

Mecanismos de atuação do exercício nos níveis de fadiga de pacientes com câncer

Aline da Silva Adães Motta
Aline Mendonça de Sá
Cloud Kennedy Couto de Sá

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

MOTTA, ASA., SÁ, AM., and SÁ, CKC. Mecanismos de atuação do exercício nos níveis de fadiga de pacientes com câncer. In: CAMPOS, HJC., and PITANGA, FJG., orgs. *Práticas investigativas em atividade física e saúde* [online]. Salvador: EDUFBA, 2013, pp. 103-112. ISBN 978-85-232-1220-9. Available from SciELO Books <<http://books.scielo.org>>.



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença [Creative Commons Atribuição 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia [Creative Commons Reconocimiento 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Mecanismos de atuação do exercício nos níveis de fadiga de pacientes com câncer

*Aline da Silva Adães Motta
Aline Mendonça de Sá
Cláudia Kennedy Couto de Sá*

INTRODUÇÃO

O câncer está entre as principais causas de morte no mundo, e é um problema cada vez mais frequente. (INCA, 2009) Além de ser uma doença incapacitante, seus tratamentos comumente promovem efeitos colaterais que muitas vezes estão associados a uma fadiga generalizada não restaurada com o repouso. (SCHNEIDER; DENNELVY; CARTER, 2003)

Hoje em dia o tratamento do câncer busca, além da manutenção ou prolongamento da vida, promover a sobrevivência humanizada e com maior qualidade. Para tanto, atrela a qualidade de vida e a autonomia do paciente ao seu nível de aptidão física e capacidade funcional, tendo nos exercícios uma terapia alternativa para aumento das capacidades físicas e combate à fadiga relacionada ao câncer (FRC).

A este respeito, muitas evidências demonstram que o exercício pode atenuar a FRC (SCHWARTZ et al., 2001; BACKER et

al., 2008), melhorar a qualidade de vida (OHIRA et al., 2006; HWANG et al., 2008) e diminuir os efeitos adversos vindos das terapias contra o câncer. (ADAMSEN et al., 2009; EVANS, 2007)

Boa parte desses estudos tem demonstrado que muitos dos componentes fisiológicos e psicológicos que culminam na FRC são responsivos ao aumento do nível de exercício. (IRWIN, 2004; GALVÃO et al., 2007; BATTAGLI NI et al., 2007; AL-MAJID; WATERS, 2008;) Nestas evidências observam-se programas de exercícios individuais ou em grupo, realizados de forma supervisionada ou semi-supervisionada e variam entre exercício aeróbio, resistido, exercícios de flexibilidade ou uma combinação de ambos.

Embora essas evidências apresentem os efeitos benéficos dos exercícios na prevenção e controle da FRC, os mecanismos celulares e fisiológicos subjacentes à redução da FRC induzida pelo exercício ainda não foram completamente elucidados. Neste estudo, nosso objetivo foi revisar e descrever os mecanismos de atuação do exercício sobre os níveis de Fadiga Relacionada ao Câncer.

METODOLOGIA

Este estudo foi elaborado a partir da literatura de bases de dados acadêmicos como o PUBMED, SCIELO, LILACS. Foram usadas combinações das palavras-chave: exercício aeróbio, exercício resistido, fadiga relacionada ao câncer, quimioterapia, radioterapia e avaliação da fadiga, todas com suas respectivas traduções para o inglês.

Foram selecionados os estudos que priorizaram discutir os mecanismos de atuação de qualquer modalidade e intensidade de exercício sobre a FRC ou nas variáveis que interferem neste sintoma (independente do número ou da heterogeneidade das amostras). Assim foram avaliados 27 estudos, sendo 14 experimentais, 12 revisões e 1 metanálise.

Todos os estudos foram avaliados quanto aos objetivos, população (idade, gênero e tipo de câncer), intervenções (modalidade e intensidade do exercício) e desfechos (eficácia das intervenções), além de observadas suas limitações, recomendações e coerência entre proposições, métodos, resultados e conclusões.

