

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

WESLEY GABRIEL NOVAES BOTELHO

ATIVIDADE FÍSICA NA INDUÇÃO DA AUTOFAGIA E REDUÇÃO DA  
INCIDÊNCIA DO CÂNCER: REVISÃO SISTEMÁTICA DOS MECANISMOS  
FISIOLÓGICOS E METABÓLICOS.

TOLEDO

2020

WESLEY GABRIEL NOVAES BOTELHO

ATIVIDADE FÍSICA NA INDUÇÃO DA AUTOFAGIA E REDUÇÃO DA  
INCIDÊNCIA DO CÂNCER: REVISÃO SISTEMÁTICA DOS MECANISMOS  
FISIOLÓGICOS E METABÓLICOS.

Trabalho de curso apresentado ao curso de medicina da Universidade Federal do Paraná-Campus Toledo, como requisito parcial de obtenção do título de Bacharel em medicina.

Orientador: Profª. Dra. Kádima Nayara Teixeira

TOLEDO

2020

## DEDICATÓRIA

*À Jorlinda e Manoel, os avós que me criaram.*

*À Maria de Fátima, mãe heroína.*

*À Zair, Valmir, Claudinel e William, os pais com que a vida me presenteaste.*

*À Larissa, namorada, amiga e companheira que sempre me incentivou.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Doutora Kádima Nayara Teixeira, orientadora, que sempre esteve disposta a ajudar-me. Com lucidez e inteligência ímpar, sempre conduziu o trabalho sobre veredas certas para chegarmos no delta cristalino da conclusão.

## EPÍGRAFE

“O Templo da ciência apresenta-se como um edifício de mil formas. Os homens que o frequentam, bem como as motivações morais que para ali os levam, revelam-se bem diferentes. Um se entrega à ciência com o sentimento de felicidade que a potência intelectual superior lhe causa. Para ele, a ciência é o esporte adequado, a vida transborda de energia, a realização de todas as ambições. Assim ela deve se manifestar! Muitos outros, porém, estão igualmente neste templo exclusivamente por uma razão utilitária e não oferecem em troca a não ser sua substância cerebral!”

- *Discurso do sexagésimo aniversário de Max Plank.*

“De onde ela vem? De que matéria bruta  
Vem essa luz que sobre as nebulosas  
Cai de incógnitas criptas misteriosas  
Como as estalactites numa gruta?!”

Vem da psicogenética e alta luta  
Do feixe de moléculas nervosas,  
Que, em desintegrações maravilhosas  
Delibera, e depois, quer e executa!

Vem do encéfalo absconso que a constringe,  
Chega em seguida às cordas da laringe,  
Tísica, tênue, mínima, raquítica...

Quebra a força centrípeta que a amarra,  
Mas, de repente, e quase morta, esbarra  
No molambo da língua paralítica!”

- **A IDEIA**, Augusto dos Anjos.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>ARTIGO.....</b>	<b>10</b>
<b>3</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>31</b>
<b>4</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>35</b>
	<b>ANEXO 1 .....</b>	<b>39</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## CONTEXTUALIZAÇÃO DO TEMA

A atividade física consolidou-se como fator protetor em diversas doenças, e o sedentarismo hoje é considerado um problema de saúde pública (BLAIR; LAMONTE; NICHAMAN, 2004). Algumas doenças crônicas estão intrinsecamente ligadas a inaptidão física, como doenças cardiovasculares, diabetes, síndrome metabólica, hipertensão, osteoporose, depressão, doenças neurodegenerativas, obesidades e cânceres (SIKORSKA-SIUDEK; OLĘDZKA-ORĘZIAK; PARZUCHOWSKA, 2006),(MATTHEWS et al., 2001),(CASSILHAS; TUFIK; DE MELLO, 2016),(ANDRIOLO et al., 2019),(BRAMBILLA; POZZOBON; PIETROBELLI, 2011),(MARIN BOSCH et al., 2020). A fisiopatologia de algumas doenças e o mecanismo protetor relacionado já foram descritos, porém alguns mecanismos ainda continuam desconhecidos, como o mecanismo pelo qual a atividade física reduz a incidência de câncer(CHEN et al., 2019),(HAYDON et al., 2006).

As alterações metabólicas e fisiológicas que o exercício são complexas e envolvem inúmeros órgãos e vias metabólicas. A autofagia integra diversas destas vias metabólicas estimuladas no exercício e pode apresentar um papel central na diminuição da incidência de câncer em praticantes de atividade física (HALLING; PILEGAARD, 2017).

A autofagia foi descrita pela primeira vez em meados de 1950 por Christian de Duve ao observar uma coleção de material amorfo no rim de recém nascidos em remodelação e estruturas vacuolares, com um conteúdo parcialmente digerido de matérias citoplasmáticas e mitocondriais, após perfusão de glucagon ou Triton WR-1339 no fígado (ZHANG, 2015). Essas estruturas fagocíticas foram denominadas autofagossomas, e na década de 1990 o pesquisador Yoshinori Oshumi lançou luz sobre a maquinaria responsável pela autofagia cunhando o termo genes relacionados à autofagia (ATG) a partir de experimentos com leveduras do gênero *Saccharomyces cerevisiae*(LEVINE et al., 2017),(ZHANG, 2015).

A autofagia é um processo evolutivamente conservador em que a célula eucariótica pode reciclar parte do seu próprio conteúdo por sequestrar uma parte do citoplasma em uma vesícula de membrana dupla que é entregue ao lisossomo para

digestão. A autofagia remove proteínas de longa duração, macromoléculas, grandes complexos enzimáticos e organelas que se tornaram obsoletas ou danificadas. Além disso, a autofagia é um processo celular capaz de limpar as células infectadas por microrganismos, agregados proteicos tóxicos, genotóxicos, e, portanto, desempenha um papel importante durante a infecção, no envelhecimento e na patogênese de muitas doenças(LEVINE et al., 2017).

A capacidade de uma única sessão de exercício induzir uma resposta autofágica foi relatada pela primeira vez em 1984 (SALMINEN; VIHKO, 1984). Os mecanismos integrantes desta via ainda são insuficientes, isoladamente, para explicar como a autofagia é induzida e qual sua relação com a diminuição com a incidência de câncer (HALLING; PILEGAARD, 2017).

Várias evidências apontam para mecanismos que envolvem inativação da via mTORC1 sensível a privação de nutrientes(ZHANG, 2015), ativação da via AMPK pela baixa de glicose e ATP (LIU et al., 2015), alterações nos níveis e espécies de oxigênio (QIAO et al., 2015),(ZHANG et al., 2013),(LI et al., 2007) e ativação da autofagia mediada por receptores não canônicos. exercícios(LEE et al., 2017),(WU; HUANG; LIN, 2014),(KANG et al., 2014),(BEYFUSS et al., 2018), (MORSELLI et al., 2011),(LIU et al., 2020),(KIM et al., 2020). Assim, a integração de todos os sistemas seria uma forma robusta, com dados e experimentos sólidos que justificaria a redução da incidência de câncer pela atividade física na indução autofágica.

## **APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA**

As neoplasias, atualmente, são consideradas a segunda maior causa de mortes no mundo. Em território nacional a incidência de novos casos de câncer em 2020 foi estimada em torno de 600 mil (INCA, 2020), dados atuais registrados pela Organização Mundial da Saúde crivam 559.371 novos casos, 243.588 mortes e prevalência de 1.307.120 em cinco anos (ASIA; ASIA; HDI, 2019). Corroborando esses fatos e respaldado por dados estatísticos temos a inversão do investimento, somente este ano a lei orçamentária do INCA é de 321.600.000,00 R\$ (DATASUS, 2019), sem contar os setores de atendimento do SUS. A maior parte do valor é concentrada na atenção terciária, gerando um aumento de custo-caso, uma vez que

19% dos cânceres mais comuns seriam evitados somente com atividades físicas de média e alta intensidade (REZENDE et al., 2018).

As doenças não transmissíveis aumentaram consideravelmente no último século devido ao aumento global da expectativa de vida (WHO, 2017), as taxas superiores de neoplasias podem ser relacionadas a dois fatores em diferentes níveis socioeconômicos. *A priori* em países em desenvolvimento a principal casuística é a deficiência na prevenção e detecção precoce (WHO, 2017) , *a posteriori* em países desenvolvidos temos um aumento do sedentarismo e a obesidade com ele adquirida (NG; POPKIN, 2012), (ASIA; ASIA; HDI, 2019).

O plano de ação global 2013-2020 (WHO, 2013), preconiza como medidas essenciais para diminuir as incidências globais de doenças não transmissíveis, o estímulo da atividade física e a reeducação alimentar, com a diminuição da obesidade e estímulo do sistema imune (ORTEGA et al., 1998), assim fica evidenciado a importância da descrição exata dos mecanismos envolvidos para melhor planejamento das atividades físicas e incentivo às boas práticas através de comprovações científicas.

## **OBJETIVO GERAL**

Identificar os mecanismos fisiológicos, metabólicos e moleculares que corroboram na indução da autofagia pela atividade física e redução da incidência de câncer.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1) Descrever as alterações fisiológicas, metabólicas e moleculares agudas e crônicas que ocorrem com a prática regular de atividade física de média à alta intensidade.

2) Descrever os processos gerais da autofagia e sua relação com a redução da incidência de câncer.

3) Propor uma teoria explicativa dos mecanismos relacionando à atividade física e à autofagia.

4) Conceituar pontos chaves, relacionados a exercícios físicos, para tratamentos, elaboração de estudos prospectivos e prevenção em oncologia.

## JUSTIFICATIVA

A atividade física se demonstrou eficaz na redução de 13 tipos diferentes de câncer. Um estudo multicêntrico com uma população de 1,65 milhões de pessoas, demonstrou uma redução média de 20% na incidência de diversos tipos de câncer, com melhores índices com maior carga de atividade física. Adenocarcinoma de esôfago, tumores hepáticos, de pulmão, rim, cárdia gástrica, endométrio, cólon, cabeça e pescoço, retal, bexiga, mama, leucemia e mieloma demonstraram-se diminuídos com resultados sólidos e IC de 95% (MOORE et al., 2017).

Outro estudo brasileiro demonstrou que 19% dos cânceres de cólon e 12% do cânceres de mama eram preveníveis somente com atividade física. Ademais, 47,6% dos brasileiros adultos não atingem a dose mínima de exercícios recomendada pela OMS (REZENDE et al., 2018).

O exercício está entre as intervenções mais eficazes na diminuição da incidência de câncer e redução nos anos de vida perdido pelo câncer e aumenta a taxa de prognósticos favoráveis (GULDBERG et al., 2017). Estudos dos mecanismos moleculares podem mostrar caminhos da via na qual poderiam ser realizados intervenções farmacológicas, uma vez, que a sociedade moderna tem mais comorbidades que impedem a atividade física, além do tempo reduzido, a sestrina é um exemplo de proteína responsiva ao estresse que já é usada em algumas alterações metabólicas (KIM et al., 2020). Assim, a busca ativa de alvos terapêuticos para redução da morbimortalidade se faz indispensável na busca de crescimento científico e bem estar social.

## **2 ARTIGO**

O presente estudo foi realizado em formato de artigo conforme deliberação da Comissão de Trabalho de Curso da UFPR – Campus Toledo e submetido à Revista USP Medicina Ribeirão Preto sob protocolo 453052-1, em 04 de dezembro de 2020, com o título: Influência da atividade física na indução da autofagia e redução da incidência do câncer: revisão crítica dos mecanismos fisiológicos e metabólicos.

