

**LINFOMA DE HODGKIN, QUIMIOTERAPIA E EXERCÍCIO FÍSICO:
RESPOSTAS HEMATOLÓGICAS E DE DESEMPENHO FÍSICO**Henrique Stelzer Nogueira¹
Waldecir Paula Lima²**RESUMO**

Introdução: Câncer é uma doença de origem multifatorial, evoluindo a partir de estímulos externos e da ineficiência do sistema imune. O Linfoma de Hodgkin (LH) caracteriza-se pela presença das células de Hodgkin e de Reed-Sternberg, sendo sua incidência estável de 1 a 4 casos por 100.000 pessoas/ano. A quimioterapia, tratamento a ser utilizado em portadores de LH, objetiva eliminar as células malignas, embora também possa prejudicar as células benignas e promover diversos efeitos colaterais. A prática do exercício físico, concomitante ao tratamento quimioterápico, poderia ser uma boa estratégia para atenuar possíveis desconfortos. Objetivo: Verificar se um programa de treinamento físico poderia contribuir durante o tratamento quimioterápico em indivíduo com LH. Metodologia: Trata-se de um estudo de caso, realizado com um indivíduo portador de LH que, durante o tratamento de quimioterapia com oito sessões em semanas alternadas, foi submetido 16 semanas de treinamento físico (periodização não-linear). Foram avaliadas algumas capacidades físicas, além de parâmetros antropométricos, hematológicos e dos inquéritos WURSS 21 e DALDA. Para comparação dos resultados pré e pós treinamento físico, foi utilizada a variação percentual (Delta %). Resultados: Após o período de treinamento, observou-se melhoria das capacidades físicas avaliadas, manutenção antropométrica e boas respostas hematológicas. Observou-se também, poucas ocorrências de sintomas de estresse imune e adequação nas fontes e sintomas de estresse. Conclusões: O treinamento físico proposto contribuiu com o paciente durante o tratamento de quimioterapia, mantendo satisfatório o perfil hematológico e melhorando algumas de suas capacidades físicas e condições mentais.

Palavras-chave: Câncer. Oncologia. Antineoplásico. Treinamento físico.

ABSTRACT

Hodgkin's lymphoma, chemotherapy and exercise: hematological responses and physical performance

Introduction: Cancer is a multifactorial origin of disease, evolving from external stimuli and the inefficiency of the immune system. Hodgkin's Lymphoma (HL) is characterized by the presence of cells in Hodgkin and Reed-Sternberg with a stable incidence from 1 to 4 cases per 100,000 people / year. Chemotherapy, for use in treating patients with LH aims to eliminate malignant cells, but can also affect the benign cells and promote various side effects. The practice of physical exercise, concomitant to chemotherapy, might be a good strategy to mitigate potential discomfort. Objective: To determine if a physical training program could help during chemotherapy in a patient with LH. Methodology: This is a case study with a LH carrier individual who, during the course of chemotherapy with eight sessions every other week, underwent 16 weeks of physical training (non-linear periodization). We evaluated some physical abilities, and anthropometric parameters, hematological and WURSS 21 and DALDA surveys. To compare the results before and after physical training, the percentage change was used (Delta%). Results: After the training period, it was observed improvement of assessed physical, anthropometric maintenance and good hematological responses. It was also observed, few occurrences of symptoms of stress and immune fit the sources and symptoms of stress. Conclusions: The proposed physical training contributed to the patient during the treatment of chemotherapy while maintaining satisfactory hematological profile and improving some of their physical and mental conditions.

Key words: Cancer. Oncology. Antineoplastic. Physical training.

INTRODUÇÃO

A história natural do câncer é uma forma de concentrar dados importantes sobre a incidência dos diversos tipos de câncer e que cada tipo está associado com regionalidade e cultura (Liu e Robins, 2006).

Os mesmos autores explicam que fatores ambientais e genéticos são relevantes para o desenvolvimento do câncer, implicando na cronologia do surgimento dessa doença, sendo que, em via de regra, existem diversos estágios no processo de desenvolvimento desta patologia, justamente pelo fato do câncer ter um tempo longo (aproximadamente 20 anos) para esse desenvolvimento.

Em 2015, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) publicou que o câncer é a denominação de doenças acometidas pelo crescimento descontrolado de células do organismo e que podem se espalhar causando a metástase. Essa afirmação clássica se dá graças ao conceito de o câncer ser uma doença celular (Liu e Robins, 2006).

Nesse caso, entende-se ainda que em um crescimento normal e a estabilidade são características celulares importantes, resultando do equilíbrio entre o ciclo celular e a apoptose.

Danos, sem reparos no DNA, em uma célula estimulam a apoptose, justamente para que se evite a replicação deste DNA danificado, pois essa replicação poderia levar a mutações.

Com isso, um adequado estilo de vida é fundamental, pois, quando inadequado, pode dar início aos processos de danos no DNA e, desta forma, afetar a expressão gênica podendo gerar mutações (Mills e Rieger, 2006).

Além disso, Ortega e colaboradores (1998) ainda acrescentam que o surgimento de neoplasias (câncer) pode ter origem multifatorial.

Portanto, a adesão aos hábitos de vida mais saudáveis, pode evitar o surgimento dessa doença, ou mesmo a sua reincidência (Valenti e colaboradores, 2008; Giovannucci e colaboradores, 2005; Meyerhardt e colaboradores, 2006; Holmes e colaboradores, 2005).

Ademais, Ortega e colaboradores (1998) explicam que as neoplasias (divisões celulares malignas) que originam o processo cancerígeno, são possíveis somente quando o

sistema imune estiver com um inadequado funcionamento do immune surveillance (mecanismo de reconhecimento e eliminação de células que possam originar o câncer).

Linfomas são tipos de câncer do sistema linfático e que possuem como característica importante a proliferação clonal de células desse sistema.

Gil-Delgado e Khayat (2006) expõem que no Linfoma de Hodgkin (LH) (ou Doença de Hodgkin) são as células do tipo Linfócito B (LB) que mais são clonadas e proliferadas e que afetam inicialmente os linfonodos.

A diferença entre o LH e o Linfoma Não-Hodgkin (LNH) está na presença de dois tipos de célula tumoral, as células Reed-Sternberg (CRS), que são bi ou multinucleadas, e células Hodgkin (CH), que são mononucleadas (Maggioncalda e colaboradores, 2010).

O LH apresenta-se como um tipo raro de câncer, atingindo entre 1 e 4 para cada 100 mil indivíduos (INCA, 2015).

Ainda, segundo Maggioncalda e colaboradores (2010), a afirmação da origem dessas células (CRS e CH) como derivadas do LB é especulativa, pois ambas raramente expressam marcadores típicos do LB, apesar desta célula (LB), no LH, estar inibida pelo fator de transcrição Notch-1 (gene codificador envolvido no controle celular) e os Linfócitos T (LT) estimulados por ele.

Outra consideração importante a ser feita sobre aspectos moleculares do LH, diz respeito à interação entre o fator nuclear kappa B (NF-kB), que é um mediador inflamatório, e os receptores tipo toll 9 (TLR-9) que são receptores expressas nas células apresentadoras de antígenos. Quando ativados, os TLR-9 permitem ações imunes, embora a literatura relate que outros tipos de receptores tipo toll (TLR's) também estão relacionados com as doenças inflamatórias, incluindo o câncer (Zhang e colaboradores, 2013) e o LH (Mollaki e colaboradores, 2009).

Pradere, Dapito e Schwabe (2013) explicam que, em uma condição anormal para o organismo como no caso do câncer, outros tipos de TLR's (TLR-2 e TLR-4) ativam o mecanismo do NF-kB, promovendo uma inflamação descontrolada. Este processo resulta em uma proteção às células defeituosas, prevenindo-as contra a apoptose e, como consequência, permitiria o crescimento do tumor.

Nessa perspectiva, Flavell e Murray (2000), em uma abordagem histórica, relatam a existência de algumas dúvidas no que tange as células do sistema imune e suas respectivas alterações no LH.

Além disto, os referidos autores indicam a existência de uma boa associação entre o vírus Epstein-Barr, como um desencadeador de problemas de sinalização molecular, e a célula afetada.

Para o diagnóstico, é usual a biópsia de linfonodo periférico (90% dos casos), embora o LH seja também caracterizado por sintomas (perda de peso, febre, sudorese e prurido), sendo menos comuns esses sintomas quando a doença é local (Gil-Delgado e Khayat, 2006).

