

Mecanismos potenciais pelos quais a prática de exercícios físicos pode prevenir ou tratar o câncer de mama

Potential mechanisms that physical exercises practice can prevent ou treat breast cancer

Cíntia De Santis, Luciano Coimbra, Raquel Araujo, Reury Frank Pereira Bacurau e Francisco Navarro

Universidade Gama Filho – Pós-graduação Lato Sensu em Fisiologia do Exercício

RESUMO

Cada vez mais estudos demonstram que a prática de exercícios físicos traz benefícios ao indivíduo que apresenta o câncer de mama e também esclarecem os mecanismos fisiológicos envolvidos nesses benefícios. O câncer de mama é o tipo mais comum nas mulheres, com índices de até 20% de mortalidade. Muitos fatores que aumentam o risco de câncer não são modificáveis, como a idade, a menarca, a menopausa e a estatura, já outros são modificáveis, como a dieta, o sedentarismo e a obesidade. A intensidade e duração do exercício parecem influenciar o sistema imunológico. Os linfócitos B e T e as *natural Killer* (NK), células de defesa do organismo, estão em maior número em exercícios aeróbios de intensidades baixas e moderadas e duração inferior a 60 minutos; já em células do sistema imunológico estão em menor número após exercícios intensos e exaustivos. Isso ocorre pelo fato de a concentração de glutamina (aminoácido que serve de substrato energético para essas células)

diminuir em exercícios intensos e ficar inalterada em atividades moderadas, observando-se às vezes até uma imunomodulação do sistema imunológico. O exercício influencia ainda as concentrações hormonais, alterando a composição corporal – diminuindo o tecido adiposo (que também sintetiza estrogênio) e aumentando o tecido muscular. No tratamento de pacientes com câncer de mama observa-se ainda melhora no humor, aumento na capacidade aeróbia e força, diminuição de náusea e fadiga com a prática de exercícios. Os exercícios aeróbios, de baixa e moderada intensidade, com duração inferior a 60 minutos parecem importantes tanto no tratamento do câncer de mama, quanto na sua prevenção, tendo diminuições de 20% a 40% do risco de desenvolver este câncer.

Palavras-chave: câncer de mama, sistema imunológico, exercício, linfócito.

ABSTRACT

The number of researchers that demonstrates physical exercises practice proporcionates benefic effects to subjects who have breast cancer and that show the physiologic mechanisms into these benefits has been increased. Breast cancer is the most common kind of cancer among women with more than 20% of death rate. Many factors which increase risks of cancer cannot be changed – age, menarche, menopause and height; in another hand; there are others that can – diet, sedentarism, obesity and degree of physical activity. Intensity and duration of exercise can influence the immune system. The lymphocytes B e T and the natural killer cells (NK), cells of body defense, can increase their number after aerobic exercises of low-moderate intensity and duration inferior to 60 minutes But, in intense or exhausted exercise, these cells can decrease. This phenomenon occurs due the concentration of glutamine (amino acid

which provides the immune cells as energetic substratum) that decreases in intense exercise and doesn't to alter in moderate activities. Sometimes, it is observed an immune modulation of immunologic system. Exercise also influences hormone levels, changing body composition – reducing the adiposite tissue (which also synthesizes estrogen) and increasing the muscular tissue. In treatment of breast cancer patients it observes improvement in the state of humour, increase in aerobic capacity and strength, decreasing nauseas and fatigue with exercises practice. Aerobic exercises of low-moderate intensity and smaller duration than 60 minutes are important both in the treatment of breast cancer and in its prevention, showing decreases of 20% to 40% in the risk of developing it.

Keywords: breast cancer, immune system, exercise.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama aparece como o tipo de câncer mais comum entre as mulheres do mundo inteiro observando-se índices de mortalidade de 20% nos Estados Unidos. Estima-se que uma entre nove mulheres irá apresentar a doença em algum estágio da vida ⁽¹⁸⁾.

Dentre os fatores que corroboram para elevar o número de casos de câncer de mama, podemos citar: sedentarismo, idade, consumo de álcool, estatura, início da vida reprodutiva (menarca), número de gestações a termo, menopausa, dieta, atividade física ^(1, 2, 3, 4, 5), dentre outros. Todos estes fatores sugerem que o estilo de vida que o indivíduo possui é fundamental para aumentar ou diminuir o risco de câncer de mama.

A atividade física aeróbia de baixa e moderada intensidade, a qual corresponde a um esforço de aproximadamente 25-35% e 40-60% da $FC_{máx}$ respectivamente ⁽⁵⁾, parece ser a mais benéfica para a promoção da saúde ^(1,5,6,7) e o bem estar do indivíduo do que o exercício de alta intensidade. A diminuição da massa gorda ^(3,8), dos níveis de fadiga ⁽⁹⁾, a melhora na eficiência do funcionamento do sistema endócrino ⁽³⁾ e imunológico ^(7, 10, 11, 12) são fatores que estão associados a prática de atividade física aeróbia regular de baixa e média intensidade ^(5, 9, 13), tendo relatos de uma diminuição de 20-40% do risco de câncer de mama⁽⁵⁾.

O sistema imunológico é altamente influenciado pelo exercício ^(11, 14, 15). O exercício de alta intensidade se mostra prejudicial à atividade imunológica ^(7, 16, 17), pois parece haver uma concorrência por substratos energéticos comuns ao funcionamento do sistema imunológico e músculo esquelético ⁽⁷⁾. Entretanto, tem-se observado que o exercício de baixa e moderada intensidade é benéfico para o funcionamento do sistema imunológico ^(4, 14), devido a uma estreita relação com o metabolismo da glutamina. Este aminoácido é considerado um importante substrato energético para o funcionamento das células de defesa do organismo, os linfócitos e suas subpopulações ^(7, 10, 12), não sendo observada redução plasmática da glutamina nesta intensidade de exercício.

