonstram resultados superiores do TFA intervalado em alta intensidade quando comparado com o TFA contínuo em intensidade moderada em sujeitos saudáveis ou com acometimentos cardiovasculares⁴⁷. Nosso grupo avaliou um protocolo de TFA em alta intensidade no músculo esquelético de ratos com infarto do miocárdio e disfunção ventricular grave. Os resultados demonstraram maior distância total percorrida associada a um maior $\dot{V}O_2$ máx em teste de esforço nos ratos infartados submetidos ao TFA em alta intensidade quando comparados com ratos infartados submetidos ao TFA contínuo em intensidade moderada¹⁷. Com base nesses resultados, atualmente nosso grupo está estudando os efeitos do TFA intervalado em alta intensidade sobre diferentes modelos experimentais de câncer, incluindo o Walker 256. A conclusão desse estudo resultará em resultados pré-clínicos que auxiliarão a iniciar (ou não) um estudo com pacientes envolvendo o TFA intervalado em alta intensidade.

Estudos com humanos

Historicamente, oncologistas recomendavam que pacientes com câncer repousassem e evitassem qualquer tipo de atividade física. Essa conduta acontecia principalmente pela falta de conhecimento e o medo de possíveis efeitos adversos da atividade física. Contudo, uma série de evidências vem mudando essa recomendação. Diversos estudos têm demonstrado a importância do TFA como tratamento coadjuvante para pacientes com câncer, principalmente melhorando a aptidão aeróbia, a função muscular e a qualidade de vida dos pacientes. De forma mais ampla, isso acontece por causa de uma ação homeostática, regulando a produção de energia, o fluxo sanguíneo e a utilização de substratos¹⁷.

Mulheres que foram diagnosticadas com câncer de mama e praticavam atividade física em intensidade moderada (3 a 5 horas semanais de caminhada) apresentaram uma maior sobrevivência quando comparada a mulheres sedentárias, sendo esse benefício ainda mais pronunciado nos casos em que



o tumor era responsivo ao tratamento hormonal²³. Homens com câncer de próstata avançado recebendo terapia de supressão androgênica apresentaram uma série de melhoras após uma intervenção que incluía o TFA (associado ao treinamento de força) quando comparados a homens com câncer de próstata sedentários recebendo o mesmo tratamento de supressão androgênica. Entre as melhoras observadas, destacam-se uma maior tolerância ao esforço físico e uma redução da fadiga. Essas mudanças foram observadas mesmo não sendo alterados os marcadores séricos do câncer de próstata^{8,20}. Ao encontro desses achados, estudos observaram que o exercício aeróbio em indivíduos com câncer de mama e próstata apresentaram melhoras na qualidade do sono e na qualidade de vida, novamente reduzindo os sintomas de fadiga^{39,42}.

Além dessa ação coadjuvante do TFA no combate à progressão do câncer e dos sintomas associados, cabe destacar o seu papel atenuador dos efeitos adversos da quimioterapia. Há quase 20 anos, Dimeo et al.¹⁵ estudaram os efeitos de sessões de exercício físico aeróbio logo após as sessões com altas dosagens de quimioterapia em pacientes com diversos tipos de câncer. A prática dessas sessões de exercício físico aeróbio provocou uma diminuição nos efeitos colaterais ocasionados pela quimioterapia, como a diminuição do tempo de neutropenia, da trombopenia, da intensidade da diarreia e da intensidade da dor, além de uma diminuição do tempo de hospitalização¹⁵. Portanto, além dos benefícios crônicos ocasionados pelo TFA, esses efeitos agudos de uma única sessão de exercício associada ao tratamento de primeira escolha como a quimioterapia estão sendo amplamente considerados e estudados. Caso a sua eficácia e segurança seja comprovada, espera-se que ao final dessa década seja uma conduta de primeira escolha para diferentes pacientes com câncer.

Uma prescrição populacional do ACSM sugere 150 minutos de atividade física aeróbia em intensidade moderada ou 75 minutos de atividade em intensidade vigorosa por semana associado à prática de treinamento de força e de flexibilidade. Conforme o paciente responda adequadamente a essa prescrição, é altamente sugerido que haja a progressão do treinamento em diferentes variáveis, tais como a frequência, a duração e a intensidade de cada sessão. Ainda que o protocolo ideal de TFA tenha sido pouco explorado em pacientes oncológicos, as evidências apresentadas aqui são suficientes para que a recomendação geral seja alterada da expressão “fique de repouso e evite atividades físicas” para “evite a inatividade, mesmo que  dificuldades para sua prática”. Diante dessa nova tendência de recomendação, algumas

precauções e condutas devem ser respeitadas com o intuito de manter a segurança do TFA.

