



# CÂNCER, SISTEMA IMUNOLÓGICO E EXERCÍCIO FÍSICO: UMA REVISÃO NARRATIVA

## CANCER, IMMUNOLOGICAL SYSTEM AND PHYSICAL EXERCISE: A NARRATIVE REVIEW

## CÁNCER, SISTEMA INMUNOLÓGICO Y EJERCICIO FÍSICO: UNA REVISIÓN NARRATIVA

Henrique Stelzer Nogueira

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil  
Email: stelzer.h@hotmail.com

Waldecir Paula Lima

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil  
Email: waldecir@ifsp.edu.br

### RESUMO

O objetivo desta revisão narrativa foi relacionar aspectos funcionais do sistema imunológico com o câncer e suas formas convencionais de tratamento bem como verificar se a prática do exercício físico pode se apresentar como estratégia no tratamento de pacientes oncológicos. O SI protege o organismo humano contra agentes agressores e apresenta uma complexa e integrativa forma de ação, que envolve diferentes células imunes. O câncer se desenvolve a partir de células defeituosas que não são reconhecidas por células imunes e o tratamento convencional por quimioterapia e/ou radioterapia gera efeitos colaterais relevantes. A prática de exercício físico, principalmente desde o diagnóstico da doença, permite a redução tanto dos efeitos colaterais, como das células cancerígenas. Dessa forma, a prática de exercício físico deve ser considerada como um tratamento adjuvante ao convencional contra o câncer.

**Palavras-chave:** Oncologia; Imunologia; Treinamento Físico; Quimioterapia; Radioterapia.

### ABSTRACT

The objective of this narrative review is to relate the functioning of the immune system to cancer and its conventional treatment, verifying if the practice of physical exercise can present as a strategy without treatment of cancer patients. The immune system has an outstanding function of protecting the human organism against aggressive agents, besides presenting a complex and integrative form of action, involving different immune cells. Cancer develops from defective cells that are not recognized by immune cells and conventional treatment by chemotherapy and/or radiotherapy generates relevant side effects. A practice of physical exercises, developed since the diagnosis of the disease, allows reduction of the side effects of conventional treatment, besides being responsible for the reduction of cancer cells. In this way, the practice of physical exercises should be seen as an additive treatment to the conventional against cancer.

**Keywords:** Oncology; Immunology; Physical Training; Chemotherapy; Radiotherapy.

### RESUMEN

El objetivo de esta revisión narrativa fue relacionar aspectos funcionales del sistema inmunológico con cáncer y sus formas convencionales de tratamiento bien como verificar si la práctica del ejercicio físico puede presentarse como estrategia en el tratamiento de pacientes oncológicos. El sistema inmunológico protege el organismo humano contra agentes agresores y presenta una compleja e integradora forma de acción que envuelve diferentes células inmunes. El cáncer se disuelve a partir de células defectuosas que



no son reconocidas por células inmunes y el tratamiento convencional por quimioterapia y/o radioterapia genera efectos colaterales relevantes. La práctica de ejercicio físico, principalmente desde el diagnóstico de la enfermedad, permite la reducción tanto de los efectos colaterales, como de las células cancerígenas. De este modo, la práctica de ejercicios físicos debe ser considerada como un tratamiento adyuvante al convencional contra el cáncer.

**Palabras clave:** Oncología; Inmunología; Entrenamiento Físico; Quimioterapia; Radioterapia.

## INTRODUÇÃO

O câncer é considerado a segunda causa de morte no mundo (WHO, 2017), embora 75% dos casos de morte em decorrência desta patologia se concentrem em países de baixa e média renda, caso do Brasil. Ademais, preocupa o fato de, justamente nestes países, ocorrer um aumento constante de novos casos diagnosticados a cada ano, promovendo forte impacto econômico.

Seguindo o padrão mundial, o câncer, no Brasil, fica abaixo apenas das doenças cardiovasculares (DCV) no que tange a quantificação do número de mortes por doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs). Considerando que nos últimos anos o Brasil apresentou uma importante redução do número de óbitos por DCV, assim como uma manutenção do número de óbitos em decorrência do câncer, é condição *sine qua non* que ações mais efetivas devam ser realizadas visando combater esta patologia, pois, muito em breve, o câncer poderá representar a maior causa de morte por DCNTs do país (INCA, 2015).

Dentro das diversas ações alternativas que objetivam prevenir e/ou tratar os casos de câncer, em conjunto com o tratamento convencional, a literatura científica aponta que o exercício físico crônico (treinamento físico) se caracteriza por uma estratégia eficaz, tanto na prevenção como no tratamento dos pacientes oncológicos. Portanto, vale ressaltar que a prática adequada e orientada do exercício físico, regularmente prescrita e supervisionada por um profissional de Educação Física, integrante do quadro de profissionais da área da saúde (BRASIL, 1998), é indicada academicamente como um tratamento adjuvante no combate ao câncer.

## FUNCIONAMENTO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO

A principal função do sistema imunológico é combater infecções e agentes tóxicos causados por patógenos. Este sistema complexo é mantido pelas ações de células imunes, que se diversificam nos mecanismos de ação e tipos de respostas (inatas ou adaptativas) e, também, pelas proteínas do sistema complemento (TOTSCH; SORGE, 2017; HALL, 2017; BARRETT et al., 2014; TERRA et al., 2012; CRUVINEL et al., 2010).