MECANISMOS DO EXERCÍCIO NA FRC

Embora os estudos analisados tenham mostrado uma considerável associação entre fadiga e exercício, evidenciando que exercício aeróbio e resistido podem efetivamente reduzir a FRC (LUCTKAR-FLUDE et al., 2009; MCNEELY et al., 2006), os mecanismos celulares e fisiológicos subjacentes à redução da fadiga induzida pelo exercício têm sido pouco explorados.

Em geral, programas de exercício aeróbio para indivíduos saudáveis promovem um número de positivas adaptações fisiológicas e psicológicas como o aumento do metabolismo, a melhora da resistência muscular, mudanças positivas na composição corporal, aumento do bem-estar e melhora do humor (BATTAGLINI et al, 2007; WINDSOR et al., 2009), enquanto que o exercício resistido, além de muitos destes benefícios, melhora ainda a força muscular e promove aumento de massa magra (BATTAGLINI et al., 2007), bem como atenua a perda muscular associada com a variedade de condições catabólicas. (ARGILES et al, 1999 apud AL-MAJID et al, 2001)

Alguns estudos propuseram que os mecanismos de atuação do exercício em pessoas saudáveis podem também ser relevantes para pessoas com câncer. Dentre estes mecanismos, Holloszy e Coyle (1984) mostraram que um treino regular de exercício de *endurance* de intensidade submáxima em sujeitos normais aumenta a resistência muscular e a resistência à fadiga pelo aumento da atividade enzimática mitocondrial, que resulta em um aumento da capacidade oxidativa dos músculos.

Postula-se também que a fadiga possui uma causa central associada ao funcionamento neural. Assim, Jager, Sleijfer e Van der Rijt (2008) sugeriram que a atividade física interfere nos níveis de fadiga por aumentar os níveis plasmáticos e cerebrais de triptofano, com decorrente aumento dos níveis sinápticos de 5-hidroxitriptamina (serotonina), neurotransmissor implicado na FRC (Figura 1).

Outras linhas ainda sugerem que exercício pode alterar o ciclo da fadiga pela melhora do perfil funcional e da eficiência neuromuscular. A este respeito, Pollock e colaboradores (1998) defendem que o exercício resistido progressivo é um potente estimulante da síntese muscular, *endurance*, força, sensibilidade à insulina e melhora da funcionalidade física,

adaptações que refletem positivamente na manutenção da funcionalidade muitas vezes prejudicada pelo câncer ou pela FRC.



FIGURA 1. Possíveis mecanismos do efeito do Exercício Aeróbico na FRC.

Fonte: Jager, Sleijfer e Van der Rijt (2008)

Al-Majid e colaboradores (2008) e Galvão e colaboradores (2007) propuseram que o exercício resistido atenua a perda do músculo esquelético relacionada ao câncer pela supressão da atividade das citocinas pró-inflamatórias e pelo aumento da fosforilação das moléculas sinalizadoras de aminoácido intramuscular. Tal estímulo pode acarretar em maior envolvimento de células satélites com promoção de uma recuperação/estímulo à preservação da massa muscular.

Apesar dessas células se apresentarem geralmente inativas em indivíduos adultos, seu papel associa-se à recuperação e devolução de funcionalidade às células musculares que foram previamente danificadas. Alguns estudos têm mostrado que tensão, sobrecarga de estiramento e liberação de substâncias inflamatórias ou fatores de crescimento produzidos pelo exercício resistido ativam as células satélites, estimulando-as a entrar novamente no ciclo celular e a proliferar, além de suas progênes poderem funcionar para formar novas células musculares. (KADI et al., 2004; KADI et al., 2005; HAWKE; GARRY, 2001)

Outros autores referenciaram que o Fator de Necrose Tumoral (TNF- α) também está envolvido com grande perda de massa muscular. (GREIWE et al., 2001) Tal citocina é produzida por monócitos e macrófagos em resposta

a endotoxinas e interleucina-1 (IL-1) e está relacionada com uma variedade de doenças humanas, inclusive câncer. (LOCKSLEY; KILLEEN; LENARDO, 2001) Possuindo atividade necrotizante contra linhagens de células tumorais, ela ativa leucócitos e tem atividade antitumoral.