Este estudo pretende revisar na literatura científica os possíveis benefícios da prática de exercícios físicos de baixa e moderada intensidade em relação ao câncer de mama, tanto na sua profilaxia quanto no auxílio a seu tratamento.

PROLIFERAÇÃO CELULAR

A proliferação e o funcionamento de todas as células do organismo são controladas pelo código genético. Os genes influem no funcionamento celular ao determinar quais substâncias, estruturas, enzimas e compostos químicos serão sintetizados no interior das células. Na reprodução celular, sua influência se dá via mecanismos reguladores, que

determinam as características de crescimento e velocidade dessa reprodução celular e quando estas vão se dividir para originar novas células ⁽¹⁹⁾.

O processo de divisão de uma célula em duas novas células é conhecido como mitose. A mitose é precedida pela duplicação do DNA, etapa inicial da reprodução celular. Após a duplicação do DNA e antes do início da mitose, o organismo, por meio de enzimas como a DNA polimerase e a DNA ligase, realiza um processo de revisão e reparo do DNA replicado. Caso sejam encontrados nucleotídeos inadequados, essas enzimas excluem esses nucleotídeos, substituindo-os pelos nucleotídeos apropriados.

Quando por algum motivo esse processo de revisão do DNA falha, ocorre uma mutação que determinará a formação de uma proteína anômala que poderá alterar todo funcionamento e reprodução celular e dar origem a um câncer ⁽¹⁹⁾.

CÂNCER: CÉLULA NORMAL E CÉLULA CANCEROSA

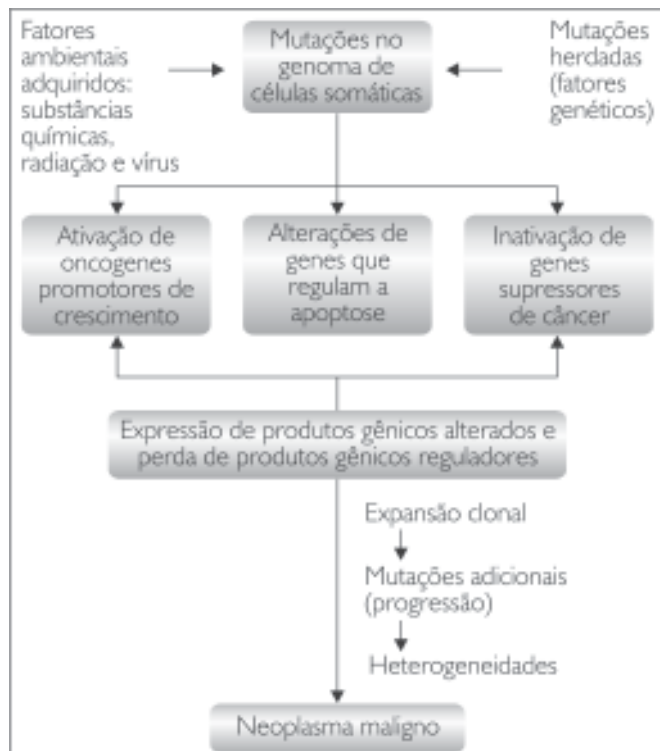
O câncer é causado muitas vezes por uma alteração genética (mutação) ou ativação anormal dos genes celulares que controlam tanto o crescimento quanto a mitose. Esses genes anormais são conhecidos como oncogenes.

Apenas uma pequena parcela das células que sofrem mutações realmente se tornará um câncer, graças aos mecanismos de proteção que o organismo dispõe como o próprio sistema de revisão e reparo dos filamentos de DNA, o sistema imunológico (células *Natural killers* - NK, macrófagos e linfócitos) e o fato de que as células mutantes têm menor capacidade de sobrevivência que as células normais, morrendo antes mesmo de formarem um câncer.

Guyton (1998) relata que a célula cancerosa e a célula normal diferem em três aspectos:

- 1 - as células cancerosas parecem não necessitar dos fatores de crescimento para se multiplicarem, diferentemente das células normais;
- 2 - as células cancerosas apresentam menor aderência entre si que as células normais, tendendo a migrar pelos tecidos via corrente sanguínea e sistema linfático podendo dar origem a metástases;
- 3 - alguns tipos de câncer produzem fatores angiogênicos, garantindo assim um aporte de sangue e nutrientes para a massa tumoral em formação.

O câncer é um distúrbio imprevisível que altera não só o crescimento como o comportamento celular. As células cancerosas se multiplicam indefinidamente tornando-se uma massa anormal que passa a competir com as células e tecidos normais pela energia e substrato nutricional. Com o passar do tempo o tumor demandará praticamente todos nutrientes disponíveis e o resultado será a morte nutricional gradual dos tecidos e células normais ⁽¹⁸⁾.

Figura 1: Esquema simplificado da patogênese do câncer.

Fonte: Robbins SL, Cotran RS, Kumar V, Schoen FJ. Patologia estrutural e funcional. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.

CÂNCER DE MAMA

A estrutura mamária das mulheres é bem mais complexa quando comparada com a dos homens. Formada por inúmeros ductos e lóbulos, apresenta um volume mamário maior e também uma sensibilidade aumentada às influências endócrinas. Estes fatores acabam predispondo o órgão a numerosas condições patológicas como o câncer de mama ⁽¹⁸⁾.