As proteínas do sistema complemento rodeiam os patógenos, realizam opsonização<sup>1</sup> destes elementos e, por meio da quimiotaxia, induzem respostas de células imunes, que podem ser inatas ou adaptativas (RICKLIN et al., 2010). As respostas inatas são realizadas pelos fagócitos (monócitos, macrófagos e neutrófilos), pelas células *natural killers* (NK), eosinófilos, basófilos e mastócitos, tendo estas últimas três ações específicas para parasitas e alergias, enquanto as respostas adaptativas são realizadas pelos linfócitos T (CD4 e CD8) e B. Há interação entre as respostas inatas e adaptativas, as quais são mediadas pela ação das células apresentadoras de antígeno (macrófagos e células dendríticas) que, durante suas ações fagocíticas, separam um fragmento do patógeno (antígeno) e apresentam aos linfócitos T e B, promovendo adaptações imunológicas mediadas por células (linfócitos T) e humoral (linfócitos B – plasmócito: produção de imunoglobulinas com consequente função de anticorpos). Os macrófagos e os linfócitos NK e TCD8 combatem as células cancerígenas por promoverem ações citotóxicas por intermédio de proteínas perfurantes de membrana, além de

<sup>1</sup> Opsonização: processo que facilita a ação do Sistema Imunológico em fixar opsoninas ou fragmentos do complemento na superfície bacteriana, permitindo a fagocitose (ABBAS et al., 2015).



ações de substâncias tóxicas às células cancerígenas (HALL, 2017; BARRETT et al., 2014; TERRA et al., 2012; BAYNES; DOMINICZAK, 2011). Quando ocorre estresse tecidual (ação bacteriana, trauma mecânico, exposição a agentes químicos e ao calor, etc.) o tecido danificado libera substâncias, as quais alteram o comportamento dos tecidos não lesionados ao redor, tendo como consequência o processo inflamatório, o qual atrai, por quimiotaxia, células imunes para o combate de patógenos ou agentes agressores em geral (HALL, 2017; BARRETT et al., 2014; BAYNES; DOMINICZAK, 2011).

Dentro do contexto referente ao sistema imunológico, as citocinas são importantes moléculas glicoproteicas que alternam ou acumulam características autócrinas, parácrinas e endócrinas (FEIGERLOVÁ et al., BATTAGLIA-HSU, 2017) com funções pró ou antiinflamatórias mediadoras e reguladoras, servindo de mensageiras entre células imunes, hematopoiéticas e neuroendócrinas. Entre as principais citocinas, destacam-se o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) com ação pró-inflamatória, e a interleucina 6 (IL-6) com ações pró e antiinflamatórias, uma vez que estimula a síntese de interleucina 10 (IL-10) que é antiinflamatória e ao mesmo tempo estimula o fígado a produzir proteína C-reativa (CRP) que possui ação pró-inflamatória (TOTSCH; SORGE, 2017; HALL, 2017; STENKEN; POSCHENRIEDER, 2015; TURNER et al., 2014; BARRETT et al., 2014; TERRA et al., 2012; BAYNES; DOMINICZAK, 2011; DINARELLO, 2007).

Células fagocíticas, em especial os macrófagos, possuem receptores transmembranares denominados *toll-like receptors* (TLR's) que, em condições normais, são sensíveis à existência e ação de patógenos, ativando o fator nuclear *kappa* B (NF- $\kappa$ B) pela via proteína MYD88. Este fator é considerado um mediador na produção de citocinas inflamatórias que, por ação em cadeia, estimulam outras células imunes a agirem no local demandado (amplificação de inflamação) (SRINIVASAN et al., 2017).

No que tange ao suprimento de energia de

algumas das células do sistema imune, destaca-se que os neutrófilos e os macrófagos do tipo M1 são células dependentes do metabolismo anaeróbio-lático (glicólise com produção de lactato) na execução de suas rápidas ações pró-inflamatórias, enquanto que macrófagos do tipo M2 e os linfócitos são altamente dependentes do metabolismo aeróbio-oxidativo para realizarem suas ações antiinflamatórias e adaptativas, considerando como componente fundamental para otimizar a oxidação de lipídios e a biogênese mitocondrial destas células imunes a maior expressão e atividade da proteína CD36 (um tipo de proteína de ligação de ácidos graxos) (GRIFFITHS; GAO; PARARASA, 2017). É importante ressaltar que o comportamento fisiológico deste sistema é altamente variável entre os seres humanos, mas relativamente estável ao longo do tempo em um determinado indivíduo, variando como consequência de influências hereditárias e não hereditárias (BRODIN; DAVIS, 2017).

## FISIOPATOLOGIA DO CÂNCER

O câncer possui uma estreita relação com complicações metabólicas, imunológicas e genéticas, seja em estado basal ou em repouso (HOESEL; SCHMID, 2013; PRADERE; DAPITO; SCHWABE, 2013; ZHANG et al., 2013), culminando na sequência de eventos descritos a seguir.

No tocante às questões metabólicas, há de se ressaltar que o aumento da atividade da enzima lactato desidrogenase de isoforma A (LDH-A), enzima que promove a conversão de piruvato em lactato, estimulado pela proteína indutora de hipóxia 1 (HIF-1) e pelo oncogene c-Myc (SAN- MÍLLAN; BROOKS, 2016), explica o aumento espontâneo deste metabólito em células cancerígenas (WARBURG, 1956), as quais apresentam, por essa razão, características semelhantes às observadas na lesão mitocondrial, sendo esse processo denominado de “Efeito Warburg” (HEIDEN; CANTLEY; THOMPSON, 2009). Portanto, o lactato permite a manutenção energética em células cancerígenas, sobretudo pelo fato de

que uma maior concentração de nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzido ( $\text{NAD}^+$ ) seja utilizada durante a glicólise (SAN- MÍLLAN; BROOKS, 2016).