Greiwe e colaboradores (2001) demonstraram que esse efeito catabólico da TNF- α pode ser revertido através da realização de um programa de exercício resistido, que induz uma significativa diminuição na expressão do RNA-m de TNF- α e, conseqüentemente, da proteína TNF- α . Tem sido documentado ainda que contrações musculares estimulam a produção e liberação da citocina anti-inflamatória IL-6 em pessoas saudáveis (STARKIE et al., 2003 apud AL-MAJID et al., 2008) e em pessoas com câncer de próstata. (GALVÃO et al., 2007) A IL-6 inibe a produção de TNF- α e IL-1 in vitro (STARKIE et al., 2003 apud AL-MAJID et al., 2008), o que induz a diminuição da perda muscular (Figura 2). Apesar da maioria desses achados terem sido encontrados em pessoas saudáveis, eles podem ter relevância para pessoas com câncer que participam de um programa de treinamento resistido.

Recentes evidências também sugerem que treinamento resistido pode aumentar a síntese de proteína muscular pelo aumento da fosforilação da molécula sinalizadora de proteína p70S6k, responsável pelo controle da síntese protéica no aumento da massa muscular esquelética. (BOLUYT et al., 1997). Baar e Esser (1999) mostraram que uma série aguda de exercício aumentou a fosforilação da p70S6k após 6 semanas de treino.

Grande parte dessas evidências que sustentam os mecanismos do efeito do exercício sobre os níveis de fadiga quer por sinalização hormonal, por supressão de citocinas ou por aumento de fosforilação de moléculas sinalizadoras de aminoácido intramuscular, foram geradas de estudos com humanos saudáveis. Devido a isso, há ainda uma insatisfação no que se refere à possibilidade de mecanismos semelhantes acontecerem em pessoas com câncer, o que torna necessário o desenvolvimento de novos estudos para o preenchimento de tais lacunas. (HEADLEY; OWNBY; JOHN, 2004)

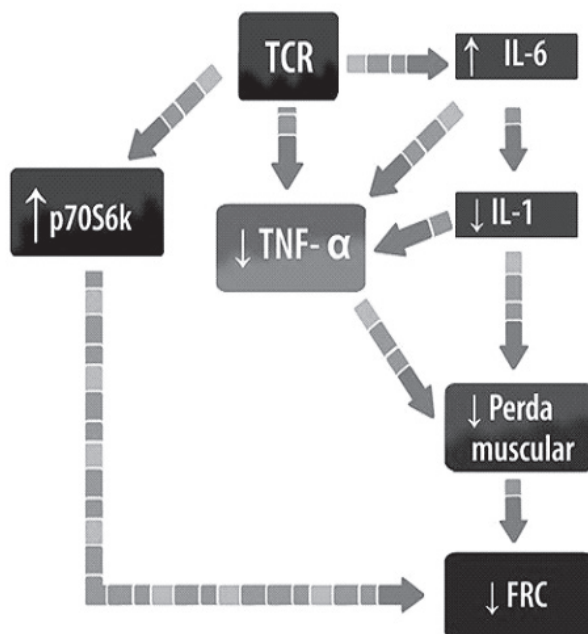


FIGURA 2. Possíveis mecanismos do Efeito do Exercício Resistido na FRC TCR: Treinamento Contra Resistência; IL-6: Interleucina-6; IL-1; TNF (x) Fator de Necrose Tumoral - (x); Fadiga Relacionada ao Câncer.

Fonte: Jager, Sleijfer e Van der Rijt (2008)

CONCLUSÃO

A FRC é extremamente prevalente e marca de forma negativa a vida de pessoas com câncer. Devido a isso, um considerável número de evidências têm descrito sua etiologia com o fim de auxiliar os profissionais na construção de ferramentas que diminuam os efeitos desse sintoma e melhorem a qualidade de vida dos pacientes. Com o avanço dessas informações e com evidências de que a perda muscular é um dos principais promotores da FRC, o desenvolvimento de pesquisas envolvendo exercícios físicos começou a ganhar espaço e mostrar resultados promissores.

