

EFEITOS DO EXERCÍCIO SOBRE A INCIDÊNCIA E DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER

Reury Frank P. BACURAU[†]
Luís Fernando B. Pereira COSTA ROSA*

RESUMO

O câncer é uma doença responsável por milhões de mortes anualmente no mundo. Diversos estudos realizados em animais e em seres humanos sugerem que a prática de exercícios pode estar relacionada a redução da incidência dessa doença. O objetivo desse trabalho foi revisar a literatura sobre os efeitos do exercício de diferentes intensidades sobre o surgimento e o desenvolvimento do câncer. A revisão cuidadosa da literatura demonstrou que embora existam evidências consideráveis sobre um possível efeito benéfico do exercício físico (principalmente moderado) sobre o câncer, como a redução de sua incidência, ainda há inúmeras controvérsias quanto ao assunto. Tais controvérsias ocorrem principalmente devido ao fato de que a maior parte dos estudos sobre o assunto ser do tipo epidemiológico. Finalmente, concluiu-se que conhecimentos mais precisos só serão obtidos a partir da realização de estudos que apresentem controle rigoroso de fatores como a intensidade e a duração do exercício.

UNITERMOS: Câncer; Exercício moderado; Exercício intenso.

INTRODUÇÃO

O câncer

Organizações de saúde calculam que o câncer seja responsável pela morte de seis milhões de pessoas anualmente no mundo (Rennie & Rusting, 1996), sendo que 50% desses indivíduos morrem nos primeiros cinco anos após diagnosticada a doença. Apesar da incidência de alguns tipos de câncer ter apresentado diminuição nos países em desenvolvimento, de forma geral os casos de câncer têm aumentado consideravelmente nos últimos anos (Trichopoulos, Li & Hunter, 1996).

Os processos pelos quais o câncer se desenvolve não são totalmente compreendidos, mas a maioria das teorias sobre o assunto utilizam um modelo com dois passos básicos. O primeiro passo consistiria na alteração do material genético celular. O segundo passo caracterizar-se-ia pela divisão da célula alterada e transmissão de seu material genético para células filhas.

De acordo com Weinberg (1996), o câncer é a substituição progressiva de células normais de um determinado tipo por células alteradas. O crescimento acelerado do tumor contraposto à lenta taxa de mortalidade das células cancerosas resulta no crescimento da massa tumoral. Em algumas situações, as células dessa massa deslocam-se de seu local de origem, propagando-se através da circulação, formando colônias de células cancerosas por todo o organismo, denominadas metástases. Massas tumorais de origem metastática podem impedir a função de inúmeros órgãos, podendo resultar em morte.

Weinberg (1996) relembra que a palavra "câncer" é um termo generalizado que abrange mais de 100 formas da doença e, embora cada tipo de câncer tenha aspectos particulares, causas básicas comuns parecem estar envolvidas no seu desenvolvimento.

Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

Diversos fatores são apontados como agentes potencialmente envolvidos no desencadeamento e/ou desenvolvimento da doença. Esses fatores foram descobertos a partir de observações realizadas em estudos epidemiológicos, capazes de identificar aspectos comuns no histórico de indivíduos portadores de câncer. Fatores como dieta, fumo, contato com substâncias tóxicas, consumo de álcool, infecção por diferentes patógenos, diversos tipos de radiação e poluição ambiental são considerados importantes. Nos EUA, por exemplo, os dois primeiros fatores, dieta e fumo, são reconhecidamente os maiores responsáveis por mortes devido ao câncer (Trichopoulos et alii, 1996).

De acordo com Calabrese (1990) considera-se que o sistema imunológico (SI) apresenta um papel fundamental na defesa contra o câncer dado a capacidade desse sistema de reconhecer fatores estranhos ao organismo (tais como células cancerosas). Uma característica comum entre os vários fatores relacionados ao desenvolvimento do câncer é que todos são capazes de exercer influências sobre o SI (provocando imunossupressão). Vale ressaltar, porém, que muitos aspectos específicos dos mecanismos através dos quais esses fatores contribuem para o estabelecimento do câncer não são conhecidos (Trichopoulos et alii, 1996).

ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS EM INDIVÍDUOS PORTADORES DE CÂNCER

A maior parcela de pacientes portadores de câncer morrem devido à instalação no organismo de um quadro de catabolismo intenso, simultaneamente ao crescimento tumoral. Essa condição catabólica é denominada caquexia e também serve para a descrição do quadro clínico de indivíduos portadores de outras doenças invasivas. O termo caquexia deriva do grego “kakos” que significa “mal” “ruim” e “hexis” que significa “condição do corpo.”