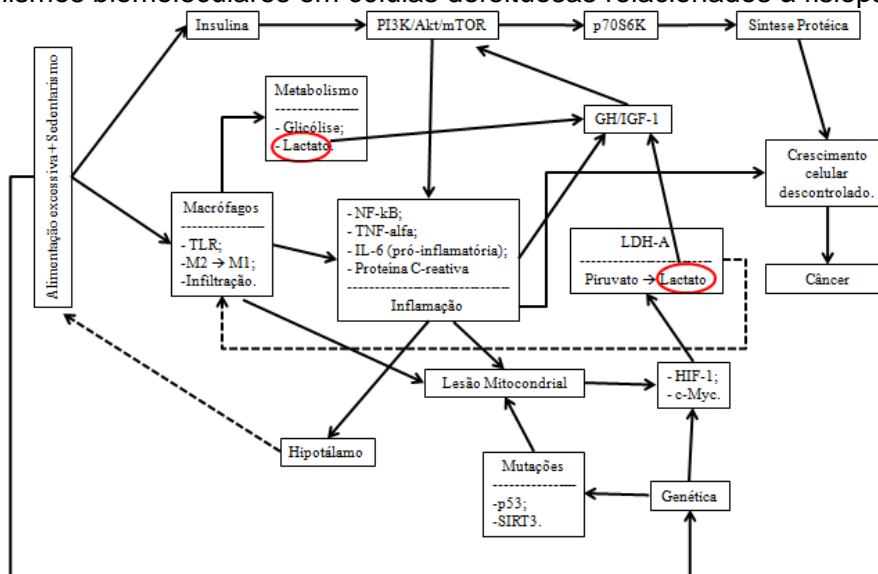
Destaca-se que o lactato é considerado um importante ativador da secreção do hormônio de crescimento (GH) (SALGUEIRO, 2014), com conseqüente aumento na secreção do fator de crescimento similar à insulina 1 (IGF-1) (LIMA, 2017; SALGUEIRO, 2014), sendo este um ativador da via de crescimento celular composta pelas proteínas *phosphoinositide 3-kinase* (PI3K)/ *serine-threonine protein kinase* (Akt)/ *mamalian target of rapamycin* (mTOR), que por ativar a proteína p70S6K resulta em síntese de proteínas estruturais (LIMA, 2017; PORTA; PAGLINO; MOSCA, 2014). Por meio do aumento da atividade da proteína Akt, ocorre aumento da atividade do NF- $\kappa$ B, gerando inflamação de células defeituosas e, devido à essa condição, potencialmente cancerígenas (PORTA; PAGLINO; MOSCA, 2014). Além disso, nesse ambiente de disfunções mitocondriais e danos celulares, há ativação da proteína sirtuina classe III de histona deacetilase dependente de  $\text{NAD}^+$  (SIRT3) (ANSARI et al., 2016) e da proteína p53 (JUNTTILA; EVAN, 2009), as quais são consideradas reguladoras das funções mitocondriais via controle das histonas

(acetilação e deacetilação) e supressão tumoral (ANSARI et al., 2016; JUNTTILA; EVAN, 2009).

Polimorfismos genéticos nos TLR's, ao invés de acionarem mecanismos de ativação e ataque de células imunes às células cancerígenas, geram respostas pró-inflamatórias nas células cancerígenas, protegendo-as e promovendo o crescimento do tecido tumoral, fato que dificulta tanto o reconhecimento por parte de células imunes como a eliminação de células cancerígenas (PRADERE; DAPITO; SCHWABE, 2013; ZHANG et al., 2013). Estes polimorfismos são resultados de dois outros fatores: 1) o excesso de carboidratos e de lipídios no organismo, em decorrência da má alimentação, são erroneamente identificados como patógenos pelos TLR's de macrófagos, devido ao fato de esses substratos possuírem estruturas similares aos de lipopolissacarídeos (LPS) encontrados em patógenos (GUILLEMOT-LEGRIS; MUCCIOLI, 2017); 2) pelo excesso de lactato, que interfere no fator de diferenciação mieloide 2 (MD-2), um co-receptor do TLR-4 (SAMUVEL et al., 2009).

Alguns dos mecanismos fisiopatológicos do câncer, envolvendo aspectos bioquímicos (inflamação, metabolismo e genética), são resumidos na figura 1.

**Figura 1** – Mecanismos biomoleculares em células defeituosas relacionados à fisiopatologia do câncer



**Nota:** construção dos autores



Relacionada ao metabolismo lipídico, a excessiva expressão e ação da CD36, a qual, por essa razão, sofre alterações genéticas, pode gerar metástase (PASCUAL et al., 2017; LI; KANG, 2017), uma vez que ocorre aumento de captação de ácidos graxos circulantes (e, conseqüentemente, aumento no seu no *pool* intracelular), resultando em maior síntese e armazenamento de ácidos graxos nas células cancerígenas (NATH; CHAN, 2016). Cabe ressaltar, que o aumento desse estoque lipídico favorece a geração e utilização de energia, garantindo os processos de anabolismo e de sobrevivência das células cancerígenas com indução de metástase, uma vez que o aumento da expressão da enzima ácido graxo sintase (FASN) e as modificações nas atividades dos receptores ativados por proliferador de peroxissoma (PPARs) nesse processo lipogênico são mecanismos similares aos que ocorrem na ativação de células-tronco hematopoiéticas, permitindo proliferação e migração de células cancerígenas metastáticas (NATH; CHAN, 2016). Sob esse mesmo aspecto, a proteína p53, considerada um oncogene, também está envolvida no processo de metástase, principalmente quando em baixa expressão ou quando acometida por mutações que possam gerar disfunções de suas atividades (POWELL; PIWNICA- WORMS; PIWNICA-WORMS, 2014).

