

MAGREZA REVERSÍVEL

Exercício físico pode deter a caquexia, inflamação que induz à perda de peso e agrava o câncer e outras doenças

Carlos Fioravanti

Trois hommes qui marchent, Alberto Giacometti, bronze com pátina marrom, 1948

Há cinco anos, o cirurgião Paulo Alcântara ficou intrigado ao ver que dois pacientes que atendera na mesma semana no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP), com a mesma idade e o mesmo tipo de câncer avançado de intestino, reagiam de modo diferente ao tratamento. Um era obeso e o outro, muito magro. A magreza era uma expressão da caquexia, síndrome caracterizada pela perda contínua de massa muscular e de apetite que pode acompanhar – e agravar – não apenas o câncer, mas também a Aids, a insuficiência cardíaca e a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Verificada em 40% das pessoas com câncer e em 80% das hospitalizadas com tumores malignos, a caquexia dificulta o tratamento e responde por 20% das mortes causadas por essa doença. O paciente magro morreu um ano e meio depois em consequência do câncer e da caquexia, enquanto o outro viveu mais quatro anos.

Intrigado com essa situação, Alcântara procurou a bióloga Marília Seelander, que trabalha com exercício físico, inflamação e câncer há 25 anos no Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) da USP (*ver Pesquisa FAPESP nº 89*). Com base nos resultados de experimentos em modelos animais, os dois pesquisadores planejaram um estudo para avaliar os possíveis efeitos da atividade física em pessoas com câncer e caquexia.

Os resultados preliminares dos testes no HU indicam que um programa de exercícios físicos – andar ou correr em uma esteira durante uma hora por dia, durante seis semanas, no próprio hospital – pode reduzir os processos inflamatórios que resultam em perda de peso. Os participantes com câncer e caquexia recuperaram massa muscular e apetite e apresentaram uma melhor recuperação pós-operatória, em comparação com os sem caquexia. Notou-se também uma mudança do perfil de ci-



tocinas, proteínas que ativam as células de defesa: os níveis de citocinas pró-inflamatórias, que causam e agravam a caquexia, caíram e os de citocinas anti-inflamatórias subiram.

Até agora, 332 pacientes com câncer de estômago, pâncreas e intestino – com e sem caquexia – participaram do estudo; 272 formaram o grupo dos sedentários e 50 o dos que se submeteram ao treinamento físico. “O bloqueio da caquexia poderia permitir um tratamento mais intensivo, favorecer a qualidade de vida e ampliar a sobrevivência dos pacientes”, diz Alcântara. “Mas temos de chegar a 100 casos em cada grupo de pessoas com e sem câncer e com e sem caquexia para termos resultados com significância estatística.” Os estudos em andamento, propostos em um artigo de 2015 na revista *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, integram equipes da USP, do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (Icesp), da Santa Casa de São Paulo e do hospital Santa Marcelina.

Ainda não há pesquisas científicas concluídas sobre a ação do exercício físico em pessoas com câncer e caquexia, mas seus efeitos foram observados em pessoas com DPOC. Um grupo da Alemanha e da Holanda verificou que exercícios intensos durante quatro meses favoreceram a recuperação do estado de saúde e da força muscular em pessoas com DPOC e caquexia, em comparação com os que receberam suplementação nutricional e com o grupo controle. O estudo foi feito com 81 pacientes e publicado em junho deste ano na *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*.

“As alterações metabólicas características da caquexia debilitam o organismo, favorecem o crescimento tumoral e dificultam o tratamento”, sintetizou Alcântara. Na tarde de 13 de junho, ele acompanhou uma reunião no ICB, em que os pesquisadores da equipe de Marília Seelander apresentaram os resultados das análises de sangue e tecidos coletados dos participantes do HU. Os indivíduos com caquexia apresentaram uma redução no metabolismo de proteínas e nos níveis de dois hormônios – a leptina, que regula o apetite, e a insulina, que favorece a absorção de glicose pelas células. O funcionamento do hipotá-

