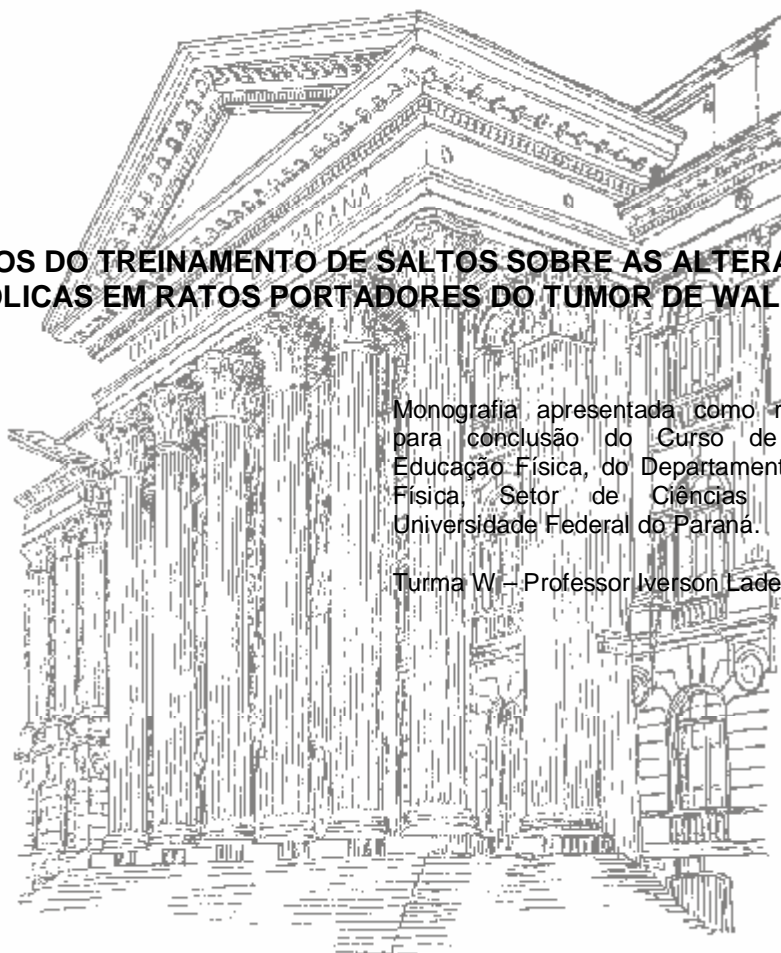


MARCELO KRYCZYK

**EFEITOS DO TREINAMENTO DE SALTOS SOBRE AS ALTERAÇÕES
METABÓLICAS EM RATOS PORTADORES DO TUMOR DE WALKER 256.**

Monografia apresentada como requisito parcial para conclusão do Curso de Bacharel em Educação Física, do Departamento de Educação Física, Setor de Ciências Biológicas, da Universidade Federal do Paraná.

Turma W – Professor Iverson Ladewing, PhD



CURITIBA

2005

MARCELO KRYCZYK

**EFEITOS DO TREINAMENTO DE SALTOS SOBRE AS ALTERAÇÕES
METABÓLICAS EM RATOS PORTADORES DO TUMOR DE WALKER 256.**

Monografia apresentada como requisito parcial para conclusão do Curso de Bacharel em Educação Física, do Departamento de Educação Física, Setor de Ciências Biológicas, da Universidade Federal do Paraná.

PROFESSORA ORIENTADORA LUCIELE GUERRA MINUZZI

AGRADECIMENTOS

Agradeço a DEUS pela minha vida.

Aos meus pais (Augustinho e Josefa) que durante toda o meu caminho estiveram sempre presente me dando apoio, carinho e proteção sendo os principais responsáveis por mais essa conquista em minha vida. Aos meus irmãos (Dionei e Deize) a quem eu sempre poderia pedir socorro nas dificuldades. Minha namorada Verônica, por todo carinho, dedicação e muita paciência, meus cunhados (Antonio Carlos e Ludimila) e mais recentemente ao bebê da casa Heleninha que veio alegrar nossas vidas com sua chegada. A todos vocês FAMÍLIA, muito obrigado.