As neoplasias constituem as lesões mais importantes da mama feminina, correspondendo a 10% dos achados em mulheres que procuram atendimento por aparentes “tumores” mamários. O mesmo autor afirma que uma grande variedade de tumores podem ocorrer na mama feminina originários no tecido epitelial de revestimento, no tecido adiposo da mama, no tecido mesenquimal e estruturas epiteliais. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), os tumores mamários podem ser resumidamente classificados, quanto ao tipo histológico, em:

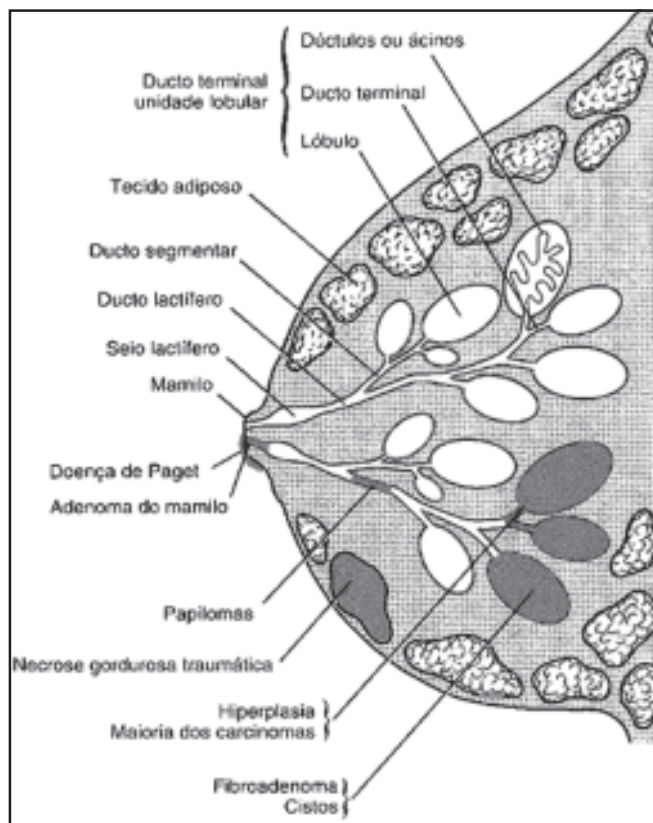
A. Não-invasivo

1. a. Carcinoma intraductal
- b. Carcinoma intraductal com Doença de Paget
2. *Carcinoma lobular* in situ

B. Invasivo (infiltrante)

1. a. Carcinoma ductal invasivo
- b. Carcinoma ductal invasivo com Doença de Paget

2. Carcinoma lobular invasivo
3. Carcinoma medular
4. Carcinoma colóide (carcinoma mucinoso)
5. Carcinoma tubular
6. Carcinoma adenóide cístico
7. Carcinoma apócrino
8. Carcinoma papilar invasivo

Figura 2: Anatomia da mama e principais lesões.

Fonte: Robbins SL, Cotran RS, Kumar V, Schoen FJ. Patologia estrutural e funcional. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.

O tipo mais comum é o Carcinoma Ductal Invasivo, responsável por 65-80% de todos os cânceres mamários. Os tumores do tipo invasivo (que produzem metástase) iniciam nos ductos ou lóbulos, atravessam em seguida o ducto ou as paredes da glândula e invadem o tecido adiposo circunjacente.

O câncer de mama causa cerca de 20% dos óbitos por câncer nas mulheres americanas, sendo considerado o principal tipo de câncer nesta população. Raramente é encontrado antes dos 25 anos de idade, exceto em alguns poucos casos familiares ⁽¹⁸⁾. Quando diagnosticado nesta idade o prognóstico é quase sempre muito ruim, por razões ainda não bem claras ⁽²⁰⁾.

Aparentemente três conjuntos de influências podem ter importância no câncer de mama:

- 1 - fatores genéticos: genes BRCA1, BRCA2, p53, PTEN, ATM;
- 2 - desequilíbrios hormonais: estrogênios como fator de risco;
- 3 - fatores ambientais – fumo, álcool, dieta, obesidade, grau de atividade física.

O câncer de mama geralmente é descoberto pela paciente ou seu médico como uma massa indolor e solitária na mama ou por meio de anormalidades mamográficas. A utilização da mamografia na triagem é de extrema utilidade pois torna possível descobrir um grande número de carcinomas ainda em estágio inicial, quando o tratamento é mais eficaz. O consenso atual é recomendar uma mamografia aos 40 anos e em seguida a cada 1 ou 2 anos, exceto nos grupos de alto risco quando a triagem deve iniciar antes ⁽¹⁸⁾.