TFA: PRECAUÇÕES PARA PRESCRIÇÃO EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

O tratamento de primeira escolha para o câncer depende do tipo e do estágio do tumor. Os tratamentos mais comuns envolvem cirurgias, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal e/ou a combinação de duas ou mais dessas abordagens. Os pacientes que estiverem sob o efeito de qualquer um desses tratamentos necessitam de atenção especial. Isso não significa que o paciente deva deixar de se exercitar, mas que, muitas vezes, haverá contraindicações que  em modificações específicas no regime do treinamento físico para que a segurança de cada sessão seja contemplada⁴⁰. O ACSM apresenta algumas recomendações gerais que devem, em linhas gerais, ser seguidas para prescrição do TFA em pacientes oncológicos, são elas:

- Obter aprovação de seu oncologista  antes de iniciar um programa de exercícios.
- Monitorar os sinais vitais antes, durante e após a prática do exercício, tais como a temperatura corporal, a frequência cardíaca, a pressão arterial e a frequência respiratória.
- Exercitar-se com a supervisão de um profissional do exercício físico, por exemplo, um Bacharel em Educação Física. Quando exercícios previamente prescritos forem realizados sem a supervisão de um profissional, procurar se exercitar com um amigo ou cuidador.
- Evitar se exercitar em locais públicos nos quais aumente o risco de exposição a vírus e infecções bacterianas. Um exemplo seria uma piscina frequentada por muitos usuários.
- Evitar exercícios em meio aquático durante o tratamento de radioterapia .
- Parar o exercício imediatamente e entrar em contato com o oncologista se apresentar algum dos seguintes sintomas: 1) desorientação, tonturas, visão turva ou desmaios, 2) início de náusea ou vômito, 3) falta de ar, 4) alteração irregular nos batimentos cardíacos, palpitações ou dor no peito, 5) dores na perna, nos ossos ou nas articulações não causadas por lesão ortopédica aguda ou crônica e 6) câibras musculares ou início súbito de fraqueza muscular e/ou fadiga.

Diversos fatores tornarão imprudente a prática do TFA sem a supervisão. Caso haja a suspeita de algum desses fatores, o médico deve ser procurado imediatamente. Em muitos casos, o TFA poderá ser realizado em ambiente hospitalar dependendo da avaliação médica. Dentre esses fatores, destacam-se:

- Anemia: baixo número de células vermelhas no sangue. Nesse caso, a correção da anemia antes da prática é mandatória.
- Neutropenia: baixo número de células brancas no sangue. Nesse caso, o principal sintoma observado é febre. Assim, o exercício deve ser evitado se a temperatura corporal estiver acima de $>38^{\circ}\text{C}$.
- Trombocitopenia: baixa contagem de plaquetas. Nesse caso é necessário evitar esportes de contato ou atividade com risco de queda, cortes ou lesões.
- Sintomas como vômito, diarreia, tornozelo inchado, rápida perda/ganho de peso ou falta de ar. Qualquer um desses sintomas ou similares devem ser reportados ao médico antes de continuar a prescrição do TFA.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O avanço da ciência e da tecnologia aumentou muito a expectativa de vida de um paciente oncológico. Entretanto, ainda estamos tratando de um problema de saúde pública alarmante para os próximos anos. Além disso, nem sempre esse aumento na longevidade vem acompanhado de um aumento na qualidade de vida, uma vez que o câncer e seu tratamento resultam em uma série de comorbidades. Nesse sentido, achados clínicos indicam que pacientes com câncer apresentam menor $\dot{V}\text{O}_2\text{máx}$, estando diretamente relacionado com um pior prognóstico.

