



**DANIELA PINI FERNANDES**

**UMA REVISÃO DA INFLUÊNCIA DA ATIVIDADE  
FÍSICA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS EM  
ESTADO DE CAQUEXIA**

**Campinas**

**2017**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**

**FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA**

**DANIELA PINI FERNANDES**

**UMA REVISÃO DA INFLUÊNCIA DA ATIVIDADE  
FÍSICA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS EM  
ESTADO DE CAQUEXIA**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Graduação da Faculdade de Educação Física da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Bacharela em Educação Física.

**Orientador: Prof. Dr. Bruno Rodrigues**

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE A VERSÃO FINAL DA MONOGRAFIA DEFENDIDA POR DANIELA PINI FERNANDES E ORIENTADA PELO PROF. DR. BRUNO RODRIGUES.

---

**Campinas**

**2017**

## **FICHA CATALOGRÁFICA**

**FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA**  
**COMISSÃO JULGADORA**

---

Bruno Rodrigues

Orientador

---

Marco Carlos Uchida

Banca

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à minha família por acreditar nas minhas escolhas e por me dar todo o apoio necessário para que tudo isso fosse possível.

Agradeço aos meus pais, Marlene e Marçal, porque sem o apoio deles não seria possível chegar onde estou e por me proporcionarem estrutura para chegar aonde cheguei.

Ao meu pai, que mesmo não podendo estar presente nesse evento tão importante da minha vida, lutou arduamente para conquistar uma boa formação de seus filhos e que faz muita falta no dia dessa conquista.

Gostaria de agradecer imensamente a minha irmã, Mariana, por todo apoio e suporte na realização deste trabalho e por todo carinho e amor oferecidos mesmo de tão longe.

Gostaria também de agradecer ao meu amigo e companheiro Fábio, por sempre me motivar e me ajudar em momentos difíceis, me transmitindo tranquilidade e confiança em todo o percurso.

Agradeço ao meu orientador Bruno Rodrigues, pelos ensinamentos, por acreditar em mim e por ser um grande exemplo para nós.

Por fim, mas não menos importante, queria agradecer aos meus amigos que conquistei durante esses anos de FEF, e aos que conquistei também em toda a vida e levo até hoje. Especialmente, obrigada Fernanda por me ajudar e me guiar nessa fase e em todos nossos anos de amizade. Obrigada a todos que puderam ter momentos e aprendizados compartilhados e vividos nesses anos que foram inesquecíveis.

“Lute com determinação,  
abraça a vida com paixão,  
perca com classe e  
vença com ousadia,  
porque o mundo pertence a quem se atreve e  
a vida é muito para ser insignificante”

**Charles Chaplin**

FERNANDES, Daniela Pini. **Uma revisão da influência da atividade física em pacientes oncológicos em estado de caquexia.** 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Educação Física) - Faculdade de Educação Física. Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2017.

## RESUMO

O câncer é uma doença crônica generativa com origem multifatorial e que, em sua maioria, os pacientes desenvolvem a caquexia com efeitos marcantes sobre a qualidade de vida, função física e mortalidade. Com o aumento do número da incidência de doenças crônicas degenerativas não transmissíveis e o nível de complexidade do tratamento do tumor, o exercício físico torna-se um mecanismo importante e eficiente ao se tratar pacientes cancerosos como forma de prevenção, durante o tratamento e na reabilitação, com intuito de melhorar a função física e bem-estar. O objetivo deste trabalho é analisar a influência da prática de atividade física em pacientes com caquexia advinda do câncer. A partir dessa revisão de literatura, pode-se observar que os estudos tem mostrado que a prática de exercícios anaeróbicos e aeróbicos podem ter efeitos positivos em pacientes caquéticos, no que se refere à manutenção da força, massa magra e massa gorda com extensão dos efeitos para o sistema imunológico e inflamação sistêmica. Conclui-se que o exercício realizado com intensidade adequada é benéfico para o paciente com caquexia e, também, indicam que a prática multimodal tem sido utilizada no tratamento desses pacientes em virtude de seus efeitos ainda mais benéficos devido à associação do treinamento físico, suplementação dietética e terapias farmacológicas.

**Palavras-chave:** Câncer; Exercício Físico; Caquexia.

FERNANDES, Daniela Pini. **A review of the influence of physical activity on cancer patients in a state of cachexia.** 2017. Course Competition Assignment (Undergraduate in Physical Education) - Faculty of Physical Education. State University of Campinas, Campinas, 2017.

## **ABSTRACT**

Cancer is a chronic degenerative disease that has multifactorial causes and that develops, usually, a fairly distressing condition called cachexia. As the incidence of chronic non-communicable diseases increases as well as the complexity of their treatments, physical exercises are consolidated as a relevant and efficient resource to treat cancer patients as a prevention to loss of physical functions and as a way of maintaining the well-being. This study aims at analyzing the influence that physical activity may have on patients presenting cancer-related cachexia. Following this revision of earlier literature, it is observable that the practice of anaerobic and aerobic exercises can promote positive effects on cachectic patients when it comes to strength, lean body mass and fat mass, as well as improvements on immune system and systemic inflammation. In conclusion, exercise with adequate intensity is beneficial for patients presenting cachexia and multimodal practice is being used to treat these patients due to its effects when associated with dietary supplementation and pharmacological therapies.

**Key-words:** Cancer, Physical Exercise, Cachexia.

## LISTA DE FIGURA

<b>Figura 1</b>	Alterações metabólicas comuns na síndrome da caquexia.....	20
-----------------	--	----

## LISTA DE SIGLAS/ABREVIATURAS

<b>IARC</b>	International Agency for Research on Cancer
<b>INCA</b>	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
<b>IL-1</b>	Interleucina-1
<b>IL-6</b>	Interleucina-6
<b>IL-10</b>	Interleucina-10
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Fator de Necrose Tumoral alfa
<b>NF<math>\kappa</math>B</b>	Fator nuclear kappa B
<b>QVRS</b>	Qualidade de vida relacionada à saúde
<b>EN</b>	Estado Nutricional
<b>AIDS</b>	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
<b>ATP</b>	Adenosina Trifosfato
<b>VLDL</b>	Very low density lipoprotein
<b>PIF</b>	Indutor de proteólise
<b>LMF</b>	Fator de Mobilização Lipídica
<b>AMPc</b>	3'5'adenosina-monofosfato-cíclico
<b>LPL</b>	Lipoproteína lipase
<b>ACSM</b>	American College of Sports Medicine
<b>ACS</b>	American Cancer Society
<b>DNA</b>	Ácido Desoxirribonucleico
<b>RNA</b>	Ácido Ribonucleico
<b>TAG</b>	<u>Triacilglicerol</u>

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>2 METODOLOGIA.....</b>	<b>13</b>
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>14</b>
<b>3.1 Câncer.....</b>	<b>14</b>
<b>3.2 Caquexia.....</b>	<b>16</b>
<b>3.2.1 Alterações no Metabolismo.....</b>	<b>19</b>
<b>3.3 Exercício Físico.....</b>	<b>23</b>
<b>4 O EXERCÍCIO FÍSICO E SUA INFLÊNCIA NO ESTADO DE CAQUEXIA CANCEROSA.....</b>	<b>28</b>
<b>5 CONCLUSÃO.....</b>	<b>33</b>
<b>6 REFÊRENCIA.....</b>	<b>34</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Existe um evidente aumento na incidência e prevalência de doenças crônicas degenerativas não transmissíveis tais como doenças cardiovasculares, neoplasias, *diabetes mellitus*, doenças respiratórias crônicas e hipertensão arterial sistêmica ao redor do mundo. Esse fenômeno é preocupante, pois além de serem as principais causas de mortes no mundo, a incidência dessas doenças tem maior risco de desenvolvimento quando associadas ao sedentarismo (World Health Organization, 2005; GUALANO; TINUCCI, 2011; AGULLAR, 2017). Em contraposição, a prática de exercícios físicos é uma importante ferramenta, tendo em vista a sua colaboração para uma melhor qualidade de vida nos pacientes com doenças crônicas, para a prevenção e tratamento de diversas doenças e também auxiliando no âmbito da promoção da saúde (GALVIN et. al., 2014).

Segundo os dados publicados pela IARC (*Internacional Agency for Research on Cancer*), a mortalidade em decorrência do câncer é duas vezes maior nos países desenvolvidos quando comparada aos países em desenvolvimento, em virtude do estilo de vida ocidental. Estimativas realizadas pelo projeto Globocan/IARC em 2012 indicaram cerca de 14 milhões de novos casos e 8,2 milhões de mortes em todo mundo; dentre os diversos tipos de câncer destacam-se com maior incidência o de pulmão (1,8 milhão), mama (1,7 milhão), intestino (1,4 milhão), próstata (1,1 milhão), estômago (951 mil) e fígado (782 mil). Assim, espera-se que nas próximas décadas esses casos de câncer correspondam a 80% dos mais de 20 milhões de novos casos estimados para 2025 (STEWART; WILD, 2014; FERLAY et al. 2014). O Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) disponibilizou estimativas para o biênio 2016-2017 que apontam cerca de 600 mil novos casos no Brasil, com exceção do câncer de pele não melanoma (180 mil casos novos).

O câncer é uma doença crônica degenerativa e de origem multifatorial com incidência associada a condições externas como o uso de tabaco, álcool, inatividade física e má alimentação, bem como alterações do sistema imune e fatores genéticos (NEME; BREDARIOLLI, 2010).

No câncer, ocorre uma proliferação local descontrolada de células anormais podendo invadir as estruturas do corpo e se disseminar para outros locais

(TOSCANO et al., 2008). Segundo Weinberg (1996), o crescimento da massa tumoral ocorre devido às maiores taxas de crescimento dessas células quando comparado às taxas de mortalidade das mesmas. Em alguns casos ocorre o deslocamento dessas células cancerosas do local de origem para outros sítios do organismo, através da circulação sanguínea, formando colônias de células cancerosas por todo o corpo, a isso se dá o nome de metástase.

