



EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO NO CICLO CELULAR EM PESSOAS COM CÂNCER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

DJALMA RIBEIRO COSTA; WALYSSON ALVES TOCANTINS DE SOUSA; THIAGO SOUSA REINALDO; JULIANA SOARES SEVERO; FRANCISCO LEONARDO TORRES-LEAL

RESUMO

O câncer tem se tornado uma preocupação crescente globalmente, levanta a urgência de explorar novas estratégias terapêuticas. Neste contexto, a atividade física se destaca como uma abordagem promissora, evidenciada pela sua ação inibidora do crescimento tumoral, especialmente em cânceres como o de cólon. Os mecanismos envolvidos incluem modulação hormonal, indução de apoptose, e influência na expressão de genes inflamatórios. Este trabalho revisa sistematicamente a literatura sobre o impacto do exercício físico no ciclo celular em pacientes com câncer, visando integrar e avaliar a evidência científica atual. Para isso, foi utilizada a metodologia PICO para a seleção de ensaios clínicos randomizados em cinco bases de dados. Inicialmente, 405 artigos foram identificados, dos quais sete estudos foram incluídos, abordando participantes de diversas idades e tipos de câncer, com foco em neoplasias de mama e próstata. Os resultados dos estudos foram variados, mas sugerem que o exercício físico pode modular marcadores relacionados ao ciclo celular. Destacam-se alterações em mediadores inflamatórios como IL-6 e adiponectina, que podem indicar um efeito protetor do exercício contra a progressão tumoral. Contudo, a falta de padronização nos protocolos e na análise dos marcadores limita a comparação entre os estudos. Constatou-se que a maioria dos estudos não apresentou dados claros sobre retenção de participantes, o que pode introduzir vieses. Conclui-se que a atividade física mostra potencial na modulação do ciclo celular em pacientes oncológicos, mas há uma necessidade urgente de pesquisas futuras com metodologias rigorosas, alinhamento em protocolos de exercício, e estudos de longo prazo para elucidar os impactos da atividade física na sobrevivência e qualidade de vida desses pacientes.

Palavras-chave: Exercício; Neoplasias; Metabolismo; Proliferação; Tratamento.

1 INTRODUÇÃO

O aumento exponencial da incidência de câncer nos últimos anos tornou a busca por novas terapias uma prioridade global. Neste contexto, a atividade física (AF) emergiu como uma promissora estratégia adjuvante, com evidências consistentes de sua capacidade em inibir o crescimento tumoral, especialmente do cólon (Arnold *et al.*, 2017; Ashcraft *et al.*, 2016; Moore *et al.*, 2016; Patel *et al.*, 2019).

Mecanismos como a modulação hormonal, a indução da apoptose celular, a alteração da expressão de genes pró e anti-inflamatórios e a influência na vascularização tumoral são algumas das vias pelas quais o exercício exerce seus efeitos protetores. Embora a evidência epidemiológica seja robusta, a compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes, particularmente em humanos, ainda é um campo ativo de pesquisa (Darband *et al.*, 2021; Hagstrom *et al.*, 2016; Hojman *et al.*, 2018; Koepfel *et al.*, 2021; Patel *et al.*, 2019).

Diante disso, o objetivo desta pesquisa é avaliar de forma abrangente e sistemática a evidência científica disponível sobre o efeito do exercício físico no ciclo celular em humanos

Os participantes dos estudos incluídos eram predominantemente norte-americanos, com idade variando entre 18 e 84 anos, e diagnóstico de diversos tipos de câncer, sendo o de mama e próstata os mais frequentes. A duração dos programas de exercício variou de seis meses a 14 anos, abrangendo modalidades como aeróbica, resistência e Tai Chi Chuan.

Os resultados dos estudos incluídos foram heterogêneos, refletindo a diversidade dos protocolos de exercício e dos marcadores biológicos analisados. Foram avaliados diversos marcadores inflamatórios, imunes, metabólicos e relacionados ao crescimento celular, como IL-6, IGF-1 e adiponectina. Os resultados indicam que o exercício físico pode modular a expressão desses marcadores, sugerindo um potencial impacto no ciclo celular. No entanto, a falta de padronização nos protocolos e nos marcadores analisados dificulta a comparação entre os estudos e a obtenção de conclusões mais robustas (Quadro 1).

Quadro 1. Sumarização dos sete estudos incluídos na revisão.

