

Exercício físico como estratégia de prevenção do câncer de mama e sua relação com a gravidez

Vitória Alves-Silva¹, Maria Cristina Cintra Gomes-Marcondes^{*1}, Laís Rosa Viana^{*1}

¹Laboratório de Nutrição e Câncer, Departamento de Biologia Estrutural e Funcional, Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil.

Autoras-correspondentes:

Maria Cristina Cintra Gomes-Marcondes (cintgoma@unicamp.br)
Laís Rosa Viana (vianalr@unicamp.br)

Palavras-chave: exercício físico, câncer de mama, menarca, gravidez, epigenética.

Submetido em: 20/09/2024.

Aceito em: 10/03/2025.

DOI: <https://doi.org/10.20396/bioe.v3i00.20007>

Resumo: No mundo contemporâneo, as mulheres estão buscando ascensão na vida profissional, intelectual e pessoal, e consequentemente, postergando a maternidade. Assim, o intervalo entre a menarca e a primeira gravidez está aumentando, e com isso o risco de desenvolvimento de câncer de mama (CA mamário), tornando-se necessárias estratégias que visam diminuir/minimizar a incidência da doença. Uma simples estratégia, de baixo custo e eficaz, seria a inclusão da prática do exercício físico na rotina de mulheres que desejam adiar a primeira gestação. Considerando a importância deste tema, esta revisão bibliográfica baseou-se na base de dados PubMed, entre 1985 a 2024, reunindo 47 referências que abordaram o exercício físico como forma de prevenção para o CA mamário, tendo como principal objetivo influenciar a comunidade médica e ao mesmo tempo incentivar mulheres, que desejam postergar a primeira gestação, à incluírem a prática de exercício físico na sua rotina. Ressalta-se que a prática de exercício físico moderados a intenso, favorece a diminuição da incidência de câncer mamário, possivelmente modulando positivamente a expressão de genes supressores de tumor, além de diminuir a progressão da doença melhorando a sobrevida dessas pacientes. Além disso, o exercício materno pode diminuir as chances de suas filhas desenvolverem câncer na vida adulta (estudo pré-clínico). Apesar de resultados iniciais e em modelos pré-clínicos, o exercício físico pode ser impactante com efeitos positivos sobre a alteração do processo epigenético, e impacto na prevenção do CA mamário. Desse modo, fica evidente a importância dessa temática, reforçando a necessidade de maiores investigações nesta área.

INTRODUÇÃO

A sociedade contemporânea está marcada pela ascensão da mulher no mercado de trabalho e sua independência, assim estão planejando e adiando sua primeira gestação (MARTINS, 2017). Nesse sentido, o intervalo entre a menarca e a primeira gravidez aumenta, havendo maior exposição hormonal, e consequentemente o risco de desenvolvimento de câncer de mama (CA mamário), (COLDITZ, 2014).

Surge, assim, a necessidade de investigar métodos que possam minimizar esse problema e a prática do exercício físico compreende opção viável de estratégia de prevenção. São notórios os benefícios das atividades físicas para várias áreas da saúde, incluindo durante a gravidez, podendo ajudar a prevenir distúrbios convencionais como diabetes gestacional, ganho excessivo de peso gestacional, hipertensão, macrosomia fetal, entre outros benefícios ao desenvolvimento fetal e para a própria gestante (RIBEIRO et al., 2021; NASCIMENTO et al., 2012; WOLFE e WEISSGERBER 2003; WANG et al., 2022). Além disso, os benefícios da prática do exercício físico na prevenção e tratamento de diversas doenças são evidentes, assim como no contexto em diminuir o risco de câncer de mama. O exercício físico através de modulações de processos fisiológicos pode promover alterações nas secreções endócrinas durante o ciclo menstrual, diminuição do estado inflamatório e modulação positiva de genes associados a supressão de tumor (BERNSTEIN, 1994; YOU, 2013; STURGEON, 2017).

Porém, mesmo com a sua importância e resultados promissores são poucas as mulheres que praticam exercício físico de forma consistente antes e durante a gravidez (DIPIETRO, 2019). Desse modo, este trabalho objetivou reunir estudos, através de revisão bibliográfica, que abordam o exercício físico como forma de prevenção para o CA mamário, relacionando o adiamento da gravidez, bem como os mecanismos fisiológicos envolvidos, além de estudos que abordassem exercício físico como efeito de proteção, como fator epigenético, diminuindo a incidência de câncer para as filhas de mulheres que praticaram exercício durante a gestação, buscando conscientizar, influenciar e incentivar as mulheres, que desejam adiar a primeira gestação, a praticarem atividade física.

MÉTODOS

Revisão bibliográfica narrativa foi realizada em agosto e setembro de 2024 na base de dados Pubmed no idioma inglês, onde a busca dos artigos ocorreu através das seguintes palavras chaves, de forma isoladas ou em associação (através do operador booleano AND): “câncer”, “pregnancy”, “physical exercise”, “exercise prevention”, “breast cancer”, “prevention risk”, “exercise during pregnancy”, “physical exercise and epigenetics”. Para a seleção dos artigos, foram analisados título e

resumo, sem restrição quanto à data de publicação. Foram incluídos para esta revisão, artigos publicados entre 1985 e 2024 que trouxessem definições, discussões e a relação entre os mecanismos fisiológicos relacionados ao tema questão. Foram excluídos os artigos cujo texto completo não estava disponível, assim como aqueles que apresentaram apenas resumos. Além da busca inicial, também foi realizada triagem dos artigos, optando-se por organizar a presente revisão integrativa com artigos inéditos sobre ensaios clínicos, ensaios clínicos randomizados e ensaios pré-clínicos, relacionados ao tema exercício físico como forma preventiva do câncer de mama, idade da primeira gestação e efeito epigenético.

Essa busca permitiu reunir o total de 47 referências entre livros, estudos experimentais, coortes e revisões de literatura com informações para responder às seguintes perguntas: 1) Como um intervalo maior entre a menarca e a primeira gravidez aumenta o risco de desenvolvimento do CA mamário? Como a gravidez protege contra o CA mamário? 2) O exercício físico consegue diminuir o risco de CA mamário e aumenta a sobrevida nessas pacientes? 3) As mulheres que fazem exercício durante a gravidez, conseguem diminuir as chances das suas filhas desenvolverem CA mamário? Essas perguntas foram abordadas individualmente, fazendo-se uma síntese dos estudos relacionados a cada uma delas.

Como o intervalo maior entre a menarca e a primeira gravidez aumenta o risco de desenvolvimento do CA mamário? Como a gravidez protege contra o CA mamário?

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o CA mamário é o tipo mais prevalente em mulheres, representando 30,1% dentre todos os cânceres que acometem as mulheres brasileiras (INCA, 2024) e 24,5% entre as mulheres no mundo, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) (SUNG, 2021). Há vários fatores que influenciam no risco de desenvolvimento do câncer, que foi contextualizado no Quadro 1. Alguns destes fatores, como o histórico familiar, não podem ser modificados, mas podem ser modulados ou silenciados, os quais serão abordados mais abaixo em relação aos fatores epigenéticos. Entretanto, outros fatores como estilo de vida podem ser alterados, levando à melhora dos padrões de saúde, e com isso diminuição do risco, sendo nesses casos utilizados como prevenção (COLDITZ, 2014).