**Influência da atividade física na indução da autofagia e redução da incidência do câncer: revisão crítica dos mecanismos fisiológicos e metabólicos**

**Influence of physical activity on autophagy inducing and reduction of cancer incidence: critical review of physiological and metabolic mechanisms**

**Atividade física e autofagia na redução do câncer  
Physical activity and autophagy in cancer reduction**

Wesley Gabriel Novaes Botelho<sup>1</sup>  
<https://orcid.org/0000-0001-7315-4201>

Kádima Nayara Teixeira<sup>1</sup>  
<https://orcid.org/0000-0002-2928-9181>

<sup>1</sup>Universidade Federal do Paraná – Campus Toledo, Toledo, Paraná, Brasil

WGNB: coleta e análise de dados, resultados e elaboração do manuscrito

KNT: análise crítica e correção do manuscrito

## Resumo

**Objetivo:** Descrever os principais mecanismos correlatos da autofagia estimulada por atividade física e sua relação com a redução na incidência de câncer. **Material e métodos:** No presente estudo foi realizada uma coleta de dados por meio da análise da literatura científica disponível nas bases de dados completas da MEDLINE, ScienceDirect e Wiley, de maneira independente e manual. Foram utilizados como descritores de busca os termos: “*cancer*”, “*autophagy*” e “*physical activity*”, e o período de tempo para as publicações compreendeu os anos de 1990 a 2020. Como critério de inclusão foi considerado: “trabalhos publicados dentro do escopo do estudo publicados no intervalo de tempo citado” e como critério de exclusão foi considerado: “trabalhos não relacionados ao tema de estudo e com relatos já ultrapassados de acordo com a literatura atual”. **Resultados:** A atividade física impacta de maneira sinérgica em diversos sistemas, levando a alterações agudas e crônicas. Os benefícios em patologias metabólicas, imunes, cancerígenas, cardiovasculares, psiquiátricas e neurológicas são indiscutíveis e os mecanismos concernentes estão sendo elucidados. Autofagia medeia a digestão e reciclagem de partes não essenciais da célula durante a inanição e participa de uma variedade de processos fisiológicos nos quais componentes celulares devem ser removidos para deixar espaço para novos. A autofagia é um processo celular capaz de eliminar as células infectadas por microrganismos, agregados proteicos tóxicos, genotóxicos, e, portanto, desempenha um papel importante durante a infecção, no envelhecimento e na patogênese de muitas doenças. **Conclusão:** A partir da análise dos mecanismos envolvidos na autofagia induzida por atividade física ficaram postulados três pontos principais: 1) Via mTORC1 inativada por inanição, 2) Regulação por espécies reativas de oxigênio e hipóxia, 3) Regulação da autofagia por vias alternativas à mTORC1. **Palavras-chave:** Autofagia; Atividade física; Prevenção; Câncer.

## Abstract

**Objective:** To describe the main correlated mechanisms of autophagy stimulated by physical activity and its relationship with the reduction in cancer incidence. **Material and methods:** In the present study, data were collected through the analysis of the scientific literature available in the complete databases of MEDLINE, ScienceDirect and Wiley, independently and manually. The following terms were used as search descriptors: “*cancer*”, “*autophagy*” and “*physical activity*”, and the time period for publications comprised the years 1990 to 2020. The inclusion criterion was: “papers published within the scope of the study published in the time interval cited” and as exclusion criterion was considered: “studies not related to the study theme and with reports already exceeded according to the current literature”. **Results:** Physical activity impacts synergistically in several systems, leading to acute and chronic alterations. The benefits in metabolic, immune, carcinogenic, cardiovascular, psychiatric and neurological pathologies are indisputable and the mechanisms concerning are being elucidated. Autophagy mediates the digestion and recycling of non-essential parts of the cell during starvation and participates in a variety of physiological processes in which cellular components must be removed to production of new ones. Autophagy is a cellular process capable of eliminating cells infected by microorganisms, toxic protein aggregates, genotoxic, and therefore plays an important role during infection, aging and pathogenesis of many diseases. **Conclusion:** From the analysis of the mechanisms involved in physical activity-induced autophagy, three main points were postulated: 1) Via mTORC1 inactivated by starvation, 2) Regulation by reactive oxygen and hypoxia species, 3) Regulation of autophagy by alternative pathways to mTORC1.

**Keywords:** Autophagy; Activity physical; Prevention; Cancer.

## Introdução

A atividade física consolidou-se como fator protetor em diversas doenças, e o sedentarismo hoje é considerado um problema de saúde pública<sup>1</sup>. Algumas doenças crônicas estão intrinsecamente ligadas à inatividade física, como doenças cardiovasculares, diabetes, síndrome metabólica, hipertensão, osteoporose, depressão, doenças neurodegenerativas, obesidades e cânceres<sup>2,3,4,5,6,7</sup>. A fisiopatologia de algumas doenças e o mecanismo protetor relacionado já foram descritos, porém alguns mecanismos ainda continuam desconhecidos, como o mecanismo pelo qual a atividade física reduz a incidência de câncer<sup>8,9</sup>.

O foco central deste trabalho é a redução da incidência de câncer relacionada à atividade física observada em estudos prévios e seus mecanismos. Objetivar-se-á em estabelecer uma linha lógica elencando os principais mecanismos correlatos da autofagia estimulada por exercício e redução na incidência de câncer.

## Material e métodos

O presente estudo analisou a literatura científica disponível nas bases de dados completas da MEDLINE, utilizando a ferramenta de busca PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>) e Wiley (<https://onlinelibrary.wiley.com/>), de maneira independente e manual. Foram utilizados como descritores de busca as palavras chaves: “*cancer*”, “*autophagy*” e “*physical activity*”. Estes termos foram combinados por intermédio do operador booleano *AND*. As buscas foram delimitadas para trabalhos publicados entre os anos de 1990 e 2020, em todos os idiomas. Como critério de inclusão foi considerado: “trabalhos publicados dentro do escopo do estudo dentro do intervalo de tempo citado e relacionados aos mecanismos moleculares” e como fator de exclusão foi considerado: “trabalhos não relacionados ao tema de estudo e com relatos já ultrapassados de acordo com a literatura atual”.

A coleta e análise dos dados foram realizadas de agosto de 2019 até novembro de 2020. Atualizando os dados de acordo com pesquisas recentes. Estudos considerados essenciais com datas de publicação posterior foram recrutados de forma manual e incluídos no escopo da revisão.

## Resultados

Nas bases de dados pesquisadas foram encontrados 3.398 artigos científicos, sendo 1.276 da MEDLINE 1.708 da ScienceDirect e 414 da Wiley. Destes, 342 foram elegíveis, foram encontradas 13 duplicadas, utilizado a ferramenta Mendeley, restando 329 que atendiam os critérios de seleção. Após leitura integral, foram selecionados 67 artigos, os quais que fazem parte deste trabalho. Os demais artigos foram incorporados ao trabalho por corresponderem à artigos essenciais.

## Atividade física

O exercício físico é uma das poucas atividades que cursam com um estresse extremo ao organismo. Em termos comparativos o metabolismo corporal aumenta em cerca de 2.000% em uma maratona, e em contrapartida, um estado patológico com febre alta elevaria essa taxa em 100%. Ademais, alterações fisiológicas antecedem ao início do exercício, ativando e credenciando de maneira sinérgica o cérebro, o

sistema cardiovascular, pulmonar, metabólico e muscular a atenderem as demandas recrutadas<sup>10,11,12,13</sup>.

O simples fato de imaginar uma atividade física ativa pontos-chaves no córtex cerebral, os quais apresentam convergência com a execução da atividade, levando a alterações em nosso corpo mesmo antes de iniciarmos a atividade<sup>14,12</sup>. Estudos de neuroimagem identificaram áreas onde ocorrem a elaboração imaginativa do exercício físico, estas são: córtex parietal superior, sulco pré-central, córtex pré-frontal dorsolateral, área pré-motora, motora suplementar, sulco pré-central superior, sulco intraparietal, giro supramarginal do córtex parietal, gânglios da base e parte posterolateral do cerebelo<sup>14,12,15</sup>. A execução do exercício físico aciona também outras áreas além destas citadas: área motora primária, giro pré-central, cerebelo anterior e Vérnis, putâmen, giro frontal, giro pós-central<sup>12,15,14</sup>.

As ações cerebrais elaboradas, após uma complexa interação entre as diversas regiões, são encaminhadas através dos feixes descendentes de fibras neuronais até a placa motora culminando na execução do movimento. Ademais, existe um mecanismo de *feedforward*, que antecipa a movimentação por meio da ativação cerebral relacionada ao movimento, enviando sinais para o centro vasomotor na medula oblonga que confere uma diminuição do tônus parassimpático e aumento da atividade simpática, desviando o fluxo de nutrientes para músculos e cérebro<sup>11,16,10</sup>.

A descarga noradrenérgica pelo centro vasomotor gera uma vasoconstrição no sistema esplâncnico, rins, pele, sistema venoso e uma mínima vasoconstrição no cérebro e músculos, desviando assim, o fluxo para estes órgãos. Esta descarga excita também a medula suprarrenal, responsável por liberar epinefrina na corrente sanguínea, causando uma ativação beta-adrenérgica.<sup>10,17,13,11,18</sup>

A norepinefrina e epinefrina liberadas durante a atividade física têm efeitos cardiovasculares, neurológicos, musculares e metabólicos importantes para o exercício físico. A descarga adrenérgica autonômica age diminuindo o limiar de excitação do sistema musculoesquelético pela acetilcolina e aumentando sua liberação na fenda sináptica<sup>19,17,20</sup>. Essa descarga também causa uma constrição nas arteríolas e artérias do sistema cutâneo, mucoso, visceral e nas veias através dos receptores alfa-adrenérgicos, e causam uma vasodilatação mediada por receptores adrenérgicos beta2 nas artérias e arteríolas cerebrais, musculares e coronárias, desviando o fluxo sanguíneo que pode aumentar em até 50 vezes no músculo.

Além disso, o débito cardíaco e a secreção das glândulas sudoríparas aumentam, no fígado a glicogenólise é ativada via receptores alfa1 e a gliconeogênese é ativada via receptores beta2. A secreção de insulina pancreática por meio do estímulo dos receptores alfa diminui, a lipólise que ocorre por meio de mecanismos de acoplamento termogênico aumenta, ocorre liberação de melatonina pela glândula pineal, aumento da excreção de hormônio antidiurético pela hipófise posterior, além de outras modificações sem maiores relevâncias neste exposto<sup>21</sup>.

No tangente ao metabolismo energético três sistemas são acionados com maior intensidade, sendo assim cruciais para a produção de ATP: o sistema da fosfocreatina-creatina, o sistema do glicogênio-ácido-lático e sistema aeróbico<sup>22,23,10</sup>. O ATP faz-se necessário em pontos-chaves para contração muscular: provimento do potencial excitatório (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase), recaptção de Ca<sup>2+</sup> pelo retículo sarcoplasmático (Ca<sup>2+</sup> ATPase), e produção de força através da ciclagem da ponte cruzada de actina-miosina (miosina ATPase)<sup>23,22</sup>.

A geração de ATP no início da atividade física fica a cargo dos sistemas da fosfocreatina-creatina e do glicogênio-ácido-lático e decaem com a continuação da atividade. Estas constatações foram realizadas através da medição da concentração

de fosfocreatina, com decaimento, e aumento de ácido láctico<sup>24</sup>, os substratos intramusculares são principalmente o glicogênio, fosfocreatina e triglicerídeos musculares<sup>22,25,26</sup>. Para respaldar o maior uso da glicose e ácidos graxos livres extramusculares foram realizadas medidas das enzimas glicogênio fosforilase e a piruvato desidrogenase. A primeira tem um incremento rápido e curto, a segunda tem um incremento rápido e sustentado indicando recrutamento de substratos de fonte externa<sup>27</sup>. No fígado temos um aumento da gliconeogênese, ou ciclo de Cori, e da glicogenólise disponibilizando maior aporte energético durante o exercício, não obstante em altas intensidades ocorre uma baixa glicêmica<sup>28,29</sup>. Outros fatos que devem ser salientados são o aumento da permeabilidade à glicose no músculo, o desvio do fluxo sanguíneo e a resistência transitória à insulina no restante do organismo<sup>30,31,32,33</sup>. A captação de glicose no músculo durante uma atividade física pode aumentar em até 50 vezes; as explicações prévias não são elucidativas, mas avanços na pesquisa explicitam um mecanismo complexo de acoplamento dos transportadores de glicose GLUT4, alterações metabólicas mediadas pela enzima AMPK e ativação da via da proteína G RAC1<sup>32,33</sup>. O desvio do fluxo sanguíneo durante a atividade física envolve três mecanismos principais: 1) Comando central, a atividade de regiões cerebrais incumbidas da ativação somatomora também se comunica com o centro cardiovascular no bulbo raquidiano, e são responsáveis pelo mecanismo de *Feedforward*, deferindo um aumento da atividade simpática e uma retirada parassimpática, colaborando com um aumento no débito cardíaco e na pressão arterial<sup>16,11,17</sup>;

2) Aferências arteriais periféricas, compostas pelos barorreceptores e quimiorreceptores. Os barorreceptores são terminações nervosas sensíveis aos estímulos mecânicos localizados nos seios carotídeos e no arco aórtico, sendo responsáveis por enviar informações sobre o aumento da pressão e regulam tanto a pressão quanto a frequência cardíaca, enviando sinais que diminuem a atividade simpática e aumentam a parassimpática. Os quimiorreceptores são amplamente distribuídos no sistema nervoso central (núcleo do trato solitário, núcleo retrotrapezóide, *locus coeruleus*, hipotálamo, núcleo da rafe, complexo pré-Bötzing), no seio carotídeo e no arco aórtico, e são responsivos ao aumento da pressão de CO<sub>2</sub> e à acidificação resultante do aumento de íons de hidrogênio no líquido cerebrospinal, culminando em um aumento da frequência respiratória, maior oxigenação sanguínea e eliminação de carbono<sup>16,17,11,34,23</sup>. O fornecimento de oxigênio é o fator determinante deste mecanismos, a retirada vagal e a atividade simpática causam uma vasoconstrição periférica, desviando o fluxo sanguíneo de sistemas como o esplâncnico, o conector e responsável por distribuir eficientemente este volume de oxigênio é o coração<sup>13</sup>;

3) Reflexo pressor do exercício. A atividade muscular é responsável pelo mecanismo de *feedback* que realiza manutenção do aporte sanguíneo na unidade motora recrutada. O metaborreflexo e o mecanorreflexo são os mecanismos operadores do reflexo pressor. Acredita-se que o mecanorreflexo é aferido pelas fibras aferentes musculares do tipo III, supõe-se a presença de sítios alostéricos que diminuem o limiar de despolarização destas fibras durante a atividade física. O metaborreflexo é a resposta gerada frente aos metabólitos produzidos durante a atividade muscular; esta resposta é mediada por metaborreceptores nos terminais aferentes das fibras do tipo IV e a hipótese é que os ligantes são um conjunto de moléculas e íons (bradicinina, potássio, ácido láctico, produtos do ácido araquidônico, adenosina, ATP e fosfato diprotonado)<sup>11,16,17,23</sup>. Além disso, a tensão de cisalhamento laminar no endotélio vascular aumenta a tradução do mRNA responsável por sintetizar a enzima óxido

nítrico sintase (eNOS) e, conseqüentemente, a liberação de óxido nítrico, um potente vasodilatador local<sup>35</sup>.