## TRATAMENTO CLÍNICO CONTRA O CÂNCER E SEUS EFEITOS COLATERAIS

Diversos são os efeitos colaterais advindos dos tratamentos convencionais aplicados contra o câncer (ex.: quimioterapia e/ou radioterapia), sendo comum a toxicidade de diversos órgãos e tecidos. Este ambiente poder resultar em: a) citopenia, que é a redução na produção e na contagem de células imunes, eritrócitos e plaquetas, em decorrência da toxicidade hematológica e medular (DY; ADJEI, 2013); b) neuropatia, associada à dor decorrente do tratamento em resposta à inflamação no tecido nervoso (STAROBOVA; VETTER, 2017; SERETNY et al., 2014) bem como à diminuição

de massa cinzenta e perfusão cerebral (NUDELMAN et al., 2016), ambas em decorrência da neurotoxicidade (DY; ADJEI, 2013) e c) hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, risco aumentado de hemorragia ou trombose em decorrência de disfunções endoteliais/vasculares causadas pela toxicidade cardiovascular (MOSLEHI, 2016; AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2013; DY; ADJEI, 2013). Em adição, Dy e Adjei (2013) citam outros tipos de toxicidade que impactam na qualidade de vida dos pacientes, como as do tipo metabólica/endócrina, gastrointestinal, hepático-biliar, oftalmológica e outras.

Neste contexto inflamatório-toxicológico induzido pelo tratamento, é comum os pacientes relatarem fadiga crônica (BERGER et al., 2015; WANG et al., 2014; DY; ADJEI, 2013), distúrbios no sono (BERGER et al., 2015; DY; ADJEI, 2013) bem como demonstrarem depressão, ansiedade e diminuição nas funções cognitivas (DY; ADJEI, 2013), além de serem acometidos pela caquexia (DY; ADJEI, 2013; FEARON et al., 2011; FEARON, 2011).

Segundo Fearon e colaboradores (2011), a caquexia é caracterizada pela redução acentuada de massa corporal, especialmente de massa muscular podendo, ou não, estar acompanhada da redução de massa gorda. Estes autores ainda apontam que a caquexia, dependendo da fase, é de difícil reversão por meio da nutrição convencional, resultando em uma perda funcional decorrente da progressão da doença induzida pela inflamação crônica (inclusive do tecido nervoso). Portanto, a caquexia pode promover alterações no controle do apetite, justificando a anorexia encontrada em pacientes no estágio avançado desta síndrome.

## EXERCÍCIO FÍSICO COMO TRATAMENTO ADJUVANTE CONTRA O CÂNCER

Em uma cartilha de recomendações da *American Cancer Society* (ROCK et al., 2012), a prática de exercícios físicos regulares, supervisionada por profissional tecnicamente



habilitado, durante e após o tratamento, com pelo menos 150 minutos semanais de exercício cardiorrespiratório acrescentados por duas sessões semanais de treinos de força muscular, notoriamente resulta em diversos benefícios aos pacientes, tanto nos aspectos fisiológico-funcionais, quanto na saúde mental, emocional e na percepção de bem-estar.

Basicamente, a prática de exercícios físicos resulta nos seguintes benefícios aos pacientes: redução da atividade do oncogene c-Myc; aumento da ativação da lactato desidrogenase de isoforma B (LDH-B), responsável pela conversão de lactato em piruvato; diminuição da atividade da LDH-A, proporcionando redução na produção e na manutenção de lactato com conseqüente redução do efeito Warburg (SAN- MÍLLAN; BROOKS, 2016); redução nas concentrações de IGF-1 (LEUNG et al., 2004); melhoria nas funções mitocondriais da p53 (WANG; ZHUANG; HWANG, 2012; LEUNG et al., 2004), modulação das ações dos TLR's, com conseqüente diminuição da inflamação crônica (LaVOY; FAGUNDES; DANTZER, 2016); manutenção na contagem das células imunes (NOGUEIRA; LIMA, 2016; KIM; SHIN; SUK, 2015); prevenção, e em alguns casos e dependendo da fase, auxílio no tratamento da caquexia (AVERSA; COSTELLI; MUSCARITOLI, 2017); diminuição da fadiga (HILFIKER et al., 2017); aumento na aderência ao tratamento convencional, proporcionando maiores chances de concluí-lo (COURNEYA et al., 2007).

Em um estudo de caso, o paciente com linfoma de Hodgkin, um tipo incomum de câncer, foi submetido, concomitantemente, ao tratamento médico convencional (quimioterapia) e a um plano de treinamento físico global (exercícios de força muscular e de resistência cardiorrespiratória, três sessões semanais, 40 a 60 minutos por sessão, 16 semanas), programado em uma periodização ondulatória e com monitoramento por meio da escala de percepção de esforço, de questionário psicobiológico e de questionário de sintomas de estresse imunológico. Como resultado, houve manutenção na contagem de células

hematológicas (células imunes, eritrócitos e plaquetas) dentro dos valores de referência, baixa incidência de sintomas de estresse imunológico e aumento de desempenho físico durante o período de tratamento quimioterápico (NOGUEIRA; LIMA, 2016).