Gostaria de fazer um agradecimento especial ao Professor Luiz Cláudio, pela oportunidade de realizar este trabalho, redirecionando meu rumo acadêmico. Chefe é muito gratificante poder trabalhar com uma pessoa tão inteligente como você, muito obrigado pelas oportunidades e atenção.

A minha orientadora e amiga (Luciéle) foram oito meses quase intermináveis treinando ratos, quanto trabalho, quantas dificuldades, mas nós vencemos, obrigado por toda a ajuda e por esse tempo de convivência.

A minha amiga Carine, que várias vezes me ajudou com correções e dicas valorosas que contribuíram muito para este trabalho.

Aos meus amigos do Laboratório: Everson e Sandro, que foram as primeiras pessoas a me recepcionarem no laboratório, FabiÓla, que sempre está disposta a esclarecer as milhões de dúvidas que eu tenho, Loli, Sergio, Carine, Gleisson, Diogo, Cris, Jana, Luiza, Fernanda, Vanessa, a todos vocês meus amigos muito obrigado, pelas brincadeiras e momentos de descontração.

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES E QUADROS	v
RESUMO	vi
ABSTRACT	vii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 CÂNCER.....	2
1.2 SÍNDROME DA CAQUEXIA	3
1.3 CÂNCER E EXERCÍCIO FÍSICO	5
2 JUSTIFICATIVA	8
3 OBJETIVOS	9
4 MATERIAIS E MÉTODOS	10
4.1 MODELO EXPERIMENTAL, PROCEDIMENTOS E REAGENTES.....	10
4.1.1 Animais	10
4.1.2 Enzimas e reagentes	10
4.1.3 Modelo experimental.....	10
4.1.4 Pesagem dos indivíduos e dos tumores	10
4.1.5 Protocolo de treinamento.....	11
4.1.6 Ortotanásia dos indivíduos	11
4.2 METODOLOGIAS PARA ENSAIOS ENVOLVENDO CÉLULAS DO TUMOR DE WALKER 256.....	11
4.2.1 Inoculação do tumor	11
4.2.2 Cultivo das células tumorais	12
4.3 ANÁLISES PLASMÁTICAS	12
4.3.1 Mensuração da glicemia	12
4.3.2 Mensuração do lactato.....	13
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	14
5 RESULTADOS	15
6 DISCUSSÃO	17
7 CONCLUSÃO	20
REFERÊNCIAS	21

LISTA DE ILUSTRAÇÕES E TABELAS

FIGURA 1 – Ciclo de Cori.....	4
FIGURA 2 – Glicemia (mg/dL).....	15
FIGURA 3 – Concentração sérica de lactato (mmol/L).....	15
FIGURA 4 – Peso dos tumores (g).....	16
TABELA 1 – Peso dos Indivíduos antes e 15 dias após a inoculação do tumor, peso dos tumores ao final de 15 dias e ganho de peso no mesmo período.....	16