Estudos apontam que adiar a primeira gestação aumenta o risco de CA mamário, devido ao longo período de exposição hormonal relacionado ao ciclo reprodutivo (para melhor contextualização o Quadro 2 apresenta

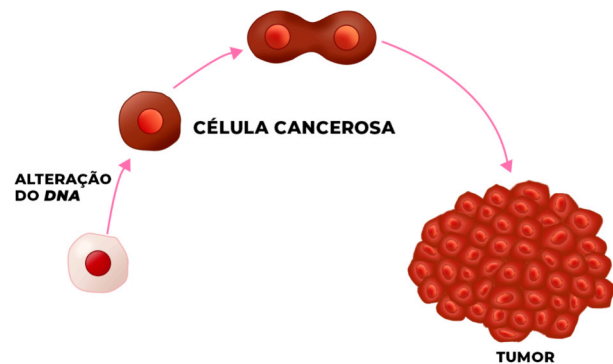
QUADRO 1. Conceitualização sobre câncer.

Câncer é o termo utilizado para um conjunto de doenças, onde há proliferação e crescimento acelerado e desordenado de células. Quase todos os órgãos podem ser afetados pelo crescimento do câncer localizado, prejudicando a função primária do órgão, como ocorre no câncer de estômago onde ocorre a compressão ou bloqueio do lúmen do estômago. Além disso, essas células cancerosas podem se espalhar para outros tecidos do corpo formando novos sítios de tumor chamados de metástases.

O câncer é uma doença genética, pois há alterações nos genes, que controlam os processos celulares (como divisão, crescimento e atividade das células). Essas alterações podem originar em decorrência de a) erros no processo de divisão das células; b) danos decorrentes da interação com o meio ambiente (como substâncias químicas nocivas e estilo de vida inadequado); e c) alterações genéticas herdadas.

O câncer pode ser distinguido como benigno ou maligno. O câncer benigno é restrito a um local, com característica de não se espalhar (não forma metástases) ou invadir os tecidos e órgãos adjacentes, mas podem ficar de tamanho excessivo; mas é removido cirurgicamente com a segurança em geral, não ocorrendo recidiva. Por outro lado, há vários tipos de câncer malignos, dentre eles: 1) os carcinomas que em geral originando tecido epitelial e glandular, dando origem ao câncer de pele ou da maioria dos tecidos e órgãos internos; 2) os sarcomas que são de origem óssea, cartilagem, tecido adiposo, muscular, vasos sanguíneos ou outros tecidos conectivos; 3) leucemia que é o câncer originado na medula óssea; 4) linfomas e mielomas múltiplos, cânceres originados do sistema imune; e 5) o câncer do sistema nervoso central que se origina na medula espinhal ou cérebro.

Um terço das mortes por câncer estão associadas à fatores de risco comportamentais e alimentares, uso de tabaco e o consumo de álcool,



relacionados à obesidade, reduzida ingestão de frutas e hortaliças, baixa ou nenhuma atividade física. Estes fatores de risco aumentam em até 30 vezes a chance de desenvolver a doença.

As células tumorais têm um metabolismo único, conhecido como efeito de Warburg, que é caracterizado por consumirem muita glicose metabolizando-a em lactato, independentemente da disponibilidade de oxigênio, não sendo vantajoso na produção de ATP, mas oferece inúmeros benefícios às células tumorais. Um deles é que o processo da glicólise anaeróbica é intenso e rápido, formando intermediários que são direcionados para a via das pentoses fosfato, para a produção de purinas e pirimidinas, necessárias às células em rápida proliferação. Além disso, há maior produção na quantidade de lactato e prótons, acidificando o microambiente extracelular o que favorece a formação de metástases. A acidose do meio extracelular pode ainda induzir a resistência das células cancerígenas aos medicamentos e drogas anticâncer, como por exemplo, a doxorrubicina.

QUADRO 2. Conceitualização sobre Ciclo Reprodutivo na Mulher.

Ciclos hormonais ocorrem em geral, durante 30 dias, variando no mínimo de 21 dias até o máximo de 45 dias. Nesse ciclo, considerando um ciclo ovariano de 30 dias, centenas de folículos primordiais são recrutados, sendo então selecionados menos que uma dezena e um desses folículos (em geral para a espécie humana um folículo, ou com menor frequência dois ou mais) será o dominante, correspondendo ao folículo dominante. Esse folículo selecionado/dominante, por volta do 5° ao 8° dia dessa fase chamada folicular, secreta quantidades crescentes de estrógenos (estradiol, estriol e estrona) para a circulação sanguínea da mulher e também localmente nesse ovário, que estimula ainda mais a sua própria produção e também a liberação de hormônio luteotrófico (LH) pela adenohipófise.

Então por volta do 16° dia, com o pico de secreção do LH, ocorre o rompimento do folículo dominante, o que chamamos de oocitação (liberação do oócito, evento que também pode ser chamado de ovulação). Assim após a oocitação, as células remanescentes do folículo, que foram luteinizadas pela alta concentração de LH, formam o corpo lúteo, passam a secretar altas concentrações de progesterona e, também, em menor proporção, estrógenos.

O corpo lúteo tem pico de atividade máxima por volta do 21° a 23° dia, e em seguida entra em degeneração (também chamado de luteólise). Assim, após a luteólise do corpo lúteo há formação do corpo albicans,



cicatriz correspondente ao ciclo desse folículo (sequência de eventos: recrutamento → seleção → dominância → oocitação → corpo lúteo → corpo albicans) fechando assim o ciclo ovariano.

Em paralelo ao ciclo ovariano, tem-se o ciclo do endométrio (revestimento interno do lúmen uterino), que durante a fase folicular o endométrio aumenta sua proliferação, durante a fase lútea o endométrio dobra sua espessura, aumentando muita a irrigação e depósito de nutrientes (que são importantes para o processo de gravidez – nutrição inicial do embrião) e depois com a luteólise do corpo lúteo, e com isso falta de suporte hormonal, há descamação do endométrio, também chamado de menstruação (que tem duração média de 3 a 7 dias).

breve descrição teórica do ciclo reprodutivo). Nesse sentido, variações hormonais estão diretamente ligadas à menarca¹ precoce, idade tardia da primeira gravidez (primigesta²) e do parto (paridade³, multiparidade⁴), nuliparidade⁵, nuligesta⁶, idade tardia na menopausa⁷, dentre outros fatores de risco de CA mamário como ingestão de álcool, exposição a radiações ionizantes, utilização de terapia hormonal com estrogênio e progesterona na pós-menopausa, uso recente de contraceptivos e sedentarismo (COLDITZ, 2014).

Dentre esses fatores, abordou-se neste tópico o maior intervalo entre a menarca e a primeira gestação (COLDITZ, 2014). O aumento nesse intervalo está relacionado às mudanças como o aumento da urbanização e melhor longevidade, em consequência das mudanças no estilo de vida (LIU, 2016; ANTONY, 2018). Em princípio, o risco de CA mamário é maior nas mulheres que vivem em cidades metropolitanas, com maior nível socioeconômico, de instrução e que engravidam após os 35 anos (KOULOVIAS, 2019). Interessante mostrar que a idade média da menarca diminuiu nos Estados Unidos e na Europa, a partir do século XIX, e essa mudança associa-se ao aumento da obesidade e sedentarismo (COLDITZ, 2014).

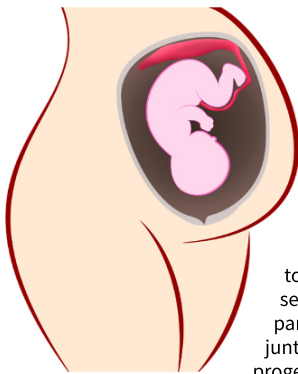
A menarca precoce está atrelada à elevada produção de colesterol, em função da maior massa de gordura, estimulando a produção do hormônio estrogênio, o que gera estímulos ao sistema nervoso central, com a liberação da sinalização e ativação dos neurônios glutamérgicos, que estimulam o eixo hipotálamo-hipófise-gônada, de modo que há estímulo para o início da puberdade, associado à primeira menstruação (COLDITZ, 2014).