A resistência transitória à insulina é marcada pela liberação aguda de hormônios resistores que permitem maior aporte energético para o músculo recrutado. Estudos prévios demonstraram que durante o exercício físico ocorre um aumento transitório de testosterona total livre, hormônio do crescimento (GH), hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), cortisol e glucagon, os quais são resistores de insulina. Além disso, a liberação de glucagon ativa a glicogenólise e a gliconeogênese hepática, que associadas à mudança sistêmica desencadeada por hormônios e neurotransmissores, aumenta a glicose circulante e diminui o nível sérico de insulina<sup>36,31,37</sup>.

Recentemente, discute-se a viabilidade de o músculo, por meio do mecanismo de *cross-talk*, funcionar como um órgão endócrino e imunorregulador<sup>30,6,38</sup>. As miocinas são descritas como mensageiros químicos de ação autócrina, parácrina e endócrina liberadas durante a contração muscular. A dualidade de algumas destas moléculas reforça os benefícios únicos do exercício físico.

A IL-6 é uma citocinina pró-inflamatória elevada em estados patológicos, porém, somente durante a contração muscular uma via bioquímica que fosforila a cinase c-Jun N-terminal é ativada para formação da apolipoproteína-1, e o fator de transcrição NF- $\kappa$ B não é recrutado como acontece em estados inflamatórios. IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , MCP1 e outras moléculas pró-inflamatórias, encontram-se em níveis inferiores em atletas em comparação a indivíduos sedentários; em contraste, as células T CD8<sup>+</sup>, responsáveis pelo monitoramento de células cancerígenas, encontra-se elevadas em atletas<sup>38,30</sup>.

O ácido beta-aminoisobutírico e o hormônio irisina, são estimuladores da expressão de PGC-1 $\alpha$  (Proliferadores de peroxissoma gama), que acoplam a transformação de gordura branca em marrom, ativam a Beta-oxidação, regulam a gliconeogênese, e também são liberados durante a atividade física. Outras moléculas comunicantes com o cérebro (BDNF - *Brain-derived neurotrophic factor*) e com o intestino (SPARC - *Secreted protein acidic and rich in cysteine*) realçam ainda mais a teoria do músculo como órgão endócrino<sup>30</sup>.

As hepatocinas são um grupo de mensageiros químicos liberados pelo fígado que regulam diversas funções extra-hepáticas. Em relação à atividade física podemos elencar algumas hepatocinas liberadas e que regulam funções energéticas, metabólicas e celulares. A primeira delas é a HSP72, uma chaperona responsável por regular diversos mecanismos energéticos intracelulares e estruturais, assim como a retirada de proteínas danificadas<sup>30,39</sup>. A glicoproteína Folistatina e o fator de crescimento FGF21 (*Fibroblast growth factor 21*) estão elevados em pessoas com diabetes mellitus do tipo 2. Há um mecanismo envolvendo essas proteínas que age promovendo a resistência à insulina ao serem liberadas de forma aguda durante a atividade física, e após seu decréscimo sérico, a sensibilidade à insulina é regenerada<sup>40</sup>.

À luz do exposto é possível inferir que a atividade física impacta de maneira sinérgica em diversos sistemas, levando a alterações agudas e crônicas. Ademais, os benefícios em patologias metabólicas, imunes, cancerígenas, cardiovasculares, psiquiátricas e neurológicas são indiscutíveis, e os mecanismos moleculares concernentes estão se elucidando com o avanço da ciência. Enfim, esses expostos

fisiológicos, metabólicos e moleculares serão o cerne da discussão da ativação da autofagia relacionada à atividade física.

### **Autofagia**

A autofagia é um processo evolutivamente conservador em que a célula eucariótica pode reciclar parte do seu próprio conteúdo por sequestrar uma parte do citoplasma em uma vesícula de membrana dupla que é entregue ao lisossomo para digestão. Ao contrário de outras maquinarias celulares de degradação, a autofagia remove proteínas de longa duração, macromoléculas, grandes complexos enzimáticos e organelas que se tornaram obsoletas ou danificadas. A autofagia medeia a digestão e reciclagem de partes não essenciais da célula durante a inanição e participa de uma variedade de processos fisiológicos, nos quais componentes celulares devem ser removidos para dar espaço para novos. Além disso, a autofagia é um processo celular capaz de eliminar as células infectadas por microrganismos, agregados proteicos tóxicos, genotóxicos, e, portanto, desempenha um papel importante durante a infecção, no envelhecimento e na patogênese de muitas doenças<sup>41</sup>.

A autofagia foi descrita pela primeira vez em meados de 1950 por Christian de Duve ao observar uma coleção de material amorfo no rim de recém nascidos em remodelação e estruturas vacuolares, com um conteúdo parcialmente digerido de materiais citoplasmáticos e mitocondriais, após perfusão de glucagon ou Triton WR-1339 no fígado<sup>42</sup>. Essas estruturas fagocíticas foram denominadas autofagossomas, e na década de 1990 o pesquisador Yoshinori Oshumi lançou luz sobre a maquinaria responsável pela autofagia, cunhando o termo “genes relacionados à autofagia” (ATG) a partir de experimentos com leveduras do gênero *Saccharomyces cerevisiae*<sup>41,42</sup>.

A autofagia é classificada em três diferentes tipos denominados de microautofagia, autofagia mediada por chaperonas e macroautofagia<sup>43</sup>. Cada uma destas vias está sob o controle de diferentes mecanismos como: inanição, baixa disponibilidade de glicose e ATP, baixos níveis séricos de insulina, estresse oxidativo, hipóxia entre outros mecanismos responsáveis pela inativação ou ativação da enzima cinase mTOR<sup>42,43,44</sup>.

A microautofagia pode ser descrita como uma invaginação da membrana lisossomal com finalidade de captação e degradação de componentes do citosol, como lipídios, proteínas e organelas. No processo a membrana vacuolar se invagina formando uma estrutura tubular que engloba os componentes citosólicos a serem reciclados formando corpos multivesiculares<sup>45</sup>.

A invaginação do vacúolo microautofágico mostrou-se mediada pela proteína calmodulina em uma função independente de  $Ca^{2+}$ , independente da maquinaria de fusão vacuolar, sensível à temperatura<sup>46</sup>, dependente de ATP e microfilamentos, assim, estados de inanição diminuem o *turnover* de proteínas<sup>42</sup>.

Alguns autores classificam a microautofagia em não seletiva e seletiva. Nesta, realiza-se englobamentos de organelas através de um processo eletroestático de aproximação mediado por HSC70 e é dependente dos complexos de classificação endossômica necessários para o transporte do tipo I e III (ESCRT I e III) que são responsáveis pela formação das vesículas em endossomos tardios<sup>47</sup>. Micromitofagia (reciclagem de componentes mitocondriais), micronucleofagia (reciclagem de componentes nucleares) e micropexofagia (fusão de peroxissomos), são subclassificações da microautofagia seletiva de acordo com a organela alvo<sup>45</sup>.

A autofagia mediada por chaperona (CMA) é o processo de degradação de proteínas específicas que contêm um motivo pentapeptídico KFERQ exposto, isto

ocorre quando determinadas proteínas estão danificadas ou mal dobradas, e a necessidade de tal motivo é obrigatória.

O reconhecimento da sequência é realizado pela proteína de choque térmico de 70 kDa (HSC70) no citosol, que transporta a proteína a ser degradada até a superfície do lisossomo, onde o complexo proteína-chaperona interage com a LAMP-2A (Proteína de membrana associada ao lisossoma tipo 2A) no seu domínio citosólico. A doravante, a proteína a ser degradada sofre um processo de desdobramento, exclusivo da CMA, e no lúmen interage com outra forma de HSC70, que ajuda em sua translocação, após, a proteína é rapidamente degradada. Acredita-se que a regulação da CMA é realizada pelos níveis de LAMP-2A na membrana lisossomal. Condições como inanição e estresse oxidativo aumentam a transcrição gênica e tradução da LAMP-2A. Ademais, o processo de ativação da CMA necessita de um período maior de privação nutricional, cerca de 10 horas e continua ativo por até 72 horas, em contraste a micro e macroautofagia que podem se iniciar em cerca de 30 minutos em condições adversas<sup>43,48</sup>.

A macroautofagia (MA) é o processo com maior capacidade de reciclagem de proteínas e melhor estudado. Envolve cerca de 36 proteínas ATG reconhecidas em *S. cerevisiae* e grande parte apresentou homólogos em mamíferos, lembrando que o campo de estudo ainda é crescente<sup>43,42</sup>.

As cinco etapas principais da MA podem ser elencadas sequencialmente em processo de formação do fagóforo (1), expansão da membrana de isolamento do fagóforo e abastecimento de carga (2), conclusão da formação do fagóforo maduro (autofagossoma) (3), fusão entre o autofagossoma e o lisossoma (4), e finalmente a degradação do autofagolisossoma ou extrusão (5)<sup>49,43</sup>.

A MA é regulada por duas vias principais; uma via que envolve o complexo enzimático mTORC1 (do qual a cinase mTOR participa), e uma via que envolve a AMPK (*AMP-activated protein kinase*)<sup>50,51</sup>. Estudos demonstraram que esta regulação ocorre devido a uma fosforilação da proteína serina/treonina cinase ULK1 pela mTORC1 e pela PKA. A ULK1 que é encontrada em complexo com as proteínas Atg13 (*Autophagy-related protein 13*), FIP200 (*FAK family kinase-interacting protein of 200 kDa*) e ATG101 (*Autophagy-related protein 101*). A mTORC1 também hiperfosforila a Atg13 diminuindo sua afinidade pela ULK1<sup>50,52</sup>.

Para a formação do fagóforo, a ULK1 desfosforilada, pela inativação da mTORC1, dissocia-se e fosforila a proteína Atg13, a FIP200 e a RB1CC1 (*RB1 Inducible Coiled-Coil 1*) iniciando a nucleação<sup>53,52,54</sup>.

A proteína cinase ULK1 fosforila um complexo enzimático (PIK3C3/VPS34-Atg14L) ativando-o, e esse complexo recruta a proteína regulatória BECLIN1<sup>53,54</sup>. Após, o complexo formado (PIK3C3/VPS34-Atg14L-p150-NRBF2-BECLIN1) se liga à membrana e começa a fosforilar os lipídios de membrana fosfatidilinositol gerando fosfatidilinositol-3-fosfato (PI3P); este por sua vez interage com a proteína WIPI (proteína de interação de fosfoinosítido de domínio de repetição WD) controlando a expansão da membrana de isolamento<sup>55</sup>.

O complexo WIPI-Atg2 se localiza com a proteína transmembrana Atg9 (*Autophagy-related protein 9*), encontrada em vesículas citoplasmáticas e aglomerados tubovesiculares advindos do Golgi ou endossomos, mediando assim a translocação de fosfolipídios da parte externa para o lúmen<sup>56,55</sup>. O PI3P também serve de ancoragem para outro complexo enzimático, o Atg21/WIPI2b responsável pela interação com a proteína Atg16 (*Autophagy-related protein 16*).