Estes mesmos autores citam que a Organização Mundial da Saúde (OMS), caracteriza o LH:

- Com predominância linfocítica nodular;
- Como Doença de Hodgkin clássica;
- Apresentando Esclerose Nodular (graus 1 e 2);
- Como doença clássica com predominância linfocítica;
- Com celularidade mista;
- Com depleção linfocitária.

O tratamento do câncer pode ser desenvolvido por meio da quimioterapia isolada ou em combinação com a radioterapia e/ou cirurgia (Nascimento, Leite e Prestes, 2011), sendo que Ferreira (2007) destacam que, para o caso de LH, o mais comum é a combinação entre a radioterapia e a quimioterapia com campos reduzidos e com dosagens variando conforme os estágios da doença.

Estima-se que com cinco anos de tratamento adequado, a chance de cura é de aproximadamente 83% (Jemal e colaboradores, 2003).

Segundo Rosenthal, Carignam e Smith (1995) a quimioterapia é um tipo de tratamento contra o câncer, que pode promover lesão tanto nas células tumorais quanto nas células saudáveis, além do sucesso desse tipo de tratamento depender de diversos fatores, tais como: quantidade de enzimas, velocidade de reações metabólicas, presença de receptores e mecanismos de transporte ativo para certas drogas utilizadas no tratamento, sendo considerado um resultado satisfatório quando

as células normais sobrevivem ao tratamento enquanto as tumorais não consigam ser reparadas.

Os efeitos colaterais comuns decorrentes da toxicidade da quimioterapia são: alopecia, mucosite e supressão da medula. Os mesmos autores ainda ressaltam diversas formas de toxicidade, tais como: hematológica, pulmonar, cardíaca, hepática e renal.

Adamsen e colaboradores (2009) relatam que pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia frequentemente sofrem de náuseas, vômitos, dores, insônia, perda de apetite e fadiga.

Além disso, é importante ter conhecimento que pacientes oncológicos podem apresentar complicações graves (desordem do sistema nervoso central, hipercalcemia, hipocalcemia, síndrome de lise tumoral, hiponatremia, hiperglicemia, hipoglicemia e hipocalcemia com produção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) ectópica), necessitando de cuidados críticos (Bongard e Sue, 1994).

Fairey e colaboradores (2002), ao analisar as formas de tratamento contra o câncer, expõem que a quimioterapia acarreta em uma redução importante na contagem plasmática de células imunes.

Seguindo essa linha, um posicionamento científico da American Heart Association (2013), endossado pela American Academy of Pediatrics, demonstra o alto grau de toxicidade deste tipo de tratamento nos níveis cardíacos, vasculares e pulmonares, inclusive tardiamente após o tratamento do LH (Allavena e colaboradores, 1992), podendo causar diversas doenças cardiovasculares e pulmonares, o que corrobora ao exposto acima por Rosenthal, Carignam e Smith (1995).

Essa toxicidade não está totalmente elucidada, mas é atribuída aos metabólitos químicos resultantes do uso dos fármacos que compõem a quimioterapia. Um exemplo clássico é o doxorubicinol, metabólito oriundo do fármaco doxorubicina, cujo nome comercial é "Adriamicina", caracterizado por ser uma antraciclina e recomendado para casos de LH (American Heart Association, 2013).

Esses metabólitos estão relacionados com o estresse oxidativo, peroxidação lipídica, danos em membranas e mitocôndrias (American Heart Association, 2013; Adão e colaboradores, 2013).

Sabendo que estes danos promovem um ambiente pró-inflamatório no organismo (Silva e Mota, 2003), entende-se que a quimioterapia leva a imunossupressão, explicada, sobretudo, pela redução na contagem plasmática de células imunes durante esse tipo de tratamento.

Além disso, é frequente a ocorrência de anemia em pacientes com câncer, inclusive durante o tratamento contra a neoplasia (Rodgers III e colaboradores, 2012; Dicato, 2003; Calabrich e Katz, 2010; Knight, Wade e Balducci, 2004; Groopman e Itri, 1999; Spivak, Gascón e Ludwig, 2009).

Destaca-se também, a contagem de plaquetas, uma vez que as mesmas também são produzidas pela medula. O aumento desproporcional nesta contagem (trombocitemia) resulta em obstrução microvascular, enquanto a diminuição exacerbada (trombocitopenia) pode indicar risco de hemorragia (Brain, 2007).

Portanto, é notória a grande preocupação em busca de tratamentos alternativos para o combate dos efeitos colaterais da quimioterapia.

É compreendido pela ciência que o treinamento físico (desde que bem planejado, executado e controlado) pode contribuir para a melhor regulação do sistema imune (Petersen e Pedersen, 2005; Prestes, Foschini e Donatto, 2006; Silva e Macedo, 2011) e com isso, melhor adesão ao tratamento de quimioterapia, além de melhor conforto ao paciente durante e após esse tipo de tratamento (Fairey e colaboradores, 2005; Peters e colaboradores, 1994).

Isso se dá pelo fato de que o treinamento físico produz uma reação no sistema imune similar a uma "infecção leve" (Ortega e colaboradores, 1998).

Desta forma, assim como as vacinas, usa-se o exercício físico como estratégia para manter o sistema imune em alerta constante, para que quando ocorra um evento que possa ser nocivo, produza uma resposta rápida e eficiente.

Ainda, em uma revisão de Burns e Leventhal (2000), é possível notar a importância do funcionamento eficiente do sistema imune para o combate ou prevenção de câncer.

Estudos ainda apontam que o exercício físico, além de permitir melhores modulações no eixo neuroimunoendócrino, é

capaz também de criar estabilidade emocional entre diversos outros benefícios, tendo efeitos benéficos na força muscular, nas funções cardiorrespiratórias, no linfedema, na fadiga, na composição corporal, na regulação insulínica e na sobrevida (Soares, 2011; Nascimento, Leite e Prestes, 2011; Ingram e Visovsky, 2007; Battaglini e colaboradores, 2006; Ortega e colaboradores, 1998).

Sobre os aspectos de volume e intensidade do exercício físico em pacientes oncológicos, durante e após o tratamento, Nascimento, Leite e Prestes (2011) relatam, em seu estudo de revisão, que a maioria dos trabalhos indicam protocolos, para o treinamento de força, com características de intensidade entre 40 a 75% de 1 RM (chegando até 100% de 1RM) e de volume (séries, repetições, quantidade de exercícios, frequência semanal, etc.) variando conforme o método aplicado e disponibilidade de horários.

Já para os exercícios cíclicos (com predomínio aeróbio e anaeróbio) a intensidade apontada fica entre 40 a 75% do VO_2 máximo (ou 50 a 85% FC máxima), podendo atingir até 100% do $VO_{2m\acute{a}x}/FC_{m\acute{a}x}$, com tempo de duração variando conforme o método aplicado.

Apesar dessas faixas de trabalho, os estudos da área mostram preocupação no desenvolvimento de um processo de adaptação do executante frente ao exercício físico proposto, respeitando condições prévias (como o sedentarismo) e realizando um processo pedagógico de familiarização com cargas de trabalho reduzidas, porém, com acréscimo destas mesmas cargas (tais como: % de 1RM, número de séries, % do $VO_{2m\acute{a}x}$ ou % da $FC_{m\acute{a}x}$, tempo de sessão de treino, etc.) mediante ao tempo de treinamento.

Os mesmos autores apontam ainda, que a maioria dos estudos envolveu a combinação destas duas modalidades de exercício físico (força + cíclicos com predomínio aeróbio e/ou anaeróbio), apresentando resultados interessantes.

Relacionado ao LH, Courneya e colaboradores (2009) relatam a utilização, como estratégia de terapia auxiliar, somente do exercício aeróbio.

Os autores enfatizam que, no início do programa de treinamento, foi obedecido o processo pedagógico de adaptação com baixas cargas de trabalho, embora, com o decorrer do período treinamento, os indivíduos participantes do estudo apresentaram boa

adaptação, possibilitando diversos ajustes nas cargas.

Em um estudo de Lee e colaboradores (2003) é notória a redução no condicionamento físico de pacientes com LH e LNH, durante o processo de quimioterapia quando comparados com o grupo controle contendo indivíduos sem linfoma.

Dessa forma, este estudo tem por objetivo verificar se uma periodização não-linear (ondulatório), utilizando exercícios de força muscular e resistência (com predomínio do metabolismo aeróbio) podem beneficiar um paciente com LH durante o tratamento com quimioterapia.

