

# INFLUÊNCIA DA ATIVIDADE FÍSICA NO PROGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

BIANCA GOMES RODRIGUES<sup>1</sup>; AUGUSTO PORTOMEIO CANÇADO LEMOS<sup>2</sup>; ANDRESSA ROMUALDO RODRIGUES<sup>3</sup>; JÚLIO CÉSAR DOMENCIANO<sup>4</sup>.

1 - Graduanda do 10º período do curso de Medicina pelo Centro Universitário Municipal de Franca (UNIFACEF)

2 - Graduando do 4º período do curso de Medicina pela Universidade de Franca (UNIFRAN)

3 - Docente do curso de Medicina da Universidade de Franca (UNIFRAN)

4 - Docente do curso de Medicina da Universidade de Franca (UNIFRAN) e do curso de Medicina do Centro Universitário Municipal de Franca (UNIFACEF)

Artigo submetido em: 15/07/2020

Artigo aceito em: 29/12/2020

Conflitos de interesse: não há.

## RESUMO

O câncer de mama é a neoplasia mais incidente em mulheres. Até o momento, sabe-se que a atividade física em conjunto com hábitos alimentares saudáveis, ou seja, dieta pobre em lipídios e açúcares contribuem para diminuição do processo de carcinogênese, visto que, ambos diminuem as citocinas sinalizadoras da cascata inflamatória, como, TNF-alfa, TGF-beta e Interleucinas, dentre outras. Ademais, obesidade e sedentarismo encontram-se correlacionados a um estado de hiperlipidemia no soro plasmático o qual também favorecem o recrutamento de citocinas inflamatórias e macrófagos, em virtude do catabolismo do colesterol. Com base nisso, foi realizado uma revisão bibliográfica integrativa sobre a influência da atividade física no prognóstico de pacientes com câncer de mama, visto que se trata de uma neoplasia de grande incidência mundial. Foram consultados artigos científicos na base de dados PubMed (National Library of Medicine and The National Institute of Health) com os descritores "breast cancer", "physical activity" e "prognostic". Após uma leitura criteriosa na fonte de pesquisa encontrou-se 25 artigos com as palavras-chave e, destes, foram selecionados 16 aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão. Os dados deste trabalho apontam, portanto, que o exercício físico contribui para diminuição da resposta imune, bem como, contribui para o desenvolvimento de um microambiente tumoral desfavorável à nutrição das células tumorais de mama. Em resumo, a atividade física e hábitos saudáveis de vida corroboram de forma substancial para a diminuição da carcinogênese e melhoram o prognóstico de mulheres com câncer de mama.

**Palavras-chave:** Câncer de mama; Atividade Física; Prognóstico.

## ABSTRACT

Breast cancer is the most common cancer in women. The literature shows that physical activity in conjunction with healthy eating habits, that is, a diet low in lipids and sugars, contributes to decrease the process of carcinogenesis, since both decrease the cytokines signaling the inflammatory cascade, such as TNF-alpha, TGF -beta and Interleukins among others. In addition, obesity and physical inactivity are correlated with a state of hyperlipidemia in plasma serum, which also favor the recruitment of inflammatory cytokines and macrophages, due to cholesterol catabolism. Based on that, we did an integrative bibliographic review of the influence of physical activity on the prognosis of patients with breast cancer, since it is a neoplasm of great incidence worldwide. Scientific articles were consulted in the PubMed database (National Library of Medicine and The National Institute of Health) with the descriptors "breast cancer", "physical activity" and "prognostic". After a careful reading in the research source 25 articles were found with the keywords, of which 16 were selected applying inclusion and exclusion criteria. The data suggest that physical exercise

contributes to a decrease in the immune response, as well as, contributes to the development of a tumor microenvironment unfavorable to the nutrition of breast tumor cells. In summary, physical activity and healthy lifestyle habits substantially corroborate for decreased carcinogenesis and improve the prognosis of women with of breast cancer.