Ornish e colaboradores (2005) avaliaram o impacto da associação entre o treinamento físico e a dieta em pacientes idosos (média 65 anos de idade) com câncer de próstata que recusaram o tratamento médico convencional proposto após o diagnóstico da doença. Para tanto, os autores desenvolveram um estudo com dois grupos: o controle (GC) e o intervenção (GI). O GC foi composto por 49 homens que, além de recusarem o tratamento médico, não foram submetidos à intervenção com exercício físico e dieta. O GI foi composto por 44 homens diagnosticados com câncer de próstata e que aderiram a intervenção por 12 meses com exercícios físicos compostos por caminhada de 30 minutos, seis vezes por semana e yoga por 60 minutos diariamente. Em adição, este grupo foi submetido a uma dieta composta por frutas, vegetais, carboidratos complexos, legumes e produtos de soja, complementada com suplemento (proteína de soja, óleo de peixe, vitaminas C e E e selênio), resultando, quantitativamente, em baixo consumo de carboidratos e lipídios. Para avaliar o impacto da intervenção na doença e comparar com o grupo controle, foram analisados o antígeno específico prostático (PSA) e a linhagem de células epiteliais de tumor prostático humano (LNCaP). Após 12 meses de estudo, o grupo intervenção apresentou redução no PSA ( $p=0,016$ ) e na LNCaP ( $p<0,001$ ), enquanto o grupo controle não apresentou alterações nos resultados.

Em uma pesquisa anterior, Leung e colaboradores (2004) analisaram o impacto do treinamento físico na modulação hormonal e na LNCaP. Para tanto, participaram do estudo 22 homens sem diagnóstico de câncer de próstata, com média de 62 anos de idade, divididos em dois grupos: controle ( $n=10$ ) e exercício ( $n=12$ ). O grupo controle foi composto por homens com perfil de risco de câncer de próstata devido ao sedentarismo e aos hábitos alimentares



inadequados, embora os marcadores de risco indicassem valores dentro da normalidade. Por outro lado, o grupo “exercício” foi composto por homens ativos, ou seja, que atendiam as recomendações temporais da prática de exercícios havia 14,7 anos, em média. Os exercícios físicos eram realizados cinco vezes por semana, sendo cada sessão com duração aproximada de 60 minutos e composta por 10 minutos de aquecimento (exercícios de alongamento), seguidos por 45 ou 50 minutos de exercícios dinâmicos, incluindo calistenia e natação. No que tange o perfil hormonal, foram analisados o IGF-1, o IGFBP-1 (proteína de ligação do IGF-1) e a insulina. Com objetivo de verificar as propriedades anticancerígenas da prática do exercício físico, os autores realizaram cultura de LNCaP, análise de antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA) e da p53. O grupo “exercício”, quando comparado ao controle, apresentou menores concentrações de IGF-1 e insulina, maiores concentrações de IGFBP-1, maior atividade de apoptose com redução das células cancerígenas, menor expressão de antígeno nuclear de célula em proliferação (PCNA) e maior produção de p53. Outros estudos encontraram resultados similares para a modulação hormonal e redução de células cancerígenas da próstata em sujeitos que praticaram o exercício físico (RUNDQVIST et al., 2013; NGO et al., 2003).

Um estudo de meta-análise de Bourke e colaboradores (2016) analisou a relação do exercício físico em pacientes com câncer de próstata e também encontraram publicações com reduções de marcadores de crescimento de células cancerígenas de próstata, além de outros fatores fisiológicos importantes e também encontraram melhores escores para os questionários de qualidade de vida dos pacientes que realizaram o treinamento físico.

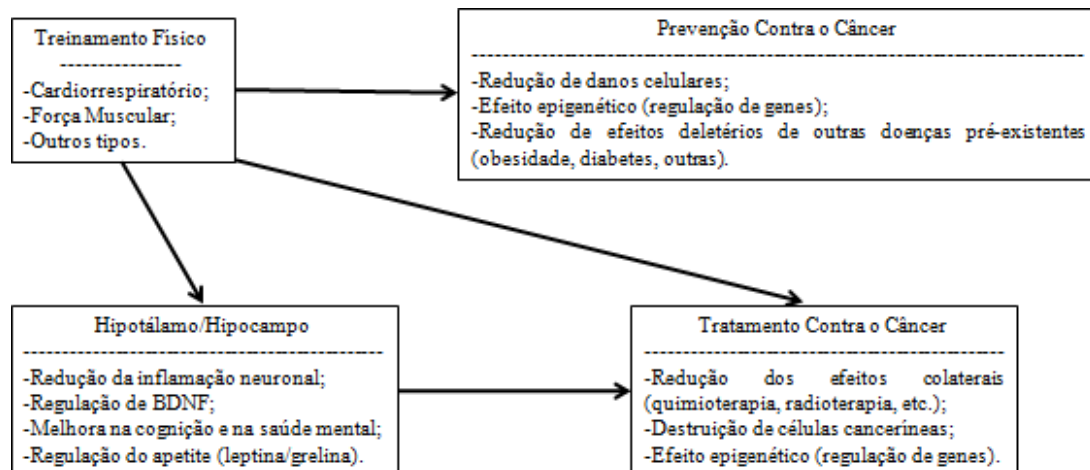
Provavelmente, as respostas supra-relatadas coadunam com o fato de o músculo estriado esquelético ser considerado um órgão endócrino, secretando e regulando diversos hormônios como as miocinas, por exemplo a IL-6. Dentre essas, destaca-se a IL-6 que,

