

## PROGRAMA DE EXERCÍCIO FÍSICO DE INTENSIDADE E FREQUÊNCIA MODERADA, INICIADO PRECOCEMENTE, REDUZ O CRESCIMENTO TUMORAL EM RATOS ADULTOS

Paulo Henrique Olivieri da Silva (PIBIC/CNPq/FA/Uem), Paulo Cezar de Freitas Mathias (Orientador), e-mail: [pcfmathias@gmail.com](mailto:pcfmathias@gmail.com)

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências Biológicas/Maringá, PR.

**Área e subárea do conhecimento: Ciências Biológicas/Fisiologia Geral.**

**Palavras-chave:** Exercício físico moderado; câncer; tumor Walker-256.

### Resumo:

O presente trabalho teve por objetivo, analisar os efeitos de um protocolo de exercício físico de moderada frequência e intensidade, realizado em ratos, com subsequente inoculação de células tumorais de Walker-256. Além disso, foram avaliados alguns padrões biométricos dos animais, frente ao exercício e à inoculação tumoral, dentre eles, consumo alimentar, evolução no peso corporal, consumo máximo de Oxigênio ( $VO_{2max}$ ), estoque de gordura retroperitoneal e índice de caquexia. Os animais que foram previamente exercitados apresentaram um melhor rendimento, indicado pelo  $VO_{2max}$ , bem como, redução no índice de caquexia e atenuação do crescimento tumoral. Estes achados sugerem o protocolo de exercício físico utilizado, como uma forma de terapia não farmacológica, na prevenção e atenuação do crescimento tumoral, em indivíduos que, porventura, venham a apresentar esta doença no decorrer de suas vidas.

### Introdução

A inatividade física é um dos grandes problemas de saúde pública na sociedade moderna, sobretudo quando considerado que cerca de 70% da população adulta não atinge os níveis mínimos recomendados de atividade física. A incidência e severidade de patologias crônicas como doença arterial coronariana (DAC), infarto agudo do miocárdio, hipertensão arterial, câncer de cólon, câncer de mama, diabetes do tipo II e osteoporose estão fortemente relacionadas com o sedentarismo.

O problema do câncer no mundo tem se mostrado relevante pelo perfil epidemiológico que essa doença vem apresentando. Por outro lado, indivíduos que adotam mudanças no estilo de vida podem alterar biomarcadores de risco de aparecimento do câncer e a incidência deste (Vermaete, 2013).

Um aumento na capacidade aeróbia e diminuição no percentual de gordura foram evidenciados em 18 sobreviventes de câncer de cólon e de mama, participantes de um programa de exercícios de baixa e moderada intensidade (Burnham e Wilcox, 2002). Em pesquisa utilizando ratos inoculados com células do tumor de Walker-256, o exercício resistido atuou na prevenção das consequências sistêmicas da caquexia associada ao câncer (Donatto *et al.*, 2013).

No entanto, são escassos os estudos que apontem intervenções não farmacológicas atenuantes dos efeitos deletérios do câncer, sobretudo relacionadas ao efeito protetor do exercício físico moderado. Este trabalho teve por objetivo, avaliar os efeitos protetores de um programa de exercício físico de intensidade e frequência moderada iniciado precocemente sobre o crescimento do tumor de Walker-256 em ratos adultos.

## Materiais e métodos

Ratos Wistar machos, com 30 dias de idade, foram divididos em 2 grupos, Controle Treinado (CT), que realizou o protocolo de treinamento dos 30 os 90 dias de idade e grupo Controle Sedentário (CS), que foi mantido sedentário pelo mesmo período de tempo.

O protocolo de treinamento adaptado de Caponi e colaboradores (Caponi *et al.*, 2013), foi realizado 3 vezes por semana, durante 8 semanas, 44 minutos por sessão, (2 minutos de aquecimento a 20 cm/s, 40 minutos de treinamento na intensidade de 55% a 65% da velocidade máxima determinada durante o teste de esforço e 2 minutos de resfriamento (20 cm/s). Foram realizados testes incrementais para ajuste da carga de treino a cada 15 dias.

Aos 91 dias de vida, ambos os grupos foram subdivididos em 4 grupos, metade dos animais do grupo CT e CS mantiveram-se em condições de controle, enquanto a outra metade foi submetida à inoculação subcutânea, no flanco direito superior, de células do carcinoma de Walker-256 ( $8 \times 10^7$  células tumorais viáveis/animal), formando os grupos Walker Sedentário (WS) e Walker Treinado (WT). No 15º dia após a inoculação e em jejum de 12h, os animais foram eutanasiados, para retirada e pesagem da gordura retroperitoneal, coleta de sangue, dissecação e pesagem da massa tumoral e posterior realização de análises bioquímicas, biométricas e histológicas.