MATERIAIS E MÉTODOS

Tipo de Estudo

Foi realizado um estudo de caso que, segundo Gil (2002), caracteriza-se pelo controle total por parte do pesquisador sobre os processos e pela análise detalhada e exaustiva de todos dados resultantes do estudo, permitindo um entendimento contextual do estudado.

Amostra

A amostra foi determinada por conveniência (Vieira, 1980), composta por um indivíduo do gênero masculino, brasileiro, adulto jovem (26 anos de idade), caucasiano, sedentário, diagnosticado com LH há um mês antes da intervenção, que concordou em ser voluntário deste estudo e assinou o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Quimioterapia - posologia

A administração da quimioterapia ocorreu quinzenalmente, às quartas-feiras, com a combinação dos seguintes fármacos e dosagem: Dacarbazina (668 mg), Vimblastina (10,7 mg), Bleomicina (18 mg) e Adriamicina (45 mg).

Testes de Capacidades Físicas

Os testes de capacidades físicas foram realizados pré e pós-intervenção do treinamento físico e foram compostos pelos exercícios: Flexão de Braço (apoio ao solo), Abdominais, Leg Press 45 graus e Supino

Reto. Para fins de protocolos, foram seguidas as orientações de Fontoura, Formentin e Abech (2013).

Além disso, para prescrição de exercícios cíclicos de caráter predominantemente aeróbio, utilizou-se o teste de Conconi (Conconi e colaboradores, 1982) pré e pós-intervenção, para identificar a frequência cardíaca (por meio do ponto de deflexão da mesma) do limiar de lactato e definir faixas de frequência cardíaca para a prática do exercício abaixo desse limiar, portanto condizendo com o exercício de predomínio metabólico aeróbio. Para isso, utilizou-se uma esteira rolante da marca Movement®, modelo LX 160GII e monitor cardíaco da marca Polar®, modelo FT1.

Antropometria

Foram realizadas medições antropométricas pré e pós-intervenção do treinamento físico.

A antropometria foi realizada com medição de estatura e massa corporal para obter o valor de IMC (índice de massa corporal), avaliada conforme critérios apontados pela classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) e utilizando como material um estadiômetro portátil modelo Personal Caprice (cod.: ES2060) da fabricante Sanny® e uma fita métrica sem identificação de modelo e marca, porém, com escala e material conservados. Para fins de protocolos, foram seguidas as orientações de Fontoura, Formentin e Abech (2013).

Periodização do treinamento físico

O treinamento físico teve duração de 16 semanas e foi utilizado o modelo não-linear (ondulatório) de periodização para programar o treinamento físico do indivíduo, coordenado com as sessões quinzenais de quimioterapia, as sessões de treino tiveram duração entre 40 e 60 minutos, com uma frequência de três vezes por semana e utilizando exercícios de força muscular e dinâmicos com predomínio do metabolismo aeróbio.

Foi realizado o monitoramento de carga interna (Escala de Borg CR10 x duração da sessão) e foram aplicados os questionários WURSS 21 para complementar as análises de estresse de ordem imune (Barrett e colaboradores, 2009) e DALDA, objetivando

identificar fontes e sintomas de estresse (reações) (Rushall, 1990).

É importante ressaltar que estes questionários representam uma estratégia altamente utilizada nos estudos que envolvem o monitoramento de cargas de treino (Wallace, Slattery e Coutts, 2008; Impellizzeri e colaboradores, 2004; Foster e colaboradores, 2001; Borresen e Lambert, 2008, 2009; Halson, 2014; Nakamura, Moreira e Aoki, 2010; Moreira e Cavazzoni, 2009; Tiggemann, Pinto e Kruehl, 2010).

Parâmetros Hematológicos

Foram utilizadas coletas de sangue pré-intervenção e durante a intervenção tanto da quimioterapia quanto do treinamento físico, solicitadas pela equipe médica responsável pelo tratamento da quimioterapia, de forma quinzenal, portanto, também sendo usadas as coletas por conveniência.

Foram analisados os seguintes parâmetros hematológicos: leucócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfócitos, monócitos, eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, hemoglobina corpuscular média, volume corpuscular médio, concentração de hemoglobina corpuscular média, coeficiente de variação do volume eritrocitário e plaquetas (total e volume).

Tabulação dos dados

A tabulação de dados e o tratamento estatístico empregado (média e variação Delta%) foram realizados por meio da ferramenta Excel do pacote Office da Microsoft®, 2010.

RESULTADOS

Após 16 semanas de treinamento (16 microciclos), correspondentes a oito sessões de quimioterapia, os resultados foram:

- Melhora nas capacidades físicas de força e resistência de força (média geral de 38,4%), sendo piora no teste de flexões de braço (apoio ao solo) de -20%, porém acompanhado de melhoras nos testes: abdominais (+53,3%), leg press 45 graus (+74,4%) e supino reto (+46,1%).
- Manutenção dos parâmetros no teste de Conconi;
- Aumento de IMC em 3,2%;

Sobre a carga interna (Escala de Borg CR10 x duração da sessão) do treinamento, é possível notar que houve uma ondulação da carga, com tendência inicial de redução e posteriormente tendência ao aumento da mesma.

Tabela 1 - Testes de força e resistência de força pré e pós-intervenção.

Testes	02/09/2014	02/12/2014	DELTA %
Flexões de Braço (RM)	10	8	- 20
Abdominais (RM)	15	23	+ 53,3
Leg Press 45 graus (kg)	47	82	+ 74,4
Supino Reto (kg)	26	38	+ 46,1
Média			+ 38,4

Legenda: RM = Repetições Máximas.

Tabela 2 - Teste de Conconi pré e pós-intervenção.

Teste de Conconi	02/09/2014	02/12/2014	DELTA %
FC Lac. (bpm)	180	179	-0,5
FC máx. (bpm)	194	193	-0,5
V. Lac. (km/h)	8	8	0
V. máx. (km/h)	9	9	0

Legenda: FC Lac. = Frequência cardíaca de limiar de lactato; FC máx. = Frequência cardíaca máxima do teste; V. = Velocidade no momento de limiar de lactato; V. = Velocidade máxima do teste.

Tabela 3 - Antropometria pré e pós-intervenção.

Fatores	04/09/2014	07/12/2014	Delta %
Massa (kg)	67,4	69,7	3,4
Estatura (cm)	182,5	182,6	0,0
IMC	20,2	20,9	3,2

Legenda: IMC = Índice de massa corporal.

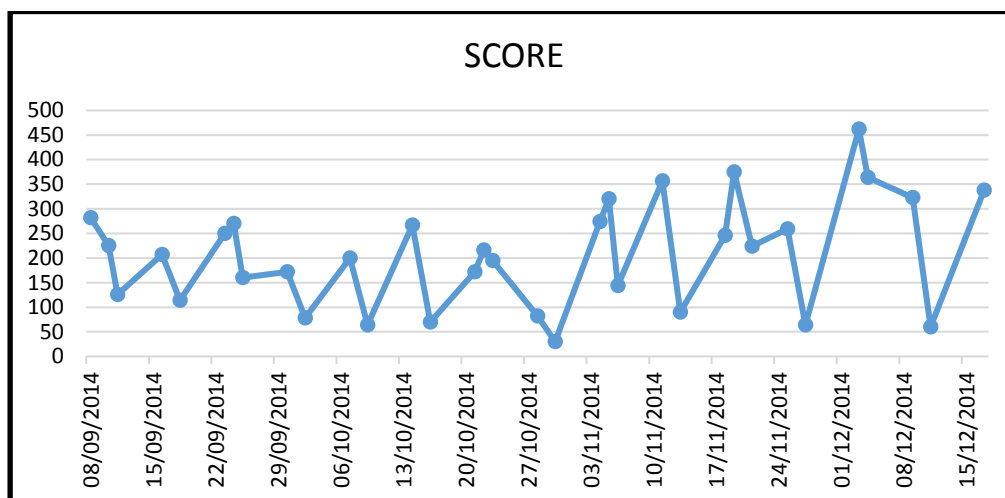


Figura 1 - Carga interna durante as sessões de treino.

Tabela 4 - Variação dos marcadores hematológicos nos momentos pré, durante e pós intervenção.