**Keywords:** Breast cancer; Physical activity; Prognosis.

## Introdução

O câncer, em 2018, acometeu aproximadamente 18,1 milhões de pessoas pelo mundo e, destas, cerca de 9,1 milhões de pessoas vieram a óbito por conta da doença. Além disso, projeções para 2040, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), referem que esse número tenderá a dobrar, o que demonstra o impacto socioeconômico mundial desta doença <sup>(1)</sup>. No Brasil, o câncer de mama é a neoplasia mais incidente em mulheres (excetuando-se casos de pele não-melanoma), com cerca de 2 milhões de novos casos a cada ano <sup>(2)</sup>, e o quinto maior contribuinte para as mortes por câncer em todo o mundo <sup>(3)</sup>. Além disso, representa um grupo de neoplasias heterogêneas com um alto grau de diversidade, sendo uma preocupação global de saúde <sup>(1)</sup>.

Nesse cenário, sabe-se que o desenvolvimento e prognóstico do câncer de mama variam não apenas devido à discrepância das características intrínsecas ao tumor (classificações histológicas e moleculares clássicas), mas também devido às características do microambiente local e do macroambiente sistêmico, como, obesidade, idade, período de menopausa, índice de massa corporal (IMC) e estado imunológico geral da mulher<sup>(3)</sup>. Arelado à questão do microambiente favorável ao tumor, a literatura mostra que a sua carcinogênese encontra-se intrínseca à citocinas pró-inflamatórias, como, TNF-alfa e TGF-beta, interleucina-1, dentre outros, que são produtos típicos de processo inflamatório crônico. Além destes, nas últimas atualizações da literatura, observa-se um panorama que demonstra não somente os erros inatos de verificadores de códon, mas também aumento em soro plasmático destas

citocinas supracitadas, assim como, o aumento de LDL no soro plasmático concomitante com presença acentuada de estresse oxidativo que, por diversos motivos, contribuem para carcinogênese e progressão do câncer de mama <sup>(3-6)</sup>.

Diversos são os relatos na literatura que corroboram que a atividade física vinculada à alimentação adequada, isto é, alimentação que forneça ao indivíduo os macros e micronutrientes, de acordo com a sua necessidade, favorece o prognóstico de mulheres com essa neoplasia, alterando algumas vias moleculares envolvidas tanto no desenvolvimento tumoral, quanto nas características individuais dessas pacientes <sup>(4, 7)</sup>.

A atividade física regular, preconizada com sendo de 150 minutos semanais, ou mais, e também conhecida como maior igual a 9 MET (razão da taxa metabólica associada para uma atividade específica dividida pela taxa metabólica de repouso), contribui para diminuição do processo inflamatório, que, como comentada acima, favorece o processo carcinogênico. Por conseguinte, quando é realizada atividade física é possível reprimir a cascata inflamatória crônica e recrutar interleucinas anti-inflamatórias, como a IL-6, e retardar o catabolismo do LDL (do inglês: low density lipoprotein), popularmente conhecido como "colesterol ruim" e, concomitante a homeostase corporal é restabelecida <sup>(3,7,8)</sup>.

Sendo assim, o objetivo deste artigo de revisão é demonstrar, por meio da literatura, o impacto da atividade física na carcinogênese e evolução do câncer de mama, bem como da influência desta no prognóstico das mulheres acometida por essa neoplasia.

## Metodologia

Trata-se de um artigo de revisão integrativa, para o qual foram definidos os seguintes critérios de inclusão: artigo científico, online, disponível gratuitamente na íntegra na base de dados PubMed (National Library of Medicine and The National Institute of Health), em um recorte temporal de 10 anos, de 2009 a 2019. Além desses critérios, foram definidas as seguintes palavras-chave para a busca: "breast cancer", "physical activity" e "prognostic".