RESUMO

Com a redução das doenças infecciosas e aumento da expectativa de vida, é provável que um maior número de pessoas atinja idade suficiente para desenvolver algum tipo de câncer. A maior parte dos pacientes portadores de câncer morre devido à instalação de um quadro de catabolismo intenso, simultaneamente ao crescimento tumoral. Essa condição denominada caquexia, é caracterizada pelo processo catabólico profundo dos estoques de carboidratos, proteínas e lipídios. A atividade física regular é uma estratégia comportamental que tem demonstrado efeitos positivos em vários tipos de doenças inclusive no câncer, mas poucos estudos utilizaram protocolos de treinamento de força para verificar que tipos de benefícios essa atividade poderia promover, uma vez que a síndrome da caquexia conduz a uma elevada perda de massa muscular e o exercício de força atuaria diretamente neste aspecto. O treinamento de força foi utilizado em ratos portadores do tumor de Walker 256. Os ratos foram divididos em quatro grupos: Sedentário (S), Sedentário portador de tumor (SW), Exercitado (EX), Exercitado portador de tumor (EXW). O treinamento foi realizado em piscina, onde os ratos deveriam saltar durante 30 segundos, com um minuto de intervalo e dez séries de repetições, tendo acoplado em seu tórax uma carga equivalente a 50% do seu peso corporal. Os treinos foram realizados quatro vezes por semana durante oito semanas. A inoculação do tumor foi realizada na sexta semana de treino, sendo injetado 1 mL de células do tumor de Walker 256 (3×10^7 células) nos grupos SW e EXW. Os ratos foram sacrificados 15 dias após a inoculação, sendo coletado sangue e tecido tumoral. O grupo EXW apresentou crescimento tumoral de 10 g, glicemia $104,5 \pm 7,3$ mg/dL e lactacidemia $1,095 \pm 0,139$ mmol/L, enquanto que no grupo SW crescimento tumoral foi de 20 g, glicemia $85,17 \pm 3,01$ mg/dL e lactacidemia $1,932 \pm 0,297$ mmol/L. O treinamento de força proporcionou ao grupo EXW um ganho de peso de $13,23 \pm 2,3$ g após 15 dias de inoculação, no mesmo período o grupo SW apresentou uma perda de peso de $-3,5 \pm 2,5$ g. Os indivíduos com tumor apresentaram redução na glicemia e aumento na lactacidemia ($p < 0,05$) em relação ao grupo controle (S). O treinamento de força reverteu este quadro característico da síndrome da caquexia.

Palavras Chave: Câncer, caquexia, treinamento de força

ABSTRACT

Cachexia is a disturbance accompanying various pathophysiological conditions, such as cancer. It is a syndrome characterized by changes in the carbohydrate, fat and protein metabolism leading to progressive body weight loss as a result of fat and lean body mass depletion. Progressive body weight loss is linked to anti-cancer therapy inefficacy and poor prognosis. Regular exercise has been widely believed to have a protective and therapeutic aid in the treatment of some diseases such as cancer. Among exercise types the resistance exercise effects on cachexia development and tumor growth are poorly known. This study aimed to investigate the effects of resistance training on tumor growth and cachexia in Walker 256 tumor-bearing rats. The animals were randomized into 4 groups: sedentary (S), sedentary tumor-bearing (SW), exercised (EX) and exercised tumor-bearing (EXW). Training session consisted of 10 bouts, 30 seconds each with 50% body-weight load attached to the back followed by 1 minute of resting, 4 times a week during 8 weeks. A suspension of Walker 256 tumor cells (1mL of 3×10^7 cells/mL) was injected in the rats (tumor-bearing) after 6 weeks of training. All individuals were killed 15 days post tumor inoculation and the blood and tumor tissue were harvested. The tumor weight of EXW group was 10 g, glycemia was $104,5 \pm 7,3$ mg/dL and lacticidemia $1,095 \pm 0,139$ mmol/L while in the the SW group was 20 g, $85,17 \pm 3,01$ mg/dL and $1,932 \pm 0,297$ mmol/L, respectively. The resistance training increased the animals weight in $13,23 \pm 2,3$ g after 15 days post tumor inoculation in the EXW group, while in the same period the S group lost $3,5 \pm 2,5$ g. The tumor bearing rats showed reduction of glycemia and augment of lacticidemia ($p < 0,05$) when compared to the S group. In summary, the resistance training was able to revert cachexia.

1 INTRODUÇÃO

Câncer é uma doença genética em que o fenótipo maligno resulta de alteração genética, transmitida da célula alterada para as células filhas. Anormalidades tanto nos genes estimuladores de divisão celular (oncogenes), como nos protetores ou bloqueadores do ciclo celular (genes supressores tumorais), podem conferir a célula vantagens de crescimento e desenvolvimento sobre as células normais (WARD, 2002).

Como consequência da redução das doenças infecciosas e aumento da expectativa de vida, é muito provável que um maior número de pessoas atinjam idade suficiente para desenvolver algum tipo de câncer. Os poluentes ambientais e estilo de vida contribuem significativamente para a ocorrência de câncer (PASTERNAK, 2002). No Brasil, as estimativas para o ano de 2005 apontam para 467.440 novos casos de câncer, onde 229.610 para o sexo masculino e 237.830 para o feminino (INCA, 2005).

