



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC

Vitor Amancio de Souza

**PRÁTICAS DE ATIVIDADES FÍSICAS COMO
COMPLEMENTO AO TRATAMENTO DO CÂNCER DE
PRÓSTATA**

SANTO ANDRÉ, SP
2023

Vitor Amancio de Souza

PRÁTICAS DE ATIVIDADES FÍSICAS COMO COMPLEMENTO
AO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA

Trabalho de conclusão de curso de graduação em
ciências biológicas da Universidade Federal do
ABC

Orientadora: Ana Carolina Santos de Souza Galvão

Santo André
2023

Amancio de Souza, Vitor

PRÁTICAS DE ATIVIDADES FÍSICAS COMO COMPLEMENTO
AO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA / Vitor Amancio de
Souza, 2023.

Trabalho de Conclusão de Curso em Ciências Biológicas

Total de Folhas: 33

Orientadora: Dra. Ana Carolina Santos de Souza Galvão

Universidade Federal do ABC. Santo André, 2023

1. Câncer de próstata, 2. Miocinas, 3. Atividade física. Universidade
Federal do ABC - CCNH. Práticas de atividade físicas como complemento
ao tratamento do câncer de próstata



Folha de Assinaturas

Assinaturas de membros da Banca Examinadora que avaliou a defesa de Trabalho de Conclusão de Curso do aluno, VITOR AMANCIO DE SOUZA, realizada em 05 de dezembro de 2023

Prof^a. Ana Carolina Santos de Souza Galvão
Universidade Federal do ABC

Prof. Marcelo Augusto Christoffolete
Universidade Federal do ABC

Prof^a. Ligia Petrolini de Oliveira
Universidade São Caetano do Sul

Ma. Juliana Toledo Faria
Universidade Federal do ABC

RESUMO

Visando encontrar maneiras de aumentar a sobrevida e qualidade de vida dos pacientes em tratamento contra o câncer de próstata, este trabalho de conclusão de curso objetiva, através da revisão de artigos acadêmicos de revistas científicas de alto impacto, encontrar evidências que corroborem com a hipótese de que a prática de exercícios físicos durante os mais diversos tipos de terapias antitumorais melhora as respostas ao tratamento tanto pela via de aumento de perfusão sanguínea aos tumores neoplásicos, pela liberação e ação de miocinas durante a atividade física e posterior a ela, quanto pela regulação metabólica por meio de hormônios e catecolaminas provindas da prática de exercícios físicos. Em adição, tais práticas também são responsáveis por diminuir os efeitos colaterais dos tratamentos do câncer, principalmente durante a quimioterapia e as terapias hormonais. Os dados obtidos a partir de estudos pré-clínicos, *in vitro* e *in vivo*, permitiram concluir que atividades físicas de diferentes modalidades podem aumentar a eficiência dos tratamentos e a qualidade de vida dos pacientes em vários tipos de câncer, incluindo o de próstata. Adotar a atividade física no tratamento do câncer no Brasil seria uma estratégia que permitiria ainda a redução dos custos ao SUS e, por isso, bastante atrativa para nosso país e demais países em desenvolvimento.

Palavras-chave: Câncer de Próstata, Miocinas, Atividade Física.

Abstract

Aiming to find ways to increase the survival and quality of life of patients undergoing prostate cancer treatment, this course conclusion work aims, through the review of academic articles from high-impact scientific journals, to find evidence that corroborates the hypothesis of that the practice of physical exercises during the most diverse types of antitumor therapies improves responses to treatment, both by increasing blood perfusion to neoplastic tumors, by the release and action of myokines during and after physical activity, and by regulating metabolism through hormones and catecholamines from physical exercise. In addition, such practices are also responsible for reducing the side effects of cancer treatments, especially during chemotherapy and hormonal therapies. Data obtained from pre-clinical, in vitro and in vivo studies allowed us to conclude that physical activities of different types can increase the efficiency of treatments and the quality of life of patients in various types of cancer, including prostate cancer. Adopting physical activity in cancer treatment in Brazil would be a strategy that would also allow the reduction of costs to the SUS and, therefore, very attractive for our country and other developing countries.

Keywords: Prostate Cancer, Myokines, Physical Activity.

SUMÁRIO

1	Introdução.....	08
2	Objetivos	
	2.1 Objetivo geral	
	2.2 Objetivo específico	
3	Metodologia.....	10
4	O Câncer de próstata no Brasil e no Mundo.....	11
	4.1 Próstata e o câncer.....	11
	4.2 Epidemiologia.....	13
	4.3 O erário público no Brasil.....	16
5	Exercício como terapêutica aos pacientes com câncer.....	18
6	Exercício para o câncer de próstata.....	23
7	Conclusão.....	25
	Referências.....	26

1. Introdução

Câncer é a denominação dada a mais de 100 tipos diferentes de doenças onde o principal mecanismo envolvido é o crescimento desordenado de células, associado a um decréscimo da mortalidade das mesmas, podendo haver a invasão do tecido adjacente ou outros órgãos (INCA, 2022c), processo comumente conhecido como metástase. A metástase pode levar a alterações estruturais, anatômicas e metabólicas dos tecidos e órgãos afetados pelo câncer, ocasionando a principal causa de morte entre os pacientes que padecem desta doença (Organização Pan-americana de saúde, 2020) devido a um funcionamento alterado na homeostasia do indivíduo (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2021).

No Brasil, somente no ano de 2021, o número de mortes por câncer totalizou mais de 231.713 mil vítimas, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), aumento de 2,6% comparado ao ano de 2020. Tal movimento ascendente do número de casos de câncer ocorre, quase que ininterruptamente, desde o ano da criação da base de dados pela INCA (com exceção dos anos de 2020 e 2021 onde a obtenção de dados foi possivelmente prejudicada pela pandemia de COVID-19). Tal aumento do número de pacientes com câncer é um movimento mundial, onde algumas pesquisas já demonstram a ascensão do número de casos, com previsões desta doença superar globalmente a mortalidade em comparação às doenças cardíacas em um futuro próximo (REFAEY et al., 2021), e até mesmo sendo a principal causa de morte em alguns países (DAGENAIS et al., 2020).

Os mecanismos e fatores que propiciam um ambiente corpóreo que favoreça a tumorigênese são objetos de estudo de inúmeras pesquisas, uma vez que tal conhecimento possibilitaria uma abordagem preventiva, propiciando maior qualidade de vida para toda a população. Adicionalmente, no caso do Brasil, a prevenção do câncer poderia onerar em menor volume os cofres públicos, uma vez que, somente no ano de 2022, o Sistema Único de Saúde (SUS) teve um gasto de, aproximadamente, R\$ 4 bilhões com o tratamento de câncer, representando 3% do valor total gasto com saúde no Brasil e um aumento de 400% nos últimos 4 anos (CARDOSO, 2023). Se levarmos em consideração somente o câncer de próstata, foram gastos cerca de R\$547 milhões, onde a maior parcela (R\$343 milhões) foi gasta com quimioterapia (OBSERVATÓRIO DE ONCOLOGIA, 2023).

Assim, com a finalidade de aumentar a taxa de sobrevivência e a qualidade de vida dos pacientes com câncer e atenuar os gastos do SUS é preciso pensar em maneiras que aumentem a eficiência do tratamento das neoplasias. Uma dessas formas é a prescrição de atividades físicas imediatamente após a quimioterapia com o objetivo da manutenção da massa muscular magra durante os tratamentos de câncer, com a finalidade de evitar a caquexia (SCHMIDT et al., 2018), além de se valer das ações das miocinas e maior perfusão de fármacos nos tecidos alvos (SCHUMACHER et al., 2021).