quando oriunda do músculo esquelético, induz a maturação e mobilização de células imunes. Cabe ressaltar que a IL-6 também estimula a liberação do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), hormônio que atua na ativação do crescimento do tecido nervoso, inclusive na região do hipocampo, resultando na otimização dos aspectos cognitivos e de proteção neuronal. Isso ocorre em função do estímulo mecânico da contração muscular, permitindo o entendimento de que a prática do exercício físico auxilia na regulação do eixo neuroimunoendócrino (HOFFMANN; WEIGERT, 2017). Em adição, Brown e colaboradores (2012) demonstraram, em estudo de meta-análise, que a prática supervisionada de exercícios físicos resulta na redução dos sintomas de depressão em pacientes com diversos tipos de câncer.

Ademais, é fato amplamente divulgado que a diminuição da massa muscular (hipotrofia) está associada à inflamação crônica, e que a manutenção, ou mesmo o ganho da massa muscular (hipertrofia), estão associados à diminuição dessa inflamação (LIMA, 2017), sugerindo que o treinamento físico promoveria redução importante da inflamação crônica, sendo interessante e extremamente indicado para pacientes oncológicos.

Finalmente, verificando a destacada revisão de Cormie e colaboradores (2017), observa-se, de forma recorrente, que os autores indicam a prática do exercício físico como um importante aliado no tratamento contra o câncer. Em geral, a revisão destaca que os pacientes que praticaram exercício físico desde o diagnóstico da doença, quando comparados aos que não praticaram, apresentaram menor risco de óbito, menor reincidência da doença e menor quantidade de efeitos colaterais dos tratamentos convencionais realizados, credenciando a prática de exercícios físicos como uma das formas de tratamento.

Os efeitos do treinamento físico em pacientes oncológicos, ou mesmo na prevenção do câncer, são representados na figura 2.

**Figura 2** – Efeitos o treinamento físico contra o câncer

**Nota:** construção dos autores

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento do câncer se dá por meio tanto de complicações metabólicas como de sinalização em células defeituosas, sustentando-se por falhas gerais e pontuais no sistema imunológico. Os efeitos colaterais gerados pelos tratamentos convencionais podem ser minimizados pela prática de exercícios físicos desde o diagnóstico positivo da doença, por fortalecer o sistema imunológico, melhorar o condicionamento físico e combater diretamente as células cancerígenas. Dessa forma, o exercício físico pode ser considerado como tratamento adjuvante ao convencional medicamentoso em diversos estágios da doença.

De todo modo, é necessário compreender que existem diversos tipos de câncer, assim como existem diversas estratégias de tratamento clínico (quimioterapia, radioterapia e outros). Portanto, a individualidade biológica associada aos diversos tipos de câncer com seus respectivos tratamentos, deve ser considerada na busca da melhoria do paciente. Corroborando ao descrito, o treinamento físico não foge a regra, podendo gerar resultados diversificados e, eventualmente, inadequados. Em adição, pelo fato da execução do programa de exercícios

físicos ter a necessidade de grande sincronismo com calendário do tratamento convencional, postula-se como prioridade a elaboração adequada da periodização do treinamento físico, objetivando oferecer os melhores resultados possíveis com essa prática.

Ressalta-se que nosso grupo trabalha para facilitar, por meio de equipamento eletrônico específico com coleta capilar, a mensuração de citocinas pró e antiinflamatórias, a qual permitirá, futuramente, a realização do monitoramento do quadro inflamatório de pacientes oncológicos, inclusive nos momentos pré, durante e após a prática de exercícios físicos, além de gerar dados importantes para qualquer tomada de decisão quanto ao tratamento e planificação de treinamento físico.

Por fim, evidenciando o ambiente favorável e os efeitos benéficos que o treinamento físico promove nos pacientes oncológicos, inclusive no período em que estes pacientes estejam submetidos ao tratamento convencional, é possível vislumbrar que a prática crônica de exercício físico permitiria uma maior aderência, acompanhada de uma maior efetividade e de uma redução de tempo deste tratamento convencional.





## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, Abul K; LICHTMAN, Andrew H; PILLAI, Shiv. **Imunologia celular e molecular**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

ANSARI, Aneesa e colaboradores. Function of the SIRT3 mitochondrial deacetylase in cellular physiology, cancer, and neurodegenerative disease. **Aging cell**, v. 16. n. 1, p. 4-16, 2016.

AVERSA, Zaira; COSTELLI, Paola; MUSCARITOLI, Maurizio. Cancer-induced muscle wasting: latest findings in prevention and treatment. **Therapeutic advances in medical oncology**, v. 9, n. 5, p. 369-82, 2017.

BARRETT, Kim E. e colaboradores. **Fisiologia médica de Ganong**. 24. ed. Porto Alegre, RS: AMGM. 2014.

BAYNES, John W; DOMINICZAK, Marek H. **Bioquímica médica**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

BERGER, Ann M. e colaboradores. Screening, evaluation, and management of cancer-related fatigue: ready for implementation to practice. **CA: A cancer journal of clinicians**, v. 65, n. 3, p. 190-211, 2015.

BOURKE, Liam e colaboradores. Exercise for men with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. **European urology**, v. 69, n. 4, p. 693-703, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução no 287/98. **Relaciona 14 (quatorze) categorias profissionais de saúde de nível superior para fins de atuação no CNS**. 1998.