A maior parte dos pacientes portadores de câncer morre devido à instalação de um quadro de catabolismo intenso, simultaneamente ao crescimento tumoral. Essa condição catabólica é denominada caquexia e também caracteriza o quadro clínico de indivíduos portadores de outras doenças invasivas (BACURAU; COSTA ROSA, 1997). Caquexia é um processo catabólico profundo dos estoques de proteínas, carboidratos e lipídios (MACDONALD, 2003). No metabolismo de carboidratos, observa-se aumento da concentração de lactato circulante (acidemia láctica), alteração na tolerância à glicose, gliconeogênese hepática alterada e, finalmente, elevada atividade do ciclo de Cori. Quanto ao metabolismo de proteínas, observa-se principalmente, acentuada proteólise muscular, permitindo o fornecimento de aminoácidos (principalmente alanina e glutamina) para a produção de glicose no fígado e nos rins. Em decorrência dessa proteólise aumentada, o organismo apresenta balanço nitrogenado negativo. Em adição, os aminoácidos liberados a partir da musculatura esquelética também podem ser utilizados pelo tumor como substrato energético. Finalmente, as mudanças no metabolismo de lipídios caracterizam-se por hiperlipidemia, depleção de estoques de triacilglicerol (TISDALE, 2001) e alterações no complexo carnitina palmitoil-CoA transferase (CPT)

responsável pela utilização de ácidos graxos de cadeia longa no fígado (SEELAENDER, 1994).

A atividade física regular é uma estratégia comportamental que tem demonstrado benefícios contra alguns tipos de câncer. Evidências epidemiológicas relacionam altos níveis de atividade física com a redução dos riscos de vários tipos de câncer inclusive mama, cólon, e câncer de ovário (ZIELINSKI et al. 2004).

Estudo realizado por AL-MAJID & MCCARTHY (2001) demonstrou que camundongos com câncer, submetidos a oito sessões de treinamento de força, tiveram atenuação da perda de massa muscular e da depleção protéica do músculo *extensor digitorum longus* (EDL). Esta atenuação foi paralela ao aumento no conteúdo de proteína muscular, sugerindo que o aumento no peso muscular foi devido ao aumento na massa muscular total e não devido ao edema.

O treinamento de força atenua a perda de massa muscular e a atividade física espontânea promove efeitos benéficos para a síntese protéica. Assim é possível minimizar a perda de massa muscular, apesar da presença do tumor, que está em constante competição com o organismo por nutrientes (DANERYD et al., 1995). Baseado nestas informações aventamos a hipótese de que o treinamento de força diminui ou até mesmo reverte os efeitos metabólicos causados pelo crescimento tumoral.

1.1 Câncer

Câncer é o termo abrangente para designar o crescimento celular descontrolado. Basicamente, é desenvolvido quando ocorre falha nos processos que induzem a divisão celular, e/ou desequilíbrio no controle da morte celular programada (apoptose). Célula cancerosa é uma célula somática com mutações acumuladas em diferentes genes, resultando em perda do controle de proliferação celular. Como consequência, forma-se massas celulares denominadas tumores malignos, com capacidade ilimitada de crescimento (PASTERNAK, 2002).

As células cancerosas são definidas por duas propriedades hereditárias, reproduzir-se apesar dos impedimentos normais e, invadirem e colonizarem territórios normalmente ocupados por outras células. É a combinação dessas características que as torna perigosas. As células que se proliferam excessivamente,

mas permanecem juntas, como massa única, formam um tumor denominado de benigno. Um tumor somente é canceroso se as suas células tiverem a capacidade de invadir os tecidos circundantes, e nesse caso é chamado de maligno. Células de tumor maligno, com essa propriedade invasiva, podem deixar o tumor primário, invadir a corrente sanguínea ou vasos linfáticos e formarem tumores secundários, ou metástases, em outros locais do organismo (ALBERTS, 1999).