A proteína Atg16 é participa de uma via de conjugação de ubiquitina formando pela interação com Atg5 (*Autophagy-related protein 5*), que por sua vez, se conjuga

a Atg12 (*Autophagy-related protein 12*). A proteína Atg12, semelhante à ubiquitina, é ativada pela enzima Atg7 em seu grupo C-terminal utilizando ATP. A enzima Atg10 catalisa a reação de ligação isopeptídica em um resíduo de lisina da Atg5. O pré-complexo Atg12-Atg5 interage com Atg16, formando o complexo Atg12-Atg5-Atg16<sup>55,53</sup>.

A outra via de conjugação semelhante à ubiquitina é a via das proteínas da família homólogas à Atg8, representadas em mamíferos pelas proteínas associadas aos microtúbulos 3 (MAP1LC3), proteínas associadas ao receptor GABA (GABARAPS) e intensificador de ATPase associado ao Golgi (GATE16)<sup>42</sup>. Estas proteínas, logo após sua expressão, estão sujeitas a clivagem pela protease Atg4 (formando LC3-1), que expõe seus resíduos de glicina no C-terminal. Doravante, a Atg7 age ativando o C-terminal utilizando ATP, o Atg3 conjuga a LC3/Atg8 (formando o LC3-II) e o encaminha para a Atg16 que finaliza conjugando essas proteínas à fosfatidiletanolamina<sup>55,53,43,57</sup>. A Atg4 ainda é responsável pela delipidação de Atg8 e esta função é inibida pela fosforilação por ULK1.

As possíveis fontes de membrana destinadas ao processo de autofagia são o retículo endoplasmático, complexo de Golgi e endossomos reciclados. A sinalização autofágica inicia o processo com a fosforilação de fosfatidilinositol a PI3P, sinalizando a ligação com Atg2-WIPI e o recrutamento de vesículas. Outro mecanismo é a formação de vesículas COPII no retículo endoplasmático, seu processamento no Golgi e fusão no autofagossoma por meio de proteínas SNAREs<sup>55</sup>.

A aquisição de carga ocorre por meio da ligação entre proteínas ubiquitinadas, proteínas adaptadoras e cauda LC3-II. As proteínas adaptadoras responsáveis por ligação ao complexo ubiquitinado, descobertas até o momento, são a p62/SQSTM1 (sequestossomo 1), NBR1, NDP53, e Optneurina<sup>58,59</sup>.

Os processos descritos auxiliam na formação do ômegassoma, estrutura semelhante à letra grega ômega em um corte sagital<sup>60</sup>, porém, os exatos mecanismos que concernem à formação do autofagossoma ainda são desconhecidos. Acredita-se que a Atg16 e a Atg8 lipídada são responsáveis pela formação da curvatura, e as proteínas Atg20 e Atg24 se ligam ao PI3P, por um domínio PX, estabilizando a curvatura do autofagossoma<sup>55</sup>. A membrana se dobra formando uma esfera e um único poro permanece, sendo necessário seu fechamento. Estudos indicam que este fechamento é realizado pelo complexo ESCRT-III (*endosomal sorting complexes required for transport III*); outros componentes também podem estar envolvidos, como ESCRT-0, ESCRT-I e ESCRT-II, Atg17, Vps4 e Vps21<sup>61</sup>.

As enzimas lisossomais necessárias para a digestão dentro do autofagossoma são adquiridas após a fusão com um lisossoma citoplasmático. Esta fusão ocorre através de um processo que necessita de microtúbulos e das proteínas MEN2, Tecpr1, presentinas, DRAM1, miosina, Tom 1 e PLEKHM1. A proteína sintaxina SNARE 17 (STX17), na membrana autofagossômica, liga-se ao SNAP29 e complexa-se com a VAMP7/8 do lisossoma mediando a fusão das membranas<sup>62,63,64,65,42</sup>.

As mitocôndrias que estão danificadas ou despolarizadas também são direcionadas seletivamente aos autofagossomas. Esse processo é mediado por ubiquitina ligada às proteínas adaptadoras optneurina, sequestossoma/p62, NDP52, porém existem vias independentes de ubiquitina que utilizam NIX/BNIP3L, FUNDC1, AMBRA1, Bcl-2-L-13, e PHB2<sup>66</sup>. A ubiquitinação mitocondrial ocorre pela ação da enzima ubiquitina ligase E3 (Parkin/PARK2) que é recrutada pela proteína cinase mitocondrial PINK1, que em estados fisiológicos normais é processada pela PARL e permanece inativa. Em estados de disfunção mitocondrial a PARL é inativada permitindo que PINK1 recrute PARK2, fosforize-o e ative sua função de ubiquitina

ligase. Após, ocorre a ligação entre proteínas adaptadoras, ubiquitina e o LC3-II, levando a organela para digestão <sup>67</sup>.

### Regulação da autofagia

A regulação fina da autofagia fica a cargo de dois sensores do metabolismo energético e nutricional, as proteínas cinase mTOR e AMPK, que estão intrinsicamente ligadas à inativação e ativação da ULK1, respectivamente <sup>68</sup>.

A via mTORC1 representa uma via anabólica regulada por inanição, privação de fatores de crescimento, diminuição de ATP, hipóxia e espécies reativas de oxigênio. A sinalização de aminoácidos vinda do lúmen lisossomal transloca o complexo mTORC1, formado pela mTOR, um regulador (p18, p14 e MP51) e uma RagGTPase, que interage com o homólogo da Rheb (*Ras homolog enriched in brain*) e ativa a via à jusante fosforizando a ULK1 e Atg13. A inanição leva à dissociação da mTOR do lisossomo. A privação de fatores de crescimento leva a uma inativação da enzima cinase Akt, que por sua vez não fosforiza as proteínas TSC1 e TSC2 (*Tuberous sclerosis 1 e 2*), permitindo a interação TSC1/TSC2, que inibe a mTOR e a Rheb <sup>69,70</sup>.

A depleção de ATP, em decorrência de uma diminuição da glicose, ativa a AMPK, que regula a ação da mTOR, ativa a ULK1 e também o complexo TSC1/TSC2, estimulando, assim, a autofagia. A ativação do fator de transcrição TFEB também inibe a via mTORC1 <sup>42</sup>. A hipóxia medeia uma inativação da mTORC1 pelas alterações mitocondriais e aumento na transcrição de HIFa que estimula a produção de Bnip3, uma proteína da família Bcl-2 responsável por inibir a Rheb <sup>71</sup>. As espécies reativas de oxigênio também exercem efeito sobre a via mTOR, a expressão da proteína PEX5 e PEX19 pelos peroxissomos exerce uma ativação na proteína TSC2, que por sua vez, inibe a mTORC1 <sup>72</sup>.

A proteína Beclin-1 também sofre regulação e interfere na via da autofagia. Em estados normais ela encontra-se associada à proteína Bcl-2 e tem sua função suprimida. Estudos recentes demonstraram que a atividade física de até 15 minutos, reduz esta ligação e ativa a via autofágica <sup>73</sup>. Além disso, a Beclin-1 pode associar-se a dois complexos cruciais na autofagia - o complexo PIK3C3/VPS34-Atg14L-p150-NRBF2-BECLIN1 e o complexo UVRAG-SH3GLB1/BIF1-PIK3C3-PIK3R4/VPS15-BECN1. Além disso, a associação com o regulador 1 de Beclin (AMBRA1) estimula a autofagia, e a sua associação com a proteína Rubicon regula negativamente a autofagia.

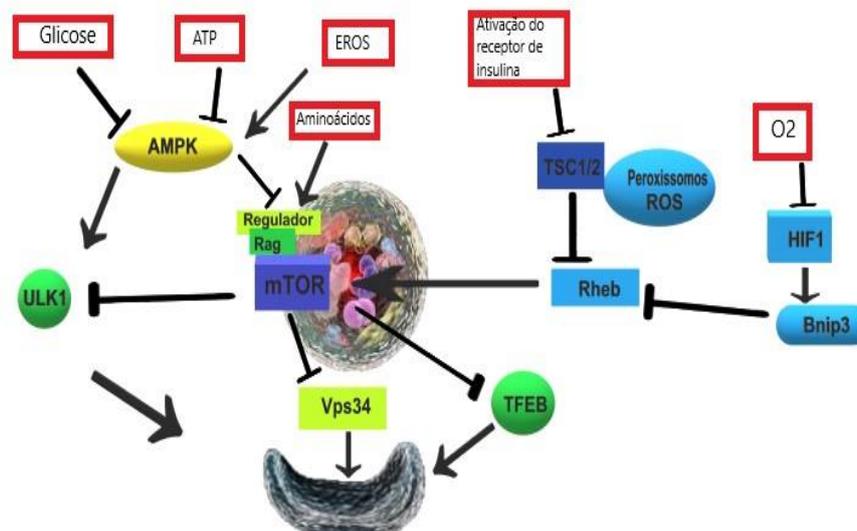


Figura 1. Principais vias regulatórias da autofagia. Setas indicam ativação e traços inibição.

## Discussão

A função da autofagia no desenvolvimento do câncer apresenta vários mecanismos que explicam seu efeito protetor, desde o aumento do *tunover* de antígenos e processamento, aumento da transcrição e ativação de genes supressores tumorais até a degradação de proteínas obsoletas e mitocôndrias disfuncionais. Em contraste, a autofagia também pode mediar um processo de resistência tumoral em estágios avançados, como um mecanismo de sobrevivência em condições extremas<sup>74,75</sup>.

Hoje, é consenso que a autofagia apresenta uma via supressora tumoral, que pode ser usada de maneira profilática, e uma via envolvida em processo de sobrevivência de células tumorais e resistência a drogas<sup>76</sup>.

No início da tumorigênese algumas proteínas envolvidas na autofagia são consideradas, com determinada solidez, supressores tumorais. Entre elas encontram-se a Beclin-1, TSC1/2, Atg4, Atg5, Atg7, PARK2, LKB1 e p62, além disso, a inibição de mTOR, degradação mitocondrial e regulação de Bcl-2 está envolvida na diminuição da incidência de câncer<sup>42,76,73</sup>.

A proteína Beclin-1 é descrita no desenvolvimento de tumores de próstata, mama, ovário e bexiga. Ela se encontra ligada à proteína anti-apoptótica Bcl-2, e esta ligação inibe suas funções na autofagia e na ativação da enzima AMPK. Sua ação antitumoral ainda é controversa, mas propõe-se que a inibição de vias de proliferação celular, como a Akt e mTOR, sejam responsáveis por tal<sup>77</sup>.

As proteínas TSC1/2 são classicamente denotadas como supressoras tumorais por inibirem mTORC1 e impedirem o crescimento celular. Elas estão intimamente envolvidas na ativação da autofagia e respondem à produção de espécies reativas de oxigênio que ativam a proteína ATM (Ataxia Telangiectasia Mutada), um sensor do ciclo celular, e este interage com TSC2<sup>78</sup>.

As Atg5 e Atg7 foram estudadas no desenvolvimento de tumores e sua supressão acarreta é uma maior taxa de mutações de DNA levando à carcinogênese de células hepáticas, assim, indicando que a autofagia apresenta um papel considerável na supressão tumoral<sup>79</sup>.

O gene supressor de tumor amplamente envolvido no desenvolvimento de câncer, p53, também exerce papel na autofagia, o qual depende de sua localização e estado de fosforilação para mediar essas repostas. Quando presente no núcleo, p53 aumenta a transcrição de fatores autofágicos e incita via, quando no citoplasma, causa uma inibição da autofagia por se ligar ao complexo RB1CC1/FIP200<sup>80</sup>.

A enzima E3 ligase (PRAK2), envolvida na mitofagia, foi descrita como supressora tumoral por reciclar mitocôndrias danificadas e evitar agressão ao DNA por espécies reativas de oxigênio. Mutações nesse gene comumente geram tumores de cólon, pulmão e no sistema nervoso central<sup>81,82</sup>. A autofagia também se mostrou protetora por consumir proteínas adaptadoras utilizadas na progressão do ciclo celular. É o caso da p62, onde em células hepáticas tumorais a eliminação de p62 reduz a progressão do carcinoma hepatocelular<sup>79</sup>.

Mutações no gene do fator associado à resistência à radiação UV (UVRAG), utilizado na maturação do autofagossoma, foi relacionado a um aumento da inflamação e da tumorigênese, demonstrando a importância da autofagia na prevenção do câncer<sup>83</sup>.

O sistema de autofagia, em estados em que o tumor já se desenvolveu, acarreta em manutenção das células tumorais à privação de nutrientes. Alterações heterozigóticas em Beclin-1 demonstraram aumento na porcentagem de tumores malignos, devido a um aumento da capacidade de sobrevivência celular. HIF-alfa e a RAS são inicialmente estimuladas para evitar os danos causados pelo microambiente e promovem a autofagia, que pode parar a progressão tumoral; quando não são estimuladas, estas vias podem estimular a transcrição de oncogenes, perpetuando assim a célula tumoral<sup>75,76</sup>.