BRODIN, Petter; DAVIS, Mark M. Human immune system variation. **Nature reviews immunology**, v. 17, n. 1, p. 21-9, 2017.

BROWN, Justin C. e colaboradores. The efficacy of exercise in reducing depressive symptoms among cancer survivors: a meta-analysis. **Plos one**, v. 7, n. 1, 2012.

CORMIE, Prue e colaboradores. The impact of exercise on cancer mortality, recurrence, and treatment-related adverse effects. **Epidemiologic reviews**, v. 39, n. 1, p. 71-92, 2017.

COURNEYA, Kerry S. e colaboradores. Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. **Journal of clinical oncology**, v. 25, n. 28, p. 4396-4404, 2007.

CRUVINEL, Wilson de Melo e colaboradores. Immune system: Part I. Fundamentals of innate immunity with emphasis on molecular and cellular mechanisms of inflammatory response. **Revista brasileira de reumatologia**, v. 50, n. 4, p. 434-47, 2010.

DINARELLO, Charles A. Historical insights into cytokines. **European journal of immunology**, v. 37, p. 34-35, 2007. (suplemento).



DY, Grace K; ADJEI, Alex A. Understanding, recognizing, and managing toxicities of targeted anticancer therapies. **CA: A cancer journal for clinicians**, v. 63, n. 4, p. 249-79, 2013.

FEARON, Kenneth C H. Cancer cachexia and fat-muscle physiology. **The New England journal of medicine**, v. 365, n. 6, p. 565-7, 2011.

FEARON, Kenneth e colaboradores. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. **The lancet oncology**, v. 12, n. 5, p. 489-95, 2011.

FEIGERLOVÁ, Eva; BATTAGLIA-HSU, Shyue-Fang. Cytokines in endocrine dysfunction of plasma cell disorders. **Mediators of inflammation**, v. 2017, p. 1-13, 2017.

GRIFFITHS, Hellen R; GAO, Dan; PARARASA, Chathan. Redox regulation in metabolic programming and inflammation. **Redox biology**, v. 12, p. 50-7, 2017.

GUILLEMOT-LEGRIS, Owein; MUCCIOLI, Giulio G. Obesity-induced neuroinflammation: beyond the hypothalamus. **Trends in neuroscience**, v. 4, n. 4, p. 237-53, 2017.

HALL, John E. **Guyton e Hall: tratado de fisiologia médica**. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

HEIDEN, Matthew G Vander; CANTLEY, Lewis C; THOMPSON, Craig B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. **Science**, v. 324, n. 5930, p. 1029-33. 2009.

HILFIKER, Roger e colaboradores. Exercise and other non-pharmaceutical interventions for cancer-related fatigue in patients during or after cancer treatment: a systematic review incorporating an indirect-comparisons meta-analysis. **British journal of sports medicine**, p.1-9, 2017.

HOESEL, Bastian; SCHMID, Johannes. A. The complexity of NF-kB signaling in inflammation and cancer. **Molecular cancer**, v. 12, n. 86, p. 2-15, 2013.

HOFFMANN, Christoph; WEIGERT, Cora. Skeletal muscle as an endocrine organ: the role of myokines in exercise adaptations. **Cold spring harbor perspectives in medicine**, p. 1-22, 2017.

INCA. **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2015.

JUNTTILA, Melissa R; EVAN, Gerard I. p53 – a jack of all trades but master of none. **Nature reviews cancer**, v. 9, n. 11, p. 821-9, 2009.

KIM, Ji Jeong; SHIN, Yun A; SUK, Min Hwa. Effect of 12-week walking exercise program on body composition and immune cell count in patients with breast cancer who are undergoing chemotherapy. **Journal of exercise nutrition and biochemistry**, v. 19, n. 3, p. 255-62, 2015.

LAVOY, Emily C. P; FAGUNDES, Christopher P; DANTZER, Robert. Exercise, inflammation, and fatigue in cancer survivors. **Exercise immunology review**, v. 22, p. 82-93, 2016.

LEUNG, Pak-Shan e colaboradores. Exercise alters the IGF axis in vivo and increases p53 protein in prostate tumor cells in vitro. **Journal of applied physiology**, v. 96, n. 2, p. 450-4, 2004.