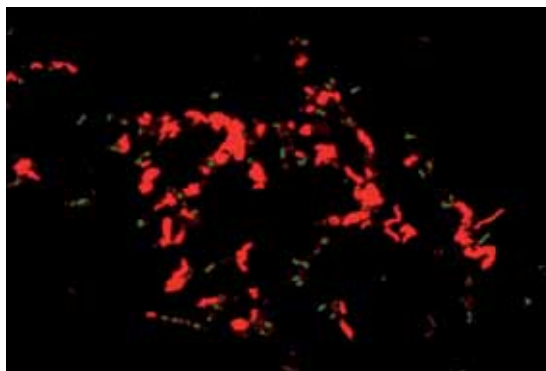
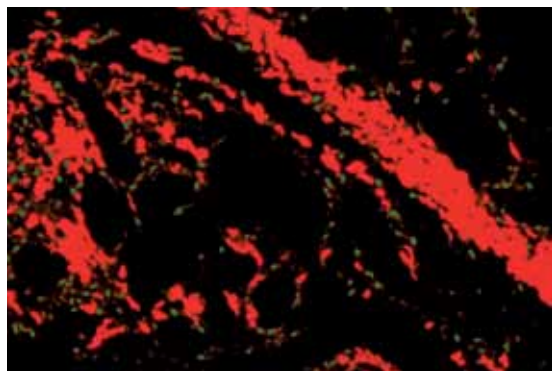


Sala de treinamento do Hospital Universitário da USP usada na recuperação de peso

O exercício físico se mostrou benéfico para deter a inflamação em pessoas com doença pulmonar crônica

lamo, região do sistema nervoso central que controla a fome, mostrou-se alterado. As comunidades bacterianas do intestino, que poderiam causar ou agravar processos inflamatórios, mudaram, e os músculos, incluindo o do coração, haviam enfraquecido. “O desequilíbrio causado pela caquexia é tão intenso que as pessoas continuam perdendo peso, mesmo quando recebem complementação nutricional, porque as células não conseguem mais absorver os nutrientes”, comentou Marília.

A caquexia foi registrada pela primeira vez pelo médico e filósofo grego Hipócrates (460-370 a.C) e descrita como um abatimento profundo pelo médico francês Paul Broca (1824-1880) em seu tratado sobre tumores publicado em 1866.



A produção da proteína colágeno (em vermelho) se intensifica nas pessoas com câncer e com caquexia, resultando na formação de fibras que prejudicam o funcionamento das células de gordura (à esq.). Pacientes com câncer e sem caquexia têm menos colágeno (à dir.)

DESCONTROLE CRESCENTE

A caquexia evolui a partir de uma inflamação que se espalha pelo organismo

ORIGEM

Em resposta a um tumor, as células de defesa produzem proteínas inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6), que entram na circulação

PRIMEIRAS REAÇÕES

O tecido adiposo subcutâneo acumula IL-6 e células de defesa, que causam inflamação local

As células de gordura liberam ácidos graxos, que espalham a reação inflamatória para outros tecidos e órgãos