Marcadores Hematológicos	Pré	Média durante	Delta ¹ %	Pós	Delta ² %	Delta ³ %
Leucócitos (mm ³)	8420	4524	-46,2	4340	-4	-48,4
Neutrófilos (mm ³)	5320	2559	-51,8	1950	-23,7	-63,3
Eosinófilos (mm ³)	280	130	-53,5	440	238,4	57,1
Basófilos (mm ³)	100	80	-20	90	12,5	-10
Linfócitos (mm ³)	2030	1620	-20,1	1440	-11,1	-29
Monócitos (mm ³)	690	146*	-78,8	420	188,2	-39,1
Eritrócitos (milhões/mm ³)	4,9	4,6	-5,8	4,8	3,8	-2,2
Hemoglobina (G/Dl)	14,8	13,8	-6,3	14,4	3,9	-2,7
Hematócrito (%)	43,3	40,4	-6,6	43,8	8,3	1,1
Hemoglobina Corpuscular Média (PG)	29,9	29,7	-0,4	29,8	0,1	-0,3
Volume Corpuscular Médio (Fl)	87,5	86,7	-0,8	90,5	4,2	3,4
Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (G/Dl)	34,2	34,2	0,2	32,9	-4	-3,8
Coefficiente de Variação do Volume Eritrocitário (%)	12,7	13,2	4	14,1	6,7	11
Plaquetas - Total (Mm ³)	236000	254714	7,9	190000	-25,4	-19,4
Plaquetas - Volume (Fl)	10	10,2	2,1	10,2	-0,1	2

Legenda: DELTA1 % = percentual de variação entre os momentos pré e durante (média) intervenção; DELTA2 % = percentual de variação entre os momentos durante (média) e pós-intervenção; DELTA3 % = percentual de variação entre os momentos pré e pós-intervenção. *= abaixo do valor de referência que é, segundo o laboratório de análises clínicas (a+ Medicina Diagnóstica), de 300 até 900 mm³.

Sobre os marcadores hematológicos:

- Houve variação na concentração de leucócitos e neutrófilos, porém apenas com uma ocorrência de valor abaixo da referência;
- Houve variação na concentração de linfócitos e eosinófilos, porém dentro dos valores de referência;
- Houve variação na concentração de basófilos, com apenas uma ocorrência de valor acima de valor acima da referência;
- Houve variação na concentração de monócitos, de forma ondulada, porém com tendência de atingir a faixa de referência;
- Houve variação na concentração de eritrócitos, porém dentro dos valores de referência;

- Houve variação de hemoglobina, hematócrito e plaquetas (total) com apenas uma ocorrência de valor abaixo dos valores de referência;
- Os demais marcadores sofreram variação, porém dentro dos valores de referência;

Quanto ao questionário WURSS 21, os resultados apresentaram ocorrências, apenas, na parte 2. Este fato corresponde aos sintomas que sugerem estresse imunológico, com um pico de 4 pontos, embora, dentro de uma possibilidade de até 70 pontos, entende-se que essas poucas ocorrências não foram preocupantes.

O questionário DALDA apresenta os seguintes dados (Figura 3, 4 e 5).

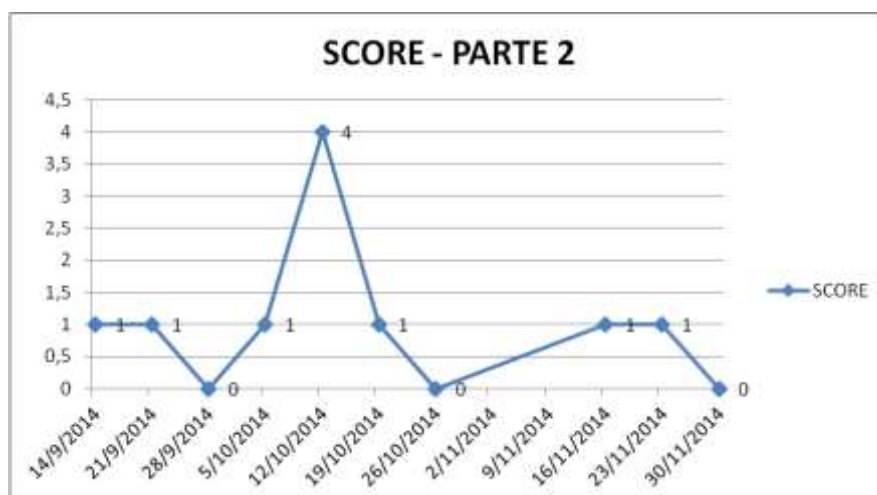


Figura 2 - Score da parte 2 do questionário WURSS 21.

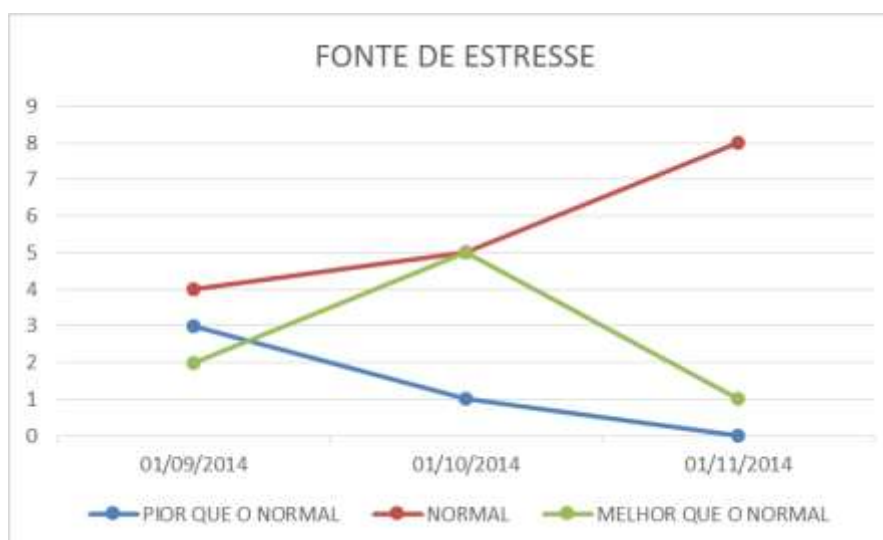


Figura 3 - Score da parte A do questionário DALDA.

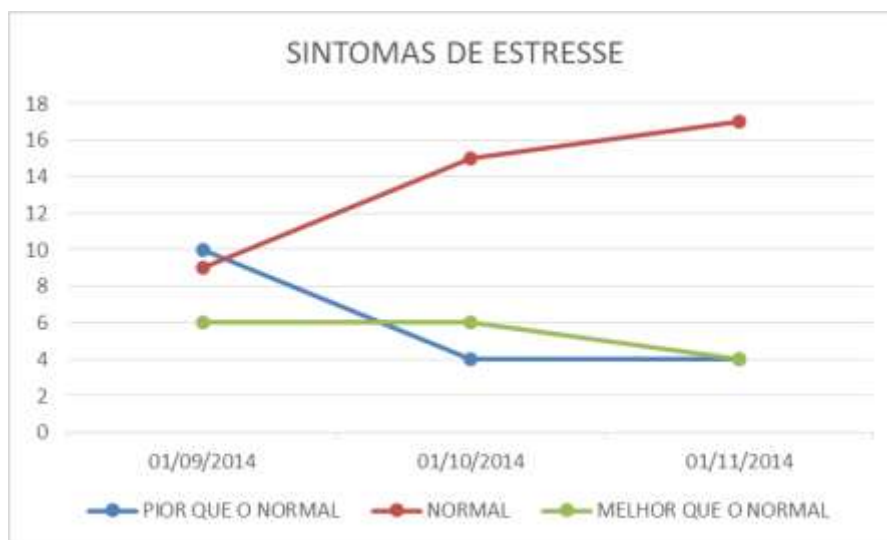


Figura 4 - Score da parte B do questionário DALDA.