Fatores de risco para o câncer

1. *Menarca e ciclo menstrual*: a menarca precoce, idade inferior a 12 anos, parece aumentar o risco deste câncer ⁽²⁾. Do contrário, quanto mais idade a menina tiver no momento de sua primeira menstruação, menor será o risco de desenvolver câncer de mama. A cada ano de demora da menarca, o risco diminui 5% ⁽¹⁾.
2. *Gestação/parto*: este câncer é mais freqüente em mulheres nulíparas do que múltíparas e o risco está aumentado quando a mulher tem mais de 30 anos ao ter o primeiro filho ^(1,18). Quanto maior o número de gestações a termo, menor o risco de desenvolver a doença.
3. *Amamentação*: os estudos são controversos, mas parece haver uma redução de 33% do risco para mulheres que amamentam seus filhos quando comparada com as que não amamentam. Esse efeito protetor da amamentação se mostra mais forte em mulheres mais jovens ⁽¹⁾.
4. *Menopausa*: a menopausa tardia, com idade maior ou igual a 55 anos, é considerada um fator de risco para o câncer de mama ^(1, 2, 18).
5. *Anticoncepcional oral (ACO)*: Robbins *et al.* (1996) afirmam não existir um aumento significativo do risco com o uso de ACO, pois o conteúdo de estrogênios e progestinas estão em equilíbrio. Já Key *et al.* (2001) afirmam haver um aumento do risco em 25% mas que diminui quando cessa o uso da droga, dado que também é encontrado em um parecer da *American Cancer Society* de 2002.
6. *Terapia de reposição hormonal (TRH)*: há um aumento do risco, pois a TRH é usada justamente na faixa etária de maior incidência. Como o ACO, há diminuição do risco quando a TRH é interrompida ^(1, 18).
7. *Dieta*: não há indicação de que uma dieta rica em gorduras aumentaria o risco deste câncer. Ao contrário, uma dieta rica em frutas e vegetais parece ter algum efeito protetor ^(1, 8).
8. *Álcool e tabagismo*: o álcool aumenta o risco, sendo que seu consumo deve ser controlado ^(1, 2, 21). Investigações sugerem que duas doses por dia aumentam em 25% o risco de câncer de mama ⁽²⁾. Já o tabagismo não está associado a este tipo de câncer ⁽¹⁾.
9. *Estatura*: a estatura está fracamente relacionada com risco de câncer de mama, mas parece que, quanto maior a estatura, maior é o risco ⁽¹⁾.
10. *Histórico familiar e fatores genéticos*: para alguns autores, o risco de desenvolver este câncer quando se tem um histórico familiar está bem aceito ^(2, 18). Robbins *et al.* (1996) afirmam que mulheres com parente de primeiro grau portador da doença têm 1,5 a 2 vezes maior risco e de 4 a 6 vezes para aquelas com dois parentes afetados. Já Key *et al.* (2001) afirmam que a maioria das mulheres que apresenta câncer de mama não tem um histórico familiar da doença, sugerindo que há um exagero na associação entre o câncer de mama e as mutações genéticas (familiares). O autor ainda coloca que esta associação se dá devido ao fato de que os estudos foram feitos somente com famílias que apresentavam uma alteração genética e desenvolveram a doença e não com aquelas famílias que apresentavam a mutação mas não a doença.
11. *Idade*: raro antes dos 25 anos, porém há um aumento progressivo do risco até a menopausa, seguido por um aumento mais lento pelo resto da vida ⁽¹⁸⁾. A incidência tende a aumentar muito a partir dos 50 anos ⁽²⁾. Mulheres jovens tendem a ter um câncer mais agressivo do que aquele diagnosticado em mulheres mais velhas ⁽²⁰⁾.
12. *Atividade física versus sedentarismo*: Já Bianchini *et al.* (2002) relatam que 10% dos cânceres de mama em mulheres na pós-menopausa estão relacionados à inatividade física. A atividade física moderada parece reduzir entre 20-40% o risco de câncer de mama ^(1, 3, 15). Woods (1998) afirma haver uma relação inversa entre o aumento da atividade física e a diminuição da incidência e mortalidade de vários tipos de câncer, dentre eles o de mama.
13. *Excesso de peso/obesidade*: o risco aumentado associado à obesidade é atribuído à síntese de estrogênios pelos adipócitos ⁽¹⁸⁾. Os pesquisadores Chlebowski *et al.* (2002) colocam que mulheres com câncer de mama que estão acima do peso ou engordaram após o diagnóstico estão mais susceptíveis a uma má evolução clínica. Bianchini *et al.* (2002) afirmam que aproximadamente 10% dos cânceres de mama encontrados em mulheres na pós-menopausa estão relacionados ao excesso de peso. Porém, Key *et al.* (2001) observaram que mulheres no período de pós-menopausa quando estão obesas apresentam risco aumentado de 50% para câncer de mama em relação a mulheres magras e no mesmo período.

SISTEMA IMUNOLÓGICO E A SUA FUNÇÃO DE DEFESA DO ORGANISMO

O sistema imunológico é responsável por manter nosso organismo livre de agentes infecciosos e tóxicos. Conforme Guyton (2002), a capacidade de resistir a toxinas e organismos estranhos é denominada *imunidade*. Os leucócitos são as unidades móveis do sistema protetor, sendo transportados pelo sangue até o local específico onde atuarão, proporcionando assim uma defesa rápida e potente contra quaisquer agentes infecciosos presentes.

Os leucócitos possuem três principais subgrupos:

- 1 - os monócitos e macrófagos, responsáveis pelo combate aos vírus e bactérias invasoras;
- 2 - linfócitos, que identificam e agem especificamente sobre um antígeno;
- 3 - as *natural killers* - *NK*, células que combatem o câncer e viroses (26, 27).

As células do sistema imunológico estão presentes na circulação sanguínea e na linfa, prontas para entrar em ação caso algum agente infeccioso apareça e agrida o organismo. Essas células circulantes são as primeiras a tentarem defender nosso corpo, gerando assim uma resposta imunológica que variará de acordo com a magnitude do aparecimento patogênico (7, 10, 26).

Substrato energético para o sistema imunológico – importância da glutamina

O sistema imunológico obtém energia para seu funcionamento, principalmente, por meio do carboidrato (glicose) e também do aminoácido glutamina (10, 11, 14, 16).

A glicose é também o substrato preferencial para o funcionamento do sistema nervoso e para a atividade do tecido muscular esquelético (6, 26).

Segundo Castell *et al.* (2002), a glutamina é um importante substrato energético para o funcionamento dos leucócitos. Linfócitos T (derivados do timo), linfócitos B (derivados da medula óssea) e macrófagos parecem utilizar a glutamina numa razão igual ou, até mesmo, maior do que a utilização de glicose como fonte de energia. Isso ocorre em função de uma grande atividade catalítica da glutaminase nessas células, sendo a principal enzima na utilização de glutamina.