CONSEQUÊNCIAS

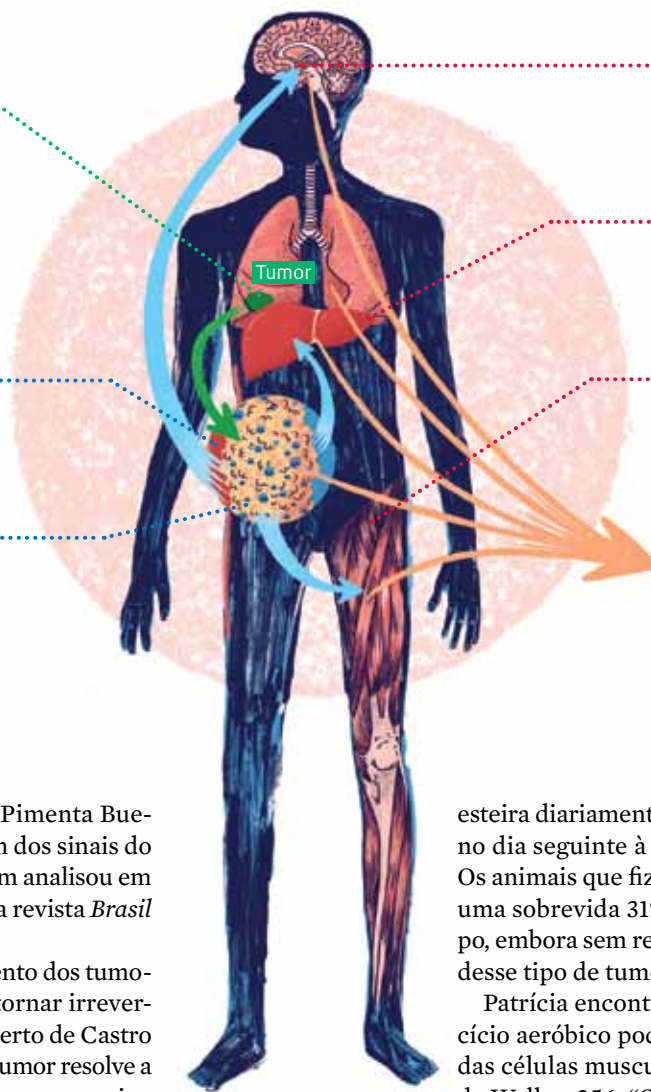
O hipotálamo reduz a produção de hormônios que ativam o apetite

O fígado aumenta a produção de proteínas que intensificam a inflamação

O tecido muscular começa a se atrofiar

RESULTADO

O desequilíbrio do organismo se intensifica e torna-se irreversível



FONTE USP E UMC

O médico paraense Alfredo Leal Pimenta Bueno (1886-?) a apresentou como um dos sinais do período final do câncer, cuja origem analisou em uma série de artigos publicados na revista *Brasil Médico* de 1926 a 1928.

“A caquexia favorece o crescimento dos tumores e pode avançar a ponto de se tornar irreversível”, observou o oncologista Gilberto de Castro Jr., do Icesp. Nem sempre tratar o tumor resolve a caquexia. “O exercício físico, de alguma maneira, pode bloqueá-la e ser uma terapia de suporte”, diz ele. “Ainda temos de definir a intensidade, a frequência e a duração do exercício mais adequadas, mas precisamos fazer os pacientes com câncer se movimentarem mais.” Vários estudos já indicaram os benefícios do exercício físico na luta contra o câncer (ver quadro na página 48).

EM LABORATÓRIO

“O treinamento físico minimiza a caquexia”, corrobora a professora de educação física Patrícia Chakur Brum, com base em seus experimentos com modelos animais na Escola de Educação Física e Esporte da USP. Com sua equipe, ela usou dois grupos de ratos com tumor de Walker 256, utilizado em estudos experimentais porque cresce com rapidez e induz a atrofia muscular característica da caquexia. Um era de animais sedentários e outro teve de fazer exercícios em uma

esteira diariamente, durante 15 dias, começando no dia seguinte à injeção das células tumorais. Os animais que fizeram exercício apresentaram uma sobrevivência 31% maior que os do outro grupo, embora sem redução no ritmo da progressão desse tipo de tumor, bastante agressivo.

Patrícia encontrou indicações de que o exercício aeróbico pode melhorar o funcionamento das células musculares em animais com tumor de Walker 256. “O treinamento físico pode não atuar diretamente sobre o tumor, mas deixa os músculos mais funcionais”, diz ela. Seu grupo também verificou que a atividade física prévia pode retardar o início do tumor de pele e de mama em camundongos. No laboratório de Marília no ICB os resultados foram mais expressivos: nos animais que tiveram de fazer esteira ou nadar em um programa mais longo de exercícios, o tamanho do tumor de Walker apresentou uma redução da ordem de 50%.