Autores	Local	Participantes	Idade	Tipo de neoplasia	Resultados significativos
Barnard <i>et al.</i> (2003)	EUA	34	51-64	Próstata	O exercício extenuante altera o eixo IGF in vivo e reduz o crescimento de células tumorais in vitro, indicando que intervenções de exercício podem impactar a biologia do câncer.
Hutnick <i>et al.</i> (2005)	EUA	49	29-71	Mama	O exercício promove a ativação de linfócitos após a quimioterapia, o que pode ter implicações positivas na recuperação imunológica em pacientes com câncer de mama.
Irwin <i>et al.</i> (2014)	EUA	90	42-83	Mama	Tai Chi Chuan demonstrou reduzir a inflamação celular e impactar a dinâmica do transcriptoma em sobreviventes de câncer de mama com insônia, sugerindo que a prática regular pode melhorar a saúde metabólica e a função imunológica.
Lee <i>et al.</i> (2017)	Coreia do Sul	123	~18- 75 anos	Colorretal	A intervenção de exercício em casa resultou em redução da insulina em jejum e alterações nos adipocinas em sobreviventes de câncer colorretal, sugerindo que o exercício pode melhorar o perfil metabólico desses pacientes.
Alizadeh <i>et al.</i> (2019)	Irã	50	30-60 anos	Mama	O treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) pode modular a inflamação sistêmica e aumentar a expressão do HSP70 em sobreviventes de câncer de mama, sugerindo um papel protetor do exercício contra a progressão do câncer.
Pal <i>et al.</i> (2020)	Alemanha	65	~50- 72 anos	Pâncreas	O exercício de resistência modulou a via do quinurenina em pacientes com câncer pancreático, sugerindo que o exercício pode influenciar o metabolismo celular e a progressão do câncer.

Kim <i>et al.</i> (2022)	Austrália	25	~65- 84 anos	Próstata	O exercício em pacientes com câncer de próstata avançado eleva os níveis de mioquinas e suprime o crescimento celular in vitro, indicando que a atividade física pode ter efeitos benéficos na progressão do câncer.
--------------------------	-----------	----	--------------	----------	--

Fonte: os autores (2024).

A maior parte dos trabalhos selecionados envolveram pacientes com neoplasia de mama. Nestes estudos, a realização de exercícios físicos levou a modificações na concentração de mediadores inflamatórios. Entre as interleucinas, destacam-se a IL4, IL6 e IL-10, que estão associadas a resposta imune Th2, proliferação de células B, podem induzir a PANoptose e melhorar a inflamação. Em pessoas com câncer de mama, o exercício aumenta a quantidade de células T CD4+ e CD69 (Hutnick *et al.*, 2005; Irwin *et al.*, 2014; Alizadeh *et al.*, 2019).

Dentre os estudos envolvendo neoplasia de mama, Irwin *et al.* (2014) submeteram os portadores de neoplasia de mama à terapia de Tai Chi Chuan (TCC). Essa modalidade de exercício físico envolve atividade para o corpo e a mente, obtendo resultados satisfatórios na diminuição de IL6 e TNF, melhorando o perfil de imunidade de indivíduos com neoplasia de mama. Neste mesmo estudo, no entanto, os níveis de proteína c reativa (PCR) mantiveram-se inalterados. Os autores justificam esses achados devido a um pequeno período de observação.

Para o câncer colorretal, o exercício físico pode estar relacionado a melhora dos parâmetros de imunidade, fortalecendo as defesas do organismo. Lee *et al.* (2017) obtiveram uma diminuição na dosagem de insulina, ou seja, reduz o potencial proliferativo da insulina, bem como eleva os níveis de adiponectina. Evidências mostram que a expressão aumentada da adiponectina tem sido associada a menor proliferação celular, promoção da apoptose, modulação da via da IGF-1 e melhora a sensibilidade à insulina em tecidos periféricos como fígado e músculos (Lee *et al.*, 2017).

Outra proteína pesquisada e que apresenta importância no ciclo celular e carcinogênese é a quinurenina a qual desempenha um papel importante na interação entre o tumor e o sistema imune. O aumento dos níveis de kinurenina pode indicar um pior prognóstico para pacientes com câncer. A inibição da via da kinurenina representa uma estratégia promissora para o desenvolvimento de novas terapias contra o câncer. No câncer de pâncreas foi demonstrado que o exercício promove a inibição dessa via (Pal *et al.*, 2020).

O trabalho de Kim *et al.* (2022) destacou a importância das mioquinas como mensageiras que conectam o exercício físico à melhoria do estado geral de saúde em pacientes com câncer de próstata, sugerindo que intervenções baseadas em atividade física podem ser benéficas como parte do tratamento adjuvante.

Observou-se que a maioria dos estudos não demonstra clareza acerca das taxas de retenção e perdas dos participantes. Apenas um dos estudos cita tal informação, que permaneceram em aproximadamente 80%, configurando atrito. Em dois estudos, houve exclusão pelo endereço de residência ou outra condição em que a intervenção foi diferenciada. O conhecimento sobre alocação de indivíduos fez com que viés de *performance* fosse definitivamente alto. O estadiamento tumoral ou a realização de algum tratamento médico prévio ou concomitante foram vieses de confusão (Quadro 2).