O tumor foi dissecado e pesado em balança analítica, para determinação da perda de massa corpórea, de acordo com a seguinte equação:

$$\% \text{ Perda massa corpórea} = \frac{[mci - mcf + (mt) + gmgc] \times 100}{(mci + gmgc)}$$

Onde: mci = massa corpórea inicial do animal com tumor; mcf = massa corpórea final do animal com tumor; mt = massa do tumor; gmgc = ganho de massa do grupo controle.

Os animais foram considerados caquéticos quando apresentaram perda de massa corpórea próxima ou maior que 10%.

Os resultados foram apresentados em média±erro padrão da média (EPM) e analisados com auxílio do *software* GraphPadPrism® versão 6.01. Houve análise de variância de dois fatores (ANOVA Two-Way), considerando como fatores exercício e inoculação tumoral. Teste de Tuckey foi utilizado para a comparação de grupos em diferentes situações após emprego da ANOVA. Os valores considerados significativos foram de  $p < 0,05$ .

## Resultados e Discussão

Os ratos CT apresentaram redução de 5,5% na área sob a curva do peso corporal ( $P < 0,01$ ) e um aumento de 11% no  $VO_{2\text{máx}}$  ( $P < 0,001$ ) durante o pós teste, em comparação ao grupo CS. Quando pré-teste e o pós-teste foram comparados, esse mesmo parâmetro aumentou 14% ( $P < 0,0001$ ).

O protocolo de exercício moderado não alterou o consumo alimentar, bem como os estoques de gordura, nos animais CT. No entanto, os animais WT, apresentaram uma redução de 29% nos estoques de gordura retroperitoneal ( $P < 0,04$ ), redução de 42% no peso tumoral ( $P < 0,03$ ) e redução de 20% na caquexia induzida pelo tumor ( $P < 0,04$ ), quando comparados ao grupo WS.

A caquexia associada ao câncer apresenta efeitos heterogêneos sobre o metabolismo lipídico levando em conta, inclusive, a localização anatômica dos depósitos de gordura (Donatto *et al.*, 2013). Alterações na composição corporal têm sido relatadas em pacientes com câncer de pulmão que perderam até 32% do peso corporal e essas foram associadas a uma redução de 85% na gordura corporal total e de 75% na perda de tecido muscular esquelético (Tisdale, 2009).

Estudos demonstraram que a realização de exercício físico moderado provoca alterações no sistema nervoso central e periférico de ratos adolescentes, o que poderia explicar, em parte, a resistência ao crescimento do tumor nos animais da presente pesquisa.

## Conclusões

Embora existam evidências discretas de um possível mecanismo envolvendo a programação metabólica nos animais precocemente exercitados, os resultados do presente estudo consolidam o modelo de exercício proposto como uma nova terapia não farmacológica, na elaboração de estratégias preventivas no combate ao câncer e na atenuação do crescimento de células tumorais em indivíduos que, porventura, venham a adquirir essa doença, no decorrer de suas vidas.

## Agradecimentos

Agradeço à Universidade Estadual de Maringá (UEM), Laboratório de Biologia Celular da Secreção (LBCS), Governo do Estado do Paraná e à Fundação Araucária pelos incentivos e oportunizar a realização da pesquisa para a obtenção do presente trabalho.

## Referências

BURNHAM, T. R.; WILCOX, A. Effects of exercise on physiological and psychological variables in cancer survivors. **Med Sci Sports Exerc**, v. 34, n. 12, p. 1863-7, 2002. ISSN 0195-9131.

CAPONI, P. W. et al. Aerobic exercise training induces metabolic benefits in rats with metabolic syndrome independent of dietary changes. **Clinics**, v. 68, n. 7, p. 1010-1017, 2013. ISSN 1807-5932.

DONATTO, F. F. et al. Resistance exercise modulates lipid plasma profile and cytokine content in the adipose tissue of tumour-bearing rats. **Cytokine**, v. 61, n. 2, p. 426-32, Feb 2013.

TISDALE, M. J. Mechanisms of cancer cachexia. **Physiological reviews**, v. 89, n. 2, p. 381-410, 2009.

VERMAETE, N. et al. Physical activity, physical fitness and the effect of exercise training interventions in lymphoma patients: a systematic review. **Ann Hematol**, v. 92, n. 8, p. 1007-21, 2013. ISSN 1432-0584.