A caquexia é comumente caracterizada pelo desenvolvimento de anorexia, astenia, perda de peso, saciedade prematura, anemia e alteração no metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas. Algumas hipóteses existem para explicar o surgimento da caquexia, que pode ser consequência da ingestão diminuída de alimentos, consumo excessivo de nutrientes pelo tecido tumoral, alterações no metabolismo intermediário do indivíduo, ou o somatório desses fatores (Ekman, Karlberg, Edstrom, Lindmark, Schersten & Lundholm, 1982; Fenninger & Mider, 1954; Lindmark, Edstrom, Ekman, Karlberg & Lundholm, 1983; Morrison, 1973). Destes, a anorexia e o catabolismo promovido pela presença do tumor são os principais fatores.

A anorexia e o catabolismo no organismo portador de tumor promovem alterações no metabolismo de macronutrientes (carboidratos, lipídeos e proteínas). No caso do metabolismo de carboidratos, verificam-se mudanças tais como, aumento da concentração de lactato circulante (acidemia láctica), alteração na tolerância à glicose, gliconeogênese hepática e renal alteradas e, finalmente, elevada atividade do ciclo de Cori (Burt, Loery, Gorschboth & Brennan, 1981; Cori & Cori, 1925; Holroyde, Gabuza, Putnam, Paul & Reichard, 1977; Holroyde & Reichard, 1986; Waterhouse, 1974). Quanto ao metabolismo de proteínas, observa-se principalmente acentuada proteólise muscular, o que permite o fornecimento de aminoácidos (alanina e glutamina, principalmente) para a produção de glicose no fígado e nos rins. Em decorrência dessa proteólise aumentada, o organismo apresenta balanço nitrogenado negativo. Por outro lado, os aminoácidos liberados a partir da musculatura esquelética também podem ser utilizados pelo tumor em seu processo de crescimento (Holroyde et alii, 1977; Lundholm, Edstrom, Karlberg, Ekman & Schernstein, 1980). Finalmente, as mudanças no metabolismo de lipídeos caracterizam-se por hiperlipidemia, depleção de estoques de triacilglicerol (Devereaux, Redgrave, Tilton, Hollander & Deckers, 1984; Popp, Wagner & Brito, 1983) e alterações no complexo responsável pela utilização de ácidos graxos de cadeia longa no fígado, o complexo carnitina palmitoil-CoA transferase (CPT) (Seelaender, 1994).

Outra consequência do intenso catabolismo no organismo portador de tumor são as elevadas concentrações de substratos circulantes, como glicose e glutamina, substratos energéticos fundamentais para células do sistema imunológico. As células tumorais, no entanto, competem com o organismo pelo consumo destes substratos, por apresentarem elevada demanda por glicose. Este fato é confirmado pelo número aumentado de transportadores de glicose em células tumorais (GLUT1 e GLUT3) (Burant & Bell, 1992; Gould, Thomas, Jess & Bell, 1991). Além disso, tumores captam aminoácidos liberados pelo músculo prejudicando portanto, o fornecimento de substratos para a produção hepática de glicose (gliconeogênese).

Essa competição por substratos energéticos pode ser um fator que dificulta uma resposta adequada por parte das células do sistema imunológico em quadros de desenvolvimento tumoral.

A concentração de hormônios circulantes também se apresenta alterada em organismos portadores de tumor. Em ratos, a concentração plasmática de glicocorticóides, catecolaminas e glucagon, hormônios catabólicos, apresenta-se aumentada (Seelaender, Ambrico, Rodrigues, Boeck-Haebisch & Curi, 1996; Tracey, Lowry, Fahei III, Albert, Fong, Hesse, Beutler, Manogue, Calvano, Wei, Cerami & Shires, 1987), contribuindo para a promoção do já mencionado catabolismo das reservas de macronutrientes no organismo. Porém, mais importante para a atuação dos hormônios catabólicos neste sentido, é a diminuição da concentração de insulina circulante, uma vez que tal diminuição permite a ação adequada destes. Finalmente, é importante ressaltar que esse padrão de alterações metabólicas ocorre em animais portadores de diferentes tipos de tumor (Carey, Pretlow, Ezdinli & Holland, 1966; Shapot, 1972).

