

EFEITOS E MECANISMOS DO EXERCÍCIO NOS NÍVEIS DE FADIGA DE PACIENTES COM CÂNCER

Thiane Araujo Nascimento¹, Aline da Silva Adães Motta²; Cloud Kennedy Couto de Sá³

1. Bolsista FAPESB/CNPq, Graduanda em Educação Física, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: thyanne_india@hotmail.com
2. Co-orientadora, Participante do Núcleo de Estudos e Pesquisa em Atividade Física e Saúde, Graduada em Educação Física, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: asa_motta@yahoo.com.br
3. Orientador, Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: saccloud@yahoo.com.br

PALAVRAS-CHAVE: Fadiga relacionada ao câncer, exercício, mecanismos.

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 com uma fadiga generalizada não restaurada com o repouso (SCHNEIDER, DENNELVY e 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 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, BATTAGLINI *et al.*, 2007; AL-MAJID e WATERS, 2008;). Esses estudos envolvem programas de exercícios individuais ou em grupo, realizados de forma supervisionada ou semi-supervisionada e variam entre exercício aeróbico, 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 a 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 aeróbico, exercício resistido, fadiga relacionada ao câncer, quimioterapia, radioterapia e mecanismos, 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).

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.

DISCUSSÃO (REVISÃO)

Embora muitos estudos mostrem 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 a redução da fadiga induzida pelo exercício têm sido pouco explorados em qualquer desses estudos, principalmente quando se retrata a exercício aeróbico.

De forma geral, para indivíduos saudáveis, programas de exercício aeróbio promovem 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 o exercício resistido, além destes benefícios, melhora ainda a força muscular e promove mudanças na composição corporal no que se refere a aumento de massa magra (BATTAGLINI *et al.*, 2007).

De forma mais específica, o aumento na massa muscular ocorre quando síntese de proteína miofibrilar excede a degradação da mesma proteína. Visto que o treino com exercício resistido aumenta a resistência muscular à fadiga, aumenta também a massa de músculos saudáveis e atenua a perda muscular associada com a variedade de condições catabólicas (ARGILES *et al.* 1999 *apud* AL-MAJID *et al.* 2001).

Em alguns trabalhos, o que se tem proposto é que alguns desses mecanismos que acontecem durante o exercício em pessoas saudáveis podem também ser relevantes para pessoas com câncer. Dentre estes mecanismos encontra-se a proposta de Holloszy e Coyle (1984), que mostra que em sujeitos normais um treino regular de exercício de endurance de intensidade submáxima 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.



FIG. 1: Possíveis mecanismos do efeito do Exercício Aeróbico na FRC.

Jager, Sleijfer e van der Rijt, (2008) também sugerem que a atividade física interfere nos níveis de fadiga por aumentar os níveis plasmáticos e cerebrais de triptofano, que impede a diminuição dos níveis sinápticos de 5-hidroxitriptamina (serotonina) que acontece na FRC, os quais estão relacionados com sensações de bem estar e melhora do humor (FIGURA 1).

Outras linhas de evidências ainda sugerem que exercício pode alterar o ciclo da fadiga pelo melhoramento da eficiência neuromuscular. O exercício resistido progressivo é um potente estimulante da síntese muscular aumentando a massa magra, endurance, força, sensibilidade à insulina e a melhora da funcionalidade física (POLLOCK *et al.*, 1998). Esse aumento de massa ocorre quando a síntese de proteína miofibrilar excede a degradação da mesma, e o exercício resistido acelera essa taxa de síntese nos músculos em contração.

Al-Majid *et al.*, (2008) e Galvão *et al.*, (2007) propõem que o exercício resistido atenua a perda do músculo esquelético relacionado ao câncer pela supressão da atividade das citocinas pró-inflamatórias e pelo aumento da fosforilação das moléculas sinalizadoras de aminoácido intramuscular. Um mecanismo que pode explicar isto envolve as células satélite, que são células progenitoras e mononucleadas encontradas na lâmina basal e no sarcolema.

Outros autores fazem referência ao Fator de Necrose Tumoral (TNF- α), que também está envolvido com grande perda de massa muscular (GREIWE *et al.*, 2001). Ela é uma proteína 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 e LENARDO, 2001).

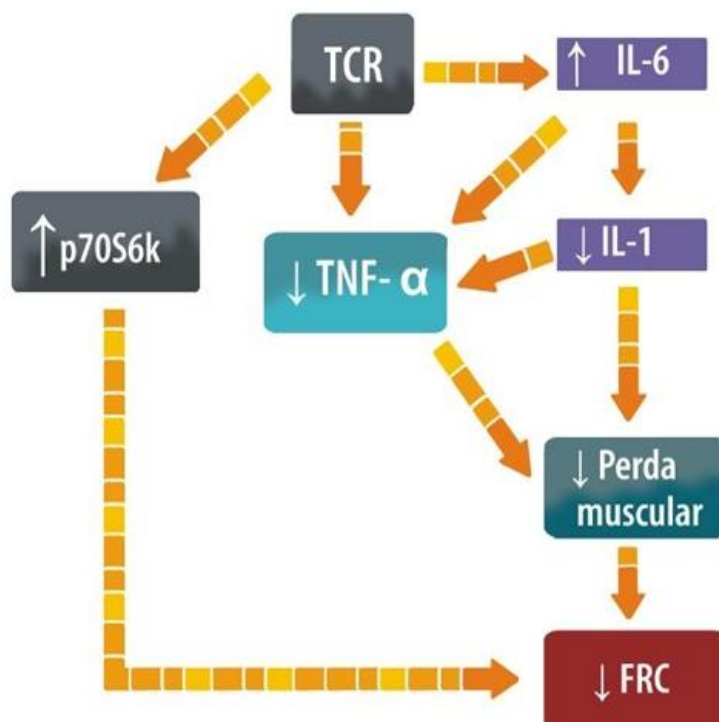


FIGURA 2. Possíveis mecanismos do Efeito do Exercício Resistido na FRC
 TCR: Treinamento Contra Resistência; IL-6: Interleucina-6; IL-1: Interleucina-1; TNF- α : Fator de Necrose Tumoral - α ; FRC: Fadiga Relacionada ao Câncer.