Todos os dias, milhões de células se dividem no organismo adulto normal sendo que cada divisão celular, estamos expostos a sofrer o efeito dos inúmeros carcinógenos ambientais. No entanto, o aparecimento e desenvolvimento de um clone de células tumorais é um evento relativamente raro, considerando que a célula necessita romper uma série de barreiras fisiológicas para se tornar cancerígena. As barreiras mais primárias são os próprios pontos de controle do próprio ciclo celular (WARD, 2002).

O reconhecimento dos mecanismos genético-moleculares implicados na gênese e na progressão do câncer tem permitido obter novos métodos de diagnóstico e de acompanhamento, redirecionando de forma drástica a terapêutica do paciente com câncer (WARD, 2002). Todavia, muitos tipos de câncer ocorrem sem a contribuição de qualquer determinante evidente. Em alguns desses casos, uma predisposição genética, na forma de uma mutação preexistente pode facilitar a formação do câncer (PASTERNAK, 2002).

O tumor de Walker 256 utilizado para a realização deste estudo foi identificado por George Walker em 1928, no John's Hopkins University School of Medicine, em glândulas mamárias de uma rata grávida. Em 1953 e 1954 esse tumor foi transplantado em ratos por inoculação subcutânea. O tumor de Walker 256 apresenta dois 2 subtipos: tipo A metastisante que leva a caquexia terminal dos ratos portadores em aproximadamente 27 dias; e o tipo B que não forma metástases e induz a caquexia precoce do portador, levando a morte em 15 dias (FERNANDES, 1995).

1.2 Síndrome da Caquexia

A caquexia é o termo utilizado para definir o estado caótico, do portador de tumor, caracterizado por um conjunto de aspectos e sintomas presentes em até dois

terços dos indivíduos que morrem de câncer (ARGILÉS et al., 1999). A caquexia caracteriza-se por estado debilitante onde ocorre perda involuntária de peso, desencadeada por desequilíbrio metabólico no indivíduo portador de tumor (TISDALE, 1997; ARGILÉS et al., 1999).

Anormalidades no metabolismo de carboidratos incluem resistência periférica à insulina, mediada por citocinas pró-inflamatórias, relativa à intolerância à glicose, gliconeogênese hepática aumentada e elevada atividade do ciclo de Cori (TISDALE, 2000). Um dos fatores relacionados a estes desequilíbrios é a observação de altas taxas de consumo de glicose, pela via anaeróbica, apresentada pela maioria dos tumores (ARGILÉS et al., 1997). O aumento do lactato circulante é encontrado tanto em modelos animais como em pacientes com câncer. Estudos *“in vivo”* de tumores humanos demonstraram grande utilização de glicose e produção de lactato (KALLINOWSKI et al., 1989). Assim, o lactato produzido poderá ser utilizado pelo fígado como precursor para a gliconeogênese, sintetizando glicose, que será utilizada tanto pelo tumor quanto pelo hospedeiro. Neste processo ocorre perda de energia, porque apenas duas moléculas de ATP são produzidas através da glicólise, enquanto são utilizadas seis moléculas de ATP para a conversão do lactato em glicose (YONES & NOGUCHI, 2000). Este mecanismo conhecido como ciclo de Cori, encontra-se aumentado e pode representar prejuízo energético de aproximadamente 300 Kcal/dia para o portador de tumor (EDEN, 1984).