Quadro 2. Resultado de análise de vieses nos ensaios clínicos randomizados.

Autores	Seleção	Confusão	Performance	Atrito/exclusão	Deteccão	Relato seletivo
BARNARD <i>et al.</i> (2003)	+	-	--	+	+	+

HUTNICK <i>et al.</i> (2005)	+	-	--	+	+	+
IRWIN <i>et al.</i> (2014)	+	-	--	+	+	+
LEE, M. K. <i>et al.</i> (2017)	-	-	--	-	+	+
ALIZADEH <i>et al.</i> (2019)	-	-	--	+	+	+
PAL <i>et al.</i> (2020)	+	-	--	-	+	+
KIM, J.-S. <i>et al.</i> (2022)	+	-	--	+	+	+

++: definidamente baixo; +: provavelmente baixo; -: provavelmente alto; --: definidamente alto. Referência: NTP U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (2015).

São necessários ECR com metodologia semelhante tanto para cada tipo de neoplasia, como para a mesma intervenção. ECR que explorem outros alvos de expressão gênica e que deixem claro o tamanho dos grupos e valores das medições são urgentes, pois isto limitou a realização de metanálise nesta revisão. Estudos *in vitro* ou através de exames de seguimento oncológico sobre resposta à intervenção (PET-CT, cintilografia e ressonância magnética) são necessários para inferir sobre o benefício biológico do exercício sobre o câncer.

4 CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática demonstra que o exercício físico apresenta um potencial promissor na modulação do ciclo celular em indivíduos com câncer. Os resultados sugerem que a prática regular de atividades físicas pode influenciar positivamente marcadores inflamatórios, imunes e metabólicos, relacionados à progressão tumoral. No entanto, a heterogeneidade dos estudos, em termos de tipo de câncer, modalidades de exercício e marcadores analisados, limita a generalização dos resultados e a identificação de mecanismos específicos.

É fundamental destacar a necessidade de estudos futuros com maior rigor metodológico, padronização dos protocolos de exercício e avaliação de um número mais amplo de marcadores biológicos. Além disso, estudos de longo prazo são necessários para avaliar os efeitos a longo prazo do exercício físico sobre a sobrevida e a qualidade de vida de pacientes com câncer.

REFERÊNCIAS

- ALIZADEH, A. M.; ISANEJAD, A.; SADIGHI, S.; MARDANI, M.; KALAGHCHI, B.; HASSAN, Z. M. High-intensity interval training can modulate the systemic inflammation and HSP70 in the breast cancer: a randomized control trial. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 145, n. 10, p. 2583–2593, 2019. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-02996-y>.
- ARNOLD, M.; SIERRA, M. S.; LAVERSANNE, M.; SOERJOMATARAM, I.; JEMAL, A.; BRAY, F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. **Gut**, v. 66, n. 4, p. 683–691, 2016. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310912>.
- ASHCRAFT, K. A.; PEACE, R. M.; BETOF, A. S.; DEWHIRST, M. W.; JONES, L. W. Efficacy and Mechanisms of Aerobic Exercise on Cancer Initiation, Progression, and Metastasis: A Critical Systematic Review of In Vivo Preclinical Data. **Cancer Research**, v. 76, n. 14, p. 4032–4050, 2016. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-16-0887>.
- BARNARD, R. J.; NGO, T. H.; LEUNG, P.-S.; ARONSON, W. J.; GOLDING, L. A. A low-

fat diet and/or strenuous exercise alters the IGF axis in vivo and reduces prostate tumor cell growth in vitro. **The Prostate**, v. 56, n. 3, p. 201–206, 2003. <https://doi.org/10.1002/pros.10251>.

DARBAND, S. G.; SADIGHPARVAR, S.; PAKDEL, F. G.; NADERI, S.; MAJIDINIA, M. Involvement of IGF/IGFBP/Erk axis in the exercise-mediated preventive effects on colorectal cancer in rats. **International journal of clinical and experimental pathology**, v. 14, n. 5, p. 608–617, 2021.

FIDELLE, M.; YONEKURA, S.; PICARD, M.; COGDILL, A. P.; HOLLEBECQUE, A.; ROBERTI, M. P.; ZITVOGEL, L. Resolving the Paradox of Colon Cancer Through the Integration of Genetics, Immunology, and the Microbiota. **Frontiers in Immunology**, v. 11, 2020. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.600886>.

HAGSTROM, A. D.; MARSHALL, P. W. M.; LONSDALE, C.; PAPALIA, S.; CHEEMA, B. S.; TOBEN, C.; BAUNE, B. T.; SINGH, M. A. F.; GREEN, S. The effect of resistance training on markers of immune function and inflammation in previously sedentary women recovering from breast cancer: a randomized controlled trial. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 155, n. 3, p. 471–482, 2016. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3688-0>.