- LI, Zhuo; KANG, Yibin. Lipid metabolism fuels cancer's spread. **Cell metabolism**, v. 25, n. 2, p. 228-30, 2017.
- LIMA, Waldecir Paula. Mecanismos moleculares associados à hipertrofia e hipotrofia muscular: relação com a prática de exercício físico. **Revista brasileira de fisiologia do exercício**, v. 16, n. 2, p. 95-113, 2017.
- LIPSHULTZ, Steven E. e colaboradores. American heart association. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions. **Circulation**, v. 128, n. 17, p. 1927-95, 2013.
- MOSLEHI, Javid J. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. **The New England journal of medicine**, v. 375, n. 15, p. 1457-67, 2016.
- NATH, Aritro; CHAN, Christina. Genetic alterations in fatty acid transport and metabolism genes are associated with metastatic progression and poor prognosis of human cancers. **Scientific reports**, v. 6, p. 1-13, 2016.
- NGO, Tung H. e colaboradores. Insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein-1 modulate prostate cancer cell growth and apoptosis: possible mediators for the effects of diet and exercise on cancer cell survival. **Endocrinology**, v. 144, n. 6, p. 2319-24.
- NOGUEIRA, Henrique Stelzer; LIMA, Waldecir Paula. Linfoma de Hodgkin, quimioterapia e exercício físico: respostas hematológicas e de desempenho físico. **Revista brasileira de prescrição e fisiologia do exercício**, v. 10, n. 62, p. 782-97, 2016.
- NUDELMAN, Kelly N. H. e colaboradores. Cerebral perfusion and gray matter changes associated with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. **Journal of clinical oncology**, v. 34, n. 7, p. 677-83, 2016.
- ORNISH, Dean e colaboradores. Intensive lifestyle changes may affect the progression of prostate cancer. **The journal of urology**, v. 174, n. 3, p. 1065-70, 2015.
- PASCUAL, Gloria e colaboradores. Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36. **Nature**, v. 541, n. 7635, p. 41-5 2017.
- PORTA, Camillo; PAGLINO, Chiara; MOSCA, Alessandra. Targeting of PI3K/Akt/mTOR signaling in cancer. **Frontiers in oncology**, v. 4, p. 1-11, 2014.
- POWELL, Emily; PIWNICA-WORMS, David; PIWNICA-WORMS, Helen. Contribution of p53 to metastasis. **Cancer discovery**, v. 4, n. 4, p. 405-14, 2014.
- PRADÈRE, Jean-Philippe; DAPITO, Dianne H.; SCHWABE, Robert F. The yin and yang of toll-like receptors in cancer. **Oncogene**, v. 33, n. 27, p. 3485-95, 2013.
- RICKLIN, Daniel e colaboradores. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. **Nature immunology**, v.11, n. 9, p. 785-97, 2010.



- ROCK, Cheryl L. e colaboradores. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. **CA: A cancer journal for clinicians**, v. 62, n. 4, p. 242-74, 2012.
- RUNDQVIST, Helene e colaboradores. Effect of acute exercise on prostate cancer cell growth. **Plos one**, v. 8, n. 7, 2013.
- SALGUEIRO, Rafael Barrera e colaboradores. Lactate activates the somatotrophic axis in rats. **Grow Hormone & IGF Research**, v. 24, n. 6, p. 268-70, 2014.
- SAMUVEL, Devadoss J. e colaboradores. Lactate boosts TLR4 signaling and NF-kB pathway-mediated gene transcription in macrophages via monocarboxylate transporters and MD-2 up-regulation. **The Journal of Immunology**, v. 182, n. 4, p. 2476-84, 2009.
- SAN-MÍLLAN, Iñigo; BROOKS, George A. Reexamining cancer metabolism: lactate production for carcinogenesis could be the purpose and explanation of the Warburg effect. **Carcinogenesis**, v. 38, n. 2, p. 1-15, 2016.
- SERETNY, Marta e colaboradores. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. **Pain**, v. 155, n. 12, p. 2461-70, 2014.
- SRINIVASAN, Swetha e colaboradores. TLR-exosomes exhibit distinct kinetics and effector function. **Scientific Reports**, v. 7, p. 1-14, 2017.
- STAROBOVA, Hana; VETTER, Irina. Pathophysiology of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. **Frontiers in molecular neuroscience**, v. 10, art. 174, p. 1-21, 2017.
- STENKEN, Julie A.; POSCHENRIEDER, Andreas J. Bioanalytical chemistry of cytokines-a review. **Analytica chimica acta**, v. 853, p. 95-115, 2015.
- TERRA, Rodrigo e colaboradores. Efeitos do exercício no sistema imune: resposta, adaptação e sinalização celular. **Revista brasileira de medicina do esporte**, v. 18, n. 3, p. 208-14, 2012.
- TOTSCH, Stacie K; SORGE, Robert E. Immune system involvement in specific pain conditions. **Molecular Pain**, v. 13, p. 1-17, 2017.
- TURNER, Mark D. e colaboradores. Cytokines and chemokines: at the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular**, v. 1843, n. 11, p. 2563-82, 2014.
- WANG, Ping-yuan; ZHUANG, Jie; HWANG, Paul M. p53: exercise capacity and metabolism. **Current opinion in oncology**, v. 24, n. 1, p. 76-82, 2012.
- WANG, Xin Shelley e colaboradores. Prevalence and characteristics of moderate to severe fatigue: a multicenter study in cancer patients and survivors. **Cancer**, v. 120, n. 3, p. 425-32, 2014.
- WARBURG, Otto. On the origin of cancer cells. **Science**, v. 123, n. 3191, p. 309-14, 1956.



WHO - World Health Organization. **World's health ministers renew commitment to cancer prevention and control.** Disponível em: <<http://www.who.int/cancer/media/news/cancer-prevention-resolution/en/>>. Acesso em: 06 de outubro de 2017.

ZHANG, LuShun e colaboradores. The TLR9 gene polymorphisms and the risk of cancer: evidence from a meta-analysis. **Plos one**, v. 8, n. 8, p. 1-7, 2013.

Dados do primeiro autor:

Email: [stelzer.h@hotmail.com](mailto:stelzer.h@hotmail.com)

Endereço: Rua Pedro Vicente, 625, Canindé, São Paulo, SP, CEP: 01109-010, Brasil

Recebido em: 24/09/2017

Aprovado em: 03/01/2018

Como citar este artigo:

Nogueira, Henrique Stelzer; LIMA, Waldecir Paula. Câncer, sistema imunológico e exercício físico: uma revisão narrativa. **Corpoconsciência**, v. 22, n. 01, p. 40-52, jan./abr., 2018.