Estudos analisados nesta revisão apresentam benefícios associados à atividades físicas contra as neoplasias malignas (VASUDEVAN e RANGNEKAR, 2001; NGO et al., 2003; LEUNG et al., 2004; KENFIELD et al., 2011; RUNDQVIST et al. 2013; DETHLEFSEN et al., 2017; KURGAN et al., 2017; GURUMURTHY, PAK et al., 2020). Neste contexto, destaca-se o papel das miocinas bem como da modulação do Fator de Crescimento Semelhante à Insulina (Insulin Growth Factor 1, IGF-1) e IGFBP-1 (IGF binding protein-1), estas últimas exercendo importante papel no controle do crescimento de células cancerígenas. Em acordo, o aumento de IGFBP-1 no soro de pessoas submetidas a treinamento físico foi associado à redução de 31% da viabilidade de células de câncer de próstata *in vitro* (RUNDQVIST et al., 2013).

Assim, as práticas de exercícios físicos (tanto aeróbicos quanto de força) poderiam ser acrescentadas às diretrizes básicas de tratamento do câncer de próstata do INCA que, atualmente, incluem cirurgia, radioterapia, quimioterapia e terapia hormonal (INCA, 2022a), com o intuito de elevar as taxas de recuperação durante o tratamento desta enfermidade, gerando menores taxas de mortalidade aos pacientes e melhor qualidade de vida (KENFIELD et al., 2011).

2. Objetivo

2.1 Objetivo Geral

Realizar uma revisão da literatura sobre a prática de exercícios físicos no tratamento do câncer de próstata.

2.2 Objetivos Específicos

- Buscar por artigos científicos e outros materiais que possuam informações sobre o exercício físico no tratamento do câncer e, em particular, no câncer de próstata, datados entre 1999 e 2023;
- Descrever o que sabe, atualmente, dos mecanismos moleculares associados aos efeitos do exercício físico no desenvolvimento tumoral,
- Verificar, através da revisão de artigos científicos e análise dos mesmos, se a prática de exercício físico durante o tratamento do câncer é uma estratégia viável para complementar o tratamento da doença.

3. Metodologia

Esta revisão foi baseada em pesquisas realizadas no site *PubMed*, entre julho de 2023 a setembro de 2023, com as seguintes palavras presentes em qualquer parte do texto, incluindo resumo e título :(((*prostate cancer*) AND (*myokines*)) AND (*exercise*)) e (((*prostate cancer*) AND (*myokines*)) AND (*exercise*)) AND (*cancer suppression*) onde os artigos selecionados são datados entre os anos de 1999 e 2023 e publicados em revistas científicas de alto impacto, como a *Cell*, *Nature* e *Lancet*. Foram encontrados 19 artigos científicos nas pesquisas e utilizados 42 para a escrita deste artigo de revisão,

Além disso, dados epidemiológicos foram obtidos no *site* do Instituto Nacional de Câncer (INCA), Organização Mundial da Saúde (WHO) e *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN).

4. O câncer de próstata no Brasil e no mundo

4.1 - Próstata e o câncer.

Localizada na porção inferior do abdome, a próstata é um conjunto de 30 a 50 glândulas (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2019) responsável pela produção do líquido prostático, que representa cerca de 20% do sêmen. Apresenta, usualmente, dimensões próximas a 3 centímetros de comprimento, 4 centímetros de largura e 2 centímetros de profundidade anteroposterior, sendo assim, a maior glândula do sexo masculino. Ao longo da vida, principalmente a partir dos 80 anos, a região do lobo embrionário médio tende a sofrer hipertrofia induzida por hormônios. A partir disso, tem-se a hiperplasia do lóbulo médio situado entre a uretra e os ductos ejaculatórios e próximo do colo da bexiga. Tal hiperplasia é denominada benigna e apresenta consequências anatômicas (oclusão parcial ou total) que acarretam problemas de micção para os pacientes. Já no caso dos tumores malignos prostáticos, comumente denominados de câncer de próstata, o aumento da próstata acarreta outras consequências para além do crescimento do tecido, gerando também alterações metabólicas e potenciais metástases, que ocorrem, em geral, nos linfonodos adjacentes ao tumor primário, fígado, pulmão e ossos (WANG et al., 2018).

O câncer de próstata apresenta diversos tipos baseados em qual tipo de célula deu início à patologia. O mais comum deles é denominado adenocarcinoma e afeta as células glandulares da próstata. Este pode ser dividido em dois subtipos: o adenocarcinoma ciliar (95% dos casos) e o ductal. Os outros tipos menos comuns são: o carcinoma de células transicionais da próstata, carcinoma de células escamosas da próstata e câncer de próstata neuroendócrino (também conhecido como câncer de próstata de pequenas células). Outros tipos de câncer também podem se desenvolver na região, como sarcoma e linfoma, sendo estes muito raros (CANCER RESEARCH UK, 2022).

O tratamento mais comum para o câncer de próstata é a terapia de privação de andrógenos (*Androgen deprivation therapy - ADT*), onde agentes bloqueadores agem nas vias dos hormônios androgênicos. Todavia, é possível que o câncer inicial se torne resistente à ADT, levando a uma complicação do tratamento e a necessidade de novas ferramentas para o tratamento como: a radioterapia guiada por imagem, radioterapia estereotáxica ablativa e a radioterapia conformada tridimensional (SOUSA et al., 2019).

4.2 - Epidemiologia

O aumento da incidência e mortalidade de câncer em todo o mundo (REFAEY et al., 2021) tem sido associado à dieta ocidental, exposição a fatores ambientais tumorigênicos, estilo de vida e práticas que modificam a microbiota intestinal. Tais influências geram alterações desde o desenvolvimento embrionário e promovem mudanças com efeitos de longa duração (UGAI et al., 2022), acarretando em um crescimento gradativo da prevalência e aparecimento precoce da patologia a cada nova geração (O GLOBO, 2022).

Segundo o INCA, o câncer de próstata é o segundo tipo de câncer com maior incidência na população masculina nacional, ficando atrás apenas do câncer de pele não-melanoma. Com exceção dos anos de 2020 e 2021, que possivelmente tiveram seus números prejudicados pela pandemia de COVID-19, a mortalidade não teve significativo decréscimo porcentual e basicamente apenas subiu desde o ano de 1979 (INCA, 2021) (Figura 1). Em números absolutos, o câncer de próstata representa 10,2% de todos os casos de câncer no país e esse número não para de crescer. De acordo com estimativas do próprio instituto, durante os anos entre 2023-2025, mais de 72 mil casos são esperados a cada ano do triênio (INCA, 2022b).