A menarca precoce aumenta os riscos de CA mamário na vida adulta, pois há aumento no tempo de exposição aos hormônios ovarianos, (CARPENTER, 1999). O estrogênio exerce grande influência na mama, no período da mamogênese, estimulando a proliferação celular, através da ativação dos receptores E_R, além de inibir genes supressores tumorais, desse modo, apresentando efeitos carcinogênicos (SASCO, 2001). A renovação do tecido mamário é influenciada pelos ciclos menstruais, que promovem mudanças cíclicas com proliferação e apoptose celular (FERGUSON, 1981). O estrogênio age: 1) estimulando a maturação dos ovários, com crescimento folicular, 2) desenvolvendo os caracteres secundários, 3) mantendo a massa óssea, 4) aumentando a síntese de colesterol pelo fígado, elevando a utilização de LDL (lipoproteína de baixa densidade) para síntese dos hormônios esteróides, aumentando a circulação de HDL (lipoproteína de alta densidade), 5) aumentando o metabolismo do tecido adiposo, 6) atuando como neuroprotetor, 7) ativando a regulação neural do metabolismo corpóreo, além de outros efeitos (BERNE, 2009).

O estrogênio também tem efeitos carcinogênicos, que estão relacionados ao acúmulo de danos e mutações no DNA, pela sua ação direta nos seus receptores aumentando a proliferação das células mamárias, elevando a taxa de mutações, ativação do citocromo P450, e produzindo alterações genéticas (alterações cromossômicas). Outro possível mecanismo seria a metabolização do estradiol em metabólitos genotóxicos, pela formação de aductos estradiol-adenina-guanina no DNA, deixando sítios depurinados, resultando em mutações do DNA. Além disso, os metabólitos dos

¹Menarca corresponde ao período de início dos ciclos menstruais; primeira menstruação; ²Primigesta corresponde a primeira gestação; ³Paridade: gravidez onde houve o parto; ⁴Multiparidade: vários partos ou parto de gestação múltipla (gêmeos); ⁵Nuliparidade: nunca teve trabalho de parto; ⁶Nuligestas: nunca engravidou; ⁷Menopausa: cessação da menstruação.

QUADRO 3. Conceitualização sobre Gravidez.



O trofoblasto e a decídua materna darão origem a

Na gestação, há muitas alterações no sistema endócrino materno. Após a implantação do oócito fertilizado, com a invasão do trofoblasto, ocorrerá a secreção de gonadotrofina coriônica humana (hCG - importante hormônio que mantém o corpo lúteo, secretando progesterona, que continua aumentando ao longo de toda a gravidez; da mesma forma secreta o estrogênio (importante para o crescimento da mama, juntamente com a secreção de progesterona e de prolactina, pela adenohipófise).

placenta, que a partir do segundo e terceiro mês de gravidez, a placenta tem total autonomia para produzir vários hormônios que regulam todas as alterações metabólicas e sistêmicas dessa gestante.

Na gestação, a placenta também secreta lactogênio placentário, hormônio estimulante da tireoide e a triiodotironina reversa. A partir dos 6 meses de gestação tem-se o início da produção de cortisol e aumenta no final da gestação. No final da gravidez, com o processo de maturação fetal, há intensa secreção de cortisol fetal que promove diminuição da secreção de progesterona e aumento de estrogênio, que são importantes alterações que ocorrem no momento do parto.

Com a queda de progesterona há aumento da população de receptores de ocitocina na musculatura uterina, e com a movimentação do feto há aumento da secreção de ocitocina, pela neurohipófise materna, que induz as contrações uterinas para o trabalho de parto.

estrógenos estão relacionados à geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) resultante da reação redox de 4-OH estradiol em 3-4 estradiol quinona ou conversão reversa do 4-OH estradiol (SANTEN, 2015). No final de cada ciclo menstrual, há diminuição de estrógeno e progesterona, ocorrendo aumento significativo dos processos de peroxidação lipídica, induzidos pela geração de EROs, induzindo apoptose, em razão da diminuição drástica de proteína antioxidantes e antiapoptóticas, como as Bcl-2, Mcl-1 e Bcl-x (GAGODOMINGUEZ, 2007). A peroxidação lipídica é mais suscetível de acontecer em ácidos graxos poli-insaturados (principais componentes da membrana celular), inibindo o crescimento e levando a morte celular (BLOKHINA, 2003). As EROs estão sempre sendo produzidas, causando modificações pré-mutagênicas dos nucleotídeos, oxidando proteínas, e peroxidação de lipídeos, com isso produzem danos no DNA. Assim, o aumento de EROs induz a carcinogênese. Entretanto, as EROS também conseguem induzir apoptose, fagocitose e reações de desintoxicação, importantes mecanismos de proteção contra o câncer (SALGANIK, 2001).

Além das variações no ciclo ovariano/menstrual, a proliferação assim como apoptose do tecido mamário é influenciada pelas alterações fisiológicas durante a gravidez e lactação. O Quadro 3 apresenta breve contextualização teórica das variações hormonais durante a gravidez, em função da secreção placentária, os quais terão papel fundamental no desenvolvimento da glândula mamária durante a gravidez. Assim, durante a gestação, há importante atividade proliferativa do tecido mamário, completando a mamogênese, seguido do processo de lactogênese, finalizando o crescimento mamário (fase I da lactogênese) e então produção de leite (fase II da lactogênese). Após a lactação, o tecido mamário entra em processo de involução, onde a atividade de renovação celular diminui até o período pós-menopausa, assim, a taxa proliferativa celular mamária é menor em mulheres que já engravidaram comparada às nuligestas. Portanto, posteriormente a gravidez, há diminuição da taxa proliferativa celular mamária,

diminuindo o risco de CA mamário (RUSSO, 2001). Além disso, a gravidez também diminui o número de células luminais sensíveis aos hormônios e promove regulação negativa da via de sinalização Wnt das células-tronco basais e/ou células progenitoras mamárias. Essa regulação negativa torna o tecido mamário menos susceptível a ação dos carcinógenos, pois resulta em efeito anti-proliferação e pró-diferenciação de células tronco mamárias basais, tendo como consequência a proteção a longo prazo contra o CA mamário (COLDITZ, 2014; MEIER-ABT, 2013).

Ainda, a primeira gravidez induz alterações hormonais a longo prazo, como redução de prolactina e estrogênio e aumento da globulina ligante de hormônios sexuais, fornecendo futura proteção contra o CA mamário (COLDITZ, 2014). Assim, mulheres nulíparas apresentam maiores chances (cerca de 3 vezes) de desenvolver CA mamário que gestantes ou com paridade prévia (ANTONY, 2018).

Retomando o ponto principal desse tópico, o aumento da idade entre a primeira gravidez e a menarca contribui para maior risco de CA mamário (ANTONY, 2018). Vale destacar que a idade materna na primeira gestação aumentou em 68% para as mulheres com 30 e 34 anos, e diminuiu cerca de 33% para as mulheres entre 15 e 19 anos, sendo o risco de CA mamário 40% maior nas mulheres com idade avançada, em relação às jovens (MARTIN, 2015; KOULOULIAS, 2019). Esse estudo mostrou que além da gestação diminuir as chances de desenvolver CA mamário, o número de gravidezes também influencia. Assim, múltiplas gestações diminuem ainda mais o risco de CA mamário (ANTONY, 2018). Ademais, a amamentação, bem como sua duração, parece ter efeitos protetores contra o CA mamário (ANTONY, 2018).

Portanto, conclui-se que o maior intervalo entre a menarca e a primeira gravidez resulta em maior tempo de exposição ao estrogênio (possível causador de proliferação celular descontrolada) e conseqüentemente alto risco de CA mamário. O aumento desse intervalo

resulta da menarca precoce, causada principalmente pelo alto índice de gordura corporal, e pela gravidez tardia, ambos encontrados no cenário contemporâneo. Assim, é necessário o estabelecimento de estratégias que visem diminuir o risco de CA mamário nas mulheres que desejam postergar a primeira gestação, sendo uma delas a inserção da prática de exercícios físicos.