A resposta imunológica variará de acordo com a quantidade de células envolvidas no combate da infecção. Com isso, aumentará também a quantidade de nutrientes necessários para manter a atividade defensiva, sendo a glutamina o principal recurso.

A glutamina é o aminoácido livre mais abundante no músculo e no plasma (5, 29), também encontrada em vários outros tecidos humanos. O tecido muscular mostra-se como responsável pela maior produção desse aminoácido (29).

É reportado na literatura que após atividades extenuantes as concentrações plasmáticas de glutamina estão diminuídas (7, 10, 11, 29), com isso as defesas do organismo estariam reduzidas. Exercícios menos extenuantes parecem não diminuir e até implementam (pós-exercício) as concentrações plasmáticas de glutamina, tendo então melhores condições para a atuação imunológica (7), conforme dados da tabela 1.

Concentração plasmática de glutamina em corredores, com diferentes níveis de exercício

Tipo de exercício	Concentração Plasmática (µM)	
	Pré-exercício	Pós-exercício
Maratona n=18	669 ± 25	533 ± 29 *
24 km (corrida) n=9	699 ± 21	679 ± 20
5 km (ergômetro) n=13	663 ± 21	778 ± 24 *
± desvio padrão		* P < 0,01

Tabela 1: Concentração plasmática de glutamina em corredores de diferentes distâncias. Fonte: adaptada de Castell LM. Can glutamine modify the apparent immunodepression observed prolonged, exhaustive exercise?. Nutrition 2002;18: 371-375.

Relação entre o sistema imunológico e o câncer

De acordo com Guyton (2002), as células potencialmente cancerígenas com grande frequência são destruídas pelo sistema imunológico do corpo, antes que possam formar um câncer. Isso ocorre pois a maioria das células mutantes produz proteínas anormais em seus corpos celulares, devido a seus genes alterados. Essas proteínas anômalas estimulam o sistema imunológico, fazendo com que ele recrute as *NK* e produza linfócitos sensibilizados contra as células cancerígenas e as destrua.

As chamadas *Natural Killers (NK)* são as células de defesa do organismo que fazem parte da primeira linha de defesa, sendo muito importantes no combate às infecções virais e principalmente ao câncer (10, 27).

A prática de atividades físicas regulares tem se mostrado um importante aliado na prevenção do câncer de mama e de outros tecidos (4, 17, 22, 23, 24, 30). Estudos indicam que parece haver uma melhor modulação da função imunológica, devido ao incremento do número de *NK* e linfócitos circulantes (12, 15). Nessas condições o sistema imunológico estaria mais qualificado para combater o câncer.

Relação entre o sistema imunológico e atividade física

Os mecanismos do exercício associados com mudanças imunológicas são multifatoriais e incluem fatores neuroendócrinos como as catecolaminas, o hormônio do

crescimento, o cortisol e b-endorfina, além de fatores fisiológicos, como o aumento da temperatura corporal durante o exercício e a utilização das vias energéticas⁽¹⁴⁾.

A prática de atividade física parece estar relacionada com a fisiologia do funcionamento do sistema imunológico^(2, 10, 11, 12, 14, 15, 16). Nieman (1997) propõe que a atividade física causa numerosas mudanças no sistema imunológico, influenciando no aumento ou na diminuição de chances do organismo em contrair infecções.

As atividades físicas influenciam o sistema imunológico de maneira distinta de acordo com o tipo, duração e principalmente com a intensidade dos exercícios^(17, 29, 31).

Os exercícios realizados com alta intensidade, por um longo período de tempo, têm mostrado uma influência negativa, gerando uma imunossupressão^(10, 28), o que abriria uma "janela de oportunidade" para infecções diversas e um possível desenvolvimento de câncer. Após um exercício extenuante, a quantidade de linfócitos e a resposta de sua proliferações, assim como a atividade citotóxica de *NK* e células *LAK* (*lymphokine-activated killer*) se encontram diminuídas. Essa imunossupressão observada nos exercícios exaustivos pode ser originada, principalmente, por dois fatores:

- (1) Competição existente por nutrientes entre os diferentes sistemas do organismo durante a atividade física. O carboidrato será muito utilizado pela musculatura ativa. Acredita-se que a glutamina restante na circulação será então o principal substrato energético ao sistema imunológico, já que a glicose será destinada preferencialmente para a manutenção da atividade física. A produção de glutamina e principalmente sua concentração sanguínea estarão diminuídas^(7, 14), afetando possivelmente a ação e proliferação celular do sistema imunológico^(14, 29).
- (2) Micro-processos inflamatórios normais que ocorrem no tecido muscular durante exercícios com longa duração e alta intensidade. Essas lesões teciduais parecem contribuir ainda mais para diminuir a eficiência da atividade imunológica, uma vez que as células restantes estarão ocupadas com o controle e eliminação dos processos inflamatórios. Com a imunossupressão, de acordo com Gleeson (2000), aumenta a possibilidade da ocorrência de infecções oportunistas, muito comuns em atletas envolvidos em treinos intensos.

Exercícios de características aeróbias como ciclismo e caminhada, com uma duração inferior a 60 minutos e realizados em baixa/média intensidade, menos de 60% do $VO_{2máx}$ ou de 25-60% da $FC_{máx}$, parecem ser os mais adequados para que haja uma melhora na atividade

imunológica e conseqüentemente uma diminuição do risco de câncer^(4, 5, 9, 11, 28, 29, 36). Nessas condições, as *NK* e os linfócitos estariam em estado ótimo para o seu possível recrutamento, uma vez que teriam nutrientes disponíveis para ambos exercerem suas ações defensivas.