A maioria dos pacientes com câncer é afetada pela caquexia, que é associada à diminuição da tolerância e resposta ao tratamento, qualidade de vida e sobrevida (FEARON; ARENDS; BARACOS, 2013). São considerados os sintomas mais graves e com maior frequência que acometem os pacientes com câncer a diminuição significativa de massa muscular esquelética - proveniente da caquexia -, modificações metabólicas e depressão, que, em conjunto, cooperam para um pior prognóstico (HOJMAN et al., 2017).

Em virtude da origem multifatorial e complexa da doença, sugere-se que o treinamento físico pode ser uma estratégia interessante para a prevenção da caquexia, além de terapias farmacológicas convencionais (LENK; SCHULER; ADAMS, 2010). Para Solheim & Laird (2012), a prática de exercícios físicos pode contribuir para a diminuição da perda da função física decorrente da inatividade e, ainda, tem potencial para diminuir consequências inerentes à doença, como a inflamação.

## **2. METODOLOGIA**

Para a elaboração deste trabalho de revisão foram realizadas buscas em livros e artigos científicos, nas seguintes bibliotecas virtuais e bases de dados: PUBMED e SCIELO. O período de busca foi entre os meses de Janeiro a Outubro de 2017, e contemplou artigos publicados nos últimos 10 anos, em português, espanhol e inglês, por meio dos seguintes descritores: *cancer*, *cachexia*, *exercício*. A quantidade de publicação dos artigos disponíveis compreendeu o total de 199 artigos. Foram incluídos artigos experimentais originais realizados com indivíduos adultos e idosos, ou animais e foram excluídos artigos de revisão.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Câncer

Câncer é um termo com significado extensivo e complexo que indica a multiplicação de células incomuns no corpo, que se desenvolvem a partir de um erro no processo de divisão celular; isto é, trata-se da imperfeição no ciclo de divisão celular e/ou instabilidade no controle da apoptose (forma de morte celular programada). As mutações ocorrem na célula cancerosa (somática) e podem ocorrer em diversos genes (ou grupo de genes) sem controle da replicação das células, que resulta, em alguns casos, em desenvolvimento de um tumor (massa celular) com habilidade ilimitada de crescimento (PASSTERNAK, 2002). Portanto, o câncer é estabelecido como uma doença multifatorial que possui proliferação local de células cancerosas, sem nenhuma gestão sobre esse processo e com possibilidade de disseminar para outras partes do corpo (metástase) e estender-se aos tecidos adjacentes (TOSCANO, 2008).

A falta de controle sobre o ciclo celular é causada pela modificação no padrão de expressão gênica ou, ainda, propriamente na sequência de DNA. Essa mutação é transmitida para as células-filhas, decorrente unicamente de uma célula com mutação, que irão se desenvolver em um tumor e crescer sem que haja limite. Duas classes de genes são afetadas pela divisão celular com mutação: **(1)** genes de proliferação (protooncogenes) - que têm o papel de realizar a codificação das proteínas que ajudam no processo de divisão das células - e **(2)** genes antiproliferação (supressores tumorais) - que são os que fazem a codificação de proteínas que ajudam na inibição da divisão celular. Ambas as classes têm como resultado, respectivamente, o aumento excessivo da atividade da proteína que passou pela codificação e a inativação do gene supressor do tumor em uma célula diploide (duas cópias de cada gene). Além disso, essas duas classes de genes também contribuem para a falta de gestão do processamento de divisão das células-mães (ALBERT et al., 1999).

A presença do tumor no corpo do hospedeiro gera uma resposta inflamatória sistêmica provocada por mediadores produzidos por células tumorais e não tumorais, o que pode ocasionar alterações metabólicas e neuroendócrinas (ARGILÉS et al., 2006). O câncer promove um ambiente pró-inflamatório em decorrência de causas diretas -

desenvolvimento do tumor e problemas na atividade do sistema imunológico - e causas indiretas - efeitos prejudiciais do tratamento. Outros fatores associados à inflamação são os leucócitos (agrupam células inflamatórias e as direcionam para o local da lesão) e as citocinas dentre elas: Interleucina-1 (IL-1), Interleucina-6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (KANG et al., 2013).

As consequências mais comuns em pacientes de câncer são a perda de peso e a desnutrição, sendo que 30% dos pacientes adultos possuem uma perda superior a 10% do peso (GARÓFALO et al. 2004; GARÓFOLO E PRETILLI, 2006), esse quadro está diretamente ligado ao tipo e à localização do tumor (WAITZBERG, 2004; SILVA, 2006). A incidência da desnutrição em pacientes com carcinoma varia de 30% a 90% e está mais associada a tumores na cabeça, pescoço e trato digestivo superior (ANDRADE, 2004) e no momento do óbito presume-se que todos os pacientes estão desnutridos, não apenas pela consequência baixa ingestão alimentar devido à doença (CAMPOS, 2004).

O tratamento da doença pode ser realizado por meio de cirurgia, quimioterapia, radioterapia e transplante de medula óssea, usados separadamente, mas também, combinados de acordo com a prescrição do médico (INCA, 2008). Segundo Fernandes e Kimura (2010), em um estudo realizado em diferentes estágios da doença, 95% dos pacientes fazem tratamento quimioterápico - portanto a quimioterapia é uma das principais escolhas para conduzir o tratamento - e utiliza de substâncias citotóxicas fornecidas administradas por via endovenosa. Esse tratamento possui quatro tipos diferentes, tais como: **(1)** neoadjuvante - promove a diminuição da área do tumor com a finalidade de obter uma cirurgia menos agressiva juntamente com aumento da eficiência da radioterapia -; **(2)** adjuvante - comumente utilizada em períodos pós-cirúrgicos ou após a radioterapia (evita desenvolvimento de micrometástases) -; **(3)** curativa - utilizada de acordo com o tipo de tumor -; e **(4)** paliativo - intuito de melhorar a sua qualidade de vida e ampliar a sobrevida (SILVA et al., 2005).

Dentre os efeitos colaterais da quimioterapia, destacam-se os problemas hematológicos, gastrointestinais, cardiotoxicidade, hepatotoxicidade, toxicidades pulmonar, neurotoxicidade, disfunção reprodutiva, toxicidade vesical e renal, alterações metabólicas, toxicidades dermatológicas e reações alérgicas e anafilaxia (BONASSA, 2000), e são esses efeitos colaterais que frequentemente fazem com que o

paciente se recuse a continuar tratamento, o que muitas vezes acaba por comprometer sua eficiência e diminuir a *qualidade de vida relacionada à saúde* (QVRS) (BALLATORI, ROILA, 2003).

Além disso, os tratamentos podem também alterar o estado nutricional dos pacientes em que cerca de 75% possuem a desnutrição como a complicação mais frequente, sendo que 20% dos óbitos são devido a essa complicação e não à doença propriamente dita. Esse estado pode ter associação com o (i) aumento da morbidade e mortalidade, (ii) menor resposta e tolerância ao tratamento, (iii) maiores custos, (iv) menor sobrevida e (v) pior qualidade de vida (MACHADO; OKINO, 2008).

Tendo em vista todo o cenário que o câncer promove no corpo, dá-se o nome de neoplasia a essa condição dependente de suporte estrutural, nutricional, vascular e humoral do paciente, sendo assim essa demanda é amparada pelo próprio organismo de forma a esgotar as reservas do corpo do paciente e, devido à disputa por nutrientes com o hospedeiro, ocorrem consequências que são manifestadas clinicamente como: astenia, anorexia, perda de peso, saciedade prematura e anemia. A debilidade do corpo do paciente em vista da doença é induzida pela presença do tumor, essa circunstância é chamada de síndrome da caquexia (CURI, 2000; TISDALE, 2004).

### **3.2 Caquexia**

A expressão máxima de desnutrição no câncer é a caquexia, responsável por um terço da morte dos pacientes com câncer (GARCÍA et al., 2006). Cerca de 50% dos pacientes desenvolve a síndrome da caquexia cancerosa e presume-se que aproximadamente dois milhões de pacientes neoplásicos morrem por ano, sendo 25% em virtude das implicações da caquexia. Vale ressaltar que a prevalência da caquexia se eleva de 50% para 80% em pacientes em estado terminal (INUI, 2002; ARGILES, 2006; MUSCARITOLI, 2006; PLANAS, 2006).

O termo “caquexia” significa má condição (do grego *kakos hexis*), e caracteriza, na área médica, o estado de um paciente com a saúde já debilitada (EISENCHLAS, 2006; GIBNEY, 2007). Clinicamente, a caquexia especificamente advinda do câncer é definida pela presença de anorexia, perda de peso involuntária, queda na taxa de massa muscular, saciedade precoce, alterações da sensibilidade ao

paladar, fraqueza e atrofia de órgãos viscerais (MURAD et al., 1996; TEIXEIRA, 2012; WAITZBERG, 2005; TAN et al., 2008). A caquexia advinda do câncer tem efeitos marcantes sobre qualidade de vida, função física e mortalidade. Uma razão para esses efeitos pode ser vinculada ao aumento da toxicidade originada por tratamentos a serem realizados e por alterações na composição corporal (PRADO et al., 2007).

Para o diagnóstico clínico do estado de desnutrição é necessário avaliar o Estado Nutricional (EN) do paciente, pois alguns apresentam caquexia secundária ao câncer com diminuição da resposta ao tratamento, internações mais prolongadas, maiores índices de complicações pós-operatórias, baixo estado imunológico, menor qualidade de vida quando comparados aos pacientes oncológicos e eutróficos (SILVA, 2006).