Em contraponto, como critérios de exclusão definiram-se: estudos de revisão privados e/ou não disponíveis integralmente, livros, reportagens e editoriais, acrescidos de temas que não foram relevantes diante das palavras-chave ou que tangenciam o prognóstico de câncer de mama vinculado com atividade física.

Essa revisão bibliográfica contou com dois colaboradores independentes para uma pré-seleção dos artigos e, posteriormente, nos casos de divergência, ambos discutiram e entraram em consenso para definir quais artigos seriam incluídos no estudo, o que culminou na seleção dos que mais atendiam aos critérios definidos previamente.

## Resultados e Discussão

A busca descrita foi realizada no segundo semestre de 2019, sendo encontrados, inicialmente, 25 artigos. Em seguida, após leitura do título seguida por uma leitura criteriosa do resumo do artigo, e aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão, resultou-se em 16 artigos como amostra do trabalho.

Durante a revisão dos artigos selecionados para esse trabalho, foi possível conhecer a influência da atividade física no câncer de mama. Mediante a isso, devemos elucidar primeiramente a definição do que é a atividade física, isto é, qualquer movimento do corpo que culmina no gasto energético, podendo ser de cunho habitual

ou recreativo<sup>(8)</sup>. Assim sendo, a atividade física corrobora na diminuição da cascata inflamatória, diminuindo o sedentarismo consequentemente reduzindo o peso, obesidade e fatores de glicação oriundos do metabolismo final de açúcares e lipídios<sup>(3,5,11)</sup>.

Ao longo do processo bioquímico do metabolismo final temos substâncias denominadas de produtos de glicação, também conhecidos como AGEs (do inglês, Advanced Glycation End-products), os quais são metabólitos reativos endógenos e exógenos, isto é, oriundos tanto de metabolismos celulares quanto de subprodutos alimentares, principalmente de alimentos ricos em açúcares e lipídios<sup>(5)</sup>. Esses AGEs podem acarretar uma quebra da homeostase corporal, que passam por processo de fosforilação oxidativa, acarretando aumento de citocinas pró-inflamatórias, aumento de EROs (espécies reativas de oxigênio), o que piora a oxigenação tecidual, alavanca o processo inflamatório crônico e diminui a apoptose. Dessa forma, desenvolve-se um microambiente favorável para uma resposta inflamatória crônica, o que contribui para o processo carcinogênico e para a agressividade tumoral<sup>(4,6,9)</sup>.

Observa-se, também, que o sedentarismo corrobora, consideravelmente, para o aumento do risco do câncer de mama<sup>(10)</sup>. Por consequência, o IMC elevado (>30) e baixos níveis de atividade física geram um risco maior dos indivíduos apresentarem prognósticos desfavoráveis em relação à carcinogênese, inclusive, acentuando-se em mulheres na pré-menopausa<sup>(14)</sup>.

O estudo de Keegan e colaboradores mostrou que os benefícios de saúde associados a um estilo de vida ativo e peso eutrófico estão relacionados a uma diminuição do risco de câncer de mama das mulheres, pois, a atividade física durante os três anos anteriores ao diagnóstico de um câncer de mama do tipo positivo para receptores de estrogênio (ER-positivo), foi associada a uma melhora na mortalidade por todas as causas. Além disso, este trabalho mostra que realizar ati-

vidade física, também recreacional moderada ou vigorosa, um ano antes do diagnóstico, está associada a uma sobrevida global melhorada em 30 % para mulheres com sobrepeso ou obesidade <sup>(15)</sup>.

A literatura também evidencia que a redução da hiperlipidemia com o exercício físico habitual ou recreativo, de leve a moderado impacto, está fortemente atrelada à diminuição do processo inflamatório, visto que há uma diminuição do catabolismo de LDL, assim, culminando na diminuição de fatores inflamatórios, como, interleucina-1, TNF-alfa e TGF-beta <sup>(3-4)</sup>. Ainda em relação a esse processo inflamatório, alguns trabalhos citam algumas quimiocinas próprias dos tumores, como, por exemplo, a CCL2. Essa quimiocina ligante apresenta o papel de recrutar mais macrófagos para zona tumoral e piora o prognóstico evolutivo e contribui para a agressividade do câncer de mama <sup>(12-13)</sup>.