### **Atividade física e redução do câncer**

Em um grande estudo prospectivo foi demonstrado que a atividade física reduz a incidência de 13 tipos diferentes de câncer. O estudo multicêntrico de 11 anos, com uma população de 1,65 milhões de pessoas, demonstrou uma redução média de 20% na incidência de diversos tipos de câncer, com melhores índices com maior carga de atividade física. Adenocarcinoma de esôfago, tumores hepáticos, de pulmão, rim, cárdia gástrica, endométrio, cólon, cabeça e pescoço, retal, bexiga, mama, leucemia e mieloma demonstraram-se diminuídos com resultados sólidos e IC (índice de confiabilidade) de 95%<sup>84</sup>.

A fisiologia da redução do câncer é complexa e envolve ativação da autofagia<sup>85</sup>, redução de sinais de crescimento celular<sup>86</sup>, modulação imune<sup>38,87</sup>, diminuição da inflamação<sup>88</sup>, redução da insulina basal<sup>89</sup>, realocação e ativação de p53<sup>90</sup> e ativação da via AMPK<sup>86</sup>.

### **Conclusão**

Este trabalho visa elencar os mecanismos pelo qual a atividade física ativa a autofagia e em quais via ela age para impedir o desenvolvimento de tumores. Ao correlacionar os mecanismos pelos quais a autofagia é recrutada é possível estabelecer

- 1) A via mTORC1 é sensível à privação de nutrientes<sup>42</sup>. As alterações metabólicas e distributivas alteram o fluxo sanguíneo<sup>16,11</sup> e disponibilidade de nutrientes<sup>91</sup>. Estes efeitos não se restringem ao músculo ativo, então, conclui-se que a autofagia é aumentada em todo o corpo. A inanição faz com que a mTOR dissocie-se do complexo mTORC1, inibindo a via à jusante<sup>70</sup>. Parte desta diminuição de aporte nutricional é explicada pela resistência à insulina transitória e diminuição deste hormônio<sup>36,31,37</sup>. Glucagon<sup>28</sup>, folistatina, FGF21<sup>30</sup> são liberados durante a atividade física, e como resistores, inibem a ativação dos receptores de fatores de crescimento. Isso leva à uma inativação da Akt que por sua vez não fosforila as proteínas TSC1 e TSC2, permitindo a interação TSC1/TSC2, a qual inibe a mTOR e a Rheb<sup>69,70</sup>. A depleção de ATP em decorrência de uma diminuição de glicose, devido ao desvio do fluxo sanguíneo, diminuição sérica e diminuição da permeabilidade, ativa a AMPK, que regula a ação de mTOR, ativa a ULK1 e também a TSC1/TSC2, estimulando, assim, a autofagia. A ativação do fator de transcrição TFEB também inibe a via mTORC1<sup>42</sup>. Além disso, a insulina e IGF, estimuladores do crescimento celular, encontram-se reduzidos em pacientes que praticam atividade física regularmente, demonstrando um aumento da sensibilidade à insulina pós atividade física<sup>88</sup>(Figura 2).



## Referências

1. Blair SN, LaMonte MJ, Nichaman MZ. The evolution of physical activity recommendations: how much is enough? *Am J Clin Nutr.* 2004;79(5):913–20.
2. Sikorska-Siudek K, Olędzka-Oręziak M, Parzuchowska B. Choroba wieńcowa wśród kobiet - Czy istnieje problem płci? *Fam Med Prim Care Rev.* 2006;8(3):1110–5.
3. Matthews CE, Shu X, Jin F, Dai Q, Hebert JR, Ruan Z, et al. Lifetime physical activity and breast cancer risk in the Shanghai Breast Cancer Study. *2001;84:994–1001.*
4. Cassilhas RC, Tufik S, De Mello MT. Physical exercise, neuroplasticity, spatial learning and memory. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(5):975–83.
5. Andriolo V, Dietrich S, Knüppel S, Bernigau W, Boeing H. Traditional risk factors for essential hypertension: analysis of their specific combinations in the EPIC-Potsdam cohort. *Sci Rep.* 2019;9(1):1–10.
6. Brambilla P, Pozzobon G, Pietrobelli A. Physical activity as the main therapeutic tool for metabolic syndrome in childhood. *Int J Obes.* 2011;35(1):16–28.
7. Marin Bosch B, Bringard A, Logrieco MG, Lauer E, Imobersteg N, Thomas A, et al. Effect of acute physical exercise on motor sequence memory. *Sci Rep [Internet].* 2020;10(1):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72108-1>
8. Chen X, Wang Q, Zhang Y, Xie Q, Tan X. Physical Activity and Risk of Breast Cancer: A Meta-Analysis of 38 Cohort Studies in 45 Study Reports. *Value Heal [Internet].* 2019;22(1):104–28. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.06.020>
9. Haydon AMM, MacInnis RJ, English DR, Giles GG. Effect of physical activity and body size on survival after diagnosis with colorectal cancer. *Gut.* 2006;55(1):62–7.
10. Guyton & Hall. *Tratado de Fisiologia - Guyton 12ª Edição.pdf.* 2011. p. 1176.
11. Nobrega ACL, O’Leary D, Silva BM, Marongiu E, Piepoli MF, Crisafulli A. Neural regulation of cardiovascular response to exercise: Role of central command and peripheral afferents. *Biomed Res Int.* 2014;2014.
12. Hanakawa T, Immisch I, Toma K, Dimyan MA, Van Gelderen P, Hallett M. Functional properties of brain areas associated with motor execution and imagery. *J Neurophysiol.* 2003;89(2):989–1002.
13. Richardson RS. Oxygen transport and utilization: An integration of the muscle systems. *Am J Physiol - Adv Physiol Educ.* 2003;27(1–4):183–91.
14. Aulianida D, Liestyasari SI, Ch SR. *Cem Bilhões de Neurônios. Vol. 53, Journal of Chemical Information and Modeling.* 2003. 1689–1699 p.
15. Hardwick RM, Rottschy C, Miall RC, Eickhoff SB. A quantitative meta-analysis and review of motor learning in the human brain. *Neuroimage [Internet].* 2013;67:283–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.11.020>
16. Ichinose M, Maeda S, Kondo N, Nishiyasu T. Blood pressure regulation II: What happens when one system must serve two masters - Oxygen delivery and pressure regulation? *Eur J Appl Physiol.* 2014;114(3):451–65.
17. Michelini LC, O’Leary DS, Raven PB, Nobrega ACL. Neural control of circulation and exercise: A translational approach disclosing interactions between central command, arterial baroreflex, and muscle metaboreflex. *Am J Physiol - Hear*

- Circ Physiol. 2015;309(3):H381–92.
18. Elizabeth Q. Supine Leg Exercise. 1957;(1942):294–308.
  19. Tsentsevitsky AN, Kovyazina I V., Bukharaeva EA. Diverse Effects of Noradrenaline and Adrenaline on the Quantal Secretion of Acetylcholine at the Mouse Neuromuscular Junction. *Neuroscience* [Internet]. 2019;423:162–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.10.049>
  20. Rodrigues AZC, Wang ZM, Messi ML, Delbono O. Sympathomimetics regulate neuromuscular junction transmission through TRPV1, P/Q- and N-type Ca<sup>2+</sup> channels. *Mol Cell Neurosci* [Internet]. 2019;95(February):59–70. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2019.01.007>
  21. L. Brunton L, Hilal-Dandan R, C. Knollmann B. Goodman & Gilman 12<sup>a</sup> Ed., As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 2012;12.
  22. Hargreaves M, Spriet LL. Skeletal muscle energy metabolism during exercise. *Nat Metab* [Internet]. 2020;2(9):817–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s42255-020-0251-4>
  23. Hawley JA, Hargreaves M, Joyner MJ, Zierath JR. Integrative biology of exercise. *Cell* [Internet]. 2014;159(4):738–49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2014.10.029>
  24. Medbo JI, Tabata I. Anaerobic energy release in working muscle during 30 s to 3 min of exhausting bicycling. *J Appl Physiol*. 1993;75(4):1654–60.
  25. Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, Gastaldelli A, Horowitz JF, Endert E, et al. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 1993;265(3 28-3):380–91.
  26. Van Loon LJC, Greenhaff PL, Constantin-Teodosiu D, Saris WHM, Wagenmakers AJM. The effects of increasing exercise intensity on muscle fuel utilisation in humans. *J Physiol*. 2001;536(1):295–304.
  27. Parolin ML, Chesley A, Matsos MP, Spriet LL, Jones NL, Heigenhauser GJF. Regulation of skeletal muscle glycogen phosphorylase and PDH during maximal intermittent exercise. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 1999;277(5 40-5).
  28. Ahlborg G, Felig P, Hagenfeldt L, Hendler R, Wahren J. Substrate turnover during prolonged exercise in man. Splanchnic and leg metabolism of glucose, free fatty acids, and amino acids. *J Clin Invest*. 1974;53(4):1080–90.
  29. Coggan AR, Swanson SC, Mendenhall LA, Habash DL, Kien CL. Effect of endurance training on hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis during prolonged exercise in men. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 1995;268(3 31-3).
  30. Murphy RM, Watt MJ, Febbraio MA. Metabolic communication during exercise. *Nat Metab* [Internet]. 2020;2(9):805–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s42255-020-0258-x>
  31. Wasserman DH. Four grams of glucose. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2009;296(1):11–21.
  32. McConell GK, Sjøberg KA, Ceutz F, Gliemann L, Nyberg M, Hellsten Y, et al. Insulin-induced membrane permeability to glucose in human muscles at rest and following exercise. *J Physiol*. 2020;598(2):303–15.
  33. Sylow L, Kleinert M, Richter EA, Jensen TE. Exercise-stimulated glucose uptake-regulation and implications for glycaemic control. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(3):133–48.
  34. Moreira TS, Takakura AC, Damasceno RS, Falquetto B, Totola LT, Sobrinho CR, et al. Central chemoreceptors and neural mechanisms of cardiorespiratory control. *Brazilian J Med Biol Res*. 2011;44(9):883–9.

35. Harrison DG, Widder J, Grumbach I, Chen W, Weber M, Searles C. Endothelial mechanotransduction, nitric oxide and vascular inflammation. *J Intern Med.* 2006;259(4):351–63.
36. Kraemer WJ, Haekkinen K, Newton RU, McCormick M, Nindl BC, Volek JS, et al. Acute hormonal responses to heavy resistance exercise in younger and older men. / Reponses hormonales aigues a un exercice important de resistance chez les hommes jeunes et vieux. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol [Internet].* 1998;77(3):206–11. Available from: <http://articles.sirc.ca/search.cfm?id=461991%5Cnhttp://ezproxy.library.yorku.ca/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=sph&AN=SPH461991&site=ehost-live%5Cnhttp://link.springer.de>
37. Wasserman DH, Spalding JA, Lacy DB, Colburn CA, Goldstein RE, Cherrington AD. Glucagon is a primary controller of hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis during muscular work. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 1989;257(1).
38. Koelwyn GJ, Zhuang X, Tammela T, Schietinger A, Jones LW. Exercise and immunometabolic regulation in cancer. *Nat Metab [Internet].* 2020;2(9):849–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s42255-020-00277-4>
39. Mayer MP, Bukau B. Hsp70 chaperones: Cellular functions and molecular mechanism. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62(6):670–84.
40. Hansen JS, Pedersen BK, Xu G, Lehmann R, Weigert C, Plomgaard P. Exercise-induced secretion of FGF21 and follistatin are blocked by pancreatic clamp and impaired in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7):2816–25.
41. Levine B, Klionsky DJ, Larsson N-G, Masucci MG. Scientific Background for the 2016 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Proc Natl Acad Sci [Internet].* 2017;114(2):201–5. Available from: [https://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2016/advanced-medicineprize2016.pdf%0Ahttp://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/pnas.1619876114](https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2016/advanced-medicineprize2016.pdf%0Ahttp://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/pnas.1619876114)
42. Zhang J. Teaching the basics of autophagy and mitophagy to redox biologists- Mechanisms and experimental approaches. *Redox Biol [Internet].* 2015;4:242–59. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.003>
43. Sureshbabu A, Ryter SW, Choi ME. Oxidative stress and autophagy: Crucial modulators of kidney injury. *Redox Biol [Internet].* 2015;4:208–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.001>
44. Fritzen AM, Madsen AB, Kleinert M, Treebak JT, Lundsgaard AM, Jensen TE, et al. Regulation of autophagy in human skeletal muscle: Effects of exercise, exercise training and insulin stimulation. *J Physiol.* 2016;594(3):745–61.
45. Mijaljica D, Prescott M, Devenish RJ. Microautophagy in mammalian cells: Revisiting Microautophagy in mammalian cells: Revisiting a 40-year-old conundrum a 40-year-old conundrum. *Autophagy.* 2011;7(7):673–82.
46. Uttenweiler A, Schwarz H, Mayer A. Microautophagic vacuole invagination requires calmodulin in a Ca<sup>2+</sup>-independent function. *J Biol Chem.* 2005;280(39):33289–97.
47. Sahu R, Kaushik S, Clement CC, Cannizzo ES, Scharf B, Follenzi A, et al. Microautophagy of Cytosolic Proteins by Late Endosomes. *Dev Cell [Internet].* 2011;20(1):131–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.devcel.2010.12.003>
48. Kaushik S, Bandyopadhyay U, Sridhar S, Kiffin R, Martinez-Vicente M, Kon M, et al. Chaperone-mediated autophagy at a glance. *J Cell Sci.* 2011;124(4):495–