Tradicionalmente, a caquexia é definida por uma diminuição, em um período de 6 meses, de 5% na porcentagem de peso do paciente. Avaliar apenas a perda de peso, não demonstra a extensão das alterações fisiopatológicas e o impacto clínico (FEARON; VOSS; HUSTEED, 2006). A síndrome possui causa multifatorial, porém podemos destacar três: **(1)** desregulação metabólica (balanço energético negativo); **(2)** aumento do estado catabólico devido à quebra de gordura e proteínas e **(3)** desregulação neuro-hormonal (FEARON; GLASS; GUTTRIDGE, 2012). A doença tem sequelas sintomáticas e fisiológicas, dentre elas podemos citar anorexia, desgaste muscular, anemia, fadiga, edema e alterações no paladar - que levam à diminuição da função física, aumento da toxicidade relativo ao tratamento e ao prognóstico ruim (MARTIN; SENESSE; GIOULBASANIS, 2015). Algumas condições como maior estado inflamatório, proteólise muscular, carência de carboidratos, modificação no metabolismo de lipídeos e proteínas, cooperam para o desenvolvimento da caquexia e, dessa forma, torna-se relevante ao tratamento clínico por ser causadora do aumento da morbidade e mortalidade dos pacientes em tratamento (RAVEL; PICHARD, 2010).

Em relação à gravidade da caquexia, três fases são distintas: pré-caquexia (perda de peso  $\leq 5\%$ , alterações metabólicas, anorexia, resistência à insulina), caquexia (perda de peso  $\geq 5\%$  nos últimos 6 meses, sarcopenia, inflamação sistêmica) e caquexia refratária (catabolismo, perda de massa corporal contínua, tratamentos neoplásicos com baixa eficácia, expectativa de vida  $< 3$  meses).

Para a inclusão de pacientes em seus respectivos estágios, devem-se considerar condições como anorexia, alterações no paladar, diminuição da força muscular, catabolismo, xerostomia, entre outros, além de possíveis diferenças em decorrência do tipo de população (sexo e idade) (FEARON, 2011; FEARON, 2012).

Essa síndrome não se restringe somente as doenças crônicas, como câncer, mas também em pacientes com AIDS, tuberculose, doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose cística, doença crônica cardíaca, artrite reumatoide, dentre outras doenças (ROCHA et al., 2009)

Vários estudos abordando o tema câncer e caquexia mostraram que a existência e a evolução do tamanho do tumor está, concomitantemente, ligada a uma má alimentação, que aliada aos demais fatores, predispõe o paciente à caquexia. O tumor e o hospedeiro competem entre si dentro do corpo, de modo a agilizar ainda mais as alterações ocorridas no metabolismo causando consumo das reservas tanto de lipídeos quanto de proteínas do tecido muscular (ARGILÉS et al., 2003).

Ainda sobre essas alterações metabólicas, a caquexia, diferente do jejum prolongado, possui alterações que afetam todas as vias simultaneamente (DOUGLAS; CISTERNA, 2003) e consequente aumento do gasto energético que se comporta como um estado determinante para a perda de peso e estado caquético no câncer (FIRME; GALLON, 2010).

A perda de peso está relacionada com o consumo do tecido adiposo e de massa muscular esquelético, sendo esta diferente da ocorrida durante o estado de jejum simples (deficiência de proteína e energia). No decorrer dos primeiros dias de jejum simples, o uso de glicose por eritrócitos e pelo cérebro necessita que o glicogênio hepático e muscular esgote e ocorre, também, um aumento na produção de glicose pelo fígado a partir de aminoácidos derivados do catabolismo muscular. Essa circunstância, a longo prazo, leva ao uso de gordura como combustível, as cetonas, produzidas a partir da conversão de ácidos graxos liberados no tecido adiposo, são utilizadas pelos tecidos periféricos e, eventualmente, pelo cérebro como fonte de energia (TISDALE, 1997a).

Ainda que seja complexo e desafiador reconhecer e tratar o câncer, a caquexia tem determinado com rigor os componentes associados à modificação do peso corporal. O ganho de peso parece ser interessante para o paciente, porém ele pode ser composto por massa muscular funcional, mas também, grande parte em gorduras

(induzido por corticosteróides e progestágenos) ou até mesmo de água extra, em forma de edema, ascite ou derrame pleural (BRUGGEMAN et al., 2016).

### **3.2.1 Alterações no metabolismo**

Os seres humanos e animais adquirem energia do ambiente através de reações químicas complexas e que se integram compondo o metabolismo energético, que por sua vez mantém os processos biológicos em operação. O aumento desse metabolismo em pacientes com câncer é um dos fatores que determina a perda de peso na caquexia (WAITZBERG, 2000).

As principais alterações metabólicas são o catabolismo excessivo das reservas de proteínas, gorduras e carboidratos, o que ocasiona, muitas vezes, no desenvolvimento de intolerância a glicose, resistência periférica à insulina, aumento da gliconeogênese no fígado e aumento da atividade do ciclo de Cori (FERNANDES et al., 1991). Essas mudanças podem tornar os pacientes hipermetabólicos (gasto energético elevado), normometabólicos (gasto energético ideal) ou hipometabólicos (gasto energético reduzido), conforme o tipo de tumor, estágio e modelos de tratamento usados no tratamento do câncer (TEIXEIRA 2002; TISDALE, 2003).

Grande parte dos tumores sólidos tem como principal fonte de energia o metabolismo anaeróbico da glicose que tem como produto final o lactato. Na situação de hipercatabolismo, o ciclo de Cori se encontra mais ativo devido ao fígado converter esse lactato em glicose, através da gliconeogênese, na tentativa de manter a glicemia estável em função da maior demanda causada pela proliferação celular das células cancerígenas (BARBER, 1999; DUNLOP, 2000; TISDALE, 2000).

Um estudo de revisão publicado pela Revista Brasileira de Cancerologia (2006) reuniu em um quadro (FIGURA 1) todas as alterações metabólicas comuns na síndrome da caquexia. Quanto ao metabolismo de carboidratos, as células tumorais malignas consomem a glicose como fonte energética preferencial, a relação é em torno de 10 a 50 vezes maior do que em comparação as células normais, o que indica que o consumo aumentado de glicose ocorre devido à presença do tumor (GUPPY; LEDDMAN; ZU; RUSSEL, 2002).

Em situação de consumo exacerbado, ocorre aumento do processo de conversão de lactato em glicose (Ciclo de Cori) e da gliconeogênese. A conversão de lactato em glicose hepática demanda uso de ATP (adenosina trifosfato), o que também gera mais um gasto energético e, portanto, também contribui para a perda de peso e massa corporal (KOWATA, 2009). O Ciclo de Cori, em pacientes doentes, tem seu funcionamento aumentado em até 50% e colabora com 60% do lactato gerado, em comparação com um indivíduo saudável, em que é responsável por apenas 20% do *turnover* da glicose (TISDALE, 2000).

<b>Metabolismo dos Carboidratos</b>	
Tolerância à glicose	Diminuída
Sensibilidade à insulina	Diminuída
Turnover da glicose	Aumentado
Glicose plasmática	Inalterada
Insulina plasmática	Inalterada
Gliconeogênese hepática	Aumentada
Lactato plasmático	Aumentado
Atividade do Ciclo de Cori	Aumentada
<b>Metabolismo dos Lipídios</b>	
Lipólise	Aumentada
Atividade da lipase lipoprotéica	Diminuída
Triglicerídeos plasmáticos	Aumentados
Ácidos graxos plasmáticos	Aumentados
Glicerol plasmático	Aumentado
Síntese periférica de lipídios	Diminuída
<b>Metabolismo das proteínas</b>	
Turnover protéico	Aumentado
Catabolismo muscular	Aumentado
Síntese de proteínas de fase aguda	Aumentada
Síntese de proteínas musculares	Diminuída
Aminoácidos gliconeogênicos	Diminuídos
Aminoácidos de cadeia ramificada	Normais / Aumentados
Glutamina circulante / muscular	Diminuídas
Balço nitrogenado	Negativo
Nitrogênio urinário	Inalterado

**Fonte:** Adaptado de SILVA, 2006, p. 66

**FIGURA 1-** Alterações metabólicas comuns na síndrome da caquexia

Essa situação se assemelha à condição de estado de fome, pois juntamente com o consumo adicional de glicose pelo tumor ocorre uma diminuição dos níveis de glicose que eram utilizadas pelos tecidos hospedeiros, dentre eles o cérebro. Ainda assim, mesmo com a perda de peso, pessoas com tumor maligno possuem um acréscimo de 40% na produção de glicose hepática quando comparadas a pessoas

saudáveis (TAYEK, 1992). Outro sintoma identificado é a resistência à insulina em pacientes caquéticos, o que sucede em uma acentuada produção de glicose pelo fígado, ainda que essa resistência possa ser relativamente revertida através de administração de insulina exógena (DA SILVA et al., 2012).

Sendo assim, no que diz respeito a alterações metabólicas, Pinto (2004) estabelece que a caquexia é identificada pela existência de: **(i)** baixos níveis de glicemia, **(ii)** aumento de lipídeos no sangue, **(iii)** diminuição nos níveis de glicogênio; e **(iv)** perda de peso. Participam também no desenvolvimento deste quadro a hipoinsulinemia, o aumento da concentração de citocinas e dos hormônios contrarreguladores como cortisol, glucagon e catecolaminas (ARGILÉS et al, 1997; FERNANDES et al. 1991).

No que diz respeito ao metabolismo de proteínas e o aumento do catabolismo proteico muscular, contribuem para a atrofia do músculo tanto a queda na síntese de proteínas, quanto na degradação da mesma. Dessa forma, na caquexia, o balanço nitrogenado negativo (excreção maior que a ingestão) é resultante da diminuição do anabolismo - o que acarreta em carência no fornecimento de aminoácidos, energia ou, ainda, lapso no estímulo anabólico normal solicitado para realizar a síntese proteica - e intensificação do catabolismo - que envolve a presença de mediadores catabólicos e ativação de proteases intracelulares (enzimas que fazem a digestão de proteínas) (BARACOS, 2000; MACDONALD, 2003; TISDALE, 2004).