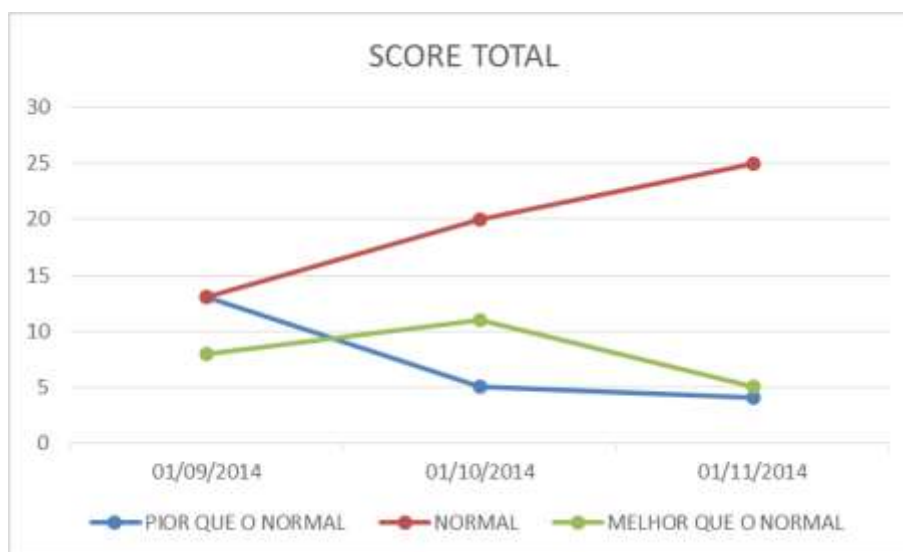


Figura 5 - Score total do questionário DALDA.

DISCUSSÃO

Relacionado à contribuição da periodização não-linear (ondulatória) sobre melhoras nas capacidades físicas, Issurin (2010) e Simão e colaboradores (2012) são enfáticos em afirmar a superioridade deste método sobre a periodização linear, sobretudo pela possibilidade de trabalhar diversas capacidades físicas, utilizar tipos diversos de substratos energéticos e vias metabólicas e, ainda, controlar momentos de maior e menor estresse biológico.

Entendendo que cada uma dessas capacidades físicas e variações de intensidade contribuem com um determinado aspecto fisiológico, pôde-se ter coerência na organização do treinamento físico proposto para o presente estudo em conformidade com o calendário de tratamento de quimioterapia.

Acredita-se que a prescrição adequada do treinamento proposto está amplamente relacionada aos seguintes resultados obtidos: 1) o indivíduo ter melhorado nos testes de força e de resistência de força; 2) o indivíduo não ter piorado o limiar de lactado e FC máx. no teste de Conconi

(mantendo a capacidade cardiovascular) e 3) o indivíduo ter aumentado, mesmo que discretamente, sua massa corporal total (IMC).

A literatura é extremamente limitada acerca de estudos, recomendações, ou mesmo indicações que relacionam o LH e o tratamento quimioterápico com uma concomitante prática de exercício físico.

Atualmente, está publicado um guideline de práticas clínicas de autoria de Rancea e colaboradores (2013), mencionando apenas o exercício com predomínio do metabolismo aeróbio como algo a ser estimulado durante e após o tratamento de linfoma.

Tal menção é baseada em um estudo de Courneya e colaboradores (2009), no qual foi proposto a amostra portadora de câncer, a prática do exercício aeróbio por 12 semanas (60% do VO₂pico, com acréscimo de 5% semanalmente até chegar em 75%, mantendo nesse percentual até o final do estudo), numa frequência de três vezes por semana (iniciando com 15-20 minutos de exercício nas primeiras quatro semanas, com acréscimo de 5 minutos por semana até chegar em 40-45 minutos, mantendo nessa faixa de tempo até o final do estudo).

Em adição, foi oferecido o treinamento intervalado de alta intensidade em dois momentos (na sétima e na nona semana), uma vez que Courneya e colaboradores (2008) entendiam que essa modalidade de exercício poderia maximizar os ganhos cardiovasculares, mesmo em pacientes oncológicos.

A amostra foi composta por 122 pacientes com LH e LNH, durante o tratamento da doença (quimioterapia e outros tipos).

De uma forma geral, este estudo demonstrou a segurança e os benefícios do exercício aeróbio durante o tratamento contra o LH e LNH. Em contrapartida, este estudo foi e é criticado devido a amostra não ser homogênea, além de utilizar pacientes com linfomas e em estágios diferentes, o que gerou alguns dados de difícil interpretação.

Não foram encontrados na literatura estudos envolvendo treinamento de força (resistido, contra resistência, com pesos, etc.), tampouco comparando modelos de periodização (linear versus não-linear ou ondulatória) associados a população portadora de LH em tratamento quimioterápico.

No que concerne aos aspectos hematológicos, Nascimento, Leite e Prestes (2011) afirmam, em seu artigo de revisão, que o exercício físico contribui com diversos aspectos durante e após o tratamento do câncer.

Os autores citam alguns estudos que discutem a influência do exercício físico no comportamento imune (Fairey e colaboradores, 2005 e Peters e colaboradores, 1994) principalmente a importância das células Natural Killers (NK) em função das suas características antitumorais (Ingram e Visovsky, 2007, citando Woods e colaboradores, 1993).

Contudo, existem resultados divergentes publicados em alguns estudos sobre o aumento na contagem e a magnitude da atividade dessas células (Peters e colaboradores, 1994; Peters e colaboradores, 1995; Fairey e colaboradores, 2005; Nieman e colaboradores, 1995; Hutnick e colaboradores, 2005; Na e colaboradores, 2000; Hayes e colaboradores, 2003).

Ortega e colaboradores (1998) em seu artigo de revisão enfatizam ao citarem alguns estudos relacionados às células Natural Killers (NK), o potente efeito antitumoral desenvolvido por estas células e pelos macrófagos como consequência da prática frequente da atividade física.

Deste modo, os resultados divergentes encontrados na literatura podem estar relacionados a grande diversidade de protocolos de treinamento físico propostos nos diversos estudos publicados.

Baseado nas informações citadas, há de se reconhecer que o presente estudo apresentou limitações devido ao não detalhamento quantitativo dos tipos de células provenientes do progenitor linfóide comum (Linfócitos do tipo T, tipo B e tipo NK) que poderiam ter sido determinantes no processo. Este estudo limitou-se a apresentar a contagem total de leucócitos e de seus subtipos: linfócitos, monócitos, neutrófilos, eosinófilos e basófilos.

Embora os macrófagos não tenham sido analisados e contabilizados de maneira específica, sabe-se que, quando os monócitos são ativados, migram para o local demandado ao mesmo tempo em que se diferenciam em macrófagos, formando o sistema Monócito-Macrófago (Guyton e Hall, 2006). Este mecanismo explicaria a diminuição inicial e

aumento gradual na contagem de monócitos encontrada neste estudo.

Em referência aos eritrócitos e plaquetas, a literatura carece de dados e estudos que analisem a contribuição do exercício físico nessas células em pacientes oncológicos, sobretudo durante e/ou após o tratamento com quimioterapia.

Vale ressaltar que no presente estudo, mesmo após o período de tratamento quimioterápico, a amostra manteve a quantidade de eosinófilos e plaquetas dentro dos valores de referência, mostrando um possível efeito protetor do treinamento físico relacionado a estes parâmetros hematológicos.

No que tange aos questionários WURSS 21 e DALDA, a literatura também não disponibiliza dados sobre estudos com pacientes oncológicos submetidos ao exercício físico durante e/ou após o tratamento com quimioterapia.

O presente estudo, em relação ao WURSS 21, apresentou escores baixos de sintomas de estresse imune e nulos para o quanto estes sintomas estariam interferindo nas atividades diárias do paciente. Destaca-se que estes resultados são sensíveis à contagem das células imunes.

Quanto ao DALDA, nota-se que o paciente teve um comportamento clássico de resposta ao treinamento físico, apresentando no primeiro mês, a fase de alarme, no segundo mês, a fase de aquisição de resistência e de pico de desenvolvimento e, no terceiro mês, uma manutenção sem apresentar tendência ao overtraining (Rushall, 1990), demonstrando boa compatibilidade entre a periodização proposta e a execução do treinamento físico.

Sobre os aspectos psicobiológicos, sabe-se que o exercício físico (desde que bem executado) favorece o aumento da concentração do brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Szuhany, Bugatti e Otto, 2015; Erickson e colaboradores, 2011; Knaepen e colaboradores, 2010; Antunes e colaboradores, 2006), que é convertido a partir de seu precursor (pro-BDNF) através do insuline-like growth factor I (IGF-I) (Ding e colaboradores, 2006; Cotman e Berchtold, 2002; Trejo, Carro e Torres-Alemán, 2001), sendo o IGF-I antagonista à homocisteína, portanto protetor contra lesões cerebrais e transtornos neuropsiquiátricos (Filho e

colaboradores, 2014) e mais, o IGF-I é responsável pela síntese e lançamento de neurotransmissores (Gomez-Pinilla, Vaynman e Ying, 2008).