Greiwe *et al.*, (2001) traz 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 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.

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 tem 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.

Apesar disso, não há quantidade considerável de literatura explanando os mecanismos do exercício em populações com câncer. Grande parte dessas evidências que sustentam os mecanismos do efeito do exercício sob 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.

REFERÊNCIAS

- ADAMSEN, L.; Andersen, C.; Moller, T. *et al.* Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomized controlled Trial. *Biomedical Medicine Journal*, 339:b3410, 2009.
- AL-MAJID, S.; MCCARTHY, D.O. Cancer-Induced Fatigue and Skeletal Muscle Wasting: The Role of Exercise. *Biological Research for Nursing*, 2(3):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*, 10(1): 7-20, 2008.
- BAAR, K; ESSER, K. Phosphorylation of P70s6k correlates with increased skeletal muscle mass following resistance exercise. *American Journal of Physiology*, 276:C120-7, 1999.
- BOLUYT, M. O.; ZHENG, J. S.; YOUNES, A.; LONG, X.; O'NEILL, L.; SILVERMAN, H.; LAKATTA, E. G.; CROW, M. T. 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*. 81: 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*, 86(Suppl):S29–S46, 2007.
- GALVÃO, D. A. *et al.* Endocrine and immune responses to resistance training in prostate cancer patients. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, publicação online: doi:10.1038/sj.pcan.4500991, 17 de julho de 2007.
- GOEDENDORP, M.M.*et al.* Severe fatigue and related factors in cancer patients before the initiation of treatment. *British Journal of Cancer*, 99: 1408 – 1414, 2008.
- GREIWE, JS; CHENG, B; RUBIN, DC; YARASHESKI, KE; SEMENKOVICH, CF. Resistance exercise decreases skeletal muscle tumor necrosis factor α in frail elderly humans. FASEB 15:475-82. Guidelines for Evaluation and Management. *The Oncologist*, 4:1-10, 2001.
- HOLLOSZY, J O; COYLE, E. F. Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. *J Appl Physiol* 56: 831-838, 1984.

- HWANG JH, CHANG HJ, SHIM YH, *et al.* Effects of supervised exercise therapy in patients receiving radiotherapy for breast cancer. *Yonsei Medicine Journal*, 49:443–450, 2008.
- IRWIN ML; MCTIERNAN A; BERNSTEIN L., *et al.* Physical activity levels among breast cancer survivors. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 36:1484–1491, 2004
- JAGER , A S; SLEIJFER, CCD; van der RIJT. The pathogenesis of cancer related fatigue: Could increased activity of pro-inflammatory cytokines be the common denominator? *European Journal of Cancer*, 44:175–181, 2008.
- LOCKSLEY , R M; KILLEEN, N; LENARDO M J. The TNF and TNF Receptor Superfamilies: Integrating Mammalian Biology. *Cell*, 104:487–501, 2001.
- LOPEZ, A. D.; MAT HERS, C. D.; EZZATI, M.; JAMISON, D. T.; MURRAY, C. J. L. *Global Burden of Disease and Risk Factors*. The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank. Washington, 2006.
- LUCTKAR-FLUDE, M; Groll, D; Woodend, K; Tranmer, J. Fatigue and Physical Activity in Older Patients With Cancer: A Six-Month Follow-Up Study. *Oncology Nursing Forum*, 36(2), 2009.
- MCNEELY, ML; CAMPBELL, KL; ROWE, BH; KLASSEN, TP; MACKEY, JR; COURNEYA, KS. Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*, 175:34–41, 2006.
- MOCK V; PICKETT M; ROPKA ME., *et al.* Fatigue and quality of life outcomes of exercise during cancer treatment. *Cancer Pract*, 9:119–127, 2001.
- MONGA U; GARBER SL; THORNBYS J; *et al.* Exercise prevents fatigue and improves quality of life in prostate cancer patients undergoing radiotherapy. *Arch Phys Med Rehabil*, 88:1416–1422, 2007.
- OHIRA, T; SCHMITZ, K H; AHMED, R L; YEE, D. Effects of Weight Training on Quality of Life in Recent Breast Cancer Survivors. *Cancer*, 106(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*, 30: 975-991, 1998.
- SCHWARTZ , ANNA L., MOTOMI MORI, RENLU GAO, LILLIAN M. NAIL, and MARJORIE E. KING. Exercise reduces daily fatigue in women with breast cancer receiving chemotherapy . *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 33(5), 2001.
- WINDSOR, P M; POTTERY, J; MCADAMZ, K; MCCOWANX, C. Evaluation of a Fatigue Initiative: Information on Exercise for Patients Receiving Cancer Treatment. *Clinical Oncology*, 21: 473-482, 2009.
- WU, H-S.; MCSWEENEY, M. Cancer-related fatigue: “It’s so much more than just being tired”. *European Journal of Oncology Nursing*, 11: 117–125, 2007.
- YENNURAJALINGAM, S. *et al.* Association between fatigue and other cancer-related symptoms in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer*, 16:1125–1130, 2008.