Ainda sobre o catabolismo, existem três vias principais para a degradação proteica no músculo esquelético: **(i)** lisossomal (catepsinas), **(ii)** proteases ativadas com cálcio (calpaínas) e **(iii)** a via proteolítica ubiquitina-proteassoma (dependente de ATP). (MUSCARITOLI, 2006). A ubiquitina é uma proteína responsável pela quebra de proteínas no músculo esquelético em diversas doenças como: sépsis, acidose metabólica e a caquexia (HASSELGREN; FISCHER, 2001). Um estudo realizado por Tisdale (2004) mostra que, durante dos estágios iniciais da atrofia muscular, a via lisossomal parece ter considerável importância no catabolismo proteico e, quando estabelecida a caquexia, a via ubiquitina-proteassoma se torna a principal responsável pelo estado.

A proteólise aumentada é muitas vezes decorrência da supressão de aminoácidos necessários para o corpo realizar a gliconeogênese que contribui, juntamente com a baixa síntese proteica, para a depleção da massa muscular esquelética.

A redução da síntese de proteínas pode ser devida à atenuação da concentração plasmática de insulina e da sensibilidade do músculo a ela, visto que a perda da atividade física em pacientes caquéticos um fator importante na diminuição excessiva desse processo (BERTEVELLO & SEELAENDER, 2001; INADERA et al., 2002; SHILS, 2003).

De acordo com Murad e Katz (1996), em pacientes saudáveis, durante o jejum agudo, o organismo se utiliza de aminoácidos provenientes do músculo para realizar a produção de glicose hepática e, no jejum prolongado, a massa muscular funcional é mantida à custa da conservação de nitrogênio. Todavia, em pacientes com câncer, esse mecanismo presente em virtude do jejum não está presente em razão da tenacidade da quebra de proteínas.

Por fim, com relação ao metabolismo de lipídios, as reservas energéticas são constituídas de 90% de gorduras em uma pessoa adulta, sendo assim, essa reserva acaba sendo drasticamente afetada pela caquexia. O aumento da lipólise tem como produto o glicerol, utilizado como substrato para a produção da glicose hepática, e ácidos graxos livres que serão utilizados pelos tecidos periféricos como substrato em substituição a glicose. Também ocorre diminuição da expressão da enzima lipase com consequente redução na deposição lipídica e na concentração de insulina (THOMPSON et al. 1981; CBCA, 2011). As alterações correspondentes a esse metabolismo englobam a diminuição da lipogênese, hipertriacilglicerolemia, aumento da secreção de VLDL (*very low density lipoprotein*) pelo fígado na síntese de ácidos graxos novos, ciclo de ácidos graxos entre fígado e tecido adiposo e aumento nos níveis de lipólise (TISDALE, 2004).

O tumor libera ainda substâncias que tem implicações no processo de desenvolvimento da caquexia, sendo eles denominados como fator indutor de proteólise (PIF) e fator de mobilização lipídica (LMF) e que, diretamente, conduzem ao estado de quebra de proteínas - via NFκB pela ativação do sistema ubiquitina-proteossoma - e gorduras - perda do tecido adiposo acompanhado com o aumento da expressão da ubiquitina - não apenas in vivo, mas também em preparações de músculos isoladas. O PIF também apresenta efeito inibitório na captação de glicose pelo músculo esquelético levando à resistência a insulina (ARGILES, 2003; ARGILES, 2005; TISDALE, 2005; SKIPWORTH et al., 2007).

A hiperlipidemia, encontrada tanto em humanos quanto em animais caquéticos, está associada à produção do LMF e a redução da enzima LPL (lipoproteína lípase), enzima estimulada pela insulina e responsável pelo armazenamento de ácidos graxos no tecido adiposo (TISDALE, 1997b).

O LMF parece agir diretamente nos adipócitos estimulando a lipólise numa maneira dependente de AMPc por um mecanismo similar ao da lipase hormônio sensível. A atividade da LPL, por sua vez, está reduzida pela ação das citocinas produzidas pelos linfócitos e pelo próprio tumor, resultando em aumento no fluxo de lipídeos na circulação (ISLAM-ALI, 2001).

### **3.3 Exercício Físico**

No campo da saúde, o desenvolvimento da tecnologia e o avanço nas pesquisas têm contribuído tanto para o tratamento de doenças quanto para o aumento da sobrevida em pacientes com doenças crônicas, como o câncer (PEDROSO, ARAUJO, STEFANATO, 2006). O exercício físico é um mecanismo importante e eficiente tanto na prevenção, quanto no tratamento de diversas doenças, dentre elas o câncer - incluindo pacientes caquéticos e não caquéticos - em que os exercícios têm grandes benefícios para a qualidade de vida e, também, promove modificações consideráveis no metabolismo, nos componentes que formam a massa corporal e na inflamação crônica (LIRA, 2015).

De um modo geral, a prática regular de atividade física promove diversos benefícios dentre eles: sistema cardiovascular, diminuição da pressão após a sessão de treinamento, diminuição da resistência à insulina, alterações musculoesqueléticas, melhora dos problemas posturais, propicia maior autoestima, entre outros. (BORDIGNON, 2009).

Ao se caracterizar o exercício, Grande (2015) estabelece que prática como uma movimentação corporal programada, estruturada e repetitiva com objetivo de manter ou aprimorar os diversos componentes físicos e, ainda assim, a sua execução varia de acordo com a frequência, intensidade, volume e tipo de treinamento a ser realizado.

Existe um número grande de estudos no campo do treinamento físico e como ele pode ajudar na prevenção e tratamento do câncer, de modo a influenciar que o organismo use de forma mais adequada a energia. Quanto ao sistema imunológico, o exercício tem efeitos benéficos pelo fato de impulsionar mecanismos biológicos atuantes e que contribuem para um bom funcionamento das capacidades, através do aumento de linfócitos, melhora das funções imunes como aumento de células “*natural-killer*” que contribuem para a redução de substrato acessível pelo tumor e proporcionando maior relutância a metástases (BARUCAU; COSTA ROSA, 1997).

Há um crescente número de estudos que abordam a atividade física regular como um método importante de prevenção nos diversos tipos de câncer, Moore et al. (2016) realizam uma pesquisa quanto à atividade física de lazer - são práticas efetuadas que obedecem a critérios estabelecidos pelo próprio indivíduo que podem melhorar ou apenas manter o nível de saúde - podem reduzir o risco da incidência de 13 dos 26 tipos de câncer estudados com redução de 20% para os seguintes tipos: pulmão, estômago, esôfago, fígado, rim, endométrio e leucemia mielóide e redução entre 10% e 20% nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço, reto, bexiga, mama e cólon.

Orenstein e Friedenreich (2002a) mostram que durante o diagnóstico, pré-tratamento e nas fases seguintes ao tratamento, a prática de exercícios é favorável ao paciente. Nas fases iniciais (diagnóstico e pré-tratamento) o exercício colabora com o desenvolvimento de uma melhor condição física que o paciente necessita para realizar os tratamentos; durante a terapia coopera reduzindo a fadiga crônica e a caquexia, melhora a eficiência do metabolismo e do consumo energético corporal e, portanto diminui a expressão dos carcinógenos; na reabilitação contribui na conservação das capacidades físicas e no recomeço na realização das atividades do cotidiano (PEDROSO et al., 2005).

Ainda que existam evidências da influência da atividade física na incidência do câncer, para Kowalski e Kowalski (2003, p.69):

[...] as medidas, visando à prevenção do câncer, têm sido descoordenadas e são consideradas ineficazes em nosso meio. A falência do sistema de saúde contribui para a piora do problema nos últimos anos. Questiona-se como desenvolver processos de educação para a saúde,

quando não são oferecidas condições mínimas de saúde para a população.

Conforme estudo realizado por Dimeo, Rumberger e Keul (1998), grande parte das pessoas com câncer possuem decréscimo na quantidade de energia e desempenho físico limitado, essa condição afeta até 70% dos pacientes que estão em tratamento quimioterápico ou radioterápicos, ou mesmo após a cirurgia. A fadiga em decorrência da doença é tratada, frequentemente, com descanso e diminuição da atividade física, porém a condição de inatividade física pode piorar o estado do paciente por induzir ainda mais o catabolismo do músculo de forma exacerbada e, ainda, o aparecimento da fadiga pode induzir outras doenças como artrite, depressão e esclerose múltipla (DIMEO; RUMBERGER; KEUL, 1998).

O exercício é um método importante ao se administrar a fadiga, pois atua na qualidade de vida e no bem-estar do enfermo, além de cooperar para a uma menor redução da força em pacientes hospitalizados e a manutenção da mesma. Sugere-se também que atividade física pode preservar e até mesmo aumentar a energia disponível de modo a contribuir para melhora da vida diária como benefícios aos ciclos do sono/períodos de descanso e aumentar as oportunidades de lazer (PIMENTA, 2002).

Apesar da constante competição do organismo com o tumor por nutrientes, a prática de atividade física espontânea gera bons resultados quanto à síntese de proteínas, propicia a diminuição nos níveis de cortisol (indutor da proteólise) e aumenta a concentração de hormônios anabólicos (insulina) e dessa forma, ela é capaz de realizar a conservação da massa muscular (DANERYD, 1995).

Os efeitos positivos da execução de exercícios físicos para a saúde podem ser agudos ou crônicos. Com respeito aos efeitos agudos, são aqueles que acontecem no decorrer da sessão de treino podendo ter efeitos imediatos - elevação da frequência cardíaca, hiperventilação, aumento da produção de suor, maior temperatura corporal - ou tardios (após a sessão) - aumento na quantidade de receptores de insulina nas membranas celulares e possível diminuição dos níveis de tensão. Os efeitos crônicos promovem influência no sistema cardiovascular com relação a melhorias na capacidade funcional e redução no risco de desenvolvimento de problemas no coração, podendo permanecer mesmo depois do término período de treinamento (GODOY, 1997; STHEPHARD & BALADY, 1999).

Quanto às diretrizes da realização de exercícios físicos para sobreviventes de câncer, a *American College of Sports Medicine (ACSM)* e a *American Cancer Society (ACS)* recomendam a realização de 75 minutos/semana de atividade vigorosa, 150 minutos/semana de atividade moderada, ou ainda, uma combinação que seja equivalente a proporção adequada (1 minuto de atividade vigorosa equivale a 2 minutos de atividade moderada) (DOYLE et al., 2006, SCHMITZ, 2010).