HOJMAN, P.; GEHL, J.; CHRISTENSEN, J. F.; PEDERSEN, B. K. Molecular Mechanisms Linking Exercise to Cancer Prevention and Treatment. **Cell metabolism**, v. 27, n. 1, p. 10–21, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.015>.

HUTNICK, N. A.; WILLIAMS, N. I.; KRAEMER, W. J.; ORSEGA-SMITH, E.; DIXON, R.; BLEZNAK, A. D.; MASTRO, A. M. Exercise and Lymphocyte Activation following Chemotherapy for Breast Cancer. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 37, n. 11, p. 1827–1835, 2005. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000175857.84936.1a>.

IRWIN, M. R.; OLMSTEAD, R.; BREEN, E. C.; WITARAMA, T.; CARRILLO, C.; SADEGHI, N.; AREVALO, J. M. G.; MA, J.; NICASSIO, P.; GANZ, P. A.; BOWER, J. E.; COLE, S. Tai Chi, Cellular Inflammation, and Transcriptome Dynamics in Breast Cancer Survivors with Insomnia: A Randomized Controlled Trial. **JNCI Monographs**, v. 2014, n. 50, p. 295–301, 2014. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgu028>.

KIM, J.-S.; TAAFFE, D. R.; GALVÃO, D. A.; HART, N. H.; GRAY, E. S.; RYAN, C. J.; KENFIELD, S. A.; SAAD, F.; NEWTON, R. U. Exercise in advanced prostate cancer elevates myokine levels and suppresses in-vitro cell growth. **Prostate Cancer and Prostatic Diseases**, v. 25, n. 1, p. 86–92, 2022. <https://doi.org/10.1038/s41391-022-00504-x>.

KOEPPPEL, M.; MATHIS, K.; SCHMITZ, K. H.; WISKEMANN, J. Muscle hypertrophy in cancer patients and survivors via strength training. A meta-analysis and meta-regression. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 163, p. 103371, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103371>.

LEE, M. K.; KIM, J.-Y.; KIM, D.-I.; KANG, D.-W.; PARK, J.-H.; AHN, K.-Y.; YANG, H.; LEE, D. H.; ROH, Y. H.; LEE, J.-W.; CHU, S.-H.; MEYERHARDT, J. A.; JONES, L. W.; KIM, N.-K.; JEON, J. Y. Effect of home-based exercise intervention on fasting insulin and Adipocytokines in colorectal cancer survivors: a randomized controlled trial. **Metabolism**, v. 76, p. 23–31, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.07.005>.

MOORE, S. C.; LEE, I-M.; WEIDERPASS, E.; CAMPBELL, P. T.; SAMPSON, J. N.; KITAHARA, C. M.; KEADLE, S. K.; AREM, H.; GONZALEZ, A. B.; HARTGE, P.; ADAMI, H.-O.; BLAIR, C. K.; BORCH, K. B.; BOYD, E.; CHECK, D. P.; FOURNIER, A.; FREEDMAN, N. D.; GUNTER, M.; JOHANNSON, M.; KHAW, K.-T. Association of Leisure-Time Physical Activity with Risk of 26 Types of Cancer in 1.44 Million Adults. **JAMA internal medicine**, v. 176, n. 6, p. 816–25, 2016. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.1548>.

PAL, A.; ZIMMER, P.; CLAUSS, D.; SCHMIDT, M. E.; ULRICH, C. M.; WISKEMANN, ; STEINDORF, K. Resistance Exercise Modulates Kynurenine Pathway in Pancreatic Cancer Patients. **International journal of sports medicine**, v. 42, n. 01, p. 33–40, 2020. <https://doi.org/10.1055/a-1186-1009>.

PATEL, A. V.; FRIEDENREICH, C. M.; MOORE, S. C.; HAYES, S. C.; SILVER, J. K.; CAMPBELL, K. L.; WINTERS-STONE, K.; GERBER, L. H.; GEORGE, S. M.; FULTON, J. E.; DENLINGER, C.; MORRIS, G. S.; HUE, T.; SCHMITZ, K. H.; MATTHEWS, C. E. American College of Sports Medicine Roundtable Report on Physical Activity, Sedentary Behavior, and Cancer Prevention and Control. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 51, n. 11, p. 2391–2402, 2019. <https://doi.org/10.1249/mss.0000000000002117>.

PEDERSEN, B. K.; SALTIN, B. Exercise as Medicine - Evidence for Prescribing Exercise as Therapy in 26 Different Chronic Diseases. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 25, n. s3, p. 1–72, 2015. DOI <https://doi.org/10.1111/sms.12581>.