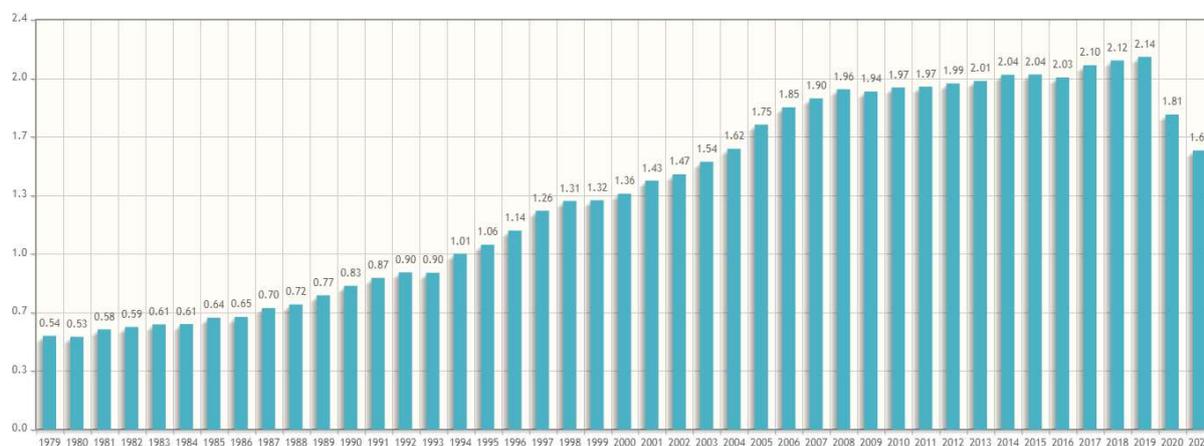
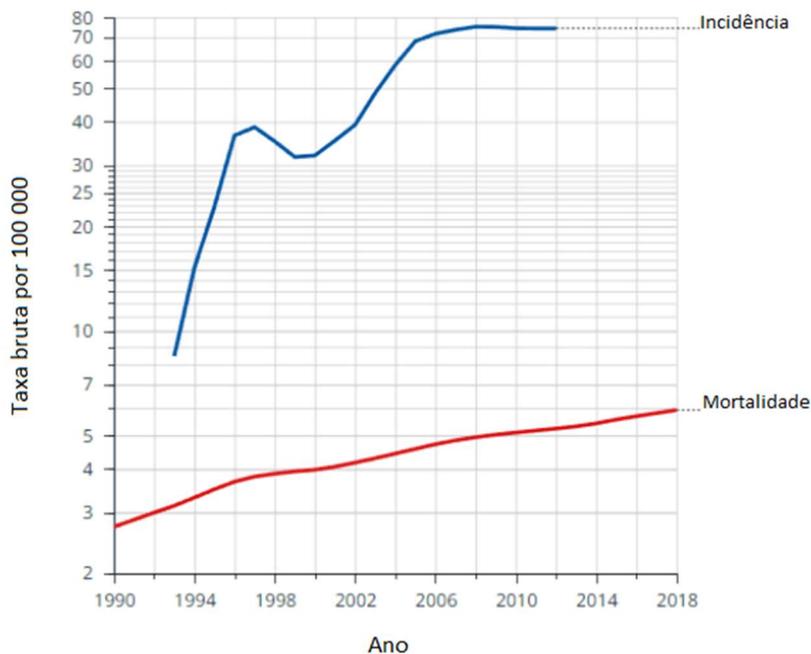


Figura 01| Mortalidade proporcional não ajustada por câncer de próstata, Brasil - entre 1979 e 2021 - FONTE: INCA e Organização Pan-Americana de Saúde.

Os dados do INCA vão ao encontro dos dados da organização Organização Mundial da Saúde (GLOBOCAN), obtidos até o ano de 2018, onde é possível observar o aumento vertiginoso da mortalidade para a referida doença na população brasileira, bem como um aumento seguido de estagnação em sua incidência (Figura 2).

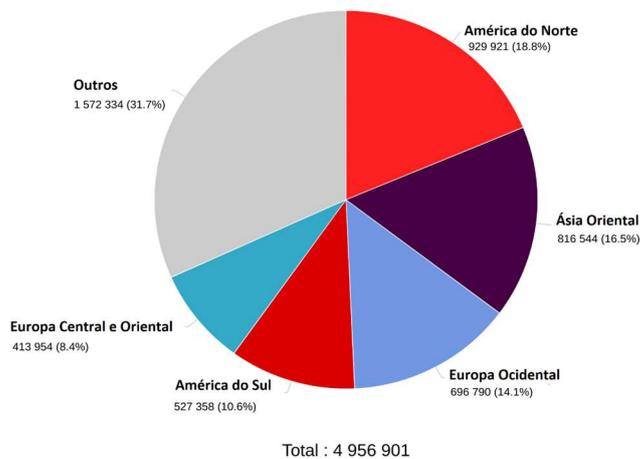


International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

Figura 02 | Incidência e mortalidade do câncer de próstata em homens entre 0 e 74 anos de idade. - FONTE: GLOBOCAN

Já em nível mundial, a América do Sul representou 10,6% do valor mundial, quarta região de maior prevalência de casos nos últimos 5 anos em 2020 (Figura 3). Vale salientar que o câncer de próstata é o tipo de câncer, em homens, com maior prevalência em todo o mundo, compondo mais de 23,6% de todos os casos, segundo os dados da GLOBOCAN em 2020 desconsiderando os valores do câncer de pele não-melanoma (Figura 4).

Número estimado da prevalência de câncer de próstata nos últimos 5 anos - 2020



Fonte de dados: Globocan 2020
Produção de imagem: Global Cancer Observator (http://globoacancer.org)

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

Figura 03 | Número estimado de prevalência de casos de câncer de próstata dos últimos cinco anos em 2020

Número estimado de casos prevalentes em 2020 – homens, todas as idades (excl.NMSC)

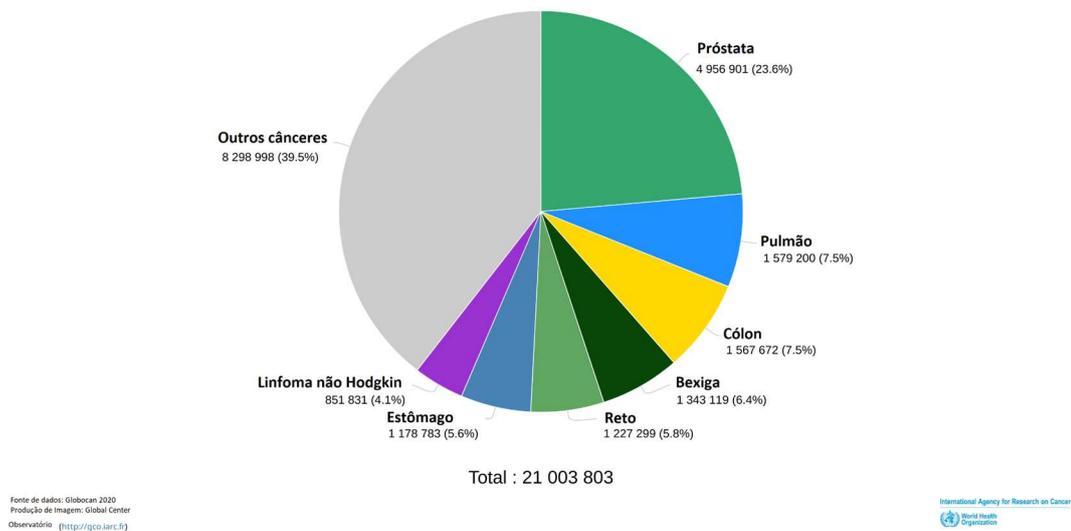


Figura 04| Número estimado de prevalência de casos de todos os tipos de câncer em homens dos últimos cinco anos em 2020.