A prescrição de exercícios é um desafio tendo em vista que o estado de saúde do paciente, sua história clínica e suas habilidades funcionais são fatores complexos e exercem grande influência ao paciente no tratamento do câncer (WOLIN et al., 2012).

Ainda que com seja difícil delimitar a prescrição exata dos exercícios, a partir de um guia de prática realizado por Segal et al. (2017) publicado pela revista "*Current Oncology*" foram desenvolvidas diretrizes para a prática de exercícios físicos para pessoas com câncer sendo exercícios aeróbicos - 150 min. distribuídos ao longo de 3-5 dias por semana em intensidade moderada - combinados com exercícios resistidos - realizados 2-3 dias por semana, 8-10 grupos musculares a partir de 2 séries de 8-10 repetições - além de que cada sessão deve incluir período de aquecimento e resfriamento corporal. Este estudo estabelece, também, que a prática deve conter uma avaliação anterior à intervenção (a fim de identificar quaisquer efeitos de doenças, tratamentos e comorbidades) e deve ser contínua com intensidade moderada tornando-se parte do seu estilo de vida de maneira a proporcionar melhorar na qualidade de vida, aptidão muscular e aeróbica mantidas por um período de tempo longo.

Ainda na tentativa de estabelecer um guia atualizado para a prática de exercícios para pacientes com câncer, o guia publicado pela ACSM em 2017 indica diretrizes básicas para o paciente como evitar a inatividade física, retornar a prática após procedimentos cirúrgicos o mais rápido possível, realizar 150min de atividade aeróbica na semana com recomendação de intensidade baixa (por exemplo, caminhar, nadar, correr e dançar), treinos progressivos de força de 2-3x por semana e fazer exercícios de flexibilidade na maioria dos dias da semana.

Por fim, Dimeo (1999) mostra que um programa de exercícios físicos pode, também, beneficiar o paciente quanto ao estresse psicológico, de modo que a prática

favoreça a independência, autoestima e autoconfiança ocasionando resultados positivos na diminuição nos níveis de ansiedade e insegurança e contribuindo para uma melhor interação social do paciente. Sendo assim, o exercício físico possui efeitos que vão além dos benefícios para o sistema cardiovascular e muscular.

#### **4. O EXERCÍCIO FÍSICO E SUA INFLUÊNCIA NO ESTADO DE CAQUEXIA CANCEROSA**

Ao longo das últimas décadas foram criados muitos programas que visam o diagnóstico precoce em pessoas com câncer, triagem adequada e tratamentos mais eficazes de modo a aumentar as chances de pacientes serem curados ou mesmo para prolongar a sobrevivência. Os tumores podem ser de diferentes tipos, por isso necessitam de diversas intervenções como forma de tratamento, o qual varia de acordo com o prognóstico e estágio da doença (COURNEYA; FRIEDENREICH, 2001). Além das formas de tratamentos farmacológicas, recomenda-se uma abordagem proativa com relação à doença, antes mesmo do desenvolvimento da caquexia e se estendendo até o período da caquexia refratária com a finalidade de diminuir a redução da função física do paciente (FEARON, 2013a).

Tendo em vista as consequências advindas dessa síndrome, um estudo realizado por JEE et al. (2016) analisa os efeitos de diferentes tipos de intensidades de exercícios, realizados com ratos em uma esteira, durante a fase de pré-reabilitação - período de pré-tratamento abrangendo a atividade física com o intuito de prevenir ou atenuar as manifestações da síndrome - no momento em que ainda não há atrofia muscular. A magnitude dos resultados obtidos varia de acordo com a intensidade do exercício realizado e sugerem que o exercício moderado mostrou efeitos benéficos reduzidos quando comparados ao intenso quanto aos sintomas como alterações no peso corporal e taxa de sobrevivência em ratos em estado de pré-caquexia. Dessa forma, o exercício de alta intensidade, quando realizado nesta fase, torna-se um programa de treinamento mais efetivo devido a sua relação com o aumento da força muscular, aptidão geral e vitalidade em pacientes doentes e saudáveis (KRAEMER et al., 2002; O'CONNOR & PUERTZ, 2005). Esses resultados sugerem que o exercício pode contribuir para a manutenção dos sintomas da caquexia, principalmente quanto às alterações de peso corporal. Esta corresponde a uma consequência importante devido ao consumo elevado e sem controle de massa gorda e massa magra (THOMAS, 2007).

Com relação à intensidade, os níveis devem ser sugeridos de acordo com uma avaliação prévia do paciente garantindo sua segurança e em caso de sedentarismo, o paciente recém-introduzido em um programa de exercícios deve começar com

atividade leve com progressão para moderado e vigoroso (STEFANI; GALANTI, 2017)

No contexto da caquexia, duas principais categorias foram estudadas: exercício aeróbico e de força, sendo o primeiro realizado forma contínua (40% a 70% do VO<sub>2</sub>max, duração de 30 a 60 min., 3 a 5 vezes por semana) e o segundo com intensidade variáveis, carga que varia de acordo com o exercício e sem duração específica (LIRA; NETO; SEELAENDER, 2014), porém poucos estudos mostraram o efeito crônico do exercício no tratamento da caquexia e sua contribuição para a diminuição da inflamação sistêmica devido ao foco ainda ser na diminuição do tamanho do tumor com a utilização de tratamentos farmacológicos.

Quanto a esses dois tipos de exercícios, KHAMOUI et al. (2016) desenvolveu um estudo com intuito de comparar as respostas do músculo esquelético a partir do treinamento de exercícios aeróbicos e resistidos e se esse treinamento pode ser incluído como parte das terapias multimodais. Não foram encontrados indícios que comprovem um efeito superior do exercício resistido em contraposição aos exercícios aeróbicos, no entanto estudos demonstraram que o treinamento combinado de força e aeróbico (2-3 vezes por semana) têm efeitos benéficos para pacientes com câncer de mama com melhorias de caráter físico, clínico e psicológico e, de forma geral, o exercício é seguro para diversos tipos de tratamento seja durante ou após o mesmo. (NASCIMENTO, 2011).

O treinamento resistido proporcionou um menor declínio da força para os ratos que realizaram esta prática devido à hipertrofia gerada pelo estresse mecânico, este estresse é produzido a partir da realização de exercício intenso que ativa a expressão do RNA mensageiro e como resultado consequente ocorre à síntese proteica muscular (BUCCI et al., 2008). O treinamento aeróbico pareceu possibilitar um leve aumento na massa muscular, além de poder reduzir a carga inflamatória. Já é de conhecimento da literatura, que o treinamento aeróbico é capaz de modular inflamação sistêmica, colaborar com a manutenção da massa corporal e diminuir o consumo excessivo de tecido muscular (BLOCH, 2017).

A inflamação sistêmica existente em pacientes oncológicos é decorrente do aumento de citocinas pró-inflamatórias circulantes, as quais possuem papel fundamental na redução da ingestão de alimentos por inibirem a comunicação com o hipotálamo através da leptina com cooperação do TNF-  $\alpha$  e IL-1 (LIRA, 2008). Desse modo, ambos

os exercícios sugerem ter contribuições positivas para os pacientes em tratamento de câncer em virtude da prática de exercícios de força e de resistência com respectivas influências na tentativa de diminuir a perda de massa magra e estado de inflamação do organismo.

Portanto, os treinamentos aeróbicos e anaeróbicos parecem ter contribuições positivas para o paciente caquético, em razão de exercício aeróbico possibilitar o aumento da biogênese mitocondrial, menor inflamação e diminuição da quebra de proteínas (preservação da massa magra) e, assim, fazer parte de uma terapia multimodal (SASSO et al., 2015). Todavia, sugere-se que estudos futuros procurem analisar os princípios de treinamento baseados em intensidades variadas para obter informações a respeito de uma melhor adaptação do organismo quanto aos exercícios de resistência e resistidos.

Na tentativa de investigar sobre a possível relação da prática de exercícios anaeróbicos e as possíveis consequências para o sistema imunológico em ratos portadores do tumor Walker 256, Padilha et al. (2017) estudou os efeitos de 8 semanas de treinamento com saltos e encontrou que esse tipo de exercício impediu de forma parcial o progresso da caquexia em virtude da diminuição da perda de peso, da redução do crescimento do tumor, concentração de lactato e do Triacilglicerol (TAG), menor expressão do PIF e, ainda, manter os níveis de glicogênio no fígado. Foram encontrados também dados que demonstram que a redução do crescimento tumoral foi acompanhada pelo aumento da proliferação de linfócitos e funções de macrófagos, ambos possuem importantes funções acerca da resposta imune e inflamação (aguda e crônica) (DE MOURA ANTUNES, 2017).

A regeneração do dano muscular causado pelo exercício ocorre por meio da infiltração de células inflamatórias - neutrófilos, macrófagos, células *natural-killer*, entre outras - no músculo mediante a processos como fagocitose, ação dos fatores de crescimento e mediadores quimiotáticos (BONDESEN et al., 2004). Ainda em virtude do dano muscular, o exercício pode gerar modificações nas células imunes, fadiga, diminuição da força e citocinas inflamatórias como TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 (VASCONCELOS et. al., 2017).

Citocinas inflamatórias como o TNF- $\alpha$ , IL-6 são secretadas em decorrência do tumor para realizar a modulação do sistema imune, de forma a produzir uma resposta

biológica a partir da sinalização realizada por estímulo aos neurônios, medula óssea, células do endotélio e adipócitos. O IL-6 parece estar relacionado com diminuição da proteólise e de citocinas pró-inflamatórias (IL-1) e o TNF- $\alpha$ , citocina muito pertinente à caquexia cancerosa, atua na via de sinalização NF $\kappa$ B (sistema ubiquitina-proteassoma) com consequente colaboração para a apoptose e aumenta a concentração de citocinas anti-inflamatórias como a interleucina-10 (IL-10) (ARGILES, 2006; DE SALLES et al. 2006).