Algumas alterações presentes no organismo portador de tumor também são decorrentes da própria resposta de células do sistema imunológico a diferentes estímulos. Essas células ao secretarem mediadores (citocinas) contribuem para a modificação do metabolismo do hospedeiro. Portanto, algumas interleucinas, linfotóxina, γ -interferon e fator de necrose tumoral (TNF) liberadas em resposta ao tumor parecem estar envolvidas no estabelecimento da caquexia (Aggarwall, Henzel, Moffat, Kohr & Harkins, 1984; Aggarwal, Moffat & Harkins, 1984; Dinarello, 1984; Nathan, Murray, Wiebe & Rubin, 1983).

Assim, dada a importância das alterações promovidas pelo câncer, bem como a gravidade destas para os indivíduos, existem diversas linhas de pesquisa investigando diferentes aspectos dessa doença. As abordagens mais utilizadas em pesquisa investigam o controle da proliferação das células tumorais. Novas abordagens que se utilizam da biologia molecular investigam o papel de diversos genes no desenvolvimento do câncer.

Outras linhas de pesquisa, por sua vez, propõem o uso de abordagens alternativas capazes de prevenir e/ou retardar problemas relacionados ao câncer (Willet, Colditz & Mueller, 1996). Dentre essas abordagens encontra-se a manutenção de um estilo de vida ativo com a prática de atividade física (exercícios).

EXERCÍCIO FÍSICO E CÂNCER

Estudos epidemiológicos fornecem inúmeras evidências de que a prática de diferentes tipos de exercício promove reduções consideráveis nas taxas de mortalidade dos indivíduos. Evidências de que o exercício físico é capaz de influenciar a incidência da doença e melhorar as condições de humanos e animais portadores de tumor surgiram no início do século (Blair, Kohl, Paffenberger, Clark, Cooper & Gibbons, 1989; Cannon, 1993; Uhlenbruck & Order, 1991).

Não obstante a existência desse vasto número de estudos correlacionando exercício e promoção de efeitos benéficos na prevenção e combate ao câncer, tais estudos não foram capazes de elucidar os mecanismos por intermédio dos quais esses efeitos ocorrem (LaPerriere, Ironson, Antoni, Schneiderman, Klimas & Fletcher, 1994). Tais mecanismos são explicados através de hipóteses, tendo a hipótese do gasto energético recebido mais atenção. De acordo com essa abordagem, o exercício influenciaria positivamente o organismo portador de tumor devido a um aumento do gasto energético. O gasto excessivo de energia dificultaria o desenvolvimento e crescimento tumoral uma vez que o organismo ao consumir mais substratos apresentaria uma vantagem contra o tumor na competição por nutrientes. Porém, apesar de muito estudada (Shepard, 1990), alguns pesquisadores não acreditam que o principal efeito do exercício decorra deste mecanismo de gasto de energia (Hoffman-Goetz, 1994).

Um aspecto importante a ser ressaltado é que nem todo tipo de exercício parece apresentar efeitos benéficos em relação ao câncer (Hoffman-Goetz & Watson, 1993), pois, embora acredite-se que a prática de exercícios de intensidade moderada seja positiva para o SI, a realização de exercícios de alta intensidade apresentaria efeitos opostos (Hoffman-Goetz, 1994; Woods & Davis, 1994). Hoffman-Goetz (1994) menciona que estudos epidemiológicos em humanos e dados experimentais obtidos em animais ainda não permitem o estabelecimento de uma hipótese unificadora quanto à intensidade do exercício.

De acordo com Hoffman-Goetz (1994), a dificuldade no estabelecimento preciso da relação entre atividade física e resistência ao câncer não é surpreendente, devido à extensa diversidade de tipos de câncer e de seus processos de iniciação, progressão e metástase, assim como à diversidade de alterações

provocadas pela atividade física. Adicionalmente, Woods & Davis (1994) mencionam que a maior parte dos dados obtidos a partir de estudos com animais experimentais e estudos epidemiológicos em humanos apresentam inúmeras limitações metodológicas, pouco controle sobre variáveis importantes como a intensidade do exercício, condições de estresse dos indivíduos analisados, estado nutricional e composição corporal.