EXERCÍCIO: interação hormonal

Alterações no metabolismo de hormônios endógenos (hormônios sexuais e insulina) devido ao excesso de peso podem aumentar o risco de câncer de mama⁽³⁾. Mulheres pós-menopausa com alta concentração de estrogênios têm o risco cerca de duas vezes maior do que mulheres com baixas concentrações desse hormônio^(1, 3, 18).

A obesidade e a falta de atividade física causam resistência à insulina e hiperinsulinemia crônica devido, principalmente, às alterações metabólicas. Concentrações cronicamente elevadas de insulina podem desencadear aumentos no desenvolvimento do tumor por atividade própria destas como um fator de crescimento ou por aumento de IGF-1 (Fator de Crescimento Semelhante à Insulina) disponível por meio de sua baixa regulação por IGFBP-1 e/ou IGFBP-2. Esses aumentos estão associados às alterações nas concentrações dos hormônios andrógenos, estrógenos e progesterona, evidenciando concentrações elevadas de IGF-1 e aumentando os riscos câncer de mama em mulheres pré-menopausa⁽³⁾.

Controle de peso e obesidade

O excesso de peso e a obesidade têm aumentado nas duas últimas décadas, tomando-se epidemias nos países ocidentais. O estilo de vida sedentário e o aumento da ingestão alimentar também contribuem, levando à diminuição do nível de atividade física e ao aumento das enfermidades (obesidade, doenças cardiovasculares e diabetes do tipo 2)⁽³⁾.

Em mulheres pós-menopausa o excesso de peso e a obesidade podem elevar os riscos de câncer de mama⁽²⁾. É sabido que os adipócitos também sintetizam estrogênio, o que pode aumentar o risco de câncer de mama relacionado às alterações no metabolismo de hormônios endógenos⁽³⁾. Desta forma, tomam-se necessárias estratégias para a manutenção do peso corporal saudável e melhora da saúde em geral⁽²⁾.

Um programa de exercícios para a reabilitação de pacientes com câncer de mama deve minimizar o ganho de peso e visar à diminuição de doenças cardiovasculares, osteoporose e comorbidades associadas com esse aumento de peso⁽⁹⁾.

O exercício na profilaxia e tratamento

Muitas vantagens com a prática de exercícios aeróbios, regulares e com moderadas intensidades estão relacionadas ao tratamento de indivíduos com câncer. Esses exercícios constituem um importante aliado no combate ao câncer durante o tratamento quimioterápico e por radiação ^(5,9).

Aumentos na intensidade, frequência e duração da atividade física têm levado à diminuição do risco de câncer, sendo que 30-60 minutos de atividade por dia podem ser suficientes para sua prevenção. Uma diminuição de 20-40% do risco de câncer foi evidenciada em mulheres fisicamente ativas, independentemente do estado de menopausa, tipo e intensidade da atividade. Cerca de 10% dos casos de câncer de mama pós-menopausa se devem ao excesso de peso, e 10% à inatividade física ⁽³⁾.

O estilo de vida saudável deve iniciar cedo, sendo muito importante na prevenção do excesso de peso e da obesidade ⁽³⁾. É demonstrado que a atividade física moderada está associada com o menor risco de câncer de mama, tendendo a uma redução de 30% com poucas horas por semana de atividade *versus* nenhuma. A manutenção da atividade física moderada por toda a vida pode reduzir o risco de câncer de mama direta e indiretamente por meio da prevenção do desenvolvimento da obesidade, além de proporcionar muitos outros benefícios para a saúde ⁽¹⁾.

A idéia de a atividade física apresentar-se como a primeira prevenção e/ou estratégia contra o câncer é conduzida em estudos que examinaram o efeito limiar potencial ou a dose-resposta entre o volume total da atividade física e os índices de morbidade e de mortalidade do câncer em geral e/ou específico. Um pequeno efeito protetor da atividade física no risco de câncer pode ser consideravelmente importante para a saúde pública, população idosa e para o combate ao estilo de vida sedentário ^(4, 10, 17, 23, 37).

Acredita-se que o mecanismo deste efeito protetor seja devido às influências da atividade física sobre os hormônios, balanço energético e sistema imunológico ^(2, 4, 10). Mulheres que praticam atividade física têm sua concentração de hormônios circulantes diminuída, obtendo com isso maior proteção. Esse efeito proporcionado pelo exercício pode ser maior entre as mulheres magras, grávidas e pré-menopausa ⁽²⁾. Os efeitos do exercício na fisiologia humana incluem ainda melhoras na circulação, ventilação e tempo de trânsito intestinal ^(4, 10).

Praticado regularmente, os exercícios proporcionam uma série de benefícios às pacientes em tratamento do câncer de mama e outros cânceres, sendo observado: redução da fadiga (causada principalmente pela medicação), redução de náuseas, melhora na força muscular, melhor controle do peso, melhora

na capacidade aeróbia e, principalmente, observa-se uma melhora na qualidade de vida do paciente ^(3, 5, 9).

Diminuição da fadiga

O tratamento de pacientes portadores de câncer inclui efeitos colaterais como atrofia muscular, mudanças de peso, baixa capacidade aeróbia, diminuição de força e flexibilidade, náuseas, fadiga, depressão, diminuindo a qualidade de vida do paciente. Esses efeitos colaterais em sua maioria podem ser melhorados com a prática de exercícios físicos regulares e devidamente orientados ⁽⁵⁾.