Algumas citocinas pró-inflamatórias possuem isômeros, que ao longo da evolução da carcinogênese podem piorar o microambiente tumoral, assim a atividade física contribui para que não haja tantas variações em uma mesma citocina, visto que o exercício físico atua inibindo os recrutadores de citocinas, diminuindo a cascata inflamatória <sup>(3,4)</sup>. Além disso, a partir dessa revisão de literatura, encontramos que algumas proteínas e hormônios são sintetizados a partir da atividade física, e possuem efeito protetivo para com a carcinogênese, como, a anti-VIP, leptina <sup>(3,5)</sup>.

O sedentarismo encontra-se intrínseco ao aumento do tecido adiposo. É sabido que o adipócito interage com as células tumorais adjacente a ele, e estados de hiperlipidemia propiciam um microambiente adequado para a evolução da célula tumoral. Assim, estados nos quais há um aumento abrupto do colesterol acarretam em um efeito pró-tumoral, visto que o seu metabolismo, isto é, a quebra de 27-hidroxicoolesterol em que acarreta um aumento de macrófagos, aumenta também sinalização de androgênios. Dentre outros efeitos deletérios, sabe-se ainda que o LDL oxidado liga-se a receptores TOLL (TLR), em ma-

crófagos e outros fagócitos, inicializando a cascata inflamatória, além deste ponto já supracitado. Temos que entender que hormônios também envoltos neste cerne como a leptina que encontra-se presente em níveis elevados em pessoas com sobrepeso e obesos <sup>(3,16)</sup>.

Dessa forma, a obesidade provoca um estado de inflamação crônica das células corporais de forma sistêmica, contribuindo para um aumento significativo de várias citocinas, dentre elas, a TNF-alfa e IL-6, subprodutos sintetizados pelos macrófagos oriundos do tecido adiposo acentuado <sup>(3, 11)</sup>.

Portanto, o exercício físico influencia tanto na perda de peso quanto no bem-estar mental, contribui para diminuição do risco de desenvolver câncer de mama de 15-80% <sup>(3)</sup> e, não menos importante, auxilia na inibição da caquexia, fadiga, cardiotoxicidade da quimioterapia, ganho de peso, perda óssea, e na sobrevida da paciente pré e pós-diagnóstico do câncer de mama <sup>(3)</sup>.

Percebe-se, assim, que a falta de atividade física e o ganho de peso ao longo do processo evolutivo do câncer de mama ocasiona prognóstico negativo, visto que o aumento da atividade física de intensidade leve, moderada ou vigorosa diminui o tempo do sedentarismo e, logo, acarreta em um controle do peso corporal, melhorando o prognóstico desfavorável do câncer de mama <sup>(16)</sup>. Assim, a obesidade, sedentarismo e hábitos alimentares não saudáveis são fatores modificáveis que se correlacionam diretamente impactando a qualidade de vida do indivíduo tanto no âmbito patológico quanto na sua conjuntura biopsicossocial <sup>(17-18)</sup>.

Em suma, há grandes indícios epidemiológicos que o exercício físico regular com mais de 36 meses após o diagnóstico do câncer de mama, com 2,5 horas semanais e 8,3 MET/hora/semana auxiliam de forma significativa no benefício tanto da carcinogênese evolutiva quanto na sobrevida do paciente <sup>(7)</sup>.