O exercício físico consegue diminuir o risco de CA mamário? Aumentaria a sobrevida em mulheres com CA mamário?

O primeiro estudo sobre possível modulação protetora do exercício físico no CA mamário surgiu após observações de ex-atletas universitárias, com menarca tardia, oligomenorreia (ciclos menstruais maior que 45 dias) ou amenorreia secundária (6 meses ou mais sem menstruação), comparadas às estudantes sedentárias (FRISCH, 1985). No estudo realizado por Lynch e colaboradores (2011), mostrou evidências epidemiológicas sobre a associação entre exercício físico e risco de câncer de mama, nas quais houve redução média de risco de 25% entre mulheres fisicamente ativas em comparação com as mulheres menos ativas (LYNCH et al., 2011). Os benefícios da prática do exercício físico na prevenção e tratamento de diversas doenças já estão muito bem estabelecidos, dentre elas destaca-se o câncer. Observaram que o exercício físico influencia o sistema endócrino, diminuindo a produção de hormônios ovarianos e reduzindo seus níveis, podendo assim conferir proteção contra o desenvolvimento do CA mamário nessas mulheres fisicamente ativas (CARPENTER, 1999; FRISCH, 1985; LYNCH et al., 2011).

Quanto mais ativa for a mulher menor será a densidade mamária, diminuindo o risco de CA mamário (MARTIN, 2015). Dados sugerem que mulheres que praticam exercício físico, o risco de CA mamário pode reduzir entre 25-30%, quando comparado às sedentárias, com obesidade e principalmente na pós-menopausa (LEE, 2003).

O exercício físico pode impactar no risco de CA mamário dependendo do seu tipo - aeróbios ou anaeróbios, conforme a Tabela 1 duração e intensidade (FRIEDENREICH, 2008). Mulheres fisicamente ativas, que praticaram cerca de 3 horas/semana, tiveram redução média de 7% no risco de câncer, enquanto que o físico realizado por 6 horas/semana apresentou redução de 30% (FRIEDENREICH, 2008). Exercício físico de alta intensidade mostrou 26% menos de risco de CA mamário, comparadas a redução de 22% nas mulheres praticantes de exercício físico moderado (FRIEDENREICH, 2008).

A prática de exercícios por 1 a 3 horas/semana pode reduzir em 30% o risco de CA mamário, em mulheres na pré-menopausa, comparadas às sedentárias na mesma idade. Porém, a prática de exercício físico igual ou superior a 4 horas/semanais pode reduzir o risco de CA mamário em 50% (BERNSTEIN, 1994). Foi observada redução do risco de CA mamário em mulheres que praticaram cerca de 4 horas por semana de exercício de alta intensidade (18 MET⁸ horas/semana, Tabela 1) (CARPENTER, 1999). A redução no risco de CA mamário foi proporcional à maiores períodos de prática do exercício físico e adequada composição corpórea.

O exercício físico modula a produção de estrogênio e outros hormônios sexuais, melhorando também o sistema imunológico, podendo diminuir o risco de câncer (KOULOUVIAS, 2019). Estudos discutem os efeitos benéficos da prática do exercício físico contra o CA

TABELA 1. Classificação dos exercícios de acordo com o metabolismo energético.

Tipos de Exercícios (Metabolismo)	Exemplos	Tipo de reação	Fonte de energia	Benefícios	Domínio de intensidade	MET	Volume / Duração
Anaeróbio	Musculação; Pilates; Corrida intensa	Transferência de grupo fosfato por compostos ricos em energia	Fosfocreatina e glicose	Ganho de massa muscular	Intensa/ Vigorosa	Maior que 6 MET	São exercícios feitos em tempos menores devido a fonte de energia ser escassa
Aeróbio	Natação; Caminhada; Dança; Ciclismo; Corrida leve a moderada	Reações de oxirredução	Glicose, lipídios e proteínas	Perda de gordura corporal	Leve e Moderada	Até 3 MET para leve e de 3 à 5,9 MET para moderada	São exercícios que podem ser feitos em tempos maiores devido a fonte de energia poder ser mais abundante

A tabela apresenta algumas características dos exercícios de acordo com o metabolismo energético utilizado para realização do exercício (Adaptado de TORIM e COSTA, 2024; AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE, 2010).

⁸MET (unidades de equivalentes metabólicos) é uma unidade de medida tabelada usada para descrever melhor a intensidade de atividades em equivalentes metabólicos. Para ser calculado o MET leva em consideração o gasto de energia e a taxa metabólica basal. Dessa forma, o MET mostra a quantidade de energia gasta comparada com o estado de repouso, por exemplo: 1 pessoa que está caminhando a 3 MET tem gasto calórico 3 vezes maior do que se ela estivesse parada. Para mais informações ver Diretrizes AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE para Testes de Esforço e sua Prescrição (8ª Edição, 2010).



mamário, ressaltando que a resposta crônica ao exercício (prática de longo período) altera a duração da fase folicular, diminui os níveis dos hormônios folículo-estimulantes e mantém os níveis médios de progesterona na fase lútea (BERNSTEIN, 1994). A prática de exercício físico pode promover menarca tardia e amenorréia secundária, principalmente durante a adolescência. Exercício físico de alta intensidade, durante a idade reprodutiva, pode reduzir a frequência dos ciclos ovulatórios, consequentemente menor exposição ao estrogênio, diminuindo o risco de câncer (BERNSTEIN, 1994).

O exercício é capaz de diminuir a secreção e exposição aos hormônios sexuais - estrógenos e andrógenos - pois mantém os depósitos de gordura corporal em níveis adequados; dessa forma, exercício durante a infância ou adolescência pode contribuir para a prevenção do CA mamário na vida adulta (CARPENTER, 1999; CAMPBELL, 2012). A manutenção adequada da composição corpórea nas mulheres pode ser fator essencial para a diminuição do risco de morte por CA mamário. A alta porcentagem de gordura corporal, conforme a Tabela 2, reflete nos níveis de IMC (índice de massa corporal), relacionados com a alta mortalidade por CA mamário; ou seja cerca de 15% a 20% das mortes por CA mamário estão associadas à obesidade (IMC maior ou igual a 30) (CALLE, 2004).

O exercício físico, tanto aeróbio quanto anaeróbio, é eficaz em diminuir a inflamação crônica, induzida pela obesidade. O estado inflamatório gerado pela obesidade é caracterizado por aglomerados de macrófagos, que cercam os adipócitos hipertrofiados, mortos ou em processo de morte celular. A inflamação aumenta as concentrações locais de aromatasas e citocinas pró-inflamatórias no tecido mamário, as quais aumentam as chances de desenvolvimento de neoplasia (ESPER, 2015). A prática do exercício físico é eficaz em diminuir a inflamação, pois reduz a produção de citocinas, através da maior secreção de mioquina pelo tecido muscular, levando à ações anti-inflamatórias, e melhorando a

hipóxia do tecido adiposo (YOU, 2013), contribuindo assim para menor incidência de obesidade e, consequentemente, menor chance do desenvolvimento de displasia e malignização mamária em mulheres, inclusive após a menopausa (AHN, 2007).