Dados na literatura mostram que as respostas do sistema imunológico ao estímulo produzido pelo exercício podem ter respostas variadas de acordo com o tipo exercício e com a intensidade aplicada uma vez que o exercício moderado pode otimizar o sistema de defesa do corpo, contudo o exercício intenso pode causar imunossupressão (SCHÖLER; KRAUSE, 2017). Tendo em vista que a gestão do sistema imune pode ter contribuições advindas através do exercício em pacientes com câncer (FEBBRAIO, 2017; LUCIA & RAMÍREZ, 2016), há uma notória preocupação quanto à intensidade adequada para a prática, sendo esta a moderada, de modo que a realização de exercícios pode melhorar o funcionamento dos mecanismos de defesa do organismo. Para Hojman, 2017, falhas no sistema imunológico e inflamação são características que influenciam, vigorosamente, no início e progresso do tumor e a atividade física atua como regulador desses processos devido à capacidade de mobilização de células imunitárias, regulação das vias inflamatórias e restringir a reação da inflamação sistêmica. Logo, devido à inflamação gerar consequências para o metabolismo de proteínas, foi sugerido que a manutenção de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias é um importante fator no tratamento do câncer. (CRAWFORD, 2014).

A literatura reconhece que existem vários fatores que exercem influência no desenvolvimento da caquexia e, ainda, que uma doença multifatorial deve tratar de todos esses fatores contribuintes para o desenvolvimento da doença através de uma terapia multimodal (SOLHEIM; LAIRD, 2012).

Ao se tratar desse tipo de terapia, Solheim et al. (2017) realizou um recente estudo randomizado fase II experimental com pacientes caquético com câncer de pulmão e pâncreas abordando o tratamento multimodal sendo este composto por suplementação, exercício físico e tratamento farmacológicos. Este foi o primeiro estudo que demonstrou que pessoas com câncer avançado e com alto risco de desenvolvimento

da caquexia podem participar de um estudo randomizado com intervenção complexa de programa de exercícios, além de que esse tipo de tratamento forneceu bons efeitos com relação ao peso corporal sugerindo que a caquexia possa não ser uma consequência inevitável de pacientes com câncer em estado avançado devido ao tratamento multimodal com foco na gênese da caquexia.

Tendo em vista o aparecimento de muitos estudos recentes com esse tipo de terapia para a doença com bons efeitos (ARGILES, 2017; PARMAR et al., 2017; KAASA et al., 2017), a prática multimodal deve ter foco que vai além da preocupação com o anabolismo, abrangendo um tratamento de início precoce a partir do diagnóstico para aumentar as chances de prevenção e de diminuição os sintomas advindos da caquexia (ANDERSON; ALBRECHT; GARCIA, 2017). Sugere-se aos próximos estudos que abordem a terapia multimodal como forma de tratamento aliando os tratamentos convencionais farmacológicos, ajuda nutricional através de suplementação dietética e um programa de exercícios que atenda as necessidades individuais de cada paciente, suas particularidades e os princípios de treinamento com supervisão do profissional da área.

## **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A partir da análise feita dos artigos disponíveis da literatura, conclui-se que o exercício exerce influências positivas com relação à manutenção da força, massa magra, massa gorda, sistema imunológico e inflamação sistêmica com grandes contribuições de exercícios anaeróbicos e aeróbicos com suas respectivas magnitudes. Esse treinamento deve ser realizado, porém, a partir de uma avaliação prévia com a finalidade de utilizar as intensidades corretas de acordo com o nível de desenvolvimento da doença, individualidades e particularidades do paciente. A prática multimodal tem sido estudada com uma frequência maior em virtude dos efeitos ainda mais benéficos quando associados ao tratamento o exercício físico, suplementação e terapias farmacológicas.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sasso JP, et al. A framework for prescription in exercise-oncology research. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**. 2015;6(2):115-24.
2. SCHÖLER, Cinthia Maria; KRAUSE, Mauricio. METABOLISMO DA GLUTAMINA E EXERCÍCIO FÍSICO: ASPECTOS GERAIS E PERSPECTIVAS. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v. 25, n. 2, p. 167, 2017.
3. Crawford, S. Anti-inflammatory/antioxidant use in long-term maintenance cancer therapy: a new therapeutic approach to disease progression and recurrence, *Ther. Adv. Med. Oncol.* 6(2)(2014)52-68.
4. SOLHEIM, Tora S.; LAIRD, Barry J. A. Evidence base for multimodal therapy in cachexia. **Current opinion in supportive and palliative care**, v.6,n.4,p.425, 2012.
5. SOLHEIM, Tora S. et al. A randomized phase II feasibility trial of a multimodal intervention for the management of cachexia in lung and pancreatic cancer. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, 2017.
6. DE LIMA, Carina et al. Anaerobic exercise reduces tumor growth, cancer cachexia and increases macrophage and lymphocyte response in Walker 256 tumor-bearing rats. **European journal of applied physiology**, v.104,n.6,p.957,2008.
7. ARGILÉS, Josep M. et al. Novel targeted therapies for cancer cachexia. **Biochemical Journal**, v.474,n.16,p.2663-78,2017.
8. PARMAR, Monica P. et al. A multidisciplinary rehabilitation programme for cancer cachexia improves quality of life. **BMJ Supportive & Palliative Care**, p. bmjpcare-2017-001382, 2017.
9. KAASA, S. et al. 1611TiPA novel multimodal treatment strategy for cancer cachexia; rationale and motivation for the MENAC (Multimodal-Exercise, Nutrition and Anti-inflammatory medication for Cachexia) trial. **Annals of Oncology**, v.28,n.suppl\_5, 2017.
10. ANDERSON, Lindsey J.; ALBRECHT, Eliette D.; GARCIA, Jose M. Update on Management of Cancer-Related Cachexia. **Current oncology reports**, v.19,n.1,p.3, 2017.
11. BONDESEN, B. A. et al. The COX-2 pathway is essential during early stages of skeletal muscle regeneration. **American Journal of Physiology. Cell Physiology**, v.287, n.2,p.C475-83, ago. 2004.
12. VASCONCELOS, A. B. S. et al. Efeito fotobiomodulador da terapia com diodo emissor de luz de baixa intensidade na inflamação muscular induzida por exercício em ratos. p.15,2017.

13. Ministério da Saúde /Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2016/ Incidência de Câncer no Brasil [home page na internet]. Rio de Janeiro: INCA;2016 [acesso em NOV 17]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/>
14. FEBBRAIO, Mark A. Exercise metabolism in 2016: Health benefits of exercise [mdash] more than meets the eye! **Nature Reviews Endocrinology**, v.13,n.2,p.72-4, 2017.
15. LUCIA, Alejandro; RAMÍREZ, Manuel. Muscling in on cancer. **New England Journal of Medicine**, v.375,n.9,p.892-4, 2016.
16. HOJMAN, Pernille. Exercise protects from cancer through regulation of immune function and inflammation. **Biochemical Society Transactions**, v.45,n.4,p.909, 2017.
17. HOJMAN, Pernille et al. Molecular Mechanisms Linking Exercise to Cancer Prevention and Treatment. **Cell Metabolism**, p1,2017.
18. LENK, K.; SCHULER, G; ADAMS, V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training, J. Cachexia Sarcopenia Muscle 1(1)9-21,2010.
19. THOMAS, David R. Loss of skeletal muscle mass in aging: examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. **Clinical nutrition**, v.26,n.4,p.392, 2007.
20. STEFANI, Laura; GALANTI, Giorgio; KLIKA, Riggs. Clinical implementation of exercise guidelines for cancer patients: Adaptation of ACSM's guidelines to the Italian model. **Journal of Functional Morphology and Kinesiology**, v.2,n.1,p.4,2017.
21. BLOCH, Wilhelm. Tumour muscle crosstalk more as regulation of muscle wasting–role of exercise. **Acta Physiologica**, v.219,n.4,p.704,2017.
22. AGUILLAR, Iago Nunes et al. A Importância do Profissional de Educação Física na Reabilitação Especializada em Pacientes Portadores de Doenças Crônico-Degenerativas. **Unisanta-Health Science**, v.1,n.1,p.63-79,2017.
23. ALBERTS, B. et. al. Fundamentos de biologia celular: uma introdução à biologia molecular da célula. Artmed, Porto Alegre, 1999.
24. ALVES, Michele J. et al. Versatilidade do tecido adiposo na obesidade e na caquexia associada ao câncer: possível papel do exercício físico aeróbio. **Revista Mackenzie de Educação Física e Esporte**, v.8,n.1,pg.65,2009.
25. Andrade RS, Kalnicki S, Heron, DE. Considerações nutricionais na radioterapia. In: Waitzberg DL. **Dieta, nutrição e câncer**. São Paulo: Atheneu; p106-16,2004.