Por fim, após essa revisão, é possível legítimar que há significativa associação entre o exer-

cício físico de leve a moderada intensidade, hábitos alimentares, e o prognóstico do câncer de mama<sup>(3)</sup>. Assim sendo, de acordo com os artigos desta revisão, há grande correlação do exercício físico com a sobrevivência do paciente com câncer de mama, já que a atividade física promove um retardamento do processo patogênico, pois aumenta o sistema imune, aumenta a apoptose celular das células tumorais fazendo com que o microambiente se torne atípico para a replicação dessas células. Já que há aumento da apoptose celular, diminuição da cascata inflamatória, aumento da perfusão de microvasos e diminuição da hipóxia tecidual<sup>(4,7)</sup>.

### Conclusão

Conclui-se após essa revisão bibliográfica que a atividade física e hábitos saudáveis alimentares, isto é, uma alimentação pobre em lipídios e açúcares, tanto pré quanto pós-diagnóstico de câncer de mama, acarretam em uma diminuição do processo carcinogênico. A principal evidência disto se dá a partir da diminuição dos processos inflamatórios crônicos, com diminuição significativa de citocinas pró-inflamatórias, o que, consequentemente, leva a um microambiente não favorável às células tumorais. Além disso, com o efeito da vasodilatação sistêmica, há indício significativo de melhora do prognóstico e da taxa de sobrevivência após os 5 anos do câncer de mama.

### Referências

1. World Health Organization. WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all. [Online].; 2020 [cited 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/who-report-on-cancer-setting-priorities-investing-wisely-and-providing-care-for-all>.
2. Instituto Nacional do Câncer( INCA). Conceito e Magnitude do câncer de mama. [Online].; 2020 [cited 2020. Available from: <https://www.inca.gov.br/controlado-do-cancer-de-mama/conceito-e-magnitude#:~:text=A%20taxa%20de%20mortalidade%20por,mulheres%20>.
3. Buss LA, Dachs GU. The Role of Exercise and Hyperlipidaemia in Breast Cancer Progression. *Exercise, Hyperlipidaemia and Cancer*. 2018;(24): p. 10-25.
4. Yinghao Su, Hui Cai, Ying Zheng, Qingchao Qiu, Wei Lu, Xiao Ou Shu, and Qiuyin Cai. Associations of the Transforming Growth Factor  $\beta$ /Smad Pathway, Body Mass Index, and Physical Activity With Breast Cancer Outcomes: Results From the Shanghai Breast Cancer Study. *American Journal of Epidemiology*. 2016 Setembro 30; 184(7).
5. Walter, Katherine R.; Ford, Marvella E.; J., Gregoski Mathew; Kramer RM, Knight KD, Spruill L, Nogueira LM, Krisanits BA, Phan V, La Rue AC, Lilly MB, Ambs S, Chan K, Turner TF, Varner H, Singh S, Uribarri J, Garrett-Mayer E, Armeson KE, Hil. Advanced glycation end products are elevated in estrogen receptor-positive breast cancer patients, alter response to therapy, and can be targeted by lifestyle intervention. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2019; 173(3): p. 559–571.
6. Xiaoli Chen, Wei Lu, Wei Zheng, Kai Gu, Charles E. Matthews, Zhi Chen, Ying Zheng, Xiao Ou Shu. Exercise after diagnosis of breast cancer in association with survival. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)*. 2011 Setembro; 4(9): p. 1409-1418.
7. Martina E Schmidt , Jenny Chang-Claude, Alina Vrieling, Petra Seibold, Judith Heinz, Nadia Obi, Dieter Flesch-Janys, Karen Steindorf. Association of Pre-Diagnosis Physical Activity With Recurrence and Mortality Among Women With Breast Cancer. *International journal of cancer*. 2013 Março; 133(6).
8. Caitlin Mason , Catherine M. Alfano , Ashley Wilder Smith , C.Y. Wang , Marian L. Neuhouser , Catherine Duggan , Leslie Bernstein , Kathy B. Baumgartner , Richard