- 9.
49. Kang R, Zeh HJ, Lotze MT, Tang D. The Beclin 1 network regulates autophagy and apoptosis. *Cell Death Differ*. 2011;18(4):571–80.
  50. Wirth M, Joachim J, Tooze SA. Autophagosome formation-The role of ULK1 and Beclin 1-PI3KC3 complexes in setting the stage. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2013;23(5):301–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcan.2013.05.007>
  51. Russell RC, Yuan HX, Guan KL. Autophagy regulation by nutrient signaling. *Cell Res*. 2014;24(1):42–57.
  52. Ganley IG, Lam DH, Wang J, Ding X, Chen S, Jiang X. ULK1-ATG13-FIP200 complex mediates mTOR signaling and is essential for autophagy. *J Biol Chem*. 2009;284(18):12297–305.
  53. Hale AN, Ledbetter DJ, Gawriluk TR, Rucker EB. Autophagy: Regulation and role in development. *Autophagy*. 2013;9(7):951–72.
  54. Lee Y, Kwon I, Jang Y, Song W, Cosio-Lima LM, Roltsch MH. Potential signaling pathways of acute endurance exercise-induced cardiac autophagy and mitophagy and its possible role in cardioprotection. *J Physiol Sci*. 2017;67(6):639–54.
  55. Nakatogawa H. Mechanisms governing autophagosome biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* [Internet]. 2020;21(8):439–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41580-020-0241-0>
  56. Matoba K, Kotani T, Tsutsumi A, Tsuji T, Mori T, Noshiro D, et al. Atg9 is a lipid scramblase that mediates autophagosomal membrane expansion. *Nat Struct Mol Biol* [Internet]. 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41594-020-00518-w>
  57. He H, Dang Y, Dai F, Guo Z, Wu J, She X, et al. Post-translational modifications of three members of the human MAP1LC3 family and detection of a novel type of modification for MAP1LC3B. *J Biol Chem*. 2003;278(31):29278–87.
  58. Rogov V, Dötsch V, Johansen T, Kirkin V. Interactions between Autophagy Receptors and Ubiquitin-like Proteins Form the Molecular Basis for Selective Autophagy. *Mol Cell*. 2014;53(2):167–78.
  59. Kumsta C, Chang JT, Lee R, Tan EP, Yang Y, Loureiro R, et al. The autophagy receptor p62/SQST-1 promotes proteostasis and longevity in *C. elegans* by inducing autophagy. *Nat Commun* [Internet]. 2019;10(1):5648. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-13540-4>
  60. Axe EL, Walker SA, Manifava M, Chandra P, Roderick HL, Habermann A, et al. Autophagosome formation from membrane compartments enriched in phosphatidylinositol 3-phosphate and dynamically connected to the endoplasmic reticulum. *J Cell Biol*. 2008;182(4):685–701.
  61. Zhou F, Wu Z, Zhao M, Murtazina R, Cai J, Zhang A, et al. Rab5-dependent autophagosome closure by ESCRT. *J Cell Biol*. 2019;218(6):1908–27.
  62. Itakura E, Kishi-Itakura C, Mizushima N. The hairpin-type tail-anchored SNARE syntaxin 17 targets to autophagosomes for fusion with endosomes/lysosomes. *Cell* [Internet]. 2012;151(6):1256–69. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2012.11.001>
  63. McEwan DG, Popovic D, Gubas A, Terawaki S, Suzuki H, Stadel D, et al. PLEKHM1 regulates autophagosome-lysosome fusion through HOPS complex and LC3/GABARAP proteins. *Mol Cell* [Internet]. 2015;57(1):39–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2014.11.006>
  64. Zhang XD, Qi L, Wu JC, Qin ZH. DRAM1 Regulates Autophagy Flux through

- Lysosomes. *PLoS One*. 2013;8(5).
65. Tumbarello DA, Waxse BJ, Arden SD, Bright NA, Kendrick-Jones J, Buss F. Autophagy receptors link myosin VI to autophagosomes to mediate Tom1-dependent autophagosome maturation and fusion with the lysosome. *Nat Cell Biol*. 2012;14(10):1024–35.
  66. Cen X, Chen Y, Xu X, Wu R, He F, Zhao Q, et al. Pharmacological targeting of MCL-1 promotes mitophagy and improves disease pathologies in an Alzheimer's disease mouse model. *Nat Commun [Internet]*. 2020;11(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-19547-6>
  67. Durcan TM, Fon EA. USP8 and PARK2/parkin-mediated mitophagy. *Autophagy*. 2015;11(2):428–9.
  68. Holczer M, Hajdú B, Lőrincz T, Szarka A, Bánhegyi G, Kapuy O. Fine-tuning of AMPK–ULK1–mTORC1 regulatory triangle is crucial for autophagy oscillation. *Sci Rep [Internet]*. 2020;10(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75030-8>
  69. Inoki K, Li Y, Zhu T, Wu J, Guan KL. TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling. *Nat Cell Biol*. 2002;4(9):648–57.
  70. Bar-Peled L, Schweitzer LD, Zoncu R, Sabatini DM. Ragulator is a GEF for the rag GTPases that signal amino acid levels to mTORC1. *Cell [Internet]*. 2012;150(6):1196–208. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2012.07.032>
  71. Li Y, Wang Y, Kim E, Beemiller P, Wang CY, Swanson J, et al. Bnip3 mediates the hypoxia-induced inhibition on mammalian target of rapamycin by interacting with Rheb. *J Biol Chem*. 2007;282(49):35803–13.
  72. Zhang J, Kim J, Alexander A, Cai S, Tripathi DN, Dere R, et al. A tuberous sclerosis complex signalling node at the peroxisome regulates mTORC1 and autophagy in response to ROS. *Nat Cell Biol*. 2013;15(10):1186–96.
  73. He C, Bassik MC, Moresi V, Sun K, Wei Y, Zou Z, et al. Exercise-induced BCL2-regulated autophagy is required for muscle glucose homeostasis. *Nature*. 2012;481(7382):511–5.
  74. Levy JMM, Towers CG, Thorburn A. Targeting autophagy in cancer. *Nat Rev Cancer [Internet]*. 2017;17(9):528–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc.2017.53>
  75. Vanzo R, Bartkova J, Merchut-Maya JM, Hall A, Bouchal J, Dyrskjøt L, et al. Autophagy role(s) in response to oncogenes and DNA replication stress. *Cell Death Differ [Internet]*. 2019; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41418-019-0403-9>
  76. Rubinsztein DC, Codogno P, Levine B. Autophagy modulation as a potential therapeutic target for diverse diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(9):709–30.
  77. Yue Z, Jin S, Yang C, Levine AJ, Heintz N. Beclin 1, an autophagy gene essential for early embryonic development, is a haploinsufficient tumor suppressor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(25):15077–82.
  78. Alexander A, Cai SL, Kim J, Nanez A, Sahin M, MacLean KH, et al. ATM signals to TSC2 in the cytoplasm to regulate mTORC1 in response to ROS. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(9):4153–8.
  79. Takamura A, Komatsu M, Hara T, Sakamoto A, Kishi C, Waguri S, et al. Autophagy-deficient mice develop multiple liver tumors. *Genes Dev*. 2011;25(8):795–800.
  80. Morselli E, Shen S, Ruckenstein C, Bauer MA, Mariño G, Galluzzi L, et al. p53

- inhibits autophagy by interacting with the human ortholog of yeast Atg17, RB1CC1/FIP200. *Cell Cycle*. 2011;10(16):2763–9.
81. Pouligiannis G, McIntyre RE, Dimitriadi M, Apps JR, Wilson CH, Ichimura K, et al. PARK2 deletions occur frequently in sporadic colorectal cancer and accelerate adenoma development in Apc mutant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(34):15145–50.
  82. Mhatre V, Ho and Kelsey C, Martin J-AL. Somatic mutations of the Parkinson's disease-associated gene PARK2 in glioblastoma and other human malignancies. *Bone* [Internet]. 2012;23(1):1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
  83. Quach C, Song Y, Guo H, Li S, Maazi H, Fung M, et al. A truncating mutation in the autophagy gene UVRAG drives inflammation and tumorigenesis in mice. *Nat Commun* [Internet]. 2019;10(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-13475-w>
  84. Moore SC, I-Min Lee M, Weiderpass E, Campbell PT, Sampson JN, Kitahara CM, et al. Leisure-time physical activity and risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults. *Physiol Behav* [Internet]. 2017;176(10):139–48. Available from: [file:///C:/Users/Carla Carolina/Desktop/Artigos para acrescentar na qualificação/The impact of birth weight on cardiovascular disease risk in the.pdf%0Afile:///Users/paulagamero/Downloads/nihms772425.pdf](file:///C:/Users/Carla%20Carolina/Desktop/Artigos%20para%20acrescentar%20na%20qualifica%C3%A7%C3%A3o/The%20impact%20of%20birth%20weight%20on%20cardiovascular%20disease%20risk%20in%20the%20pdf%0Afile:///Users/paulagamero/Downloads/nihms772425.pdf)
  85. Halling JF, Pilegaard H. Autophagy-Dependent Beneficial Effects of Exercise. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017;7(8):1–13.
  86. Hojman P, Gehl J, Christensen JF, Pedersen BK. Molecular Mechanisms Linking Exercise to Cancer Prevention and Treatment. *Cell Metab* [Internet]. 2017;27(1):10–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.015>
  87. Ortega E, Peters C, Barriga C, Lötzerich H. A atividade física reduz o risco de câncer? *Rev Bras Med do Esporte*. 1998;4(3):81–6.
  88. Kang DW, Lee J, Suh SH, Ligibel J, Courneya KS, Jeon JY. Effects of exercise on insulin, IGF axis, adipocytokines, and inflammatory markers in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(3):355–65.
  89. Lee S, Libman I, Hughan K, Kuk JL, Jeong JH, Zhang D, et al. Effects of Exercise Modality on Insulin Resistance and Ectopic Fat in Adolescents with Overweight and Obesity: A Randomized Clinical Trial. *J Pediatr* [Internet]. 2018;206:91–98.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.10.059>
  90. Beyfuss K, Erlich AT, Triolo M, Hood DA. The Role of p53 in Determining Mitochondrial Adaptations to Endurance Training in Skeletal Muscle. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-32887-0>
  91. Lundsgaard AM, Fritzen AM, Kiens B. The importance of fatty acids as nutrients during post-exercise recovery. *Nutrients*. 2020;12(2).
  92. Qiao S, Dennis M, Song X, Vadysirisack DD, Salunke D, Nash Z, et al. A REDD1/TXNIP pro-oxidant complex regulates ATG4B activity to control stress-induced autophagy and sustain exercise capacity. *Nat Commun*. 2015;6.
  93. Wu CA, Huang DY, Lin WW. Beclin-1-independent autophagy positively regulates internal ribosomal entry site-dependent translation of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  under nutrient deprivation. *Oncotarget*. 2014;5(17):7525–39.
  94. Kang YL, Saleem MA, Chan KW, Yung BYM, Law HKW. Trehalose, an mTOR independent autophagy inducer, alleviates human podocyte injury after puromycin aminonucleoside treatment. *PLoS One*. 2014;9(11):1–9.

95. Liu Y, Nguyen PT, Wang X, Zhao Y, Meacham CE, Zou Z, et al. TLR9 and beclin 1 crosstalk regulates muscle AMPK activation in exercise. *Nature* [Internet]. 2020;578(7796):605–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-1992-7>
96. Kim M, Sujkowski A, Namkoong S, Gu B, Cobb T, Kim B, et al. Sestrins are evolutionarily conserved mediators of exercise benefits. *Nat Commun* [Internet]. 2020;11(1):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-13442-5>

### 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo ficou demonstrado com a revisão bibliográfica dos mecanismos moleculares e fisiológicos a relação entre a atividade física e o câncer. Os achados são respaldados por grandes estudos multicêntricos que forneceram os dados que concernem à epidemiologia e estatísticas. Além disso, os postulados do estudo abrem margem para estudos clínicos com alvo e novas vias, na prevenção e na supressão tumoral.