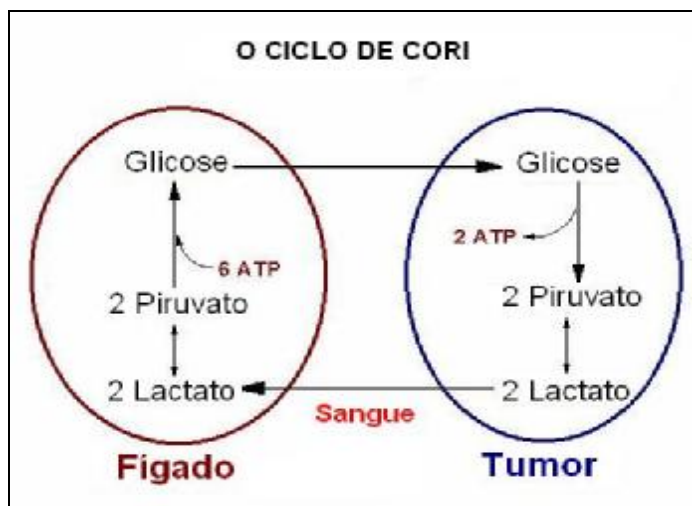


FIGURA 1 – Ciclo de Cori

Nos pacientes com caquexia os estoques de lipídios estão reduzidos, contribuindo assim para o aumento da demanda energética do indivíduo (TISDALE, 2003). Cerca de 85% do tecido adiposo pode ser perdido durante o processo de caquexia, seja pela lipólise aumentada ou diminuição da lipogênese (FEARON, 1992). A redução dos estoques de lipídios e a hiperlipidemia, observadas em pacientes portadores de tumor, podem ser resultantes do aumento da atividade lipolítica, liberando glicerol para a gliconeogênese hepática e ácidos graxos para serem utilizados como substrato alternativo à glicose pelos tecidos periféricos (THOMPSON et al., 1981). A diminuição da atividade da lipase lipoprotéica (LPL) acarreta em hipertriacilglicerolemia e compromete a absorção de lipídios pelos tecidos adiposo e muscular (THOMPSON et al., 1981; NOGUCHI et al., 1996). A menor atividade das enzimas-chave da lipogênese, como a acetil-CoA carboxilase, observada em indivíduos portadores de tumor (TORTI et al., 1985), reduz a síntese de ácidos graxos.

Durante um longo período de jejum, a utilização de glicose pelo cérebro é substituída, normalmente, por corpos cetônicos derivados de lipídios, enquanto que os aminoácidos são utilizados na gliconeogênese, que ocorre em grande parte no fígado, para que haja a conservação da massa muscular (TISDALE, 2001).

Na síndrome da caquexia, não são poupados aminoácidos e há grande depleção da massa muscular. Esta característica é uma das responsáveis pelo tempo de sobrevivência reduzida em pacientes caquéticos (BARACOS, 2000; MACDONALD, 2000).

A degradação de proteínas no músculo resulta na liberação de aminoácidos, particularmente alanina e glutamina. A alanina é transportada para o fígado onde ocorrerá a gliconeogênese e síntese de ATP, enquanto que a glutamina é levada pelo tumor para sustentar a energia e demandas de nitrogênio (TISDALE, 2003).

1.3 Câncer e Exercício Físico

A inatividade física causa 1,9 milhões de óbitos por ano ao redor do mundo, sendo responsável por 10% dos casos de câncer de mama e de cólon (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2002).

Indivíduos com câncer podem desenvolver quadros de fadiga, náusea, depressão, atrofia muscular, diminuição da capacidade aeróbica, diminuição dos níveis de força e flexibilidade, e perda de massa muscular. Estes fatores levam o grande decréscimo da qualidade de vida. (COURNEYA; FRIEDENREICH, 1999).

Estudos mostram que pacientes que se exercitam como parte de seu tratamento e reabilitação, podem obter melhoras em sua capacidade aeróbica, velocidade e distância de caminhada, força muscular, composição corporal, redução de náusea e fadiga, auxiliando no bem-estar do indivíduo (DIMEO, et al., 1998; SCHWARTZ et al., 2001; BURNHAM; WILCOX, 2002). O treinamento de força pode ter efeitos positivos sobre vários fatores de risco associados à doença como: câncer, diabetes e doenças cardíacas (COSTA ROSA, 2004). Entre estes efeitos estão, menores níveis de gordura corporal, pressão arterial, tempo de transição do alimento pelo trato gastrointestinal e aumento da sensibilidade à insulina (WINETT; CARPINELLI, 2001). O exercício de força tem a capacidade de aumentar a massa muscular em indivíduos saudáveis, tanto em humanos (JURIMAE, et al., 1996; POWERS; HOWLEY, 2000; WILMORE; COSTILL, 2001; ROBERGS; ROBERTS, 2002), como em animais (TAMAKI; SHUICHI; NAKANO, 1992). Contribui também para a diminuição de perda de massa muscular que se manifesta em idades mais avançadas (YARASHESKI et al., 1999; GREIWE et al., 2001), na síndrome da imunodeficiência adquirida (WAGNER; RABKIN; RABKIN, 1998; SATTER et al., 1999), na atrofia muscular por desuso (LINDERMAN et al., 1994; FERRANDO et al., 1997) e possivelmente no câncer (AL-MAJID; McCARTHY, 2001). Esse tipo de exercício físico é definido pela execução de múltiplas, porém poucas, contrações musculares, estáticas ou dinâmicas, proferidas contra uma alta resistência ou sobrecarga (EVANS; ROUBENOFF; SHEVTZ, 1998).