A perda de massa muscular, embora seja a expressão mais visível, não é a causa, mas uma das consequências do processo que leva o organismo a consumir-se. “Ainda não sabemos como e quando a caquexia começa”, reconhece o educador físico Miguel Luiz Batista Júnior, professor da Universidade de Mogi das Cruzes. O início deve ser uma inflamação ativada por uma produção intensa de citocinas pró-inflamatórias, principalmente

SUAR, PARTE DA PREVENÇÃO

O exercício físico ajuda a prevenir o câncer, favorece a recuperação pós-cirúrgica e reduz os efeitos colaterais dos medicamentos, a reincidência dos tumores e a mortalidade, de acordo com estudos realizados nos Estados Unidos. Em um artigo de junho de 2016 no *Journal of American Medical Association (Jama)*, Steven Moore e sua equipe de epidemiologia do Instituto Nacional do Câncer, nos Estados Unidos, apresentaram uma análise de 12 estudos sobre os efeitos da atividade física em 26 tipos de câncer, realizados nos Estados Unidos e na Europa, com 1,4 milhão de pessoas, acompanhadas durante 11 anos. Os pesquisadores associaram a prática de atividade física moderada ou intensa nas horas de lazer, como a caminhada, a um menor risco de 13 tipos de câncer, com a queda mais acentuada nos tumores de esôfago (incidência 42% menor) e menos nos de mama (queda de 10%), mesmo entre obesos e fumantes.

Se os médicos e as pessoas com câncer adotassem o exercício físico como parte do tratamento, poderia ocorrer o mesmo fenômeno verificado no tratamento de doenças do coração, na visão do educador físico Carlos Eduardo Negrão, professor da Escola de Educação Física e Esporte da Faculdade de Medicina e diretor da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do



Exercícios aeróbicos como correr e andar de bicicleta são indicados para ajudar a evitar o câncer e reduzir os efeitos indesejados de medicamentos

Coração (InCor), também da USP. “Até a década de 1970, o aconselhado às pessoas com insuficiência cardíaca era não fazer exercício físico, que depois começou a ser recomendado e hoje é uma parte importante do tratamento”, lembra (ver Pesquisa FAPESP nº 238). “Em câncer, muito provavelmente vamos trilhar um caminho semelhante.”

Dois estudos recentes de seu grupo no InCor publicados em 2014 e 2016 na *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology* mostraram que o exercício físico em pessoas com problemas cardíacos pode desativar os processos de degradação de proteínas das células dos músculos, estimular a produção de citocinas anti-inflamatórias e melhorar o fluxo de cálcio, fundamental para o bom funcionamento dos músculos, principalmente do coração, cujo funcionamento pode ser prejudicado pelos medicamentos antitumorais e pela caquexia. Em um artigo de maio deste ano na *Oncology Reports*, pesquisadores da França argumentaram que “o exercício físico desponta como uma estratégia não farmacológica interessante para contrabalançar as deficiências do coração induzidas pela caquexia”, já que o treinamento aeróbico, como também eles reconheceram, tem efeitos anti-inflamatórios e evita a atrofia do músculo cardíaco.



Níveis baixos de albumina e altos da proteína c-reativa poderiam indicar o início da caquexia

a interleucina-6 (IL-6), como resultado da ação das células de defesa contra os tumores. “O nível de IL-6 em circulação na corrente sanguínea aumenta de duas a três vezes em pessoas com câncer e de cinco a seis vezes nas com caquexia”, diz Batista, que estuda os mecanismos da caquexia desde 2008 em colaboração com o grupo da USP e da Universidade de Boston, Estados Unidos (ver infográfico na página 47).

OUTRAS ESTRATÉGIAS

Com base em amostras de tecidos de pessoas com câncer, as equipes da UMC e da USP concluíram que o tecido adiposo branco subcutâneo atrofia e se torna fibroso, em consequência do acúmulo de células de defesa e da formação de uma malha externa da proteína colágeno sobre os adipócitos, como detalhado em um artigo de 2016 na *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. “Em consequência, o tecido adiposo perde a função de armazenar energia para o organismo”, ressalta Batista.

Em seu laboratório, Batista testou a pioglitazona, já usada contra diabetes, para deter a caquexia. O fármaco deteve a redução da massa muscular e aumentou em 27% a sobrevivência de ratos com tumor de Walker 256, em comparação com os animais do grupo-controle. Descrito em 2015 na *PLOS ONE*, esse estudo sugere que a pioglitazona poderia ser usada nos estágios iniciais e finais da caquexia, por reduzir a resistência à insulina e facilitar a absorção de glicose pelas células, embora possa causar danos ao coração. Estudos clínicos em andamento nos Estados Unidos avaliam também as possibilidades de uso de um antidiabético, a metformina, e outros medicamentos como a grelina e anamorelina.

No Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas (IB-Unicamp), a bióloga Maria Cristina Marcondes verificou que a leucina, aminoácido com ação anti-inflamatória, evita a degradação muscular em ratos com tumor de Walker 256. “O tumor continua a crescer, mas os animais recuperam pelo menos 25% da massa muscular”, ela observou. Seu grupo também está buscando marcadores moleculares que alertem para o início dessa síndrome, em sintonia com a preocupação das equipes médicas que atendem pessoas com câncer e caquexia e gostariam de fazer um diagnóstico e agir o mais cedo possível para deter a perda de peso e o desequilíbrio orgânico.

Marília Seelander lembra que, como a medição de IL-6 e outras citocinas inflamatórias é cara, uma alternativa seria se valer dos exames dos

níveis da proteína c-reativa (PCR) do fígado e duas outras do sangue, a hemoglobina e a albumina. Segundo ela, valores da PCR muito acima e de albumina e hemoglobina muito abaixo dos normais poderiam indicar o início da caquexia antes da perda de massa muscular. Além disso, manchas claras nos músculos nas imagens de tomografia poderiam indicar infiltração de gordura ou de células do tecido adiposo, sinalizando o início de um processo inflamatório capaz de levar à perda muscular.

À medida que avançarem, essas propostas devem ajudar a deter um problema que só aparece quando a perda de massa muscular já é evidente. Nos próximos anos, é possível que o tratamento da caquexia combine várias estratégias, conciliando suplementação alimentar, exercícios físicos e novos medicamentos, para deter os desequilíbrios orgânicos que agravam a evolução do câncer e outras doenças. O que permanece aberto, sem soluções à vista, é uma das perguntas que motivaram o médico Paulo Alcântara há cinco anos. Até agora existem apenas hipóteses de difícil comprovação para explicar por que algumas pessoas têm caquexia e outras não, ainda que com a mesma idade e o mesmo estágio de câncer. ■

Projetos

1. Inflamação sistêmica em pacientes com caquexia associada ao câncer: Mecanismos e estratégias terapêuticas, uma abordagem em medicina translacional (nº 12/50079-0); Modalidade Projeto Temático; Pesquisadora responsável Marília Cerqueira Leite Seelander (USP); Investimento R\$ 2.246.952,23.
2. Bases moleculares da caquexia: Adipogênese e remodelagem da matriz extracelular do tecido adiposo branco de pacientes com câncer gastrointestinal (nº 10/51078-1); Modalidade Jovem Pesquisador; Pesquisador responsável Miguel Luiz Batista Jr. (UMC); Investimento R\$ 910.407,63.

Artigos científicos

- ANTUNES-CORREA, L. M. *et al.* Molecular basis for the improvement in muscle metaboreflex and mechanoreflex control in exercise-trained humans with chronic heart failure. *American Journal of Physiology*. v. 307, n. 11, p. 1655-66. 2014.
- BATISTA, M. L. Jr., Cachexia-associated adipose tissue morphological rearrangement in gastrointestinal cancer patients. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. v. 7, n. 1, p. 37-47. 2016.
- BELLOUM, Y. *et al.* Cancer-induced cardiac cachexia: Pathogenesis and impact of physical activity. *Oncology Reports*. v. 37, n. 5, p. 2543-52. 2017.
- BELUZI, M. *et al.* Pioglitazone treatment increases survival and prevents body weight loss in tumor-bearing animals: Possible anticachectic effect. *PLOS ONE*. V. 10, n. 3, p. 1-16. 2015.
- 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. 317-24. 2015.
- 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.
- NOBRE, T. S. *et al.* Exercise training improves neurovascular control and calcium cycling gene expression in patients with heart failure with cardiac resynchronization therapy. *American Journal of Physiology*. v. 311, n. 5, p. 1180-88. 2016.
- VAN DE BOOL, C. *et al.* A randomized clinical trial investigating the efficacy of targeted nutrition as adjunct to exercise training in COPD. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2017 (no prelo).