Em contrapartida, além da ação preventiva do TFA, é importante destacar o seu potencial no combate ao câncer já estabelecido. Diversos estudos têm demonstrado a importância do TFA como tratamento coadjuvante para pacientes com câncer, principalmente melhorando a aptidão aeróbia, a função muscular e a qualidade de vida desses pacientes. Uma prescrição mais geral sugere 150 minutos de atividade física aeróbia em intensidade moderada ou 75 minutos de atividade em intensidade vigorosa por semana. Conforme o paciente responda adequadamente a essa prescrição, é altamente sugerido que haja a progressão do TFA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alves CR, Da Cunha TF, Da Paixão NA, Brum PC. Aerobic exercise training as therapy for cardiac and cancer cachexia. *Life Sci.* 2015;125:9-14.
2. Andrianopoulos G, Nelson RL, Bombeck CT, Souza G. The influence of physical activity in 1,2 dimethylhydrazine induced colon carcinogenesis in the rat. *Anticancer Res.* 1987;7(4B):849-52.
3. Aoi W, Naito Y, Takagi T, Kokura S, Mizushima K, Takanami Y, et al. Regular exercise reduces colon tumorigenesis associated with suppression of iNOS. *Biochem Biophys Res Com.* 2010;399(1):14-9.
4. Bacurau AV, Belmonte MA, Navarro F, Moraes MR, Pontes FL Jr, Pesquero JL, et al. Effect of a high-intensity exercise training on the metabolism and function of macrophages and lymphocytes of walker 256 tumor bearing rats. *Exper Biol Med (Maywood).* 2007;232(10):1289-99.
5. Bacurau RF, Belmonte MA, Seelaender MC, Costa Rosa LF. Effect of a moderate intensity exercise training protocol on the metabolism of macrophages and lymphocytes of tumour-bearing rats. *Cell Biochem Func.* 2000;18(4):249-8.
6. Baltgalvis KA, Berger FG, Peña MM, Davis JM, Carson JA. The interaction of a high-fat diet and regular moderate intensity exercise on intestinal polyp development in *Apc Min/+* mice. *Cancer Prev Res (Phila).* 2009;2(7):641-9.
7. Basterfield L, Mathers JC. Intestinal tumours, colonic butyrate and sleep in exercised *Min* mice. *Br J Nutrit.* 2010;104(3):355-63.
8. Bourke L, Doll H, Crank H, Daley A, Rosario D, Saxton JM. Lifestyle intervention in men with advanced prostate cancer receiving androgen suppression therapy: a feasibility study. *Cancer Epidemiol Bio Prev.* 2011;20(4):647-57.
9. Chammas R, Silva DCP, Wainstein AJA, Abdallah KA. Imunologia clínica das neoplasias. In: Voltarelli JC, Donadi EA, De Carvalho IF, Arruda LK, Louzada Jr P, Sarti W. *Imunologia clínica na prática médica.* São Paulo: Atheneu, 2009. p. 447-60.
10. Colbert LH, Davis JM, Essig DA, Ghaffar A, Mayer EP. Exercise and tumor development in a mouse predisposed to multiple intestinal adenomas. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(10):1704-8.
11. Cramer L, Hildebrandt B, Kung T, Wichmann K, Springer J, Doehner W, et al. Cardiovascular function and predictors of exercise capacity in patients with colorectal cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(13):1310-9.

12. Craven-Giles T, Tagliaferro AR, Ronan AM, Baumgartner KJ, Roebuck BD. Dietary modulation of pancreatic carcinogenesis: calories and energy expenditure. *Cancer Res.* 1994;54(7 Suppl.):1964s-1968s.
13. Demarzo MM, Martins LV, Fernandes CR, Herrero FA, Perez SE, Turatti A, et al. Exercise reduces inflammation and cell proliferation in rat colon carcinogenesis. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40(4):618-21.
14. Deuster PA, Morrison SD, Ahrens RA. Endurance exercise modifies cachexia of tumor growth in rats. *Med Sci Sports Exerc.* 1985;17(3):385-92.
15. Dimeo F, Fetscher S, Lange W, Mertelsmann R, Keul J. Effects of aerobic exercise on the physical performance and incidence of treatment-related complications after high-dose chemotherapy. *Blood.* 1997;90(9):3390-4.
16. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung: preliminary report. *Br Med J.* 1950;2(4582):739-48.
17. Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metabol.* 2013;17(2):162-84.
18. Friedenreich CM, Neilson HK, Lynch BM. State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *Eur J Cancer.* 2010;46(14):2593-2560.
19. Fuku N, Ochiai M, Terada S, Fujimoto E, Nakagama H, Tabata I. Effect of running training on DMH-induced aberrant crypt foci in rat colon. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(1):70-4.
20. Galvão DA, Taaffe DR, Spry N, Joseph D, Newton RU. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(2):340-7.
21. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74.
22. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000;100(1):57-70.
23. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *J Am Med Assoc.* 2005;293(20):2479-86.
24. Hwang CL, Wu YT, Chou CH. Effect of aerobic interval training on exercise capacity and metabolic risk factors in people with cardiometabolic disorders: a meta-analysis. *J Card Rehab Prev.* 2011;31(6):378-85.
25. Jones LW, Courneya KS, Mackey JR, Muss HB, Pituskin EN, Scott JM, et al. Cardiopulmonary function and age-related decline across the breast cancer survivorship continuum. *J Clin Oncol.* 2012;30(20):2530-7.