Woods, Davis, Mayer, Ghaffar & Pate (1994) mencionam que a maioria dos estudos recentes sobre tumor e exercício tem abordado aspectos como número de leucócitos, proliferação de linfócitos, atividade de células "natural killer" (NK), e síntese e concentração de imunoglobulinas. Poucos estudos, no entanto, têm utilizado abordagens integradas, ou seja, a associação dos dados obtidos com alterações metabólicas e hormonais gerais que ocorrem no organismo portador de tumor. Análises parciais e isoladas são comuns, dificultando a compreensão da importância destes dados no contexto do desenvolvimento tumoral. Uma exceção nesse sentido é o estudo de Daneryd, Hafström, Svanberg & Karlberg (1995), que investigaram os efeitos do exercício sobre vários aspectos do organismo portador de tumor. As investigações tiveram um caráter integrativo, correlacionando aspectos como o grau de infiltração de macrófagos em tumores e a concentração plasmática de hormônios, assim como parâmetros relacionados ao metabolismo muscular. Os autores observaram que a atividade física espontânea apresenta efeitos benéficos para síntese proteica, reverte a diminuição na concentração plasmática dos hormônios anabólicos (insulina e T3 reverso) e promove a redução da concentração de cortisol (um importante indutor de proteólise). Dessa forma, os autores concluíram que a atividade física é capaz de conservar a massa muscular, apesar da presença do tumor em constante competição com o organismo por nutrientes. Este mecanismo seria interessante se considerarmos que dos pacientes portadores de câncer cerca de 70% (Warren, 1932) morrem de caquexia. Desta forma, uma possível forma de interferência do exercício no estado do paciente portador de tumor seria a melhoria dos aspectos relacionados à manutenção da musculatura esquelética do indivíduo.

Além disso, à exceção de alguns estudos pouco têm-se investigado sobre células como macrófagos, fundamentais para o combate inicial contra o desenvolvimento tumoral (Woods et alii, 1994). Essa omissão torna-se ainda mais comprometedor quando se admite que durante o combate ao desenvolvimento tumoral, macrófagos são tão importantes quanto as células NK, ao contrário do que se supunha até pouco tempo atrás (Brines, Hoffman-Goetz & Pedersen, 1996).

Dessa forma, por meio da análise da literatura disponível, percebe-se que as interrelações entre o exercício e o câncer necessitam de maiores estudos para que se obtenha idéias mais conclusivas a esse respeito. Nesse sentido faz-se importante a realização de diversos estudos que utilizem programas de exercício com intensidade, duração e frequência controladas. Além disso, tais estudos devem ter como um de seus objetivos o uso de abordagens integrativas, ou seja, deve-se verificar como o exercício modula diferentes aspectos bioquímicos, imunológicos e hormonais do organismo portador de tumor. Com essa série de dados tornar-se-á mais fácil a distinção dos efeitos do exercício sobre o desenvolvimento do câncer.

ABSTRACT

EFFECTS OF EXERCISE UPON THE INCIDENCE AND DEVELOPMENT OF CANCER

Cancer is a disease responsible for millions of deaths annually around the world. Several studies with animals and human beings suggest that the practice of exercises is related to a reduction in the incidence of this disease. The objective of this work was to review the literature about the effects of exercise of different intensities upon the incidence and development of cancer. The review of literature demonstrated that in spite of considerable evidences about a possible benefit effect of physical exercise (mainly moderate) in relationship to cancer, like the reduction of its evidence, there are yet, many controversial features about this subject. This problem occurs mainly due to the fact that the major part of studies are of a epidemiological type. Finally, we concluded that more precise knowledge will only be obtained with the conduction of studies that control factors like intensity and duration of exercise.