26. ARGILÉS, J. M. et al. Pathophysiology of neoplastic cachexia. **Nutricion hospitalaria**, v.21,p.4-9,2006.
27. DE SALLES, B. F. et al. Effects of resistance training on cytokines. **International Journal of Sports Medicine**, v.31,n.7,p.441-50,jul. 2010.
28. ARGILES J. M; BUSQUETS S.; FELIPE A.; LOPEZ-SORIANO F. J. Muscle wasting in cancer and ageing: cachexia versus sarcopenia. **Advances in gerontology**. v.18,p.39-54,2006.
29. ARGILÉS, J. M.; MOORE-CARRASCO, R.; FUSTER, G.; BUSQUETS, S.; LÓPEZ-SORIANO, F. J. Cancer caquexia: the molecular mechanisms. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**,35:405-9,2003.
30. ARGILÉS, J.M.; BUSQUETS, S.; GARCÍA-MARTÍNEZ, C. et.al. Mediators involved in the câncer anorexia-cachexia syndrome: past, present, and future. **Nutrition**, 21:977-9,2005a.
31. ARGILÉS, J.M.; BUSQUETS, S.; GARCÍA-MARTÍNEZ, C. et.al. Mediators involved in the cancer anorexia-cachexia syndrome: past, present, and future. **Nutrition**, 21:980-5,2005b.
32. ARGILÉS, J. M. et al. Fisiología de la sarcopenia: Similitudes y diferencias con la caquexia neoplásica; **Nutrición hospitalaria**, v.21,p.38-45,2006.
33. BACURAU, R. F. P.; COSTA ROSA, L. F. B. P. Efeitos do Exercício sobre a Incidência e Desenvolvimento do Câncer. São Paulo: **Revista Paulista de Educação Física**, v.2.n.11.p.142-7,1997.
34. BALLATORI, E.; ROILA, F. Impact of nausea and vomiting on quality of life in cancer patients during chemotherapy. **Health and quality of life outcomes**, v.1,n.1,p.46,2003.
35. BARACOS, V. E. Exercise inhibits progressive growth of the Morris hepatoma in male and female rats. **Can. J. Physiology. Pharmacology**, 67:p.864-70,1989.
36. BARBER, M. D.; ROSS, J. A.; FEARON, K. C. H. Cancer cachexia. **Surg. Oncology**, 8:133-41,1999.
37. BERTEVELLO, P. S.; SEELAENDER, M. C. L. Heterogeneous response of adipose tissue to cancer cachexia. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.34,n.9,p.1161-7,2001.
38. BILATE, A. Inflamação, citocinas, proteínas de fase aguda e implicações terapêuticas. **Temas de Reumatologia Clínica**, v.8,n.2,p.47-5, 2007.
39. BOGLIOLO, G. B. F. Patologia geral. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara **Koogan**, p.646-7,1998.

40. BORDIGNON, J. Treinamento anaeróbio/aeróbio associado à suplementação da dieta com óleo de fígado de tubarão diminui o crescimento tumoral, atenua a instalação da síndrome da caquexia e modula parâmetros imunitários de ratos portadores do tumor de Walker. 256,p.13,2009.
41. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Bases para o tratamento. 2008 [acessado em Outubro 2017]. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/tratamento>
42. BRUGGEMAN, A. R. et al. Cancer cachexia: Beyond weight loss. **Journal of oncology practice**, v.12,n.11,p.1163-71,2016.
43. BUCCI, Marco et al. Efeitos do treinamento concomitante hipertrofia e endurance no músculo esquelético. **Revista brasileira de ciência e movimento**, v.13, n.1,p.18,2008.
44. BUSHMAN, Barbara et al. **ACSM's Complete Guide to Fitness & Health, 2E**. Human Kinetics, p.300, 2017.
45. Campos A. C. L, MATIAS J. E. F. Etiologia da desnutrição no câncer. In: WAITZBERG, D. L. **Dieta, nutrição e câncer**. São Paulo: Atheneu; p.357-61,2004.
46. CASTRO FILHA, J. G. L. de et al. Influências do exercício físico na qualidade de vida em dois grupos de pacientes com câncer de mama. **Rev. Bras. Ciênc. Esporte**, Porto Alegre, v.38,n.2,p.107-14,2016.
47. Consenso Brasileiro de Caquexia/Anorexia. **Revista Brasileira de Cuidados Paliativos**. v.3,n.3,p.7,2011.
48. COURNEYA, K. S.; FRIEDENREICH, C. M. Framework PEACE: an organizational model for examining physical exercise across the cancer experience. **Annals of Behavioral Medicine**, v.23,n.4,p.263-72,2001.
49. DA SILVA, A. C.; DA SILVA PINHEIRO, L.; ALVES, R. C.. As implicações da caquexia no câncer. **e-Scientia**, v.5,n.2,p.53,2012.
50. DANERYD, P. et al. Insulin sensitivity, hormonal levels and skeletal muscle protein metabolism in tumour-bearing exercising rats. **European Journal of Cancer**, v.31,n.1,p.97-103,1995.
51. DE MOURA ANTUNES, B. et al. Imunometabolismo e Exercício Físico: Uma nova fronteira do conhecimento. **Motricidade**, v.13,n.1,p.89,2017.
52. DIMEO, F. C. et al. Effects of physical activity on the fatigue and psychologic status of cancer patients during chemotherapy. **Cancer**, v.85,n.10,p.2273- 7,1999.

53. DIMEO, F.; RUMBERGER, B. G.; KEUL, J. Aerobic exercise as therapy for cancer fatigue. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.30,p.475-8,1998.
54. DO NASCIMENTO, E. B.; LEITE, R. D.; PRESTES, J. **Câncer**: benefícios do treinamento de força e aeróbio, p.652,2011.
55. DOUGLAS, C. R.; CISTERNAS, J. R.. **Fisiologia clínica do sistema digestório**. Tecmedd, p.1035-46,2004.
56. DOYLE, C. et al. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. **CA: a cancer journal for clinicians**, v.56,n.6,p.323-53,2006.
57. DUNLOP, R. J.; CAMPBELL, C. W. Cytokines and advanced cancer. **J. Pain Symptom Manage**, 20:214-32,2000.
58. EISENCHLAS, J. H. Tratamiento del síndrome de caquexia anorexia em câncer. **Acta Gastroenterol. Latinoam**, v.36,n.4,p.218-26,2006.
59. FEARON K. C, GLASS D. J, GUTTRIDGE D. C: Cancer cachexia: Mediators, signaling, and metabolic pathways. **Cell Metab**, 16,p.153-66,2012.
60. FEARON K C.; VOSS A. C; HUSTEAD D. S: Definition of cancer cachexia: Effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. **Am J Clin Nutr**, 83, p.1345-50,2006.
61. FEARON, K. C. H. The 2011 ESPEN Arvid Wretling lecture: cancer cachexia: the potential impact of translational research on patient-focused outcomes. **Clinical nutrition**, v.31,n.5,p.578, 2012.
62. FEARON, K. et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. **The lancet oncology**,v.12,n.5,p.490,2011.
63. FEARON, K.; ARENDS, J.; BARACOS, V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. **Nature reviews Clinical oncology**, v.10,n.2, p.90,2013a.
64. FEARON, K.; ARENDS, J.; BARACOS, V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. **Nature reviews Clinical oncology**, v.10,n.2, p.90-9,2013.
65. FERLAY J, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN, 2012. **Int J Cancer**,136:E359-86,2014.
66. FERNANDES, L. C. et. al. Improvement of cancer cachexia and inhibition of tumour growth by insulin administration in rats. **Cancer Ther. Control**, 1:259-68,1991.

67. FIRME, L. E.; GALLON, C. W. Perfil nutricional de pacientes com carcinoma esofágico de um Hospital Público de Caxias do Sul. **Rev Bras Cancerol**, v.56,n.4, p.448, 2010.
68. FRIEDENREICH, C. M.; ORENSTEIN, M. R. Physical Activity and Cancer Prevention: Etiologic Evidence and Biological Mechanisms. **American Society for Nutritional Sciences**, v.132,p.3456-64,2002.
69. GALVIN, E. A; NAVARRO, F; GREATTI, V. R. A importância da prática do exercício físico para portadores de *Diabetes Mellitus*: uma revisão crítica. **Salusvita**, Bauru, v.33 n.2,p.209-22,2014.
70. GARCÍA-LUNA, P. P.; PAREJO, C. J.; PEREIRA, C. J.L. Causes and impact of hyponutrition and cachexia in the oncologic patient. **Nutricion hospitalaria**, v.21, p.10-16,2006.
71. GARÓFOLO, A. et al. Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. **Rev. Nutr. Campinas**. v.17,n.4,p.491-505,out./dez. 2004.
72. GARÓFOLO, A.; PETRILLI, A. S. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. **Rev. Nutr. Campinas**. v.19, n.5, p.611-21, set./out. 2006.
73. GIBNEY, M. J. et al. *Nutrição clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. P. 314-43, 2007.
74. GODOY, M. et al. I Consenso Nacional de reabilitação cardiovascular (Fase crônica). Departamento de Ergometria e Reabilitação Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq Bras Cardiol.**, v.69,n.4,p.267-91,1997.
75. GRANDE, A.J.; SILVA, V.; MADDOCKS, M. Exercise for cancer cachexia in adults: executive summary of a Cochrane Collaboration systematic review. **Journal of cachexia, sarcopenia and muscle**, v.6,n.3, p.209,2015.
76. GUALANO, B; TINUCCI, T. Sedentarismo, exercício físico e doenças crônicas. **Rev Bras Educ Fís Esporte**. v.25,p.37-43,2011.
77. GUIMARÃES, G. C. et al. Nutrição e câncer. **Acta.Oncol. Bras**, v.22,n.1, p.227-32, jan./mar. 2002.
78. GUPPY, M; LEEDMAN, P; ZU, X, RUSSEL, V. Contribution by different fuels and metabolic pathways to the total ATP turnover of proliferating MCF-7 breast cancer cells. **Biochem J**, p.364:309,2002.
79. HASSELGREN, Per-Olof; FISCHER, J. E. Muscle cachexia: current concepts of intracellular mechanisms and molecular regulation. **Annals of surgery**, v.233,n.1, p.9,2001.