- N. Baumgartner , Rachel Ballard-Barbash , Anne McTiernan. Long-term Physical Activity Trends in Breast Cancer Survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Junho; 22(6): p. 1153-1161.
9. Milena Veljkovic , Donald R. Branch , Violeta Dopsaj , Veljko Veljkovic , Nevena Veljkovic. Can natural antibodies to VIP or VIP-like HIV-1 glycoprotein facilitate. *Medical Hypotheses.* 2011 Setembro; 77(3): p. 404-408.
  10. Stephanie M. George, Ashley W. Smith, Catherine M. Alfano, Heather R. Bowles, Melinda L. Irwin, Anne McTiernan, Leslie Bernstein, Kathy B. Baumgartner, Rachel Ballard-Barbash. The association between television watching time and all-cause mortality after breast cancer. *Journal of Cancer Survivorship: research and practice.* 2013 Junho; 7(2).
  11. Doris S. M. Chan, M.Sc. Teresa Norat, Ph.D. Obesity and Breast Cancer: Not Only a Risk Factor of the Disease. *Current Treatment options in Oncology.* 2015 Maio.
  12. Sarah M Eickmeyer , Gail L Gamble, Samman Shahpar, Kim D Do. The Role and Efficacy of Exercise in Persons With Cancer. *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation.* 2012 Novembro; 4(11).
  13. Jennifer L Steiner , Angela Murphy. Importance of Chemokine (CC-motif) Ligand 2 in Breast Cancer. *The International Journal of Biological Markers.* 2012 Julho; 27(3): p. 179-185.
  14. Trine L. Guldborg, Søren Christensen, Robert Zachariae. Anders Bonde Jensen. Prognostic factors in early breast cancer associated with body mass index, physical functioning, physical activity, and comorbidity: data from a nationwide Danish cohort. *Breast cancer research and treatment.* 2017 Fevereiro; 162(1).
  15. Theresa H M Keegan , Roger L Milne, Irene L Andrulis, Ellen T Chang, Meera Sangaramoorthy, Kelly-Anne Phillips, Graham G Giles, Pamela J Goodwin, Carmel Apicella, John L Hopper, Alice S Whittemore, Esther M John. Past recreational physical activity, body size, and all-cause mortality following breast cancer diagnosis: results from the Breast Cancer Family Registry. *Breast cancer research and treatment.* 2010 Setembro; 123(2).
  16. Brigid M Lynch, David W Dunstan, Genevieve N Healy, Elisabeth Winkler, Elizabeth Eakin, Neville Owen. Objectively measured physical activity and sedentary time of breast cancer survivors, and associations with adiposity: findings from NHANES (2003-2006). *Cancer causes & control.* 2010 fevereiro; 21(2): p. 283-288.
  17. Wendy Demark-Wahnefried, Graham A. Colditz, Cheryl L. Rock, Rebecca L. Sedjo, Jingxia Liu, Kathleen Y. Wolin, Helen Krontiras, Tim Byers, Bilg  Pakiz, Barbara A. Parker, Michael Naughton, Anthony Elias, Patricia A. G. Quality of life outcomes from the Exercise and Nutrition Enhance Recovery and Good Health for You (ENERGY)-randomized weight loss trial among breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat.* 2016 Novembro; 154(2).
  18. SOU. Foucaut ,SE Berthouze-Aranda ,M. Touillaud ,COMO. Kempf-L pine ,C. Baudinet ,R. Meyrand ,J. Carretier ,P. Bachmann &B. Fervers. Reduction of health risk factors through an adapted physical activity program in patients with breast cancer. *Supportive Care in Cancer.* 2014; 22(4): p. 1097 - 1104.

**\* Autor correspondente:**

AUGUSTO PORTOMELO CANÇADO LEMOS  
 Dr. Armando de S les Oliveira, 201 - Parque Universit rio, Franca - SP, CEP: 14404-600  
 Email: augusto.portomeo@gmail.com