A revisão de estudos sobre exercício e FRC demonstra, de forma geral, alguns benefícios do exercício na redução dos sintomas da FRC. As inter-

venções que usaram apenas exercícios aeróbios induziram a uma diminuição dos níveis de FRC, bem como uma melhora das variáveis que estão relacionados com o aumento do cansaço. Da mesma forma, os ensaios com intervenções apenas com exercício resistido revelaram principalmente aumento da força muscular e da massa magra. O outro grupo de estudos envolvendo combinação de exercícios mostrou significativa melhora da composição corporal e da funcionalidade física.

Apesar desses desfechos positivos, nem todos os autores que publicaram sobre os efeitos do exercício resistido em pacientes com câncer fizeram relação desses resultados com variações nos níveis da FRC ou exploraram os mecanismos.

Quanto a tirar conclusões para a prática baseado nessas evidências, é importante que alguns detalhes sejam considerados prioritariamente. Um fator a ser ponderado é o limitado número de evidências e a heterogeneidade das amostras de alguns estudos, o que envolve gênero, tipo de câncer, tipo do exercício, intensidade e o tempo da intervenção. Sobre o gênero e tipo de câncer, alguns estudos não trazem essas informações especificadas adequadamente, já os outros, que tentaram homogeneizar as características da amostra, apresentaram dados apenas de mulheres com câncer de mama e/ou homens com câncer de próstata devido ao grande número de pacientes com esse agravo, o que limita a extensão dos resultados para populações com outros tipos de câncer.

Tratando-se da intervenção, não existe uma padronização dos programas de exercício, o que pode de alguma forma ter interferido no resultado de alguns estudos que usaram volumes e intensidades inadequadas, subestimando ou superestimando os efeitos das intervenções.

Outra limitação diz respeito à falta de literatura explanando os mecanismos do exercício em populações com câncer. De todos os artigos encontrados e utilizados nessa revisão, apenas um ensaio clínico analisou as respostas endócrino-metabólicas do exercício em pacientes com câncer. (GALVÃO et al., 2007) Todas as análises já feitas por outros autores sobre o tema partiram de evidências em pessoas saudáveis e conjectura-se que nem sempre o mesmo possa ocorrer em pacientes com câncer, revelando assim a necessidade de estudos para essa área.

A fim de integrar o exercício no tratamento do câncer de forma regular e eficaz, mais provas para os diferentes parâmetros da prescrição do exercício (população, tipo de exercício, intensidade, duração e frequência), para os possíveis mecanismos do exercício (em pacientes com câncer e não em sujeitos saudáveis), para a padronização da mensuração da fadiga e para a viabilidade e segurança do exercício durante o tratamento do câncer são necessárias.

REFERÊNCIAS

- ADAMSEN, L.; Andersen, C.; Møller, T. et al. Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomized controlled Trial. *Biomedical Medicine Journal*, 2009. Disponível em: <http://www.bmj.com/content/339/bmj.b3410>>.
- AL-MAJID, S.; MCCARTHY, D. O. Cancer-Induced Fatigue and Skeletal Muscle Wasting: The Role of Exercise. *Biological Research for Nursing*, v. 2, n. 3, p. 186-197, 2001.
- AL-MAJID, S.; WATERS, H. The Biological Mechanisms of Cancer-Related Skeletal Muscle Wasting: The Role of Progressive Resistance Exercise. *Biological Research for Nursing*, v. 10, n. 1, p. 7-20, 2008.
- BAAR, K; ESSER, K. Phosphorylation of P70s6k correlates with increased skeletal muscle mass following resistance exercise. *American Journal of Physiology*, v. 276, C120-7, 1999. Disponível em: <<http://ajpcell.physiology.org/content/276/1/C120.full.pdf>>.
- BACKER I. C. Long-term follow-up after cancer rehabilitation using high-intensity resistance training: persistent improvement of physical performance and quality of life. *British Journal of Cancer*, v. 99, p. 30-36, 2008.
- BATTAGLINI, C. The effects of an individualized exercise intervention on body composition in breast cancer patients undergoing treatment. *São Paulo Medicine Journal*, v. 125, n. 1, p. 22-8, 2007.
- BATTAGLINI, C.L et al. Effect of exercise on the caloric intake of breast cancer patients undergoing treatment. *Brazilian Journal of Medical Biological Research*, v. 41, p. 709-715, 2008.