O exercício físico aumenta a sensibilidade à insulina, aumentando a captação de glicose pelo tecido muscular esquelético, o que ajuda a manter níveis adequados de glicemia e a diminuir a formação de ácidos graxos/triacilgliceróis, reduzindo a concentração de insulina⁹ (LOPEZ, 2003). A obesidade desencadeia resistência à insulina e hipóxia do tecido adiposo (AHIMA, 2006). Altos níveis de insulina circulantes podem levar ao desenvolvimento de resistência à insulina, que por sua vez aumenta o índice glicêmico (IG). O alto IG também está associado ao aumento no risco de CA mamário, porque aumenta o estresse oxidativo, excessiva formação de EROS, gerando danos ao DNA (AUGUSTIN, 2017). Uma única sessão de exercício de intensidade moderada pode aumentar em 40% a captação de glicose, pelo músculo (PERSEGHIN, 1996). O excesso de adiposidade na cintura contribui para a resistência à insulina, o exercício regular auxilia na redução da gordura corporal, aumentando assim a sensibilidade à insulina (BLAIZE, 2015).

Estudos mostram o possível efeito protetor do exercício físico sobre o tempo da diáde menarca e primeira gestação, causado pela paridade tardia. Mulheres praticantes de exercícios de alta intensidade, mesmo com período igual ou superior a 20 anos entre a menarca e a primeira gravidez, apresentaram baixo risco de desenvolvimento de CA mamário (LIU, 2016). Ainda não está claro quais os períodos da vida em que a realização de exercício físico apresenta maior eficácia dos efeitos protetores contra CA mamário; mas, a atividade física (seja aeróbia ou anaeróbia), durante 10 anos após a menarca, proporcionou maior redução do risco de câncer dessas pacientes. A prática do exercício, com maior nível de atividade, igual ou superior a 58 MET hora/semana, promoveu redução em 48% o risco de desenvolvimento

TABELA 2. Percentual de Massa Gorda e Índice de Massa Corporal (IMC).

Idade	Percentuais (%) de massa gorda			IMC	
	Bom	Regular	Alto	Classificação	Peso /altura ²
20-29	17,3 - 19,4	20,1 - 22,7	23,6 - 27,1	abaixo do peso	Abaixo 18,5
30-39	18,2 - 20,8	21,7 - 24,6	25,6 - 29,1	peso normal	18,5 - 24,9
40-49	20,8 - 23,8	24,8 - 27,6	28,5 - 31,9	sobrepeso	25 - 29,9
50-59	23,8 - 27,0	27,9 - 30,4	31,4 - 34,5	obesidade I	30 - 34,9
60-69	24,8 - 27,9	28,7 - 31,3	32,5 - 35,4	obesidade II	35 - 39,9
70-79	25,0 - 28,6	29,7 - 31,8	32,7 - 36,0	obesidade III	Igual ou maior que 40

A tabela apresenta dois parâmetros antropométricos associados a identificação e rastreamento de obesidade (Adaptado de AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE, 2010).

⁹A insulina é um hormônio anabólico que aumenta a síntese e atividade do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), ou seja, estimula a proliferação celular.



de CA mamário nessas mulheres, que tinham menor intervalo entre menarca e primeira gravidez, e 27% em mulheres com um intervalo de 20 anos ou mais (LIU, 2016). Estudo em modelo experimental mostra os efeitos do exercício físico sobre ratas com paridade tardia (PT), em relação às ratas com paridade precoce (PP) (STURGEON, 2017). O exercício (intensidade moderada, 30 min/dia, durante oito semanas) promoveu prevenção da inflamação e hiperplasia ductal mamária no grupo PT, sendo eficaz em conferir proteção contra o CA mamário, de modo similar à proteção apresentada pelo grupo de paridade precoce (STURGEON, 2017). No grupo PT exercitado houve aumento na expressão de CDKN1 (inibidor de quinase 1C dependente de ciclinas) e diminuição do gene PLAU (ativador de plasminogênio tipo uroquinase) nas glândulas mamárias das ratas, sugerindo assim que o exercício físico pode diminuir a tumorigênese através da modulação da expressão desses genes (STURGEON, 2017).

Os efeitos do exercício físico na redução do risco de CA mamário também são observados em mulheres na pós-menopausa (MONNINKHOF, 2007). Exercício de alta intensidade com duração em torno de 4 horas/semana, entre a pré-menopausa e os primeiros anos pós-menopausa, estão associados a redução do risco de CA mamário, pois, quando realizado regularmente, potencializa a ação dos antioxidantes, repara enzimas e modula a expressão de genes relacionados à inflamação (CARPENTER, 1999).

Ainda, buscando descobrir em qual fase da vida a prática de exercício oferece maior proteção, comparou-se o crescimento do carcinossarcoma de Walker 256 (originalmente um CA mamário espontâneo em ratas) em associação à realização de exercício físico, em intensidade moderada (corrida em esteira durante 8 semanas), durante o período peripuberal e na vida adulta dessas ratas (MOREIRA, 2019). As ratas treinadas durante o período peripuberal foram mais resistentes ao crescimento do tumor do que aquelas que iniciaram o treinamento na fase adulta (MOREIRA, 2019). Ainda, o treinamento no período peripuberal melhorou o desempenho físico e, conseqüentemente, o metabolismo, a sensibilidade à insulina e captação de glicose pela musculatura, diminuindo assim a disponibilidade desse substrato energético às células do tumor de Walker 256, dificultando assim o desenvolvimento tumoral nessas ratas (MOREIRA, 2019).

Além do exercício conferir proteção contra o CA mamário, também ajuda a diminuir fatores adversos atrelados a esse tipo de câncer e tratamento, como a cardiotoxicidade, ganho de peso, a perda de massa óssea, transtornos psicológicos e a caquexia, pois o exercício reduz a inflamação, aumenta a massa magra e a regeneração muscular.

Desse modo, o exercício pode também impactar na mortalidade de pacientes com CA mamário. Observou-se que mulheres que praticavam exercício físico moderado (2,5 horas/semana) antes do diagnóstico do câncer, apresentaram redução de 13% na mortalidade. Com exercícios de alta intensidade (15 MET/hora/semana), a

redução de mortalidade foi de 27%. Também, mulheres que praticaram exercício físico, após o diagnóstico, o risco de morte diminuiu em 54% (SCHMID, 2014).

A relação entre sobrevivência de mulheres com CA mamário associada à atividade física remetem à programação gênica e mais especificamente a epigenética (SASCO, 2001). Essas alterações ocorrem com a adição ou remoção de grupos metil (-CH₃) em dinucleotídeos CpG, bases do DNA, os quais influenciam a regulação do gene. As assinaturas da metilação acontecem na embriogênese¹⁰, podendo ser modificadas ao longo da vida por estímulos externos, como por exemplo com o exercício físico (MCCULLOUGH, 2017). As alterações epigenéticas causadas pelo exercício físico podem conferir a proteção contra a carcinogênese (BOYNE, 2018).

A realização de exercício físico aeróbio de intensidade moderada por mulheres, durante 6 meses, promove mudanças na metilação do DNA de células mamárias com alterações na expressão de 43 entre 14.495 genes (ZENG, 2012). Dos genes associados à sobrevida das pacientes com tumor de mama, três deles apresentaram hipometilação¹¹ após o exercício, promovendo maior expressão desses genes aumentando o índice de sobrevivência nestas pacientes. Dos três genes relacionados à sobrevida, o L3MBTL1 foi o mais importante, pois é um gene supressor de tumor, que inibe a cromatina, e com isso o processo de transcrição; esse gene está ativado principalmente em células-tronco germinativas, pertencendo às proteínas do grupo polycomb (PcG), ligando-se a várias lisinas metiladas em H1b, H3 e H4, desse modo, parando a transcrição desses genes. A alta expressão de L3MBTL1 em pacientes com CA mamário associa-se ao baixo número de receptores de hormônio nos tumores; assim, a expressão desse gene foi associada ao baixo risco de recorrência da doença e conseqüentemente redução das mortes por CA mamário. Além disso, o exercício promoveu a hipermetilação¹² do gene pró-inflamatório ASC (proteína semelhante à mancha associada à apoptose contendo caspase), o que possivelmente pode ter contribuído para aumento da sobrevivência, além da qualidade de vida das pacientes com câncer (ZENG, 2012). Assim, a prática do exercício físico após o diagnóstico de CA mamário pode gerar alterações positivas na regulação epigenética de genes supressores de tumor e conseqüentemente na sobrevida das pacientes (ZENG, 2012).