Esse mecanismo de sobrevivência e crescimento neuronal mediado pela interface BDNF e IGF-I, induzido pelo exercício físico, resulta em um efeito protetor contra depressão (Siuciak e colaboradores, 1997), o que explica os escores do questionário DALDA encontrados no presente estudo, sobretudo pelo fato de parte do questionário possuir itens relacionados ao comportamento.

É importante destacar que a literatura carece dessas análises em pacientes com LH submetidos ao tratamento com quimioterapia, em especial na comparação dos pacientes que se mantêm sedentários com os que realizam treinamento físico.

CONCLUSÃO

Em função do objetivo proposto neste estudo (verificar se um programa de treinamento físico poderia contribuir durante o tratamento quimioterápico em paciente com LH), postula-se, a partir dos resultados obtidos, que o programa de treinamento físico, elaborado no modelo de periodização não-linear (ondulatório) com controle de cargas nas sessões de treino, foi uma estratégia interessante como forma de suporte ao tratamento de quimioterapia para o indivíduo com LH, permitindo boa aderência e conforto durante o tratamento da doença, assim como manutenção/melhora de capacidades físicas.

Desta forma, fica evidenciada a relevância clínica do treinamento físico em todo o contexto.

Embora se caracterize por um estudo de caso, o presente é pioneiro em submeter paciente com LH, durante o tratamento com quimioterapia, ao treinamento físico envolvendo exercícios de força e dinâmicos com predomínio do metabolismo aeróbio, prescritos com ondulações de cargas de treino (periodização não-linear ou ondulatória).

Por fim, ressalta-se a necessidade de mais estudos relacionando uma amostra consistente de indivíduos com LH e seus marcadores biológicos mais específicos (como contagem de células NK, citocinas e o BDNF) com diversos modelos de periodização de treinamento físico, o que colaboraria

substancialmente para maiores esclarecimentos acerca do tema.

REFERÊNCIAS

- 1-Adamsen, L.; Quist, M.; Andersen, C.; Moller, T.; Herrstedt, J.; Kronborg, D.; Baadsgaard, M. T.; Vistisen, K.; Midtgaard, J.; Christiansen, B.; Stage, M.; Kronborg, M. T.; Rorth, M. Effect of a Multimodal High Intensity Exercise Intervention in Cancer Patients Undergoing Chemotherapy: Randomized Controlled Trial. *British Medical Journal*. Vol. 339. 2009. p.895-899.
- 2-Adão, R.; Keulenaer, G.; Leite-Moreira, A.; Brás-Silva, C. Cardiotoxicidade Associada à Terapêutica Oncológica: Mecanismos Fisiopatológicos e Estratégias de Prevenção. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. Vol. 32. Num. 5. 2013. p.395-409.
- 3-Allavena, C.; Conroy, T.; Aletti P.; Bey, P.; Lederlin, P. Late Cardiopulmonary Toxicity After Treatment for Hodgkin's Disease. *British Journal of Cancer*. Vol. 65. Num. 6. 1992. p.908-912.
- 4-Antunes, H. K. M.; Santos, R. F.; Cassilhas, R.; Santos, R. V. T.; Bueno, O. F. A.; Mello, M.T. de. Exercício Físico e Função Cognitiva. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. Vol. 12 Num. 2. 2006. p.108-114.
- 5-American Heart Association. Long-term Cardiovascular Toxicity in Children, Adolescents, and Young Adults Who Receive Cancer Therapy: Pathophysiology, Course, Monitoring, Management, Prevention, and Research Directions. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. Vol. 128. 2013. p.1927-1995.
- 6-Barrett, B.; Brown, R. L.; Mundt, M. P.; Thomas, G. R.; Barlow, S. K.; Highstrom, A. D.; Bahrainian, M. Validation of a short form Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS-21). *Health and Quality of Life Outcomes*. Vol. 7. Num. 76. 2009.
- 7-Battaglini, C.; Bottaro, M.; Dennehy, C.; Barfoot, D.; Shields, E.; Kirk, D.; Hackney, A.C. Efeitos do Treinamento de Resistência na Força Muscular e Níveis de Fadiga em Pacientes com Câncer de Mama. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. Vol. 12. Num 3. 2006. p.153-158.
- 8-Bongard, F. S.; Sue, D. Y. *Current: Critical Care Diagnosis & Treatment*. Norwalk. Appleton & Lange. 1994. p.788.
- 9-Borresen, J.; Lambert, M. I. Quantifying Training Load: A Comparison of Subjective and Objective Methods. *International Journal of Sports Physiology and Performance*. Vol. 3. Num. 1. 2008. p.16-30.
- 10-Borresen, J.; Lambert, M. I. The Quantification of Training Load, the Training Response and the Effect on Performance. *Sports Medicine*. Vol. 39. Num. 9. 2009. p.779-795.
- 11-Brain, B. J. *Células Sanguíneas: Um Guia Prático*. 4ª edição. Artmed. 2007. p.334.
- 12-Burns, E. A.; Leventhal, E. A. Aging, Immunity, and Cancer. *Cancer Control*. Tampa. Vol. 7. Num. 6. 2000. p.513-522.
- 13-Calabrich, A. F. C.; Katz, A. Deficiência de Ferro no Paciente com Câncer. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. Vol. 32. Supl. 2. 2010. p.95-98.
- 14-Conconi, F.; Grazi, G.; Guglielmini, C.; Borsetto, C.; Ballarin, E.; Mazzoni, G.; Patracchini, M.; Manfredini, F. The Conconi Test: Methodology After 12 Years of Application. *International Journal of Sports Medicine*. Vol. 17. 1996. p.509-519.
- 15-Cotman, C.W.; Berchtold, N.C. Exercise: A Behavioral Intervention to Enhance Brain Health and Plasticity. *Trends in Neurosciences*. Vol. 25. Num. 6. 2002. p.295-301.
- 16-Courneya, K. S.; Jones, L. W.; Peddle, C. J.; Sellar, C. M.; Reiman, T.; Joy, A. A.; Chua, N.; Tkachuk, L.; Mackey, J. R. Effects of Aerobic Exercise Training in Anemic Cancer Patients Receiving Darbepoetin Alfa: A Randomized Controlled Trial. *The Oncologist*. Vol. 13. 2008. p.1012-1020.
- 17-Courneya, K. S.; Sellar, C. M.; Stevinson, C.; McNeely, M. L.; Peddle, C. J.; Friedenreich, C. M.; Tankel, K.; Basi, S.; Chua, N.; Mazurek, A.; Reiman, T. Randomized Controlled Trial of

the Effects of Aerobic Exercise on Physical Functioning and Quality of Life in Lymphoma Patients. *Journal of Clinical Oncology*. Vol. 27. Num. 27. 2009. p.4605-4612.

18-Dicato, M. Anemia in Cancer: Some Pathophysiological Aspects. *The Oncologist*. Boston. Vol. 8. Supl. 1. 2003. p.19-21.

19-Ding, Q.; Vaynman, S.; Akhavan, M.; Ying, Z.; Gomez-Pinilla, F. Insulin-Like Growth Factor I Interfaces with Brain-Derived Neurotrophic Factor-mediated Synaptic Plasticity to Modulate Aspects of Exercise-Induced Cognitive Function. *Neuroscience*. Vol. 140. Num. 3. 2006. p.823-833.

20-Erickson, K. I.; Voss, M. W.; Prakash, R. S.; Basak, C.; Szabo, A.; Chaddock, L.; Kim, J. S.; Heo, S.; Alves, H.; White, S. M.; Wojcicki, T. R.; Mailey, E.; Vieira, V. J.; Martin, S. A.; Pence, B. D.; Woods, J. A.; McAuley, E.; Kramer, A. Exercise Training Increases Size of Hippocampus and Improves Memory. *Proceedings of National Academy of Sciences of United States of America*. Vol. 108. Num. 7. 2011. p.3017-3022.

21-Fairey, A.; Courneya, K. S.; Field, C. J.; Mackey, J. R. Physical Exercise and Immune System Function in Cancer Survivors: A Comprehensive Review and Future Directions. *Cancer*. Vol. 94. Num. 2. 2002. p.539-551.