4.3 - O erário público no Brasil

O SUS, sistema de saúde pública do Brasil e referência para todo o mundo, atende 80% dos pacientes em tratamento de câncer no país (CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO PARANÁ, 2010), representando uma fatia importante dos investimentos do Ministério da Saúde (3% do orçamento). Só no ano de 2022, segundo o estudo realizado pelo Observatório de Oncologia, os gastos com a patologia somaram um valor próximo de 4 bilhões de reais (OBSERVATÓRIO DE ONCOLOGIA, 2023). Os maiores investimentos foram referentes ao tratamento dos quatro tipos de câncer mais prevalentes: mama, próstata, colorretal e pulmão. Os principais custos são relacionados aos tratamentos, dentre eles o mais custoso: a quimioterapia, seguido pela radioterapia, cirurgias e internações (Figura 5). Somente para o câncer de próstata, o investimento foi de R\$547 milhões. Para além disso, há também um alto investimento em promoção e prevenção dos cânceres, diagnóstico e reabilitação que elevam ainda mais os custos e favorecem a desigualdade ao acesso do tratamento, gerando assim diferentes qualidades de tratamento dentro de um mesmo sistema que deveria ser único, equânime e eficiente (BBC Brasil, 2022).

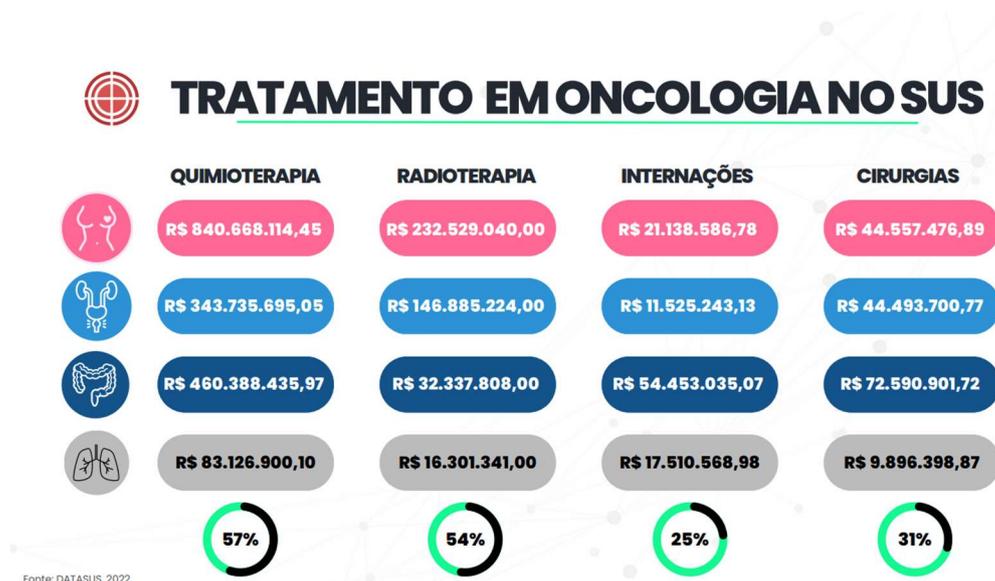


Figura 05 | Imagem retirada do estudo do Observatório de Oncologia em parceria com a Fiocruz

É importante ressaltar que, além dos custos financeiros da doença, há também o custo humano envolvido em todo o processo. Morte prematura, absenteísmo e uma piora na qualidade de vida mesmo após o tratamento da doença são variáveis que fazem parte desta equação.

Assim, faz-se necessário buscar meios para maior prevenção da doença, bem como otimizar o tratamento e favorecer a recuperação dos pacientes. Uma alternativa que tem dado resultados e tem sido implementada na Austrália desde 2016, na Edith Cowan University, levou a implementação de uma academia da Vario Health Clinic, anexa à clínica de quimioterapia, possibilitando que os pacientes pratiquem atividades físicas imediatamente após as sessões com os fármacos. Os resultados têm animado os pesquisadores. Durante uma reportagem da Catalyst, um programa de documentários científicos, os cientistas responsáveis pela academia de exercícios oncológicos apresentam dados dos pacientes, onde muitos apresentam a estabilização da massa muscular e, surpreendentemente, alguns apresentam ganho de massa muscular, além de melhor qualidade de vida em geral (ABC SCIENCE, 2016)

5. Exercício como terapêutica aos pacientes com câncer

Dentre os fatores de risco do câncer, o estilo de vida (a forma que o indivíduo se comporta diariamente) é tido como fator cambiável ao longo da vida. Assim, modificar a alimentação, evitar o consumo de álcool e tabaco, controlar o consumo de antibióticos e praticar atividades físicas são fatores que podem ser alterados como forma de prevenir o aparecimento e recidiva do câncer, bem como complementar os tratamentos comumente adotados (MUSTIAN et al., 2012). Além disso, atualmente, tem-se discutido e estudado bastante a adoção de atividades físicas como medidas de prevenção e tratamento do câncer.

Durante muitos anos, o repouso para pacientes em tratamento de câncer era tido como protocolo imutável, uma vez que a fadiga e neutropenia são quadros frequentes. Logo, com a finalidade de dirimir os riscos associados às práticas de atividade física, a indicação do repouso sempre pareceu estar alinhada às ações durante o tratamento, principalmente após a intervenção cirúrgica e durante a quimioterapia. Todavia, há evidências (IDORN e STRATEN, 2017; JIA et al., 2021; MISIAG et al., 2022) de que a prática de atividade física durante os tratamentos aumenta a qualidade de vida dos pacientes, uma vez que propiciam melhores condições de recuperação através do aumento da qualidade do sono, ganho de massa muscular, redução da fadiga e controle de efeitos colaterais também na saúde mental, como depressão e ansiedade (MUSTIAN et al., 2012; BOURKE et al., 2016).

O exercício durante o tratamento oncológico tem sido estudado com maior frequência e se tornando uma prática terapêutica para alguns casos de neoplasias (IDORN e STRATEN, 2017). A razão para tal ascensão se baseia nos efeitos fisiológicos derivados das práticas de atividades físicas. Entre eles, podemos citar: mudanças no plasma sanguíneo como a presença de miocinas, catecolaminas, fatores de crescimento (IGF-I e IGFBP-I), hormônios (NGO et al., 2003; LEUNG et al., 2004; DETHLEFSEN et al., 2017), além do aumento do fluxo sanguíneo para dentro dos tumores, reduzindo as regiões de hipóxia (JIA et al., 2021). Há evidências de que a atividade física aumenta a qualidade de vida para os pacientes que estão em tratamento de uma gama de tipos de câncer, como colorretal, próstata, mama e pulmão (NGO et al., 2003; GANNON et al., 2015; SHAO et al., 2017; LIU et al., 2018).

Compreender a ligação entre exercícios físicos e a diminuição dos efeitos colaterais durante o tratamento do câncer depende da análise do que consiste a

atividade física (MUSTIAN et al., 2012). Para a realização desta, a ativação do músculo esquelético é requerida. Tal ativação faz com que este atue como um órgão endócrino (PEDERSEN e FEBBRAIO, 2012), liberando na corrente sanguínea as denominadas miocinas, pequenas proteínas (5–20 kDa) ou outros peptídeos proteoglicanos produzidos, expressados e liberados pelos músculos e que atuam na modulação de diversos processos fisiológicos, atuando de forma parácrina, endógena e/ou autócrina. As principais miocinas ligadas aos benefícios aqui analisados são: Oncostatina M (OSM), *Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine* (SPARC), Irisina, Decorina e Interleucina-6 (IL-6), além da proteína IGFBP-I (Quadro 1).