Nesse mesmo sentido, estudo recente realizado por Moulton e colaboradores (2024) avaliou o impacto da atividade física na metilação específica do promotor de genes envolvidos no estado redox e na progressão do câncer de mama. Para isso, os autores realizaram estudo controlado e randomizado com voluntárias do sexo feminino diagnosticadas com câncer de mama, submetidas ou não ao treinamento físico, além de receberem o tratamento usual para câncer administrado pelo hospital, incluindo quimioterapia, radioterapia ou terapia hormonal, isoladamente ou em combinações. A intervenção de treinamento de exercícios foi realizada duas vezes por semana (1h para cada sessão), realizada

¹⁰Embriogênese; momento inicial de formação do embrião, dando origem aos órgãos e tecidos, para o seu crescimento até o feto e então nascimento do bebê; ¹¹Hipometilação; representa a maior expressão do gene; ¹²Hipermetilação: representa a diminuição da expressão do gene.



em 2 dias não consecutivos por semana, durante o período de 16 semanas (para um total de 32 sessões). Como resultado, os pesquisadores encontraram que a metilação do DNA modulada pela atividade física afetou várias vias de sinalização/atividades biológicas envolvidas na resposta ao estresse oxidativo celular, organização/regulação da cromatina, atividade antioxidante e ligação DNA/proteína. Essas mudanças, potencialmente impactaram positivamente nos resultados clínicos e melhoraram a resposta ao tratamento do câncer em pacientes com câncer de mama (MOULTON et al., 2024).

Como respostas às perguntas desse tópico, o exercício físico, principalmente de intensidades moderada e alta, realizado ao longo da vida, tem efeitos benéficos diminuindo o risco de desenvolvimento de câncer, pois influencia o ciclo endócrino, sistema imunológico e a composição corpórea da mulher, aumenta a expressão de genes supressores de tumor, podendo inibir a sua progressão e melhorar a sobrevida da paciente.

O exercício praticado durante a gravidez consegue diminuir as chances da prole desenvolver CA mamário?

A gravidez é um período único para as mulheres, com várias alterações hormonais, biomecânicas e fisiológicas, direcionadas ao curso saudável da gestação e consequentemente ao feto (DIPIETRO, 2019). Nesse sentido a gravidez é o momento "ideal" para mudança de hábitos, podendo trazer benefícios de curto e longo prazo para a mãe e filho (CAMARILLO, 2014). A rotina durante a gravidez influencia a saúde dos seus filhos na fase adulta, assim a associação com a prática de exercício pode melhorar os parâmetros metabólicos dos filhos, protegendo-os contra doenças crônicas, como cardiovasculares e o câncer. Para isso, é preciso que as mães se mantenham ativas durante a gestação (CARTER, 2012).

O Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) indica às gestantes exercícios em intensidade moderada, pelo menos 30 minutos, 5-7 dias/semana, desde que não haja complicações (AMERICANS, 2008; RIBEIRO et al., 2021; NASCIMENTO et al., 2012; WANG et al., 2022). Nessa mesma linha, as Diretrizes de Atividade Física aconselham a realização de atividade aeróbica de intensidade moderada por 150 minutos/semana, sugerindo essa prática de exercícios físicos também no pós-parto (definido até 12 meses após o parto) (DIPIETRO, 2019; AMERICANS, 2008). Porém, são poucas as gestantes que seguem essas recomendações. Nos Estados Unidos, apenas 30% das mulheres grávidas praticam exercícios físicos (DIPIETRO, 2019).

A prática do exercício físico ajuda a controlar o ganho de peso, diminuindo os riscos atrelados ao peso excessivo durante a gestação, e apresenta efeito protetor em relação a doenças na vida adulta da prole. A prática de exercício físico de intensidade moderada, de 30 a 60 minutos, três vezes por semana, reduziu o ganho excessivo de peso gestacional (DIPIETRO, 2019; RIBEIRO et al., 2021; NASCIMENTO et al., 2012; WANG et al., 2022). As gestantes também apresentaram menor risco de seus

filhos nascessem com macrosomia (recém-nascidos com peso acima de 4 kg), e de desenvolverem obesidade futura pós-parto (DIPIETRO, 2019; RIBEIRO et al., 2021; NASCIMENTO et al., 2012; WANG et al., 2022).

Estudo pré-clínico mostrou que a prática de exercício físico durante a prenhez ajudou na prevenção de CA mamário, diminuindo as chances da prole desenvolver tumor na vida adulta, sendo que apenas cerca de 40% da prole desenvolveram tumores, contra 100% da prole das mães sedentárias (CAMARILLO, 2014).

Dessa forma, o exercício materno, em modelo animal, foi indicativo de proteção, diminuindo a incidência de CA mamário na prole. Apesar desse resultado ser ainda incipiente, o efeito do exercício físico foi impactante em reduzir o risco de CA mamário, reforçando os efeitos positivos do exercício físico sobre a alteração do processo epigenético, como hipometilação de genes relacionados à inflamação ou ainda hipermetilação de pro-oncogenes, mostrando que há fortes evidências na proteção da prole e novas investigações nesta área são necessárias.

CONCLUSÃO

Ao longo desta revisão foram encontrados desafios e limitações na literatura sobre o papel do exercício físico na prevenção do câncer de mama, especialmente no que diz respeito à aplicabilidade em diferentes faixas etárias. Dentre esses pontos, os mais provocativos foram os relacionados à grande variabilidade da metodologia empregada pelos artigos e também pelas diferenças entre fatores biológicos, ditados pela heterogeneidade dos protocolos de exercício, além da falta de aderência ao exercício por parte das pacientes. Procuramos de certo modo minimizar essas limitações apresentando de forma geral os achados dos artigos aqui incluídos.

Nesse artigo, mostramos que o intervalo maior que 20 anos entre a menarca e a primeira gravidez representa risco para o câncer mamário, em função da exposição hormonal e para minimizar a incidência, a prática de exercícios físico torna-se estratégia simples e economicamente acessível.

Apresentou-se também que a prática de exercício físico, com preferência para a intensidade moderada à intensa, por no mínimo de 2,5 horas/semana, já pode gerar resultados positivos, favorecendo a diminuição da incidência de câncer mamário, podendo reduzir a exposição endógena ao estrógeno, melhorar a sensibilidade à insulina, reduzir a inflamação crônica, aumentar a peroxidação lipídica mamária e a síntese de ROS, e assim desempenhar efeito anticarcinogênico.

Em relação à sobrevivência de mulheres com câncer mamário, o exercício físico apresenta efeito em aumentar a expressão de genes supressores de tumor, inibindo sua progressão e melhorando a sobrevida da paciente. Em mulheres já diagnosticadas, com atividade física de 15 MET/hora/semana, houve redução de 35% da mortalidade.

É importante ressaltar que o exercício materno também pode ser capaz de prevenir o CA mamário da prole, alterando a programação gênica do feto em



desenvolvimento.

Assim, sugere-se que meninas e mulheres sejam cada vez mais incentivadas, por profissionais da saúde, a praticarem exercícios físicos (de preferência moderados ou intensos, durante 2 a 6,5 horas/semana) em todos os períodos ao longo da vida, incluindo a gravidez e pós-parto, possibilitando assim menor probabilidade de desenvolverem CA mamário.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos as agências de fomento Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (Processo CNPq 302997/2022-9) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Processos FAPESP 2017/02739-4; 2021/08931-0) pelo apoio nas pesquisas.