22-Fairey, A.; Courneya, K. S.; Field, C. J.; Bell, G. J.; Jones, L. W.; Mackey, J. R. Randomized Controlled Trial of Exercise and Blood Immune Function in Postmenopausal Breast Cancer Survivors. *Journal of Applied Physiology*. Vol. 98. Num. 4. 2005. p.1534-1540.

23-Ferreira, P.R.F. (org.) *Tratamento Combinado em Oncologia*. São Paulo. Artmed. 2007. p.316.

24-Filho, M. C. A. A.; Alves, C. R. R.; Sepúlveda, C. A.; Costa, A. S.; Junior, A. H. L.; Gualano, B. Influência do Exercício Físico na Cognição: Uma Atualização Sobre os Mecanismos Fisiológicos. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. Vol. 20. Num. 3. 2014. p. 237-241.

25-Flavell, K. J.; Murray, P. G. Hodgkin's Disease and the Epstein-Barr Virus. *Journal of Clinical Pathology*. London. Vol. 53. Num. 5. 2000. p.262-269.

26-Fontoura, A.S. da; Formentin, C.M.; Abech, E. A. *Guia Prático de Avaliação Física: Uma Abordagem Didática, Abrangente e Atualizada*. 2ª edição. Phorte. 2013. p.288.

27-Foster, C.; Florhaug, J. A.; Franklin, J.; Gottschall, L.; Hrovatin, L. A.; Parker, S.; Doleshal, P.; Dodge, C. A New Approach to Monitoring Exercise Training. *Journal of Strength and Conditioning Research*. Vol. 15. Num. 5. 2001. p.109-115.

28-Gil, A. C. *Como Elaborar Projetos de Pesquisa*. 4ª edição. São Paulo. Atlas. 2009. p.175.

29-Gil-Delgado, M. A.; Khayat, D. Linfomas. In Pollock, R. H.; Doroshow, J. H.; Khayat, D.; Nakao, A.; O'Sullivan, B. *UICC Manual de Oncologia Clínica*. 8. Ed. São Paulo. Wiley. 2006. p. 919.

30-Giovannucci, E.L.; Liu, Y.; Leitzmann, M.F.; Stampfer, M.J.; Willett, W.C. A Prospective Study of Physical Activity and Incident and Fatal Prostate Cancer. *Archives of Internal Medicine*. Vol. 165. Num. 9. 2005. p. 1005-1010.

31-Gomez-Pinilla, F.; Vaynman, S.; Ying, Z. Brain-Derived Neurotrophic Factor Functions as a Metabotrophin to Mediate the Effects of Exercise on Cognition. *European Journal of Neuroscience*. Vol. 28. Num. 11. 2008. p.2278-2287.

32-Groopman, J. E.; Itri, L. M. Chemotherapy-Induced Anemia in Adults: Incidence and Treatment. *Journal of National Cancer Institute*. Vol. 91. Num. 19. 1999. p.1616-1634.

33-Guyton, A. C.; Hall, J. E. *Tratado de Fisiologia Médica*. 11ª edição. São Paulo. Elsevier. 2006. p. 1152.

34-Halson, S. L. Monitoring Training Load to Understand Fatigue in Athletes. *Sports Medicine*. Vol. 44. Supl. 2. 2014. p.139-147.

Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício

ISSN 1981-9900 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

www.ibpex.com.br / www.rbpfex.com.br

- 35-Hayes, S. C.; Rowbottom, D.; Davies, P. S.; Parker, T. W.; Bashford, J. Immunological Changes After Cancer Treatment and Participation in an Exercise Program. *Medicine & Science in Sports and Exercise*. Vol. 35. Num. 1. 2003. p.2-9.
- 36-Holmes, M. D.; Chen, W. Y.; Feskanich, D.; Kroenke, C. H.; Colditz, G. A. Physical Activity and Survival after Breast Cancer Diagnosis. *The Journal of the American Medical Association*. Vol. 293. Num. 20. 2005. p.2479-2486.
- 37-Hutnick, N. A.; Williams, N. I.; Kraemer, W. J.; Orsega-Smith, E.; Dixon, R. H.; Bleznak, A. D.; Mastro, A. M. Exercise and Lymphocyte Activation Following Chemotherapy for Breast Cancer. *Medicine & Science in Sport & Exercise*. Vol. 37. Num. 11. 2005. p. 1827-1835.
- 38-Impellizzeri, F. M.; Rampinini, E.; Coutts, A. J.; Sassi, A.; Marcora, S.M. Use of Rpe-Based Training Load in Soccer. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. Vol. 36. Num 6. 2004. p.1042-1047.
- 39-Ingram, C.; Visovsky, C. Exercise Intervention to Modify Physiologic Risk Factors in Cancer Survivors. *Seminars in Oncology Nursing*. Vol. 23. Num. 4. 2007. p.275-284.
- 40-Instituto Nacional de Câncer. Linfoma de Hodgkin. 2015. Disponível em: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=458. Acesso em: 31/10/2015.
- 41-Issurin, V. B. New Horizons for the Methodology and Physiology of Training Periodization. *Sports Medicine*. Vol. 40. Num. 3. 2010. p.189-206.
- 42-Jemal, A.; Murray, T.; Samuels, A.; Ghafoor, A.; Ward, E.; Thun, M.J. Cancer Statistics, 2003. *Cancer Journal for Clinicians*. Vol. 53. Num. 1. 2003. p.5-26.
- 43-Kerr, J. F.; Wyllie, A. H.; Currie, A. R. Apoptosis: a Basic Biological Phenomenon with Wide-Ranging Implications in Tissue Kinetics. *British Journal of Cancer*. Vol. 26. Num. 4. 1972. p.239-257.
- 44-Knaepen, K.; Goekint, M.; Heyman, E. M.; Meeusen, R. Neuroplasticity - Exercise-Induced Response of Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Systematic Review of Experimental Studies in Human Subjects. *Sports Medicine*. New York. 2010.
- 45-Knight, K.; Wade, S.; Balducci, L. Prevalence and Outcomes of Anemia in Cancer: a Systematic Review of the Literature. *The American Journal of Medicine*. Vol. 116. Supl. 7A. 2004. p.11S-26S.
- 46-Lee, J. Q.; Simmonds, M. J.; Wang, X. S.; Novy, D. M. Differences in Physical Performance Between men and Women with and without Lymphoma. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. Vol. 84. Num. 12. 2003. p.1747-1752.
- 47-Liu, G.; Robins, H. I. A história natural e a biologia do câncer. In Pollock, R. H.; Doroshow, J. H.; Khayat, D.; Nakao, A.; O'Sullivan, B. *UICC Manual de Oncologia Clínica*. 8. Ed. São Paulo. Wiley. 2006.
- 48-Lockshin, R.A.; Williams, C.M. Programmed Cell Death II. Endocrine Potentiation of the Breakdown of the Intersegmental Muscles of Silkmoths. *Journal of Insect Physiology*. Vol. 10. Num. 4. 1964. p.643-649.
- 49-Maggioncalda, A.; Malik, N.; Shenoy, P.; Smith, M.; Sinha, R.; Flowers, C. R. Clinical, Molecular, and Environmental Risk Factors for Hodgkin Lymphoma. *Advances in Hematology*. Vol. 11. 2010. p.1-10.
- 50-Meyerhardt, J. A.; Heseltine, D.; Niedzwiecki, D.; Hollis, D.; Saltz, L. B.; Mayer, R. J.; Thomas, J.; Nelson, H.; Whittom, R.; Hantel, A.; Schilsky, R. L.; Fuchs, C. S. Impact of Physical Activity on Cancer Recurrence and Survival in Patients with Stage III Colon Cancer: Findings from CALGB 89803. *Journal of Clinical Oncology*. Vol. 24. Num. 22. 2006. p.3535-3541.
- 51-Mills, G. B.; Rieger, P. T. Predisposição Genética ao Câncer. IN Pollock, R.H.; Doroshow, J.H.; Khayat, D.; Nakao, A.; O'Sullivan, B. *UICC Manual de Oncologia Clínica*. 8. Ed. São Paulo. Wiley. 2006.