26. Ju J, Nolan B, Cheh M, Bose M, Lin Y, Wagner GC, et al. Voluntary exercise inhibits intestinal tumorigenesis in Apc(Min/+) mice and azoxymethane/dextran sulfate sodium-treated mice. *BMC Cancer*. 2008;8:316.
27. Koelwyn GJ, Jones LW, Moslehi J. Unravelling the causes of reduced peak oxygen consumption in patients with cancer: complex, timely, and necessary. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(13):1320-2.
28. Lira FS, Tavares FL, Yamashita AS, Koyama CH, Alves MJ, Caperuto EC, et al. Effect of endurance training upon lipid metabolism in the liver of cachectic tumour-bearing rats. *Cell Biochem Func*. 2008;26(6):701-8.
29. Lira FS, Yamashita A, Carnevali LC Jr, Gonçalves DC, Lima WP, Rosa JC, et al. Exercise training reduces PGE2 levels and induces recovery from steatosis in tumor-bearing rats. *Horm Metab Res*. 2010;42(13):944-9.
30. Lopes-Ramos C, Koyama FC, Habr-Gama A, Salim AC, Bettoni F, Asprino PF, et al. Comprehensive evaluation of the effectiveness of gene expression signatures to predict complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy and guide surgical intervention in rectal cancer. *Cancer Genet*. 2015;208(6):319-26.
31. Lunz W, Peluzio MC, Dias CM, Moreira AP, Natali AJ. Long-term aerobic swimming training by rats reduces the number of aberrant crypt foci in 1,2-dimethylhydrazine-induced colon cancer. *B J Med Biol Res*. 2008;41(11):1000-4.
32. Mehl KA, Davis JM, Berger FG, Carson JA. Myofiber degeneration/regeneration is induced in the cachectic ApcMin/+ mouse. *J Appl Physiol*. 2005;99(6):2379-8.
33. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion and Centers for Disease Control and Prevention (1996). Physical activity and health: a report of the surgeon general. Disponível em: <http://www.cdc.gov/nccdphp/sgr/sgr.htm>. Acessado em: 26 jun. 2009.
34. Neilson HK, Friedenreich CM, Brockton NT, Millikan RC. Physical activity and postmenopausal breast cancer: proposed biologic mechanisms and areas for future research. *Cancer Epidemiol Biom Prev*. 2009;18(1):11-27.
35. Onuchic AC, Chammas R. Câncer e o microambiente tumoral. *Rev Med. São Paulo*. 2010;89(1):21-31.
36. Padovani M, Lavigne JA, Chandramouli GV, Perkins SN, Barrett JC, Hursting SD, et al. Distinct effects of calorie restriction and exercise on mammary gland gene expression in C57BL/6 mice. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2009;2(12):1076-87.
37. Reddy BS, Sugie S, Lowenfels A. Effect of voluntary exercise on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats. *Cancer Res*. 1988;48(24 Pt 1):7079-81.

38. Roebuck BD, Mccaffrey J, Baumgartner KJ. Protective effects of voluntary exercise during the postinitiation phase of pancreatic carcinogenesis in the rat. *Cancer Res.* 1990;50(21):6811-6.
39. Schmidt T, Weisser B, Jonat W, Baumann FT, Mundhenke C. Gentle strength training in rehabilitation of breast cancer patients compared to conventional therapy. *Anticancer Res.* 2012;32(8):3229-33.
40. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvão DA, Pinto BM, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42(7):1409-26.
41. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5-29.
42. Sprod LK, Palesh OG, Janelins MC, Peppone LJ, Heckler CE, Adams MJ, et al. Exercise, sleep quality, and mediators of sleep in breast and prostate cancer patients receiving radiation therapy. *Com Oncol.* 2010;7(10):463-71.
43. Thorling EB, Jacobsen NO, Overvad K. The effect of treadmill exercise on azoxymethane-induced intestinal neoplasia in the male Fischer rat on two different high-fat diets. *Nut Cancer.* 1994;22(1):31-41.
44. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
45. Vogel VG. Breast cancer prevention: a review of current evidence. *CA Cancer J Clin.* 2000;50(3):156-70.
46. Wang Z, Gerstein M, Snyder M. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics. *Nature Rev Gen.* 2009;10(1):57-63.
47. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognmo Ø, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation.* 2007;115(24):3086-94.
48. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA. Physical activity and risk of colon adenoma: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2011;104(5):882-5.
49. Wünsch Filho V, Mirra AP, López RVM, Antunes LF. Tabagismo e câncer no Brasil: evidências e perspectivas. *Rev Bras Epidemiol.* 2010;13(2):175-87.
50. Zhong S, Ma T, Chen L, Chen W, LV M, Zhang X, et al. Physical activity and risk of lung cancer: a meta-analysis. *Clin J Sport Med*, 2015, in press.