80. INADERA, H. et al. Molecular analysis of lipid-depleting factor in a colon-26-inoculated cancer cachexia model. **International journal of cancer**, v.101, n.1,p.37-45,2002.
81. INUI, A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. **CA: a cancer journal for clinicians**, v.52,n.2,p.72-91,2002.
82. ISLAM-ALI, B. et al. Modulation of adipocyte G-protein expression in cancer cachexia by a lipid-mobilizing factor (LMF). **British journal of cancer**, v.85,n.5, p.762,2001.
83. JACQUELIN-RAVEL, N.; PICHARD, C. Clinical nutrition, body composition and oncology: a critical literature review of the synergies. **Critical reviews in oncology/hematology**, v.84,n.1,p.37-46,2012.
84. JEE, H.; CHANG, J.-E.; YANG, E. J. Positive Prehabilitative Effect of Intense Treadmill Exercise for Ameliorating Cancer Cachexia Symptoms in a Mouse Model. **Journal of Cancer**, v.7,n.15,p.2378,2016.
85. KANG, R. et al. HMGB1 in cancer: good, bad, or both? **Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research**, v.19,n15,p.4046-57,2013.
86. KHAMOUI, A.V. et al. Aerobic and resistance training dependent skeletal muscle plasticity in the colon-26 murine model of cancer cachexia. **Metabolism**, v.65, n.5,p.685-98,2016.
87. KOWALSKI, I. S.; KOWALSKI, L. P. Prevenção do câncer. In: BREATANI, M. M.; COELHO, F. R. G.; KOWALSKI, L. P. Bases de oncologia. 2 ed. São Paulo: **Lemar & Tecmedd**, p.69,2003.
88. KOWATA, C. H. et al. Fisiopatologia da caquexia no câncer: uma revisão. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v.13,n.3,p.268,2009.
89. KRAEMER, W. J. et al. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. **Medicine and science in sports and exercise**, v.34,n.2,p.364-80,2002.
90. LIRA, F. S. et al. The therapeutic potential of exercise to treat cachexia. **Current opinion in supportive and palliative care**, v.9,n.4,p.318,2015.
91. LIRA, F. S. de. **Efeito da caquexia associada ao câncer sobre o balanço de citocinas anti e pró-inflamatórias no tecido adiposo de ratos treinados**. 2008. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. p.69.
92. LIRA, F. S.; NETO, J. C. R.; SEELAENDER, M. Exercise training as treatment in cancer cachexia. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v.39,n.6, p.679-86,2014.

93. LLOVERA, M.; GARCIA-MARTÍNEZ, C.; LÓPEZ SORIANO, J.; CARBÓ, N.; AGELL, N.; LÓPEZ SORIANO, F. J.; ARGILÉS, J. M. Role of TNF receptor 1 in protein turnover during cancer cachexia using gene knockout mice. **Mol. Cell. Endocrinol.** 142:183-9,1998.
94. MacDONALD, N.; EASSON, A. M.; MAZURAK, V. C.; DUNN, G. P.; BARACOS, V. E. Understanding and managing cancer cachexia. **Journal of American College of Surgeons.** v.3,p.143-61,2003.
95. MACHADO, S. M.; OKINO SAWADA, N. Avaliação da qualidade de vida de pacientes oncológicos em tratamento quimioterápico adjuvante. **Texto & contexto enfermagem,** v.17,n.4,p.750-7,2008.
96. MARTIN L.; SENESSE P.; Gioulbasanis I.; et al: Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. **J Clin Oncol,** 33:90-9,2015.
97. MEGENEY, L. A.; KABLAR, B.; GARRETT, K.; ANDERSON, J. E.; RUDNICKI, M. A. MyoD is required for myogenic stem cell function in adult skeletal muscle. **Genes Dev.** 15:1173- 83,1996.
98. MESTER, M. Citocinas. In: WAITZBERG, D. L. **Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica.** 3ª ed. São Paulo: Atheneu;. p. 211-22,2000.
99. MOLEY, J. F; AAMODT, R.; RUMBLE, W.; KAYE, W.; NORTON, J. A. Body cell mass in cancer bearing and anorexia patients. **J Parenter Enteral Nutr,** 11:p219-22,1987.
100. MOLEY, J. F; AAMODT, R.; RUMBLE, W.; KAYE, W.; NORTON, J. A. Body cell mass in cancer bearing and anorexia patients. **J Parenter Enteral Nutr;** 11:p.219-22,1987.
101. MOORE, S. C. et al. 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.
102. MORAES, A. J. P. de et al. Viabilidade do treinamento físico aeróbio por pacientes com câncer hematológico antes do transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas. p.5,2014.
103. MOTA, D. D. C. F.; PIMENTA, C. A. M. Fadiga em Pacientes com Câncer Avançado: Avaliação e Intervenção. **Revista Brasileira de Cancerologia.** v.48.n.4, 2002.
104. MURAD, A. M.; KATZ, A. Oncologia bases clínicas do tratamento. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.121a,1996.
105. MURAD, A. M.; KATZ, A. Oncologia bases clínicas do tratamento. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,. p.123-5b,1996.

106. MUSCARITOLI, M. et al. Prevention and treatment of cancer cachexia: new insights into an old problem. **European Journal of Cancer**, v.42,n.1,p.31-41,2006.
107. MUSCARITOLI, M. et al. The ubiquitin/proteasome system in cancer cachexia. In: **Cachexia and Wasting: A Modern Approach**. Springer Milan, p.503-8,2006.
108. NEME, C. M. B.; BREDARIOLLI, R. N. B. Mulheres com câncer de mama, de útero e de ovários: estudos clínicos de casos. In: NEME, C. M. B. **Psicooncologia: caminhos e perspectivas**. São Paulo: Summus, p.99-147,2010.
109. O'CONNOR, P. J.; PUETZ, T. W. Chronic physical activity and feelings of energy and fatigue. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v.37,n.2,p.299-305, 2005.
110. ORAL, Nutrição. Enteral e Parenteral na Prática Clínica. Waitzberg, DL, 3ª edição, 211-22,2000.
111. PASTERNAK, J. J. Genética Molecular Humana. Mecanismos de Doenças hereditárias. **Manole** 1.ed. p.365-412,2002.
112. PEDROSO, W.; ARAÚJO, M. B.; STEVANATO, E. Atividade física na prevenção e reabilitação do câncer. **Rev. Motriz**, Rio Claro, v.11,n.3,p.155-160,2005.
113. PINTO JR., J. A.; FOLADOR, A.; BONATO, S.; AIKAWA, J.; YAMAZAKI, R. K.; PIZATO, N.; FACIN, M.; GROHS, H.; OLIVEIRA, H.; NALIWAIKO, K.; FERRAZ, A.; NISHIYAMA, A.; FERNANDEZ, R.; CURI, R.; FERNANDEZ, L. C. Fish oil supplementation in f1 generation associated to naproxen, clenbuterol and insulin administration reduce growth and cachexia in Walker 256 tumor-bearing rats. **Journal of Nutritional Biochemistry**, 15:358-65,2004.
114. PLANAS, M.; PUIGGROS, C.; REDECILLAS, S. Contribution of nutritional support to fight cancer cachexia. **Nutricion hospitalaria**, v.21,p.27-36,2006.
115. POLLOK, R. E. et al. Manual de oncologia clínica do UICC. 8. ed. São Paulo: **Fundação Oncocentro de São Paulo**. p.785-809,2006.
116. PRADO, C. M.; BARACOS, V. E.; McCARGAR, L. J. et al: Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. **Clin Cancer Res** 13:3264-8,2007.
117. ROCHA, O. M. da et al. Sarcopenia in rheumatoid cachexia: definition, mechanisms, clinical consequences and potential therapies. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.49,n.3,p.289, 2009.
118. SCHMITZ, K. H. et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v.42,n.7,p.1409-26,2010.

119. SEGAL, R. et al. Exercise for people with cancer: a clinical practice guideline. **Current Oncology**, v.24,n.1,p.42,2017.
120. SHEPHARD, R. J.; BALADY, G. J. Exercise as cardiovascular therapy. **Circulation**, v.99, n.7,p.963-72,1999.
121. SHILS, M. E.; SHIKE, M. Suporte nutricional do paciente com câncer. **Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença**, v.2,p.1385-416,2003.
122. SILVA, M. P. N. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.52,n.1,p.59-77,2006.
123. SILVA, M. B.; FONSECA, C. A.; RODRIGUES, A. J. L. Terapia medicamentosa do câncer. III Seminário de Iniciação Científica e I Jornada de Pesquisa e Pós-Graduação da UEG”. Anápolis: UEG,2005.
124. SKIPWORTH, R. J. E.; STEWART, G. D.; DEJONG, C. H. C.; PRESTON, T.; FEARON, K.C.H. Pathophysiology of câncer cachexia: Much more than hosttumour interaction? **Clinical Nutrition**, v.26,p667-76,2007.
125. TAN, B. H. L. et. al. Biomarkers for cancer cachexia: is there also a genetic component to cachexia? **Support Care Cancer**, v.16,p.229-34,2008.
126. TAYEK, J. A. A review of cancer cachexia and abnormal glucose metabolism in humans with cancer. **J Am Coll Nutr**,11:p.445-56,1992.
127. TEIXEIRA, M. H. Benefícios de uma dieta quimicamente definida com baixo teor de resíduos para pacientes com tumor de canal anal submetidos a radioquimioterapia associada. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.48,n.3,p.405-10, 2002.
128. THOMPSON, M. P.; KOONS, J. E.; TAN, E.T.H.; GRIGOR, M. R. Modified lipoprotein lipase activities, rate of lipogenesis, and lipolysis as factors leading lipid depletion in C57BL mice bearing the preputial gland tumor ESR-586. **Cancer Res**. v.41,p.3228-3232,1981.
129. TISDALE, M. J. Biology of cachexia. **J. Natl. Cancer Inst.**, 89:p.1763,1997a.
130. TISDALE, M. J. Biology of cachexia. **J. Natl. Cancer Inst.**, 89:p.1768,1997b.
131. TISDALE, M. J. Cancer cachexia. **Langenbecks Arch Surg**, 389:p.299-305, 2004.
132. TISDALE, M. J. Cancer cachexia. **Langenbecks Arch Surg**, 389: p.299-305, 2004.
133. TISDALE, M. J. Metabolic Abnormalities in cachexia and anorexia. **Nutrition**, v.16,p.1013-14,2000.

134. TISDALE, M. J. Pathogenesis of cancer cachexia. **J. Suport Oncol.** v.1,n.3, p159-68,2003.
135. TISDALE, M.J. Protein loss in cancer cachexia. **Science.** 289:2293-5,2000.
136. WAITZBERG, D. L. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. 3. ed. São Paulo: Atheneu, p.211-22,2000.
137. WOLIN, K. Y. et al. Implementing the exercise guidelines for cancer survivors. **The journal of supportive oncology**, v.10,n.5,p.171,2012.