UNITERMS: Cancer; Moderate exercise; Intense exercise.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGGARWAL, B.B.; HENZEL, W.; MOFFAT, B.; KOHR, W.; HARKINS, R.N. Primary structure of human lymphotoxin derived from 1788 lymphoblastoid cell line. **Journal of Biological Chemistry**, v.260, p.2334-44, 1984.
- AGGARWAL, B.B.; MOFFAT, B.; HARKINS, R.N. Human lymphotoxin production by a lymphoblastoid cell line; purification and initial characterization. **Journal of Biological Chemistry**, v.259, p.686-91, 1984.
- BLAIR, S.N.; KOHL, H.W.; PAFFENBERGER, R.S.; CLARK, D.G.; COOPER, K.H.; GIBBONS, L.W. Physical fitness and all-cause mortality: a prospective study of healthy men and women. **JAMA**, v.262, p.2395, 1989.
- BRINES, R.; HOFFMAN-GOETZ, L.; PEDERSEN, B.K. Can you exercise to make your immune system fitter? **Trends in Immunology Today**, v.17, p.252-60, 1996.
- BURANT, C.F.; BELL, G.I. Mammalian facilitative glucose transporters; evidence for a similar substrate recognition sites in functionally monomeric proteins. **Biochemistry**, v.3, p.10414-20, 1992.
- BURT, M.E.; LOERY, S.F.; GORSCHBOTH, C.; BRENNAN, M.F. Metabolic alterations in a noncachectic animal tumor system. **Cancer**, v.47, p.2138-46, 1981.
- CALABRESE, L.H. Exercise, immunity, cancer, and infection. In: BOUCHARD, C.; SHEPARD, R.J.; STEPHENS, T.; SUTTON, J.R.; McPHERSON, B.D., eds. **Exercise, fitness, and health: a consensus of current knowledge**. Champaign, Human Kinetics, 1990. p.567-79.
- CANNON, J.G. Exercise and resistance to infection. **Journal of Applied Physiology**, v.74, n.3, p.973-81, 1993.
- CAREY, R.W.; PRETLOW, T.G.; EZDINLI, E.D.; HOLLAND, J.F. Studies on the mechanism of hypoglycemia in a patient with massive intraperitoneal leiomyosarcoma. **American Journal of Medicine**, v.40, p.458-96, 1966.
- CORI, C.F.; CORI, G.T. The carbohydrate metabolism of tumors II: changes in the sugar, lactic acid, and CO₂-combining power of blood passing through a tumor. **Journal of Biological Chemistry**, v.66, p.397-405, 1925.
- DANERYD, P.; HAFSTRÖM, L.; SVANBERG, E.; KARLBERG, I. Insulin sensitivity, hormonal levels and skeletal muscle protein metabolism in tumor-bearing exercising rats. **European Journal of Cancer**, v.31, p.97-103, 1995.
- DEVEREAUX, D.F.; REDGRAVE, T.G.; TILTON, M.; HOLLANDER, D.; DECKERS, P.J. Intolerance administered lipids in tumor bearing animals. **Surgery**, v.96, p.414-9, 1984.
- DINARELLO, C.A. Interleukin-1. **Review of Infectious Diseases**, v.6, p.51-95, 1984.
- EKMAN, L.; KARLBERG, I.; EDSTROM, S.; LINDMARK, L.; SCHERSTEN, T.; LUNDHOLM, K. Metabolic alterations in liver, skeletal muscle, and fat tissue in response to different tumor burdens in growing sarcoma bearing-rats. **Journal of Surgical Research**, v.35, p.23-31, 1982.
- FENNINGER, L.D.; MIDER, G.B. Energy and nitrogen metabolism in cancer. **Advances in Cancer Research**, v.2, p.229-53, 1954.
- GOULD, G.W.; THOMAS, H.M.; JESS, T.J.; BELL, G.I. Expression of human glucose transporters in *Xenopus* oocytes: kinetic characterization and substrate specificities of erythrocytes (Glut1), liver (Glut2) and brain (Glut3) isoforms. **Biochemistry**, v.30, p.5139-45, 1991.
- HOFFMAN-GOETZ, L. Exercise, natural immunity, and tumor metastasis. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.26, p.157-63, 1994.
- HOFFMAN-GOETZ, L.; WATSON, R.R. Immune function in exercise, sport, and inactivity. In: WOLINSKY, I.; HICKSON Jr., J.F., eds. **Nutrition in exercise and sport**. 2.ed. London, CRC Press, 1993. p.475-93.
- HOLROYDE, C.P.; GABUZA, T.G.; PUTNAM, R.C.; PAUL, P.; REICHARD, G.A. Metabolic response to total parenteral nutritional in cancer patients. **Cancer Research**, v.37, p.3109-14, 1977.
- HOLROYDE, C.P.; REICHARD, G.A. General metabolic abnormalities in cancer patients: anorexia and cachexia. **Surgical Clinics of North America**, v.66, p.947, 1986.
- LaPERRIERE, A.; IRONSON, G.; ANTONI, M.H.; SCHNEIDERMAN, N.; KLIMAS, N.; FLETCHER, A. Exercise and psychoneuroimmunology. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.26, p.812-90, 1994.
- LINDMARK, L.; EDSTROM, S.; EKMAN, L.; KARLBERG, I.; LUNDHOLM, K. Energy metabolism in nongrowing mice with sarcoma. **Cancer Research**, v.43, p.3649-54, 1983.
- LUNDHOLM, K.; EDSTROM, S.; KARLBERG, I.; EKMAN, L.; SCHERNSTEIN, T. Relationship of food intake, body composition, and tumor growth to host metabolism in nongrowing mice with sarcoma. **Cancer Research**, v.40, p.2516, 1980.
- MORRISON, S.D. Control of food intake during growth of a Walker 256 carcinosarcoma. **Cancer Research**, v.33, p.526-28, 1973.
- NATHAN, C.F.; MURRAY, H.W.; WIEBE, W.E.; RUBIN, B.Y. Identification of interferon-gamma as the lymphokine that activates human macrophage oxidative metabolism and antimicrobial activity. **Journal of Experimental Medicine**, v.158, p.670-89, 1983.
- POPP, M.B.; WAGNER, S.C.; BRITO, O.J. Host and tumor responses to increasing levels of intravenous nutritional support. **Surgery**, v.94, p.300-8, 1983.
- RENNIE, J.; RUSTING, R. Make headway against cancer. **Scientific American**, p.28-30, September 1996.