Miocina	Resultado	Referência
OSM	Aumento dos níveis séricos de OSM estão associados ao aumento de algumas Interleucinas (IL - 5,6 e 11) durante o exercício físico. O tratamento com o soro contendo OSM, em ratas, mostrou um crescimento 52% menor em células cancerígenas (MCF-7), além de aumento de 54% da atividade das caspases.	Hojman P, Dethlefsen C, Brandt C, 2011
SPARC	Ratas SPARC null e inoculadas com a linhagem de células cancerígenas ID8 (câncer de ovário) tiveram um aumento da apoptose e da caspase 3 e diminuição da síntese de DNA.	Said N, Motamed K, 2005
Irisina	Linhagens de células cancerígenas MCF-7 e MDA-MB-231 (câncer de mama) submetidas ao tratamento de Irisina, tiveram uma menor viabilidade, menor contagem do número de células, menor migração e maior atividade da Caspase.	Gannon NP, Vaughan RA, Garcia-Smith R, 2015
Decorina	Estudo realizado com diversas linhagens de câncer de próstata (LNCaP, PC-3, DU-145) tratadas com Decorina apresentaram uma redução do tamanho do tumor, da proliferação, de síntese de DNA e dos níveis de PSA.	Hu Y, Sun H, Owens RT, Wu J, 2009
IL-6	Esta citocina tem um efeito paradoxal e que por muitos anos foi tida como uma interleucina inflamatória e tumorigênica. Todavia, o estudo referenciado traz	Orange ST, Leslie J, Ross M, 2023

	hipóteses da IL-6 aumentada durante o exercício físico, onde há o aumento das células NK, da imunidade anti-tumor, além dos efeitos anti-inflamatórios.	
IGFBP-I	O crescimento de células cancerígenas LNCaP (câncer de próstata) foi parcialmente inibido e houve também indução de apoptose nessas células.	- Ngo TH, Barnard RJ, Leung PS, 2003

Quadro 01 | Estudos que relacionam miocinas e seus efeitos relacionados à supressão do câncer.

Embora seja consenso que a contração muscular e as moléculas produzidas durante este processo sejam importantes na manutenção da homeostase, não está claro como a produção das miocinas ocorre. Todavia, estudos na área permitiram que fossem identificadas quais as práticas de atividades físicas estão ligadas a maior liberação de determinadas miocinas nos exercícios aeróbico e anaeróbico. Assim, é possível afirmar que o exercício aeróbico regula positivamente a expressão da Irisina e da SPARC enquanto o exercício anaeróbico regula os níveis de Decorina, IGF-1 e também da Irisina. Vale ressaltar que a Miostatina, proteína que limita o crescimento muscular, é inibida em ambas as práticas de atividade física (KWON, MOON e MIN, 2020).

Somado a esses compostos, a atividade física também está associada a um aumento do fluxo sanguíneo para as regiões mais internas dos tumores, gerando maior entrega de fármacos e oxigênio nas regiões conhecidas como regiões de hipóxia tumoral, onde, devido à baixa capilarização, é possível encontrar pontos em anoxia e/ou hipóxia moderada. Como consequência clínica da hipóxia tumoral, podemos citar o aumento da resistência à quimioterapia e à radiação, aumento do potencial metastático, instabilidade genômica e pior prognóstico (RIFFLE et al., 2017).

Para além das miocinas, é importante ressaltar também a atuação das catecolaminas para a supressão do câncer. Um estudo com soro de pacientes em tratamento de câncer de mama demonstrou que um aumento de adrenalina e noradrenalina pós-atividade física levou à inibição da sobrevivência de células tumorais de mama MCF-7 e MDA-MB-231 *in vitro*. Tal efeito é consequência da

fosforilação e inibição das oncoproteínas YAP(*Yes-associated protein*) e TAZ(*Tafazzin*) que são responsáveis pela transcrição dos oncogenes ANKRD1, CTGF e CYR61. Estas oncoproteínas são associadas ao crescimento tumoral e sua progressão, além do aumento de metástase e resistência às drogas. Neste mesmo estudo, agora com um experimento *in vivo* com ratas do tipo NMRI-Foxn1, foi possível observar a redução do tamanho do tumor em ambas as linhagens, sendo: MCF-7 redução de -36% e MDA-MB-231 -66%, através da prática de exercícios físicos com rodas de corrida distribuídas aleatoriamente entre as gaiolas. Vale ressaltar que todas as ratas do grupo MCF-7, submetidas aos exercícios, conseguiram chegar com vida ao término do estudo, enquanto 4 ratas sem atividade física tiveram que ser eutanasiadas devido à doença. Já para as ratas do grupo MDA-MB-231, 2 ratas do grupo de exercícios tiveram que ser eutanasiadas, contra 4 do grupo controle, o que favorece a visão de que a prática de exercícios físicos é benéfica durante o tratamento de neoplasias (DETHLEFSEN et al., 2017).

6. Exercício para o câncer de próstata

Assim como estudado em outros tipos de cânceres, a prática de atividades físicas parece estar associada a uma melhora no tratamento do câncer de próstata. Dados analisados de 2705 homens, com câncer de próstata não metastático, indicaram que manter a prática de atividade física regularmente, de forma vigorosa (mais de 180 minutos por semana), reduziu significativamente os riscos de morte relacionada ao câncer em 61%, além de também reduzir as chances de morte para outros tipos de doença, como as cardiovasculares. O estudo ocorreu entre homens que viveram pelo menos 4 anos após o diagnóstico (KENFIELD et al., 2011). O mesmo estudo também demonstrou a presença de um outro fator encontrado no soro sanguíneo pós-exercício, a proteína P53. Esta proteína é importante para a proteção do genoma contra alterações e/ou mutações. Quando defeitos são encontrados no DNA, os níveis de P53 aumentam, o que pode acarretar em: cessamento do ciclo celular, reparação do DNA e/ou apoptose. É interessante analisar também a correlação da Insulina e da IGF-1 na regulação da P53. É de amplo conhecimento que a IGF-1 age suprimindo a P53 e que, ao longo da prática de exercício físicos, os níveis de IGF-1 diminuem e IGFBP-1 aumentam, gerando menor supressão da P53, ocasionando no controle mais fino e eficiente no reparo do DNA (GURUMURTHY et al, 2001; NGO et al., 2003).

Outro controle do crescimento de células dos cânceres de próstata está associado a uma miocina denominada Decorina. Proteoglicano responsável por inúmeras funções no organismo, a Decorina atua no câncer de próstata através da regulação da cascata da Fosfoinositídeo 3-quinase (phosphatidylinositol-3 kinase - PI3K) e da Proteína quinase B (Protein Kinase-B - PKB/Akt), responsável pelo papel de sinalização de sobrevivência celular. Assim, através da ação da Decorina em inibir a via de sinalização PI3K/Akt, tal miocina parece atuar de forma a induzir a apoptose em células cancerígenas tanto em tumores dependentes quanto independentes de hormônios andrógenos (HU et al, 2009) (Figura 6).