A função da autofagia no desenvolvimento do câncer apresenta vários mecanismos que explicam seu efeito protetor, desde o aumento do turnover de antígenos e processamento, aumento da transcrição e ativação de genes supressores tumorais até degradação de proteínas obsoletas e mitocôndrias disfuncionais. Em contraste, a autofagia também pode mediar um processo de resistência tumoral em estágios avançados, como um mecanismo de sobrevivência em condições extremas (LEVY; TOWERS; THORBURN, 2017),(VANZO et al., 2019).

Hoje, é canônico que a autofagia apresenta uma via supressora tumoral, que pode ser usada de maneira profilática e uma via envolvida em processo de sobrevivência de células tumorais e resistência a drogas (RUBINSZTEIN; CODOGNO; LEVINE, 2012). Para fins didáticos, descreveremos o papel da autofagia no câncer em duas fases: Iniciação e progressão do câncer.

Início da tumorigênese: Algumas proteínas envolvidas na autofagia são consideradas, com determinada solidez, supressores tumorais. Entre elas encontram-se a Beclin-1, TSC1/2, Atg4, Atg5, Atg7, PARK2, LKB1 e p62, além disso, a inibição da mTOR, degradação mitocondrial e regulação de Bcl-2 estão envolvidos na diminuição da incidência de câncer (ZHANG, 2015)(RUBINSZTEIN; CODOGNO; LEVINE, 2012),(HE et al., 2012).

Mutações no gene do fator associado à resistência à radiação UV (UVRAG), utilizado na maturação do autofagossoma, foi relacionado a um aumento da inflamação e da tumorigênese, demonstrando a importância da autofagia na prevenção do câncer (QUACH et al., 2019).

Progressão do câncer: o sistema de autofagia, em estados em que o tumor já se desenvolveu, acarreta em manutenção das células tumorais a privação de

nutrientes. Alterações heterozigóticas em Beclin-1 demonstraram aumentar a porcentagem de tumores malignos, devido a um aumento da capacidade de sobrevivência. HIF-alfa e a RAS são inicialmente estimuladas para evitar os danos causados pelo microambiente e incitam a autofagia que pode parar a progressão, quando não, estas vias podem estimular a transcrição de oncogenes, perpetuando assim a célula tumoral(VANZO et al., 2019),(RUBINSZTEIN; CODOGNO; LEVINE, 2012).

#### Atividade física e redução do câncer

Em um grande estudo prospectivo foi demonstrado que a atividade física reduz a incidência de 13 tipos diferentes de câncer. O estudo multicêntrico de 11 anos, com uma população de 1,65 milhões de pessoas, demonstrou uma redução média de 20% na incidência de diversos tipos de câncer, com melhores índices com maior carga de atividade física. Adenocarcinoma de esôfago, tumores hepáticos, de pulmão, rim, cárdia gástrica, endométrio, cólon, cabeça e pescoço, retal, bexiga, mama, leucemia e mieloma demonstraram-se diminuídos com resultados sólidos e IC de 95%(MOORE et al., 2017).

A fisiologia da redução do câncer é complexa e envolve ativação da autofagia(HALLING; PILEGAARD, 2017), redução de sinais de crescimento celular(HOJMAN et al., 2017), modulação imune(KOELWYN et al., 2020),(ORTEGA et al., 1998), diminuição da inflamação(KANG et al., 2017), redução da insulina basal(LEE et al., 2018), realocação e ativação de p53(BEYFUSS et al., 2018) e ativação da via AMPK(HOJMAN et al., 2017).

#### Conclusão

Este trabalho visa elencar os mecanismos pelo qual a atividade física ativa a autofagia e em quais vias ela age para impedir o desenvolvimento de tumores. As vias descritas acima são canônicas e agora iremos correlacionar o mecanismo no qual a autofagia é recrutada.

4) A via mTORC1 é sensível a privação de nutrientes(ZHANG, 2015). As alterações metabólicas e distributivas alteram o fluxo sanguíneo(ICHINOSE et al., 2014),(NOBREGA et al., 2014) e disponibilidade de nutrientes(LUNDGAARD; FRITZEN; KIENS, 2020). Estes efeitos não se restringem ao músculo ativo, então,

conclui-se que a autofagia é aumentada em todo o corpo. A inanição faz com que a mTOR dissocie-se do complexo mTORC1, inibindo a via jusante (BAR-PELED et al., 2012). Parte desta diminuição de aporte nutricional é explicada pela resistência à insulina transitória e diminuição deste hormônio (KRAEMER et al., 1998),(WASSERMAN, 2009),(WASSERMAN et al., 1989). Glucagon (AHLBORG et al., 1974), folistatina, FGF21 (MURPHY; WATT; FEBBRAIO, 2020) são liberados durante a atividade física e como resistores inibem a ativação dos receptores de fatores de crescimento levando à uma inativação da Akt que por sua vez não fosforiza as proteínas da esclerose tuberosa 1 e 2 (TSC 1 e 2), permitindo a interação TSC1/TSC2, que inibe a mTOR e a Rheb (INOKI et al., 2002),(BAR-PELED et al., 2012). A depleção de ATP em decorrência de uma diminuição da glicose, devido ao desvio do fluxo, diminuição sérica e diminuição da permeabilidade, ativa a AMPK, que regula a ação da mTOR, ativa a ULK1 e também a TSC1/TSC2, estimulando assim a autofagia. A ativação do fator de transcrição EB também inibe a via mTORC (ZHANG, 2015). Além disso, a insulina e IGF, estimuladores do crescimento celular, encontram-se reduzidos em pacientes que praticam atividade física regularmente, demonstrando um aumento da sensibilidade à insulina pós atividade física (KANG et al., 2017).

- 5) As espécies reativas de oxigênio e a hipóxia gerada pelo exercício também inativam a mTORC1. As espécies reativas de oxigênio exercem efeito sobre a via mTOR, a expressão da proteína PEX 5 e 19 pelos peroxissomas exerce uma ativação na proteína TSC2, que por sua vez inibe a mTORC (QIAO et al., 2015),(ZHANG et al., 2013). A hipóxia medeia uma inativação da mTORC pela as alterações mitocondriais e aumento na transcrição de HIFa que estimula a produção de Bnip3, uma proteína da família Bcl-2 responsável por inibir a Rheb (LI et al., 2007).
- 6) Regulação da autofagia por vias alternativas à mTORC. Acredita-se que a atividade física pode desencadear a autofagia por vias não canônicas com a prática crônica de exercícios (LEE et al., 2017). A autofagia pode ser recrutada independentemente da mTOR através do receptor canabinoide CB1 e mediada por trealose (WU; HUANG; LIN, 2014),(KANG et al., 2014). O exercício físico também causa alterações na ativação e localização de p53, no exercício agudo esta proteína na forma fosforizada aumenta no núcleo aumentando a transcrição de genes relacionados à autofagia e posteriormente sua concentração

citoplasmática aumenta, porém, ela é dirigida para mitocôndria interagindo com a Tfam e aumentando a biogênese mitocondrial (BEYFUSS et al., 2018), (MORSELLI et al., 2011). A interação do DNA mitocondrial com o receptor Toll Like 9 (TLR9) age ativando a via AMPK e auxiliando na ativação dos complexos dependentes de Beclin-1 (LIU et al., 2020). E por último as sestrinas, proteínas induzidas por estresse, ativam fortemente a autofagia via AMPK, melhoram a sensibilidade à insulina e tem efeitos antioxidantes no organismo (KIM et al., 2020).

A partir da análise ficou então postulado três pontos principais da autofagia induzida por exercício: 1) Via mTORC1 inativada por inanição, 2) Regulação por EROs e hipóxia, 3) Regulação da autofagia por vias alternativas à mTORC.

Como proposto nos objetivos e a partir do exposto é possível elaborar pesquisas envolvendo a ativação e inativação da via a partir destes postulados. A utilização de softwares que delinearão a sequência de aminoácidos de proteínas envolvidas na via alternativa e sua abordagem em modelos murinos, utilizando técnicas de produção de proteínas a partir de bactérias seriam uma abordagem que poderia demonstrar bons resultados e descobrir novos imunobiológicos no tratamento do câncer. Ligantes do receptor Toll Like 9 e sestrinas são fortes candidatos a ocuparem estes lugares. Obstante, a falta de investimento e de tecnologia é um fator fundamentalmente limitante de pesquisas no nosso país.

#### 4 REFERÊNCIAS

- AHLBORG, G. et al. Substrate turnover during prolonged exercise in man. Splanchnic and leg metabolism of glucose, free fatty acids, and amino acids. **Journal of Clinical Investigation**, v. 53, n. 4, p. 1080–1090, 1974.
- ANDRIOLO, V. et al. Traditional risk factors for essential hypertension: analysis of their specific combinations in the EPIC-Potsdam cohort. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1–10, 2019.
- ASIA, S.; ASIA, S.; HDI, H. Cancer Today. **Cancer Today**, v. 876, p. 2018–2019, 2019.
- BAR-PELED, L. et al. Ragulator is a GEF for the rag GTPases that signal amino acid levels to mTORC1. **Cell**, v. 150, n. 6, p. 1196–1208, 2012.
- BEYFUSS, K. et al. The Role of p53 in Determining Mitochondrial Adaptations to Endurance Training in Skeletal Muscle. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–14, 2018.
- BLAIR, S. N.; LAMONTE, M. J.; NICHAMAN, M. Z. The evolution of physical activity recommendations: how much is enough? **The American journal of clinical nutrition**, v. 79, n. 5, p. 913–920, 2004.
- BRAMBILLA, P.; POZZOBON, G.; PIETROBELLI, A. Physical activity as the main therapeutic tool for metabolic syndrome in childhood. **International Journal of Obesity**, v. 35, n. 1, p. 16–28, 2011.
- CASSILHAS, R. C.; TUFIK, S.; DE MELLO, M. T. Physical exercise, neuroplasticity, spatial learning and memory. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 73, n. 5, p. 975–983, 2016.
- CHEN, X. et al. Physical Activity and Risk of Breast Cancer: A Meta-Analysis of 38 Cohort Studies in 45 Study Reports. **Value in Health**, v. 22, n. 1, p. 104–128, 2019.
- GULDBERG, T. L. et al. Prognostic factors in early breast cancer associated with body mass index, physical functioning, physical activity, and comorbidity: data from a nationwide Danish cohort. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 162, n. 1, p. 159–167, 2017.
- HALLING, J. F.; PILEGAARD, H. Autophagy-Dependent Beneficial Effects of Exercise. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 7, n. 8, p. 1–13, 2017.
- HAYDON, A. M. M. et al. Effect of physical activity and body size on survival after diagnosis with colorectal cancer. **Gut**, v. 55, n. 1, p. 62–67, 2006.
- HE, C. et al. Exercise-induced BCL2-regulated autophagy is required for muscle glucose homeostasis. **Nature**, v. 481, n. 7382, p. 511–515, 2012.
- HOJMAN, P. et al. Molecular Mechanisms Linking Exercise to Cancer Prevention and Treatment. **Cell Metabolism**, v. 27, n. 1, p. 10–21, 2017.