REFERÊNCIAS

- AHIMA, R. S. Adipose tissue as an endocrine organ. **Obesity** (Silver Spring), v. 14, n. Suppl 5, p. 242S-249S, 2006. DOI: 10.1038/oby.2006.317.
- AHN, J.; SCHATZKIN, A.; LACEY, J. V., Jr.; ALBANES, D.; BALLARD-BARBASH, R.; ADAMS, K. F.; et al. Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. **Archives of Internal Medicine**, v. 167, n. 19, p. 2091-2102, 2007. DOI:10.1001/archinte.167.19.2091.
- AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. Diretrizes do ACSM para Testes de Esforço e sua Prescrição. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.
- AMERICANS, P. A. G. Physical Activity Guidelines for Americans. Washington, D.C.: U.S. Department of Health and Human Services, 2008.
- ANTONY, M. P.; SURAKUTTY, B.; VASU, T. A.; CHISTHI, M. Risk factors for breast cancer among Indian women: A case-control study. **Nigerian Journal of Clinical Practice**, v. 21, n. 4, p. 436-442, 2018. DOI: 10.4103/njcp.njcp_102_17.
- AUGUSTIN, L. S.; LIBRA, M.; CRISPO, A.; GRIMALDI, M.; DE LAURENTIIS, M.; RINALDO, M.; et al. Low glycemic index diet, exercise and vitamin D to reduce breast cancer recurrence (DEDiCa): design of a clinical trial. **BioMed Central Cancer**, v. 17, n. 1, p. 69, 2017. DOI: 10.1186/s12885-017-3064-4.
- BERNE, R. M.; LEVY, M. N. Fisiologia. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.
- BERNSTEIN, L.; HENDERSON, B. E.; HANISCH, R.; SULLIVAN-HALLEY, J.; ROSS, R. K. Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 86, n. 18, p. 1403-1408, 1994. DOI: 10.1093/jnci/86.18.1403.
- BLAIZE, A. N.; PEARSON, K. J.; NEWCOMER, S. C. Impact of Maternal Exercise during Pregnancy on Offspring Chronic Disease Susceptibility. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v. 43, n. 4, p. 198-203, 2015. DOI: 10.1249/JES.0000000000000058.
- BLOKHINA, O.; VIROLAINEN, E.; FAGERSTEDT, K. V. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review. **Annals of Botany**, v. 91, n. Spec No, p. 179-194, 2003. DOI: 10.1093/aob/mcf118.
- BOYNE, D. J.; KING, W. D.; BRENNER, D. R.; MCINTYRE, J. B.; COURNEYA, K. S.; FRIEDENREICH, C. M. Aerobic exercise and DNA methylation in postmenopausal women: An ancillary analysis of the Alberta Physical Activity and Breast Cancer Prevention (ALPHA) Trial. **Public Library of Science One**, v. 13, n. 6, e0198641, 2018. DOI: 10.1371/journal.pone.0198641.
- CALLE, E. E.; KAAKS, R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. **Nature Reviews Cancer**, v. 4, n. 8, p. 579-591, 2004. DOI: 10.1038/nrc1408.
- CAMARILLO, I. G.; CLAH, L.; ZHENG, W.; ZHOU, X.; LARRICK, B.; BLAIZE, N.; et al. Maternal exercise during pregnancy reduces risk of mammary tumorigenesis in rat offspring. **European Journal of Cancer Prevention**, v. 23, n. 6, p. 502-505, 2014. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000029.
- CAMPBELL, K. L.; FOSTER-SCHUBERT, K. E.; ALFANO, C. M.; WANG, C. C.; WANG, C. Y.; DUGGAN, C. R.; et al. Reduced-calorie dietary weight loss, exercise, and sex hormones in postmenopausal women: randomized controlled trial. **Journal of Clinical Oncology**, v. 30, n. 19, p. 2314-2326, 2012. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.9792.
- CARPENTER, C. L.; ROSS, R. K.; PAGANINI-HILL, A.; BERNSTEIN, L. Lifetime exercise activity and breast cancer risk among post-menopausal women. **British Journal of Cancer**, v. 80, n. 11, p. 1852-1858, 1999. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690610.
- CARTER, L. G.; LEWIS, K. N.; WILKERSON, D. C.; TOBIA, C. M.; NGO TENLEP, S. Y.; SHRIDAS, P.; et al. Perinatal exercise improves glucose homeostasis in adult offspring. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 303, n. 8, p. E1061-E1068, 2012. DOI: 10.1152/ajpendo.00213.2012.
- COLDITZ, G. A.; BOHLKE, K.; BERKEY, C. S. Breast cancer risk accumulation starts early: prevention must also. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 145, n. 3, p. 567-579, 2014. DOI: 10.1007/s10549-014-2993-9.
- DIPIETRO, L.; EVENSON, K. R.; BLOODGOOD, B.; SPROW, K.; TROIANO, R. P.; PIERCY, K. L.; et al. Benefits of Physical Activity during Pregnancy and Postpartum: An Umbrella Review. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 51, n. 6, p. 1292-1302, 2019. DOI: 10.1007/s10549-014-2993-8.
- ESPER, R. M.; DAME, M.; MCCLINTOCK, S.; HOLT, P. R.; DANNENBERG, A. J.; WICHA, M. S.; et al. Leptin and Adiponectin Modulate the Self-renewal of Normal Human Breast Epithelial Stem Cells. **Cancer Prevention Research (Philadelphia)**, v. 8, n. 12, p. 1174-1183, 2015. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0334.
- FERGUSON, D. J.; ANDERSON, T. J. Morphological evaluation of cell turnover in relation to the menstrual cycle in the "resting" human breast. **British Journal of Cancer**, v. 44, n. 2, p. 177-181, 1981. DOI: 10.1038/bjc.1981.168.
- FRIEDENREICH, C. M.; CUST, A. E. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. **British Journal of Sports Medicine**, v. 42, n. 8, p. 636-647, 2008. DOI: 10.1136/bjism.2006.029132.