A fadiga é um sintoma normalmente associado com doenças como depressão, esclerose múltipla, artrite e doença renal, apresentando tratamentos médicos e farmacológicos diversos. Pacientes submetidos ao tratamento de câncer experimentam uma diferente e mais forte forma de fadiga, aparecendo como o principal e mais perturbador efeito do tratamento na maioria dos casos. É um tipo de fadiga mais severa ou intensa, imprevisível, diferentemente daquela experimentada antes do tratamento. Essa fadiga acaba levando o paciente ao declínio emocional, psicossocial e da capacidade funcional e imunológica.

As pesquisas de Burnham e Wilcox (2002) confirmam o efeito benéfico do exercício na reabilitação de pacientes com câncer, demonstrando melhoras em sua capacidade aeróbia, velocidade e distância da caminhada, na composição corporal, redução de náuseas e de fadiga e melhora na qualidade de vida. Os pacientes apresentaram efeitos positivos nas funções fisiológicas e psicológicas por meio de um programa de exercícios de baixa e moderada intensidade. Os esforços para melhorar a qualidade de vida são o objetivo principal na reabilitação do câncer e o exercício comprovou melhorar significativamente a sobrevida desses pacientes.

O programa de exercícios aeróbios demonstrou diminuir entre 14 e 35% os níveis de fadiga, com maiores declínios observados na fadiga mais severa. Outros efeitos positivos foram vistos no humor, efeitos colaterais severos da quimioterapia, ganho de peso, capacidade funcional e qualidade de vida. O exercício regular de baixa e moderada intensidade parece ser eficaz na manutenção da capacidade funcional e diminuição da fadiga em pacientes com câncer de mama ^(5, 9).

Papel da glutamina

A glutamina é um importante substrato energético para as principais células do sistema imunológico. Fatores que influenciam as concentrações de glutamina no sangue podem, teoricamente, influenciar a função de linfócitos, neutrófilos e monócitos ⁽¹⁴⁾. Quando ocorre uma agressão por agentes infecciosos, a resposta

inflamatória é acompanhada por uma resposta imunológica adaptativa envolvendo os linfócitos T e B ⁽⁷⁾.

A atividade muscular parece influenciar a função dos linfócitos por levar a uma diminuição da concentração plasmática de glutamina e glicose e por aumentar as concentrações de hormônios do estresse, fatores que associados influenciam negativamente a função imunológica ⁽¹⁴⁾.

Após o exercício intenso de longa duração, a demanda de glutamina para o músculo e outros órgãos é aumentada, diminuindo a concentração deste aminoácido no plasma e podendo o sistema imunológico ser forçado a utilizar glutamina, afetando temporariamente sua função ^(7, 14). Sessões de treinamento intensivo podem não oferecer tempo suficiente para que o sistema imunológico se recupere adequadamente para normalizar suas funções ⁽⁷⁾.

A vulnerabilidade a agentes infecciosos ou infecções oportunistas pode ser aumentada por várias horas após um exercício prolongado. Deve-se, em parte, a uma diminuição de glutamina disponível no sangue enquanto as células do sistema imunológico ainda estão sendo desafiadas. Ao contrário do exercício prolongado e exaustivo, o exercício regular de baixa intensidade parece ser benéfico ao sistema imunológico. Um fator importante pode ser que a concentração de glutamina no sangue permanece inalterada nesse nível de exercício ⁽⁷⁾.

O músculo pode sofrer microlesões durante o exercício prolongado e exaustivo, apresentando um aumento na área normal de tecido para a qual as células do sistema imunológico migram. Uma elevação no número de células e um aumento em sua atividade pode ocorrer, assim como um aumento na demanda de glutamina no local ⁽⁷⁾.

Dentre os estudos que utilizam a prática da atividade física como tratamento ou prevenção ao câncer de mama, poucos autores não relatam os possíveis benefícios do exercício no auxílio ao tratamento e profilaxia da doença ^(32, 33). Outros defendem a necessidade de mais pesquisas para comprovar esses benefícios ^(34, 35). A grande maioria dos trabalhos apóia e defende a prática de atividade física regular de baixa e moderada intensidade tanto na prevenção quanto no tratamento do câncer de mama ^(1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 10, 14, 30).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prática de atividade física aeróbia, de baixa a moderada intensidade, com duração inferior a 60 minutos, parece ser muito benéfica tanto para a prevenção quanto para o tratamento do câncer de mama.

Dados demonstram que o câncer de mama possui uma alta incidência e mortalidade na população feminina, quando comparado a outros tipos de câncer. Dentre os fatores de risco que corroboram para elevar o número de casos de câncer de mama, temos os que são modificáveis (sedentarismo, dieta, consumo de álcool, grau de atividade física) e os não modificáveis (idade, estatura, menarca, menopausa). O estilo de vida e a prática de atividade física que o indivíduo possui são grandes aliados na prevenção e tratamento do câncer de mama.

Os exercícios aeróbios, de baixa a moderada intensidade, com duração inferior a 60 minutos, parecem influenciar positivamente o sistema imunológico minimizando o risco de desenvolver câncer. As células do sistema imunológico (macrófagos, linfócitos B e T e *NK*) utilizam como substrato energético, além de glicose, a glutamina que durante um exercício exaustivo tem sua concentração diminuída, reduzindo a quantidade de substrato energético disponível para o sistema imunológico. Já com o exercício moderado, esta concentração de glutamina parece ficar inalterada. Desta forma, as *NK*, os macrófagos e os linfócitos B e T teriam maior disponibilidade energética, com sua atividade potencializada para o combate a infecções e ao câncer.