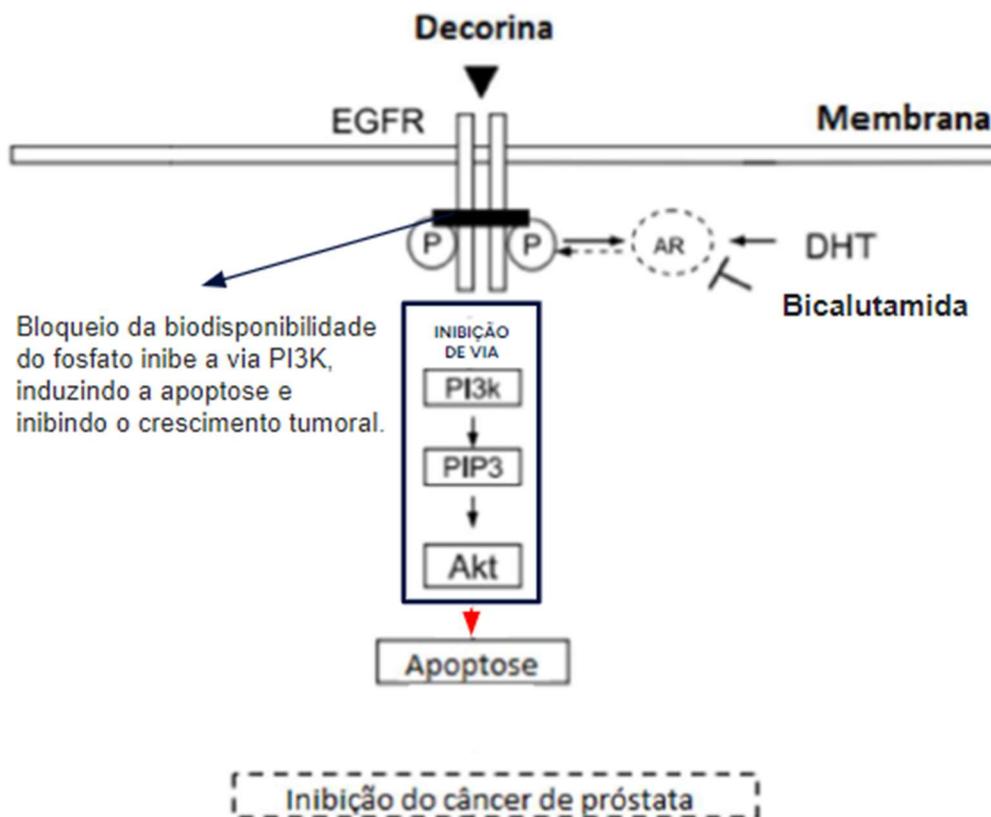


Figura 06| Papel da Decorina na inibição do câncer de próstata. FONTE: Hu Y et al, 2009.

Em adição à ação da atividade física diretamente no tumor, há também que se levar em consideração a influência desta nos efeitos colaterais derivados dos tratamentos do câncer. Cerca de 50% dos pacientes passarão por terapias hormonais, como ADT ou inibidores de sinalização de receptores de andrógeno (*androgen receptor signalling inhibitors - ARSI*). Tais pacientes, especialmente os tratados por ARSI, estão mais predispostos a desenvolver mudanças metabólicas, tais como diabetes tipo-2, doenças cardiovasculares, obesidade abdominal e/ou perda óssea, o que potencialmente poderia ocasionar em osteopenia, osteoporose e fraturas ósseas. Além do mais, pacientes tratados com ADT estão predispostos a sofrerem com fadiga e declínio da função sexual e qualidade de vida (GROSSMANN et al., 2011). Um estudo randomizado com 57 pacientes tratados com ADT sem metástase óssea foram submetidos a um programa de exercícios de resistência e aeróbico por 12 semanas. Decorrido o período do programa, todos os homens tiveram significativo aumento de força na parte superior e inferior do corpo, caminhadas mais eficientes, melhora no equilíbrio, bem como aumento de massa magra (GALVÃO et al., 2010).

7. Conclusão

A prática de atividade física está associada com inúmeros benefícios para a saúde de maneira geral. Com a descoberta das miocinas e da categorização do músculo esquelético como um órgão endócrino, muitos estudos buscam encontrar maneiras de compreender as ações dos produtos da contração muscular. Assim, após a leitura de diversos artigos científicos, esta revisão apresentou argumentos que corroboram com a ideia de que praticar atividades físicas durante o tratamento de câncer pode beneficiar os pacientes, seja através da inibição de crescimento das células neoplásicas ou então através da diminuição dos efeitos colaterais associados aos tratamentos.

Além disso, é importante aumentar as ações que visem encurtar o período de tratamento e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. No Brasil, ainda não há clínicas e/ou hospitais especializados em oferecer o serviço de práticas esportivas a pacientes com câncer logo após a quimioterapia. Todavia, na Austrália, a implementação da medicina do exercício posterior às sessões de quimioterapia ocorre desde 2016 pela Vario Health Clinic. Os resultados comprovam a eficácia deste tipo de tratamento trazendo mais esperança para a área.

Assim, a implementação das atividades físicas aos pacientes pode ser uma prática priorizada pelo SUS, possibilitando então um menor investimento público com os tratamentos dos diversos tipos de cânceres, gerando uma divisão mais igualitária de recursos entre os municípios do Brasil, além de possibilitar uma melhor volta do paciente a sua rotina socioprofissional.

Referências

ABC SCIENCE. Exercise & Cancer - How Targeted Exercise Can Help Fight Cancer. YouTube. 10/05/2016. Disponível em:

https://www.youtube.com/watch?v=ffgAVrANmS4&ab_channel=ABCScience

Acesso em: 17/11/2023

BIENARTH, A - CÂNCER: AS DIFERENÇAS ENTRE TRATAMENTOS NO SUS E NA REDE PRIVADA. BBC Brasil. Londres. 28/10/2022. Disponível em:

<https://www.bbc.com/portuguese/brasil-63411668> Acesso em: 27/10/2023

Bourke L, Smith D, Steed L, Hooper R, Carter A, Catto J, Albertsen PC, Tombal B, Payne HA, Rosario DJ. Exercise for Men with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol. 2016 Apr;69(4):693-703. doi: 10.1016/j.eururo.2015.10.047. Epub 2015 Nov 26. PMID: 26632144. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26632144/> Acesso em: 16/11/2023

CÂNCER DE PRÓSTATA. INCA, Brasília - Distrito Federal, 04/06/2022a. Câncer. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/prostata> Acesso em: 15/09/2023

Câncer – Organização Pan-Americana de Saúde, 10/2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer#:~:text=Uma%20caracter%C3%ADstica%20que%20define%20o,causa%20de%20morte%20por%20c%C3%A2ncer> Acesso em 10/09/2023

CARDOSO, Rafael – CUSTO COM TRATAMENTO DE CÂNCER SOBE 400% EM 4 ANOS. Agência Brasil, Rio de Janeiro, 06/06/2023 – Saúde. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2023-06/custo-de-tratamento-de-cancer-sobe-400-em-quatro-anos#:~:text=Os%20gastos%20com%20tratamento%20de,destinados%20%C3%A0%20sa%C3%BAde%20no%20Brasil> Acesso em: 12/09/2023

Dagenais GR, Leong DP, Rangarajan S, Lanas F, Lopez-Jaramillo P, Gupta R, Diaz R, Avezum A, Oliveira GBF, Wielgosz A, Parambath SR, Mony P, Alhabib KF, Temizhan A, Ismail N, Chifamba J, Yeates K, Khatib R, Rahman O, Zatonska K, Kazmi K, Wei L, Zhu J, Rosengren A, Vijayakumar K, Kaur M, Mohan V, Yusufali A, Kelishadi R, Teo KK, Joseph P, Yusuf S. Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. Lancet. 2020 Mar 7;395(10226):785-794. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32007-0. Epub 2019 Sep 3. Erratum in: Lancet. 2020 Mar 7;395(10226):784. PMID: 31492501. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)32007-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)32007-0/fulltext) Acesso em: 16/09/2023