- ICHINOSE, M. et al. Blood pressure regulation II: What happens when one system must serve two masters - Oxygen delivery and pressure regulation? **European Journal of Applied Physiology**, v. 114, n. 3, p. 451–465, 2014.
- INOKI, K. et al. TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling. **Nature Cell Biology**, v. 4, n. 9, p. 648–657, 2002.
- KANG, D. W. et al. Effects of exercise on insulin, IGF axis, adipocytokines, and inflammatory markers in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**, v. 26, n. 3, p. 355–365, 2017.
- KANG, Y. L. et al. Trehalose, an mTOR independent autophagy inducer, alleviates human podocyte injury after puromycin aminonucleoside treatment. **PLoS ONE**, v. 9, n. 11, p. 1–9, 2014.
- KIM, M. et al. Sestrins are evolutionarily conserved mediators of exercise benefits. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 1–14, 2020.
- KOELWYN, G. J. et al. Exercise and immunometabolic regulation in cancer. **Nature Metabolism**, v. 2, n. 9, p. 849–857, 2020.
- KRAEMER, W. J. et al. Acute hormonal responses to heavy resistance exercise in younger and older men. / Reponses hormonales aigues a un exercice important de resistance chez les hommes jeunes et vieux. **European Journal of Applied Physiology & Occupational Physiology**, v. 77, n. 3, p. 206–211, 1998.
- LEE, S. et al. Effects of Exercise Modality on Insulin Resistance and Ectopic Fat in Adolescents with Overweight and Obesity: A Randomized Clinical Trial. **The Journal of Pediatrics**, v. 206, p. 91- 98.e1, 2018.
- LEE, Y. et al. Potential signaling pathways of acute endurance exercise-induced cardiac autophagy and mitophagy and its possible role in cardioprotection. **Journal of Physiological Sciences**, v. 67, n. 6, p. 639–654, 2017.
- LEVINE, B. et al. Scientific Background for the 2016 Nobel Prize in Physiology or Medicine. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 114, n. 2, p. 201–205, 2017.
- LEVY, J. M. M.; TOWERS, C. G.; THORBURN, A. Targeting autophagy in cancer. **Nature Reviews Cancer**, v. 17, n. 9, p. 528–542, 2017.
- LI, Y. et al. Bnip3 mediates the hypoxia-induced inhibition on mammalian target of rapamycin by interacting with Rheb. **Journal of Biological Chemistry**, v. 282, n. 49, p. 35803–35813, 2007.
- LIU, X. et al. AMPK binds to Sestrins and mediates the effect of exercise to increase insulin-sensitivity through autophagy. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 64, n. 6, p. 658–665, 2015.
- LIU, Y. et al. TLR9 and beclin 1 crosstalk regulates muscle AMPK activation in exercise. **Nature**, v. 578, n. 7796, p. 605–609, 2020.
- LUNDSGAARD, A. M.; FRITZEN, A. M.; KIENS, B. The importance of fatty acids as nutrients during post-exercise recovery. **Nutrients**, v. 12, n. 2, 2020.
- MARIN BOSCH, B. et al. Effect of acute physical exercise on motor sequence

- memory. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1–13, 2020.
- MATTHEWS, C. E. et al. Lifetime physical activity and breast cancer risk in the Shanghai Breast Cancer Study. v. 84, p. 994–1001, 2001.
- MOORE, S. C. et al. Leisure-time physical activity and risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults. **Physiology & behavior**, v. 176, n. 10, p. 139–148, 2017.
- MORSELLI, E. et al. p53 inhibits autophagy by interacting with the human ortholog of yeast Atg17, RB1CC1/FIP200. **Cell Cycle**, v. 10, n. 16, p. 2763–2769, 2011.
- MURPHY, R. M.; WATT, M. J.; FEBBRAIO, M. A. Metabolic communication during exercise. **Nature Metabolism**, v. 2, n. 9, p. 805–816, 2020.
- NG, S. W.; POPKIN, B. M. Time use and physical activity: A shift away from movement across the globe. **Obesity Reviews**, v. 13, n. 8, p. 659–680, 2012.
- NOBREGA, A. C. L. et al. Neural regulation of cardiovascular response to exercise: Role of central command and peripheral afferents. **BioMed Research International**, v. 2014, 2014.
- ORTEGA, E. et al. A atividade física reduz o risco de câncer? **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 4, n. 3, p. 81–86, 1998.
- QIAO, S. et al. A REDD1/TXNIP pro-oxidant complex regulates ATG4B activity to control stress-induced autophagy and sustain exercise capacity. **Nature Communications**, v. 6, 2015.
- QUACH, C. et al. A truncating mutation in the autophagy gene UVRAG drives inflammation and tumorigenesis in mice. **Nature Communications**, v. 10, n. 1, 2019.
- REZENDE, L. F. M. DE et al. Preventable fractions of colon and breast cancers by increasing physical activity in Brazil: perspectives from plausible counterfactual scenarios. **Cancer Epidemiology**, v. 56, n. February, p. 38–45, 2018.
- RUBINSZTEIN, D. C.; CODOGNO, P.; LEVINE, B. Autophagy modulation as a potential therapeutic target for diverse diseases. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 11, n. 9, p. 709–730, 2012.
- SALMINEN, A.; VIHKO, V. Autophagic response to strenuous exercise in mouse skeletal muscle fibers. **Virchows Archiv B Cell Pathology Including Molecular Pathology**, v. 45, n. 1, p. 97–106, 1984.
- SANTOS, M. DE O. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 64, n. 1, p. 119–120, 2018.
- SIKORSKA-SIUDEK, K.; OLĘDZKA-ORĘZIAK, M.; PARZUCHOWSKA, B. Choroba wieńcowa wśród kobiet - Czy istnieje problem płci? **Family Medicine and Primary Care Review**, v. 8, n. 3, p. 1110–1115, 2006.
- VANZO, R. et al. Autophagy role(s) in response to oncogenes and DNA replication stress. **Cell Death and Differentiation**, 2019.
- WASSERMAN, D. H. et al. Glucagon is a primary controller of hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis during muscular work. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 257, n. 1, 1989.

WASSERMAN, D. H. Four grams of glucose. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 296, n. 1, p. 11–21, 2009.

WHO. GLOBAL ACTION PLAN FOR THE PREVENTION AND CONTROL OF NONCOMMUNICABLE DISEASES iii WHO LIBRARY CATALOGUING-IN-PUBLICATION DATA. **WHO press**, p. 55, 2013.

WHO. World Health Organization Seventieth World Health Assembly. n. May, p. 22–31, 2017.

WU, C. A.; HUANG, D. Y.; LIN, W. W. Beclin-1-independent autophagy positively regulates internal ribosomal entry site-dependent translation of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  under nutrient deprivation. **Oncotarget**, v. 5, n. 17, p. 7525–7539, 2014.

ZHANG, J. et al. A tuberous sclerosis complex signalling node at the peroxisome regulates mTORC1 and autophagy in response to ROS. **Nature Cell Biology**, v. 15, n. 10, p. 1186–1196, 2013.

ZHANG, J. Teaching the basics of autophagy and mitophagy to redox biologists- Mechanisms and experimental approaches. **Redox Biology**, v. 4, p. 242–259, 2015.

## ANEXO 1

### Diretrizes para Autores

#### Seções do manuscrito

Apresentamos abaixo os requisitos gerais para todos os tipos de manuscritos a serem submetidos à revista Medicina (Ribeirão Preto).

#### 1. Folha de rosto / Página inicial

Incluir os itens abaixo:

a. Título do artigo no idioma da submissão e em língua inglesa – sucintos, chamativos e representativos do conteúdo do manuscrito (não há um limite rígido para o tamanho do título);

b. Título abreviado/resumido no idioma da submissão (limitado a até 50 caracteres incluindo letras e espaços);

c. Nome completo dos autores, separados por vírgula, na ordem em que devem aparecer na versão final, com indicação de afiliação por meio de número sobrescrito;

d. Afiliação (Instituição, cidade, estado, país) dos autores, precedidos de números sobrescritos correspondentes;

e. Titulação (título máximo de pós-graduação, atividade profissional e/ou acadêmica relevante) e URL completa do registro no ORCID iD;

f. Indicação sobre as contribuições específicas de cada autor para o trabalho submetido, inserindo as iniciais dos autores envolvidos em cada uma das tarefas listadas;

g. Informar as fontes de apoio ou financiamento que tenham contribuído para o desenvolvimento do trabalho;

h. Na seção de agradecimentos incluir os “não autores” Informando abaixo do seu(s) nome(s) uma breve descrição das contribuições específicas à pesquisa.

Observação: Será considerado para indexação o vínculo profissional mais forte para autores com mais de uma afiliação institucional.

## **2. Resumos**

Os autores precisam garantir que o resumo represente com precisão o conteúdo do texto.

Artigos originais, revisões sistemáticas e metanálises requerem resumos estruturados (objetivos, métodos, resultados e conclusões); ensaios clínicos incluirão os itens que o grupo CONSORT identifica como essencial. Relatos de caso requerem resumos “não-estruturados”, que descrevem de forma sucinta e objetiva o artigo, sua importância clínica, desfechos e conclusão sumária em um único parágrafo.

Recomendamos o limite de até 400 palavras no resumo.

## **3. Palavras-chave / Descritores**

Incluir, após o resumo e abstract, entre 3 e 5 palavras-chave e keywords separadas por ponto e vírgula. Os descritores deverão ser obtidos, obrigatoriamente, no vocabulário DeCS e/ou MeSH.

## **4. Texto (padronização)**

O texto de um manuscrito só pode ser aceito como um arquivo do Microsoft Word criado com o MS Word como um documento ".doc" ".docx" ou ".rtf".

No arquivo da versão a ser submetida use de preferência a fonte Arial, tamanho 12 com espaçamento simples; inclua o título, resumo e palavras-chave (no idioma da submissão e em língua inglesa), texto (estruturado conforme a categoria do manuscrito contendo as tabelas e figuras) e referências.

Não identifique no corpo do texto informações dos autores e instituição à qual pertencem de forma a assegurar uma revisão cega.

Observar os quantitativos de palavras recomendadas do texto principal no quadro de resumo.

## **5. Tabelas**

As tabelas capturam informações de maneira concisa e as exibem eficientemente e não deverão conter dados previamente informados no texto.

Sugerimos limitar o número máximo de tabelas conforme o quadro de resumo.

São inseridas no texto principal, numerando-as sequencialmente, juntamente com seus títulos e enviadas no Word (.doc) ou Excel (.xls), não como uma imagem.

O título da tabela deve ser claro, explicativo e deve ser colocado acima da mesma, no canto superior esquerdo, logo após a palavra “Tabela” acompanhada de sua numeração (Tabela 1, Tabela 2, etc).

Os marcadores (\*, †, ‡, §, //, ¶, #, \*\*, ††, etc) são indicados no rodapé da tabela.

Linhas verticais e diagonais não devem ser usadas em tabelas; em vez disso, recuo e espaço vertical ou horizontal devem ser usados para agrupar dados.

## **6. Figuras (fotografia, gráfico, imagem entre outros)**

As Figuras incluem ilustrações, imagens, esquemas ou qualquer outro elemento gráfico que não seja uma tabela e devem ser numeradas de forma sequencial com chamadas no texto.

Sugerimos limitar o número máximo de figuras conforme o quadro de resumo.

O título da figura deve fornecer explicação de maneira concisa de forma que o leitor compreenda do que se trata sem necessidade de se remeter ao texto. As legendas acrescentam informações sobre aspectos das figuras que necessitem detalhamento.

Observe que não deve haver título na parte superior da figura.

É de responsabilidade do(s) autor(es) obter permissão do detentor dos direitos autorais para reproduzir figuras (ou tabelas) que foram publicadas anteriormente em outros lugares.

Se forem usadas fotografias de pessoas, os sujeitos não devem ser identificáveis ou suas fotografias devem estar acompanhadas por consentimento escrito.

Utilizar figuras em alta resolução (mínimo de 300 dpi), nos formatos JPG, GIF ou TIFF. Caso sejam enviadas figuras com resolução inadequada, os autores serão convidados a substituí-la por outra de melhor qualidade.

## **7. Abreviações e nomenclaturas**

Quando se mencionar pela primeira vez um termo a ser abreviado, deve-se descrevê-lo inteiramente e a seguir escrever a abreviação apropriada entre parênteses. Não use abreviações no título e limite seu uso no resumo e no texto.

Encorajamos o uso de unidades SI: s por segundo; min por minuto; h por hora; L por litro; m por metro; nomes de espécies (por exemplo, *Homo sapiens*), genes, mutações, genótipos e alelos devem estar em itálico.

As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser relatadas em unidades métricas (metro, quilograma ou litro) ou em seus múltiplos decimais.

## **8. Referências**

Os autores devem fornecer referências diretas de fontes originais de pesquisas sempre que possível. Listas menores de trabalhos “originais-chave” muitas vezes servem tão bem quanto listas mais exaustivas de referências.

As citações ao longo do texto são feitas por números em sobrescrito antes da pontuação, sem espaços:

De acordo com Moura<sup>15</sup>, o índice de vacinação...

...de forma significativa<sup>1</sup>. (detalhe importante: observar que o ponto é inserido após a citação).

...foi descrita considerando alérgenos inalados<sup>22</sup>, na ocasião... (a vírgula deverá ser inserida após a citação).

Se duas ou mais referências forem citadas em sequência, apenas a primeira e a última devem ser digitadas, separadas por um traço (exemplo:<sup>7-11</sup>).

As referências ficam organizadas de acordo com a ordem em que são citadas no texto e padronizadas no estilo Vancouver.

### **Declaração de Direito Autoral**

Recomendamos que os autores atendam os critérios de autoria estabelecidos pelo ICMJE:

- Contribuição substancial no esboço do estudo ou na interpretação dos dados.
- Participação na redação da versão preliminar.
- Participação na revisão e aprovação da versão final.
- Conformidade em ser responsável pela exatidão ou integridade de qualquer parte do estudo.

Ao assinarem a *declaração de direito autoral*, os autores afirmam a participação suficiente de todos na realização do trabalho e assumem, publicamente, que são responsáveis por seu conteúdo.

Os Editores da revista Medicina (Ribeirão Preto) não se responsabilizam em determinar quem se qualifica ou não como autor. Também não realizarão arbitragem de conflitos de autoria.