Em mulheres pós-menopausa, o excesso de peso e a obesidade podem elevar os riscos de câncer de mama, pois os adipócitos também sintetizam estrogênio (fator de risco para esta patologia). Desse modo, tornam-se necessárias estratégias para a manutenção do peso corporal saudável, sendo a prática de atividade física de grande valia. O exercício age sobre a composição corporal reduzindo o tecido adiposo e aumentando o tecido muscular, de modo a equilibrar assim as concentrações dos hormônios sexuais femininos e diminuir o risco de incidência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *The Lancet Oncology* 2001;2:133-40.
2. Breast Cancer: Facts & Figures 2001-2002. American Cancer Society.
3. Bianchini F, Kaaks R, Vainio H. Weight control and physical activity in cancer prevention. *Obesity Reviews* 2002; 3:5-8.
4. Thune I, Furberg A-S. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33:s530-50.
5. Burnham TR, Wilcox A. Effects of exercise on physiological and psychological variables in cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34:1863-1867.
6. Willmore JH, Costill DL. Fisiologia do esporte e do exercício. 2. ed. São Paulo: Manole, 2001.
7. Castell LM. Can glutamine modify the apparent immunodepression observed prolonged, exhaustive exercise?. *Nutrition* 2002; 18:371-375.
8. Rock CL, Demark-Wahnefried W. Nutrition and survival after the diagnosis cancer: a review of the evidence. *J Clin Oncol* 2002; 20(15):3302-16.
9. Schwartz AL, Mori M, Gao R, Nail LM, King ME. Exercise reduces daily fatigue in women with breast cancer receiving chemotherapy. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 33:718-23.
10. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration and adaptation. *Physiological Reviews* 2000; 80(3):1055-81.
11. Nieman DC. Exercise immunology: nutritional countermeasures. *Can Journal Appl Physiology* 2001; 26suppl:s45-55.
12. Jonsdottir IH. Exercise immunology: neuroendocrine regulation of NK-cells. *Int J Sports Med* 2000;21 Suppl1:S20-3.
13. Audrian J, Schwartz M, Herrera J, Goldman P, Bush A. Physical activity in first-degree relatives of breast cancer patients. *J Behav Med* 2001;24(6): 587-603.
14. Krzywkowski K, Petersen EW, Ostrowski K, Kristensen JH, Boza J, Pedersen BK. Effect of glutamine supplementation on exercise-induced changes in lymphocyte function. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;281:C1259-C1265.
15. Matsudo VR, Matsudo SM. Câncer e exercício: uma revisão. *Rev bras ciênc mov* 1992;6(2): 41-6.
16. Gleeson M, Bishop NC. Elite athlete immunology: importance of nutrition. *Int J Sports Med* 2000;21 suppl1:S44-50.
17. Mackinnon LT. Current challenges and future expectations in exercise immunology: back to the future. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26(2):191-4.
18. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V, Schoen FJ. Patologia estrutural e funcional. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.
19. Guyton AC. Fisiologia Humana e Mecanismo das Doenças. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.
20. Kroman N, Jensen M-B, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye Mads. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ* 2000; 320:474-9
21. Salih AK, Fentiman IS. Breast cancer prevention. *Int J Clin Pract* 2002; 56(4):267-71.
22. Friedenreich CM, Courneya KS, Bryant HE. Influence of physical activity in different age and life periods on risk of breast cancer. *Epidemiology* 2001; 12(6):604-12.
23. Friedenreich CM. Physical activity and cancer: lessons learned from nutritional epidemiology. *Nutr Rev* 2001; 59(11):349-57.
24. Woods JA. Exercise and resistance to neoplasia. *Can J Physiol Pharmacol* 1998; 76(5):581-8.
25. Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol* 2002; 20(4):1128-43.
26. Guyton AC. Tratado de Fisiologia Médica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992.
27. Rhind SG, Gannon GA, Suzui M, Shephard RJ, Shek PN. Indomethacin inhibits circulating PGE₂ and reverses postexercise suppression of natural killer cell activity. *Am J Physiol* 1999;276:R1496-R1505.
28. Nieman DC. Exercise immunology: practical applications. *Int J Sports Med* 1997; 18suppl1:S91-100.
29. Rogero MM, Tirapegui J. Aspectos atuais sobre glutamina e exercício. *Nutrição em Pauta* 2003; 58:34-40.
30. McTiernan A, Ulrich C, Slate S, Potter J. Physical activity cancer etiology: associations and mechanisms. *Cancer Causes Control* 1998; 9(5):487-509.
31. Friedenreich CM, Thune I, Brinton LA, Albanes D. Epidemiologic issues related to the association between physical activity and breast cancer. *Cancer* 1998; 83(3Suppl):600-10.
32. Lee IM, Cook NR, Rexrode KM, Buring JE. Lifetime physical activity and risk of breast cancer. *Br J Cancer* 2001; 85(7):962-5.
33. Moradi T, Adami HO, Ekblom A, Wedrén S, Terry P, Floderus B, Lichtenstein P. Physical activity and risk for breast cancer a prospective cohort study among Swedish twins. *Int J Cancer* 2002; 100(1):76-81.
34. Gammon MD, John EM, Britton JA. Recreation and occupation physical activities and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(2):100-17.
35. Shephard RJ, Shek PN. Associations between physical activity and susceptibility to cancer: possible mechanisms. *Sports Med* 1998; 26(5):293-315.
36. Lee IM. Exercise and physical health: cancer and immune function. *Res Q Exerc Sport* 1995;66(4):286-91.

Correspondência para / *correspondence to:*

Francisco Navarro
 Av. Eng. Heitor Antônio Eiras Garcia, 1621, ap. 144A – CEP 05588-001 – São Paulo – SP
 e-mail: francisconavarro@uol.com.br