- SEELAENDER, M.C.L. **Metabolismo de lipídeos em ratos portadores do tumor de Walker 256: avaliação da atividade do sistema carnitina palmitoil transferase mitocondrial hepático.** São Paulo, 1994. 122p. Tese (Doutorado) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo.
- SEELAENDER, M.C.L.; AMBRICO, C.; RODRIGUES, M.C.P.S.; BOECK-HAEBISCH, A.; CURI, R. Hormonal alterations in Walker 256 tumor-bearing rats possible role of calcium for the maintenance of cachexia. **Cancer Research**, v.5, p.29-33, 1996.
- SHAPOT, V.S. Some biochemical aspects of the relationship between the tumor and host. **Advances in Cancer Research**, v.15, p.253-86, 1972.
- SHEPARD, R.J. Physical activity and cancer. **International Journal of Sports Medicine**, v.11, p.413-20, 1990.
- TRACEY, K.J.; LOWRY, S.F.; FAHEI III, T.J.; ALBERT, J.D.; FONG, Y.; HESSE, D.; BEUTLER, B.; MANOGUE, K.R.; CALVANO, S.; WEI, H.; CERAMI, A.; SHIRES, G.T. Cachetin/tumor necrosis factor induces lethal shock and stress hormone responses in the dog. **Surgery Gynecology & Obstetrics**, v.164, p.415-22, 1987.
- TRICHOPOULOS, D.; LI, F.P.; HUNTER, D.J. What causes cancer? **Scientific American**, p.50-57, September 1996.
- UHLENBRUCK, G.; ORDER, U. Can endurance sports stimulate immune mechanisms against cancer and metastasis? **International Journal of Sports Medicine**, v.12, p.S53-S68, 1991. Supplement.
- WARREN, S. The immediate causes of death in cancer. **American Journal of Medicine and Science**, v.184, p.610-5, 1932.
- WATERHOUSE, C. Lactate metabolism in patients with cancer. **Cancer**, v.33, p.66-71, 1974.
- WEINBERG, R. How cancer arises: an explosion of research in uncovering the long-hidden molecular underpinnings of cancer and suggesting new therapies. **Scientific American**, p.32-40, September 1996.
- WILLET, W.C.; COLDITZ, G.A.; MUELLER, N.E. Strategies for minimizing cancer risk. **Scientific American**, p.58-63, September 1996.
- WOODS, J.A.; DAVIS, J.M. Exercise, monocyte/macrophage function, and cancer. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.26, p.147-57, 1994.
- WOODS, J.A.; DAVIS, J.M.; MAYER, E.P.; GHAFAR, A.; PATE, R.R. Effects of exercise on macrophage activation for antitumor cytotoxicity. **Journal of Applied Physiology**, v.76, p.217-85, 1994.

Recebido para publicação em: 08 ago. 1997
Revisado em: 13 jan. 1998
Aceito em: 29 jan. 1998

ENDEREÇO: Reury Frank P. Bacurau
Instituto de Ciências Biomédicas - ICB-I
Universidade de São Paulo
Av. Lineu Prestes, 1524
05508-900 - São Paulo - SP BRASIL