- 52-Mollaki, V.; Georgiadis, T.; Tassidou, Ioannou, M.; Daniil, Z.; Koutsokera, A.; Papathanassiou, A. A.; Zintzaras, E.; Vassilopoulos, G. Polymorphisms and Haplotypes in TLR9 and MYD88 are Associated with the Development of Hodgkin's Lymphoma: a Candidate-Gene Association Study. *Journal of Human Genetics*. Vol. 54. Num. 11. 2009. p.655-659.
- 53-Moreira, A.; Cavazzoni, P. B. Monitorando o Treinamento Através do Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey-21 e Daily Analysis of Life Demands in Athletes nas Versões em Língua Portuguesa. *Revista da Educação Física*. Vol. 20. Num. 1. 2009. p.109-119.
- 54-Na, Y. M.; Kim, M. Y.; Kim, Y. K.; Há, Y. R.; Yoon, D. S. Exercise Therapy Effect on Natural Killer Cell Cytotoxic Activity in Stomach Cancer Patients After Curative Surgery. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. Vol. 81. Num. 6. 2000. p.777-779.
- 55-Nakamura, F. Y.; Moreira, A.; Aoki, M. S. Monitoramento da Carga Interna de Treinamento: a Percepção Subjetiva do Esforço da Sessão é um Método Confiável? *Revista da Educação Física*. Vol. 21. Num. 1. 2010. p.1-11.
- 56-Nascimento, E. B.; Leite, R. D.; Prestes, J. Câncer: Benefícios do Treinamento de Força e Aeróbico. *Revista da Educação Física*. Vol. 22. Num. 4. 2011. p.651-658.
- 57-Nieman, D. C.; Cook, V. D.; Henson, D. A.; Suttles, J.; Rejeski, W. J.; Ribisl, P. M.; Fagoaga, O. R.; Nehlsen-Cannarella, S. L. Moderate Exercise Training and Natural Killer Cell Cytotoxicity Activity in Breast Cancer Patients. *International Journal of Sports Medicine*. Vol. 16. Num. 5. 1995. p.334-337.
- 58-Ortega, E.; Peters, C.; Barriga, C.; Lotzerich, H. A Atividade Física Reduz o Risco de Câncer? *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. Vol. 4. Num. 3. 1998. p.81-86.
- 59-Peters, C.; Lotzerich, H.; Niemeier, B.; Schule, K.; Uhlenbruck, G. Influence of a Moderate Exercise Training on Natural Killer Cytotoxicity and Personality Traits in Cancer Patients. *Anticancer Research*. Vol. 14. Num. 3A. 1994. p.1033-1036.
- 60-Peters, C.; Lotzerich, H.; Niemeier, B.; Schule, K.; Uhlenbruck, G. Exercise, Cancer and the Immune Response of Monocytes. *Anticancer Research*. Vol. 15. Num. 1. 1995. p.175-179.
- 61-Petersen, A. M. W.; Pedersen, B. K. The Anti-Inflammatory Effect of Exercise. *Journal of Applied Physiology*. Vol. 98. Num. 4. 2005. p.1154-1162.
- 62-Pradere, J-P.; Dapito, J. H.; Schwabe, R. F. The Yin and Yang of Toll-Like Receptors in Cancer. *Oncogene*. Vol. 33. Num. 27. 2013. p.3485-3495.
- 63-Prestes, J.; Foschini, D.; Donatto, F. F. Efeitos do Exercício Físico sobre o Sistema Imune. *Revista Brasileira de Ciências em Saúde*. Ano. 3. Num. 7. 2006. p.57-65.
- 64-Rancea, M.; Engert, A.; Tresckow, B.von; Halbsguth, T.; Behringer, K.; Skoetz, N. Hodgkin's Lymphoma in Adults: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Deutsches Ärzteblatt International*. Vol. 110. Num. 11. 2013. p.177-183.
- 65-Rodgers III, G. M.; Becker, P. S.; Blinder, M.; Cella, D.; Chanan-Khan, S.; Cleeland, C.; Coccia, P. F.; Djulbegovic, B.; Gilreath, J. A.; Kraut, E. H.; Matulonis, U. A.; Millenson, M. M.; Reinke, D.; Rosenthal, J.; Schuwartz, R. N.; Soff, G. Cancer and Chemotherapy Induced Anemia. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. Vol. 10. Num. 5. 2012. p.628-653.
- 66-Rosenthal, S.; Caringnam, J. R.; Smith, B. D. *Oncologia Prática: Cuidados com o Paciente*. 2. Ed. Rio de Janeiro. Revinter. 1995. p.339.
- 67-Rushall, B. S. A Tool for Measuring Stress Tolerance in Elite Athletes. *Journal of Applied Sport Psychology*. Vol. 2. Num. 1. 1990. p. 51-66.
- 68-Silva, F. O. C.; Macedo, D. V. Exercício Físico, Processo Inflamatório e Adaptação: uma Visão Geral. *Revista Brasileira de*

Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício

ISSN 1981-9900 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

www.ibpex.com.br / www.rbpfex.com.br

Cineantropometria e Desempenho Humano. Vol. 13. Num. 4. 2011. p.320-328.

69-Silva, W. D.; Mota, I. Bier: Imunologia Básica e Aplicada. 5ª edição. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 2003. p. 400.

70-Simão, R.; Spinetti, J.; Salles, B. F.; Matta, T.; Fernandes, L.; Fleck, S. J.; Rhea, M. R.; Strom-Olsen, H. E. Comparison Between non Linear and Linear Periodized Resistance Training: Hypertrophic and Strength Effects. Journal of Strength and Conditioning Research. Vol. 26. Num. 5. 2012. p.1389-1395.

71-Siuciak, J. A.; Lewis, D. R.; Wiegand, S. J.; Lindsay, R. M. Antidepressant-Like Effect of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). Pharmacology Biochemistry and Behavior. Vol. 56. Num. 1. 1997. p.131-137.

72-Soares, W.T.E. Parâmetros, Considerações e Modulação de Programas de Exercício Físico em Pacientes Oncológicos - Uma Revisão de Literatura. Revista Brasileira de Medicina do Esporte. Vol. 17. Num. 4. 2011. p.284-289.

73-Spivak, J. L.; Gascón, P.; Ludwig, H. Anemia Management in Oncology and Hematology. The Oncologist. Vol. 14. Supl. 1. 2009. p.43-56.

74-Szuhany, K. L.; Bugatti, M.; Otto, M. W. A Meta-Analytic Review of the Effects of Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor. Journal of Psychiatric Research. Vol. 60. 2015. p.56-64.

75-Tiggemann, C. L.; Pinto, R. S.; Kruehl, L. F. M. A Percepção e Esforço no Treinamento de Força. Revista Brasileira de Medicina do Esporte. Vol. 16. Num. 4. 2010. p.301-309.

76-Trejo, J. L.; Carro, E.; Torres-Alemán, I. Circulating Insulin-Like Growth Factor I Mediates Exercise-Induced Increases in the Number of New Neurons in the Adult Hippocampus. The Journal of Neuroscience. Vol. 21. Num. 5. 2001. p.1628-1634.

77-Valenti, M.; Porzio, G.; Aielli, F.; Verna, L.; Cannita, K.; Manno, R.; Masedu, F.; Marchetti, P.; Ficarella, C. Physical Exercise and Quality

of life in Breast Cancer Survivors. International Journal of Medical Sciences. Vol. 5. Num. 1. 2008. p.24-28.

78-Vieira, S. Introdução à Bioestatística. 3ª edição. Rio de Janeiro. Editora Campus. 1980. p. 196.

79-Wallace, L. K.; Slattery, K. M.; Coutts, A. J. The Ecological Validity and Application of the Session-Rpe Method for Quantifying Training Loads in Swimming. Journal of Strength and Conditioning Research. 2008. p.1-6.

80-Woods, J. A.; Davis, J. M.; Mayer, E. P.; Ghaffar, A.; Pate, R. R. Exercise Increases inflammatory macrophage antitumor cytotoxicity. Journal of Applied Physiology. Vol. 75. Num. 2. 1993. p.879-886.

82-Zhang, L.; Qin, H.; Guan, X.; Zhang, K.; Liu, Z. The TLR9 Gene Polymorphisms and the Risk of Cancer: Evidence from a Meta-Analysis. Plos One. Vol. 8. Num. 8. 2013. p.1-7.

1-Professor em Cursos de pós-graduação- Universidade Estácio de Sá, UNIFAE, FMU e USCS, São Paulo, Brasil.

2-Professor Titular do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo-IFSP, Doutor em Biologia Celular e Molecular pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo-ICB/USP, São Paulo, Brasil.

E-mails dos autores:
stelzer.h@hotmail.com
waldecir@ifsp.edu.br

Recebido para publicação 15/02/2016
Aceito em 12/06/2016