BOLUYT, M. O. Rapamycin inhibits alpha 1-adrenergic receptor-stimulated cardiac myocyte hypertrophy but not activation of hypertrophy-associated genes. Evidence for involvement of p70 S6 kinase. *Circulation Research*, v. 81, p. 176-186, 1997.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil/Instituto Nacional de Câncer*. Rio de Janeiro: INCA, 2009.

EVANS W. J.; LAMBERT, C. P. Physiological basis of fatigue. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, v. 86 (Suppl), p. S29-S46, 2007.

GALVÃO, D. A. et al. Endocrine and immune responses to resistance training in prostate cancer patients. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. *Pubmed*, v. 11, n. 2, p. 160-5, 2008. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17637762>.

GREIWE, J. S. et al. Resistance exercise decreases skeletal muscle tumor necrosis factor α in frail elderly humans. Guidelines for Evaluation and Management. *The Oncologist*, v. 4, p. 1-10, 2001.

HAWKE, T. J.; GARRY, D.J. Myogenic satellite cells: physiology to molecular biology. *Journal of Applied Physiology*, v. 91, p. 534-551, 2001.

HEADLEY J. A.; OWNBY KK; JOHN L. D. The effect of seated exercise on fatigue and quality of life in women with advanced breast cancer. *Oncology Nursing Forum*, v. 31, p. 977-983, 2004.

HOLLOSZY, J. O.; COYLE, E. F. Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. *Journal of Applied Physiology*, v. 56, p. 831-838, 1984.

HWANG J. H., CHANG, H.J., SHIM, Y. H., et al. Effects of supervised exercise therapy in patients receiving radiotherapy for breast cancer. *Yonsei Medicine Journal*, v. 49, p. 443-450, 2008.

IRWIN ML; MCTIERNAN A; BERNSTEIN L., et al. Physical activity levels among breast cancer survivors. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v. 36, p. 1484-1491, 2004.

JAGER, A. S.; SLEIJFER, C. C. D.; VAN der RIJT. The pathogenesis of cancer related fatigue: Could increased activity of pro-inflammatory cytokines be the common denominator? *European Journal of Cancer*, v. 44, p. 175-181, 2008.

KADI, F.; SCHJERLING, P.; ANDERSEN, L. L.; CHARIFI, N.; MADSEN, J. L.; CHRISTENSEN L. R., et al. The effects of heavy resistance training and detraining on satellite cells in human skeletal muscles. *Journal of Physiology*, v. 558, p. 1005-12, 2004.

KADI, F; CHARIFI, N; DENIS, C; LEXELL, J; ANDERSEN, JL; SCHJERLING, P., et al. The behavior of satellite cells in response to exercise: what have we learned from human studies? *European Journal of Physiology*, v. 451, p. 319-27, 2005.

LOCKSLEY, R. M.; KILLEEN, N.; LENARDO, M. J. The TNF and TNF Receptor Superfamilies: Integrating Mammalian Biology. *Cell*, v.104, p. 487-501, 2001.

LUCTKAR-FLUDE, M. et al. Fatigue and Physical Activity in Older Patients With Cancer: A Six-Month Follow-Up Study. *Oncology Nursing Forum*, v. 36, n. 2, 2009.

MCNEELY, M. L; et al. Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*, v. 175, p. 34-41, 2006.

OHIRA, T; Effects of Weight Training on Quality of Life in Recent Breast Cancer Survivors. *Cancer*, v. 106, p. 9, 2006.

POLLOCK, M. L. et al. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v. 30, p. 975-991, 1998.

SCHNEIDER, C. M.; DENNELVY, C. A.; CARTER, S. D. *Exercise and Cancer Recovery*. Champaign, Illinois: Human Kinetics Publishers, 2003.

SCHWARTZ, A. Exercise reduces daily fatigue in women with breast cancer receiving chemotherapy. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v. 3, n. 5, 2001.

WINDSOR, P M. et al.. Evaluation of a Fatigue Initiative: Information on Exercise for Patients Receiving Cancer Treatment. *Clinical Oncology*, v. 21, p. 473-482, 2009.