- FRISCH, R. E.; WYSHAK, G.; ALBRIGHT, N. L.; ALBRIGHT, T. E.; SCHIFF, I.; JONES, K. P.; et al. Lower prevalence of breast cancer and cancers of the reproductive system among former college athletes compared to non-athletes. **British Journal of Cancer**, v. 52, n. 6, p. 885-891, 1985. DOI: 10.1038/bjc.1985.273.
- GAGO-DOMINGUEZ, M.; JIANG, X.; CASTELAO, J. E. Lipid peroxidation, oxidative stress genes and dietary factors in breast cancer protection: a hypothesis. **Breast Cancer Research**, v. 9, n. 1, p. 201, 2007. DOI: 10.1186/bcr1628.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil/ Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro, Dezembro de 2022. Acesso em: 12 dez. 2024. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>>. Acesso em: 12 dez. 2024.
- KOULOULIAS, V.; PLATONI, K.; KANTZOU, I.; ZYGOGIANNI, A.; KYRIAZI, K.; KOUGIOUMTZOPOULOU, A.; et al. Physical activity, early first delivery and residence as parameters for breast cancer prevention: an observational study. **Journal of the Balkan Union of Oncology**, v. 24, n. 4, p. 1512-1515, 2019.
- LEE, I. M. Physical activity and cancer prevention--data from epidemiologic studies. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 35, n. 11, p. 1823-1827, 2003. DOI: 10.1249/01.MSS.0000093620.27893.23.
- LIU, Y.; TOBIAS, D. K.; STURGEON, K. M.; ROSNER, B.; MALIK, V.; CESPEDES, E.; et al. Physical activity from menarche to first pregnancy and risk of breast cancer. **International Journal of Cancer**, v. 139, n. 6, p. 1223-1230, 2016. DOI: 10.1002/ijc.30167.
- LOPEZ, P.; VAN HORN, L.; COLANGELO, L. A.; WOLFMAN, J. A.; HENDRICK, R. E.; GAPSTUR, S. M. Physical inactivity and percent breast density among Hispanic women. **International Journal of Cancer**, v. 107, n. 6, p. 1012-1016, 2003. DOI: 10.1002/ijc.11495.
- LYNCH BM, NEILSON HK, FRIEDENREICH CM. Physical activity and breast cancer prevention. **Recent Results in Cancer Research**, v. 186, p. 13-42, 2011. DOI: 10.1007/978-3-642-04231-7_2.
- MARTIN, J. A.; HAMILTON, B. E.; OSTERMAN, M. J.; CURTIN, S. C.; MATTHEWS, T. J. Births: final data for 2013. **National Vital Statistics Reports**, v. 64, n. 1, p. 1-65, 2015.
- MARTINS, A. C.; BARROS, G. M.; FERNANDES, Camila Rebouças; MORORÓ, Géssica Martins. Ser mãe após os 35 anos: vantagens e desvantagens da maternidade sob a ótica das gestantes. *Publicatio UEPG: Ciências Biológicas e da Saúde*, v. 23, n. 2, p. 159-170. DOI: 10.5212/Publ. Biologicas.v.23i2.0009.
- MCCULLOUGH, L. E.; CHEN, J.; CHO, Y. H.; KHANKARI, N. K.; BRADSHAW, P. T.; WHITE, A. J.; et al. Modification of the association between recreational physical activity and survival after breast cancer by promoter methylation in breast cancer-related genes. **Breast Cancer Research**, v. 19, n. 1, p. 19, 2017. DOI: 10.1186/s13058-017-0811-z.
- MEIER-ABT, F.; MILANI, E.; ROLOFF, T.; BRINKHAUS, H.; DUSS, S.; MEYER, D. S.; et al. Parity induces differentiation and reduces Wnt/Notch signaling ratio and proliferation potential of basal stem/progenitor cells isolated from mouse mammary epithelium. **Breast Cancer Research**, v. 15, n. 2, p. R36, 2013. DOI: 10.1186/bcr3419.
- MONNINKHOF, E. M.; ELIAS, S. G.; VLEMS, F. A.; VAN DER TWEEL, I.; SCHUIT, A. J.; VOSKUIL, D. W.; et al. Physical activity and breast cancer: a systematic review. **Epidemiology**, v. 18, n. 1, p. 137-157, 2007. DOI: 10.1097/01.ede.0000251167.75581.98.
- MOREIRA, V. M.; ALMEIDA, D.; DA SILVA FRANCO, C. C.; GOMES, R. M.; PALMA-RIGO, K.; PRATES, K. V.; et al. Moderate exercise training since adolescence reduces Walker 256 tumour growth in adult rats. **Journal of Physiology**, v. 597, n. 15, p. 3905-3925, 2019. DOI: 10.1113/JP277645.
- MOULTON C., MURRI A., BENOTTI G., FANTINI C., DURANTI G., CECI R., GRAZIOLI E., CERULLI C., SGRÒ P., ROSSI C., MAGNO S., DI LUIGI L., CAPOROSI D., PARISI A., DIMAURO I. The impact of physical activity on promoter-specific methylation of genes involved in the redox-status and disease progression: A longitudinal study on post-surgery female breast cancer patients undergoing medical treatment. **Redox Biology**, v. 70, n. 103033, p. 1-14, 2024. DOI: 10.1016/j.redox.2024.103033.
- NASCIMENTO S.L., SURITA F.G., CECATTI J.G. Physical exercise during pregnancy: a systematic review. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**, v. 24, n. 6, p. 387-394, 2012. DOI: 10.1097/GCO.0b013e328359f131.
- PERSEGHIN, G.; PRICE, T. B.; PETERSEN, K. F.; RODEN, M.; CLINE, G. W.; GEROW, K.; et al. Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects. **New England Journal of Medicine**, v. 335, n. 18, p. 1357-1362, 1996. DOI: 10.1056/NEJM199610313351804.
- RIBEIRO MM, ANDRADE A, NUNES I. Physical exercise in pregnancy: benefits, risks and prescription. **Journal of Perinatal Medicine**, v. 50, n. 1, p. 4-17, 2021. DOI: 10.1515/jpm-2021-0315.
- RUSSO, J.; HU, Y. F.; SILVA, I. D.; RUSSO, I. H. Cancer risk related to mammary gland structure and development. **Microscopy Research and Technique**, v. 52, n. 2, p. 204-223, 2001. DOI: 10.1002/1097-0029(20010115)52:2<204::AID-JEMT1006>3.0.CO;2-F.
- SALGANIK, R. I. The benefits and hazards of antioxidants: controlling apoptosis and other protective mechanisms in cancer patients and the human population. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 20, n. 5 Suppl, p. 464S-472S; discussion 473S-475S, 2001. DOI: 10.1080/07315724.2001.10719185.
- SANTEN, R. J.; YUE, W.; WANG, J. P. Estrogen metabolites and breast cancer. **Steroids**, v. 99, Pt A, p. 61-66, 2015. DOI: 10.1016/j.steroids.2014.07.013.
- SASCO, A. J. Epidemiology of breast cancer: an environmental disease? **Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica (APMIS)**, v. 109, n. 5, p. 321-332, 2001. DOI: 10.1034/j.1600-0463.2001.d01-131.x.
- SCHMID, D.; LEITZMANN, M. F. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. **Annals of Oncology**, v. 25, n. 7, p. 1293-1311, 2014. DOI: 10.1093/annonc/mdu012.



STURGEON, K. M.; SCHWEITZER, A.; LEONARD, J. J.; TOBIAS, D. K.; LIU, Y.; CESPEDES FELICIANO, E.; et al. Physical activity induced protection against breast cancer risk associated with delayed parity. **Physiology & Behavior**, v. 169, p. 52-58, 2017. DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.11.026.

SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L.; LAVERSANNE, M.; SOERJOMATARAM, I.; JEMAL, A.; et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021. DOI: 10.3322/caac.21660.

TORIM, Rodolfo; COSTA, Poliana Caruline Rosa. Adaptações Metabólicas a Diferentes Tipos de Exercício. **Revista de Educação Física**, v. 28, n. 136, p. 31-07-2024. DOI: 10.69849/revistaft/th10247311525.

YOU, T.; ARSENIS, N. C.; DISANZO, B. L.; LAMONTE, M. J. Effects of exercise training on chronic inflammation in obesity: current evidence and potential mechanisms. **Sports Medicine**, v. 43, n. 4, p. 243-256, 2013. DOI: 10.1007/s40279-013-0023-3.

WANG Y, WU L, WU X, ZHOU C. The Association between Physical Exercise during Pregnancy and Maternal and Neonatal Health Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Computational and Mathematical Methods in Medicine**, v. 2022, n. 3462392, p. 1-11, 2022. DOI: 10.1155/2022/3462392.

WOLFE LA, WEISSGERBER TL. Clinical physiology of exercise in pregnancy: a literature review. **Journal of Obstetrics and Gynecology Canada**, v. 25, n. 6, p. 473-483, 2003. DOI: 10.1016/s1701-2163(16)30309-7.

ZENG, H.; IRWIN, M. L.; LU, L.; RISCH, H.; MAYNE, S.; MU, L.; et al. Physical activity and breast cancer survival: an epigenetic link through reduced methylation of a tumor suppressor gene L3MBTL1. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 133, n. 1, p. 127-135, 2012. DOI: 10.1007/s10549-011-1716-7.