Dethlefsen C, Hansen LS, Lillelund C, Andersen C, Gehl J, Christensen JF, Pedersen BK, Hojman P. Exercise-Induced Catecholamines Activate the Hippo Tumor Suppressor Pathway to Reduce Risks of Breast Cancer Development. *Cancer Res.* 2017 Sep 15;77(18):4894-4904. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3125. PMID: 28887324.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28887324/> .Acesso em: 16/09/2023

End of Life Care for People Who Have Cancer. National Cancer Institute. Estados Unidos da América, 28/06/2021. *Advanced Cancer – Choices for care*. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/advanced-cancer/care-choices/care-fact-sheet#:~:text=Cancer%20cells%20take%20up%20the,several%20parts%20of%20the%20body> Acesso em 10/09/2023

Galvão DA, Taaffe DR, Spry N, Joseph D, Newton RU. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 10;28(2):340-7. doi: 10.1200/JCO.2009.23.2488. Epub 2009 Nov 30. PMID: 19949016.

Gannon NP, Vaughan RA, Garcia-Smith R, Bisoffi M, Trujillo KA. Effects of the exercise-inducible myokine irisin on malignant and non-malignant breast epithelial cell behavior in vitro. *Int J Cancer.* 2015 Feb 15;136(4):E197-202. doi: 10.1002/ijc.29142. Epub 2014 Aug 30. PMID: 25124080. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25124080/> Acesso em: 30/09/2023

Grossmann M, Hamilton EJ, Gilfillan C, Bolton D, Joon DL, Zajac JD. Bone and metabolic health in patients with non-metastatic prostate cancer who are receiving androgen deprivation therapy. *Med J Aust.* 2011 Mar 21;194(6):301-6. doi: 10.5694/j.1326-5377.2011.tb02979.x. PMID: 21426285. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21426285/> Acesso em: 17/11/2023

Gurumurthy S, Vasudevan KM, Rangnekar VM. Regulation of apoptosis in prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2001;20(3-4):225-43. doi: 10.1023/a:1015583310759. PMID: 12085964. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12085964/>. Acesso em: 16/09/2023

Hojman P, Dethlefsen C, Brandt C, Hansen J, Pedersen L, Pedersen BK. Exercise-induced muscle-derived cytokines inhibit mammary cancer cell growth. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011 Sep;301(3):E504-10. doi: 10.1152/ajpendo.00520.2010. Epub 2011 Jun 7. PMID: 21653222.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21653222/> Acesso em: 23/09/2023

Hu Y, Sun H, Owens RT, Wu J, Chen YQ, Berquin IM, Perry D, O'Flaherty JT, Edwards IJ. Decorin suppresses prostate tumor growth through inhibition of epidermal growth factor and androgen receptor pathways. *Neoplasia.* 2009 Oct;11(10):1042-53. doi: 10.1593/neo.09760. PMID: 19794963; PMCID: PMC2745670.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2745670/>

Acesso em: 30/09/2023

Idorn M, Straten PT. Exercise and cancer: from "healthy" to "therapeutic"? *Cancer Immunol Immunother.* 2017 May;66(5):667-671. doi: 10.1007/s00262-017-1985-z. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28324125; PMCID: PMC5406418. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5406418/> Acesso em: 22/09/2023

INCA ESTIMA 704 MIL CASOS DE CÂNCER POR ANO NO BRASIL ATÉ 2025. INCA, Brasília - Distrito Federal, 23/11/2022. 2022b. Disponível em:

<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2022/inca-estima-704-mil-casos-de-cancer-por-ano-no-brasil-ate-2025> Acesso em: 25/10/2023

INCA – Instituto Nacional do Câncer. Atlas on-line de mortalidade. Brasília (DF), 2021 - Disponível em:

<https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo01/consultar.xhtml;jsessionid=CFDC906DAC41EADBD74BDE0EDF2FEFC6#panelResultado>

Acesso em 12/09/2023

Jia N, Zhou Y, Dong X, Ding M. The antitumor mechanisms of aerobic exercise: A review of recent preclinical studies. *Cancer Med.* 2021 Sep;10(18):6365-6373. doi: 10.1002/cam4.4169. Epub 2021 Aug 13. PMID: 34387383; PMCID: PMC8446393. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8446393/pdf/CAM4-10-6365.pdf> Acesso em: 22/09/2023

Junqueira L.C ; Carneiro J. .Histologia Básica - texto e atlas, 554 páginas, exemplar 2. Editora Guanabara Koogan, 13ª edição - 2019.

Kenfield SA, Stampfer MJ, Giovannucci E, Chan JM. Physical activity and survival after prostate cancer diagnosis in the health professionals follow-up study. *J Clin Oncol.* 2011 Feb 20;29(6):726-32. doi: 10.1200/JCO.2010.31.5226. Epub 2011 Jan 4. PMID: 21205749; PMCID: PMC3056656. - Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21205749/> Acesso em 15/09/2023.

Kurgan N, Tsakiridis E, Kouvelioti R, Moore J, Klentrou P, Tsiani E. Inhibition of Human Lung Cancer Cell Proliferation and Survival by Post-Exercise Serum Is Associated with the Inhibition of Akt, mTOR, p70 S6K, and Erk1/2. *Cancers (Basel)*. 2017 May 8;9(5):46. doi: 10.3390/cancers9050046. PMID: 28481292; PMCID: PMC5447956. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28481292/> Acesso em: 16/09/2023

Kwon JH, Moon KM, Min KW. Exercise-Induced Myokines can Explain the Importance of Physical Activity in the Elderly: An Overview. *Healthcare (Basel)*. 2020 Oct 1;8(4):378. doi: 10.3390/healthcare8040378. PMID: 33019579; PMCID: PMC7712334. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7712334/pdf/healthcare-08-00378.pdf> Acesso em: 17/11/2023

Leung PS, Aronson WJ, Ngo TH, Golding LA, Barnard RJ. Exercise alters the IGF axis in vivo and increases p53 protein in prostate tumor cells in vitro. *J Appl Physiol (1985)*. 2004 Feb;96(2):450-4. doi: 10.1152/jappphysiol.00871.2003. PMID: 14715676. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14715676/> Acesso em: 15/09/2023.

Liu J, Song N, Huang Y, Chen Y. Irisin inhibits pancreatic cancer cell growth via the AMPK-mTOR pathway. *Sci Rep*. 2018 Oct 15;8(1):15247. doi: 10.1038/s41598-018-33229-w. PMID: 30323244; PMCID: PMC6189061. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30323244/> Acesso em: 17/10/2023

Misiąg W, Piszczyk A, Szymańska-Chabowska A, Chabowski M. Physical Activity and Cancer Care-A Review. *Cancers (Basel)*. 2022 Aug 27;14(17):4154. doi: 10.3390/cancers14174154. PMID: 36077690; PMCID: PMC9454950. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9454950/pdf/cancers-14-04154.pdf> Acesso em: 21/09/2023

Mustian KM, Sprod LK, Janelins M, Peppone LJ, Mohile S. Exercise Recommendations for Cancer-Related Fatigue, Cognitive Impairment, Sleep problems, Depression, Pain, Anxiety, and Physical Dysfunction: A Review. *Oncol Hematol Rev*. 2012;8(2):81-88. doi: 10.17925/ohr.2012.08.2.81. PMID: 23667857; PMCID: PMC3647480. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3647480/> Acesso em: 21/09/2023

Ngo TH, Barnard RJ, Leung PS, Cohen P, Aronson WJ. Insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein-1 modulate prostate cancer cell growth and apoptosis: possible mediators for the effects of diet and exercise on cancer cell survival. *Endocrinology*. 2003 Jun;144(6):2319-24. doi: 10.1210/en.2003-221028. PMID: 12746292. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12746292/> Acesso em: 20/09/2023

O SUS E O CÂNCER – Conselho Regional de Medicina do Estado do Paraná – Paraná. 30/11/2010 – Disponível em: [https://www.crmpr.org.br/O-SUS-e-o-cancer-13-](https://www.crmpr.org.br/O-SUS-e-o-cancer-13-780.shtml#:~:text=Cerca%20de%2080%25%20dos%20casos,de%20parte%20dos%20custos%20para)

780.shtml#:~:text=Cerca%20de%2080%25%20dos%20casos,de%20parte%20dos%20custos%20para Acesso em: 27/10/203

O QUE É CÂNCER? INCA, Brasília - Distrito Federal, 31/05/2022c. Câncer. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer> . Acesso em 10/09/2023

Orange ST, Leslie J, Ross M, Mann DA, Wackerhage H. The exercise IL-6 enigma in cancer. Trends Endocrinol Metab. 2023 Nov;34(11):749-763. doi: 10.1016/j.tem.2023.08.001. Epub 2023 Aug 24. PMID: 37633799.

Disponível em: <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S1043-2760%2823%2900154-6>

Acesso em: 17/10/2023

Pak S, Kim MS, Park EY, Kim SH, Lee KH, Joung JY. Association of Body Composition With Survival and Treatment Efficacy in Castration-Resistant Prostate Cancer. Front Oncol. 2020 Apr 17;10:558. doi: 10.3389/fonc.2020.00558. PMID: 32363164; PMCID: PMC7180747. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7180747/> Acesso em: 16/09/2023

Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. Nat Rev Endocrinol. 2012 Apr 3;8(8):457-65. doi: 10.1038/nrendo.2012.49. PMID: 22473333. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22473333/>

Acesso em 23/09/2023

QUANTO CUSTA TRATAR UM PACIENTE COM CÂNCER NO SUS? – Observatório de Oncologia. Rio de Janeiro, 13/06/2023. Disponível em:

https://agencia.fiocruz.br/sites/agencia.fiocruz.br/files/u34/estudo_big_data_em_oncologia_-_completo.pdf Acesso em 12/09/2023

ReFaey K, Tripathi S, Grewal SS, Bhargav AG, Quinones DJ, Chaichana KL, Antwi SO, Cooper LT, Meyer FB, Dronca RS, Diasio RB, Quinones-Hinojosa A. Cancer Mortality Rates Increasing vs Cardiovascular Disease Mortality Decreasing in the World: Future Implications. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2021 Jun 8;5(3):645-653. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2021.05.005. PMID: 34195556; PMCID: PMC8240359. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8240359/> Acesso em: 20/09/2023

Riffle S, Pandey RN, Albert M, Hegde RS. Linking hypoxia, DNA damage and proliferation in multicellular tumor spheroids. *BMC Cancer*. 2017 May 18;17(1):338. doi: 10.1186/s12885-017-3319-0. PMID: 28521819; PMCID: PMC5437385. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5437385/> Acesso em 23/09/2023

RISCO DE CÂNCER EM MENORES DE 50 ANOS AUMENTA A CADA GERAÇÃO, MOSTRA ESTUDO DE HARVARD; ENTENDA O POR QUÊ. – O Globo. 20/09/2022 – Medicina. Disponível em: <https://oglobo.globo.com/saude/medicina/noticia/2022/09/risco-de-cancer-em-menores-de-50-anos-aumenta-a-cada-geracao-mostra-estudo-de-harvard-entenda-por-que.ghtml> Acesso em: 20/09/2023

Rundqvist H, Augsten M, Strömberg A, Rullman E, Mijwel S, Kharaziha P, Panaretakis T, Gustafsson T, Östman A. Effect of acute exercise on prostate cancer cell growth. *PLoS One*. 2013 Jul 5;8(7):e67579. doi: 10.1371/journal.pone.0067579. PMID: 23861774; PMCID: PMC3702495. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23861774/> Acesso em: 20/09/2023

Said N, Motamed K. Absence of host-secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) augments peritoneal ovarian carcinomatosis. *Am J Pathol*. 2005 Dec;167(6):1739-52. doi: 10.1016/S0002-9440(10)61255-2. PMID: 16314484; PMCID: PMC1613196. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16314484/> Acesso em: 30/09/2023

Schmidt SF, Rohm M, Herzig S, Berriel Diaz M. Cancer Cachexia: More Than Skeletal Muscle Wasting. *Trends Cancer*. 2018 Dec;4(12):849-860. doi: 10.1016/j.trecan.2018.10.001. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30470306. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30470306/> Acesso em: 16/09/2023

Shao L, Li H, Chen J, Song H, Zhang Y, Wu F, Wang W, Zhang W, Wang F, Li H, Tang D. Irisin suppresses the migration, proliferation, and invasion of lung cancer cells via inhibition of epithelial-to-mesenchymal transition. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Apr 8;485(3):598-605. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.12.084. Epub 2016 Dec 14. PMID: 27986567. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27986567/> Acesso em: 17/10/2023

Schumacher, O., Galvão, D.A., Taaffe, D.R. et al. Exercise modulation of tumour perfusion and hypoxia to improve radiotherapy response in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 24, 1–14 (2021). Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41391-020-0245-z> Acesso em 18/10/2023

Sousa R. S. de, Vieira Ângela M., Melol. M. da S. G. de, SilvaT. F. da, & Souzal. A. de. (2019). Tratamento do câncer de próstata: radioterapia, quimioterapia e plantas medicinais como alternativa terapêutica. Revista Eletrônica Acervo Saúde, 11(9), e537. <https://doi.org/10.25248/reas.e537.2019>

Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/332331127_Tratamento_do_cancer_de_próstata_radioterapia_quimioterapia_e_plantas_medicinais_como_alternativa_terapectica

Acesso em: 27/10/2023

TYPES OF PROSTATE CANCER. Cancer Research UK. Inglaterra – 27/04/2022. Stages, types and grades of prostate cancer. Disponível em: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/prostate-cancer/stages/types>

Acesso em: 25/10/2023

Ugai T, Sasamoto N, Lee HY, Ando M, Song M, Tamimi RM, Kawachi I, Campbell PT, Giovannucci EL, Weiderpass E, Rebbeck TR, Ogino S. Is early-onset cancer an emerging global epidemic? Current evidence and future implications. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022 Oct;19(10):656-673. doi: 10.1038/s41571-022-00672-8. Epub 2022 Sep 6. PMID: 36068272; PMCID:PMC9509459.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9509459/pdf/nihms-1825592.pdf> Acesso em: 20/09/2023

Wang G, Zhao D, Spring DJ, DePinho RA. Genetics and biology of prostate cancer. *Genes Dev*. 2018 Sep 1;32(17-18):1105-1140. doi: 10.1101/gad.315739.118. PMID: 30181359; PMCID: PMC6120714.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6120714/>

Acesso em: 25/10/2023