A perturbação fisiológica desencadeada por uma sessão de treinamento de força, eleva as taxas de síntese protéica no tecido muscular esquelético (FARRELL et al., 1999) e pode induzir ganhos significativos de força e massa corporal magra nos indivíduos que o praticam (KADI, 2000; BARACOS, 2001).

Estudo realizado por NUNES (2005) demonstrou que ratos submetidos a protocolo de exercício de saltos durante oito semanas, tiveram diminuição da taxa de crescimento tumoral, preservação da massa corporal e atenuação de algumas mudanças no quadro metabólico causada pela síndrome da caquexia. Outros

estudos também evidenciaram efeitos benéficos do exercício físico em animais portadores de tumor. ZIELINSKI et al. (2004) mostraram que camundongos com câncer, submetidos a exercícios intenso de corrida, não tiveram alterações no tamanho do tumor, mas um retardo em seu crescimento, diminuição do número de células inflamatórias (macrófagos e neutrófilos) e menor número de vasos sanguíneos intra-tumor. Tal redução foi de 25 a 50% da densidade de sangue chegando aos tumores quando comparada entre os animais que se exercitavam e os sedentários. WESTERLIND et al. (2003) também verificaram retardo no crescimento tumoral em ratos que faziam 30 minutos de natação cinco dias por semana durante oito semanas.

2 JUSTIFICATIVA

Tumores competem com o hospedeiro por nutrientes, provocando diferentes manifestações clínicas (THEOLOGIDES, 1979). Assim, o desenvolvimento tumoral pode induzir a debilidade do organismo hospedeiro, denominada síndrome da caquexia (THEOLOGIDES, 1979; LAWSON et al., 1982).

A síndrome da caquexia é a maior contribuinte para a morbidade e mortalidade dos pacientes com malignância avançada. Cerca de até dois terços dos pacientes com câncer apresentam essa síndrome, que caracteriza-se pela perda severa de peso (tecido adiposo e massa muscular), fadiga, anorexia, saciedade precoce, sarcopenia, anemia e edema. Essas características são acompanhadas por mudanças no metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios (TISDALE, 2001). Desta forma, intervenções para preservar a massa muscular têm importantes implicações clínicas e valor funcional em termos de melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes com câncer (HESPEL et al., 2001; AL-MAJID & MCCARTHY, 2001). Entre as várias intervenções o exercício de força tem sido cogitado e demonstrado ter efeitos anti-tumorais e anti-caquéticos.

3 OBJETIVOS

Investigar o efeito do treinamento de força sobre parâmetros bioquímicos de caquexia em ratos portadores do tumor de Walker 256.

Para alcançar estes objetivos determinaremos os seguintes parâmetros:

1. O peso corporal;
2. O peso tumoral;
3. A glicemia;
4. A lactacidemia;

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 MODELO EXPERIMENTAL, PROCEDIMENTOS E REAGENTES

4.1.1 Animais

Todos os procedimentos utilizando animais foram aprovados pela comissão de ética em experimentação animal (CEEAA) do Setor de Ciências Biológicas (SCB) - Universidade Federal do Paraná (UFPR). Foram utilizados ratos machos albinos adultos (70 dias) da linhagem Wistar. Os animais foram obtidos no Biotério do SCB da UFPR – Campus do Centro Politécnico, Curitiba, PR.

4.1.2 Enzimas, Reagentes

Enzimas e reagentes utilizados foram obtidos da Sigma Chemical Co., St. Louis, USA.

4.1.3 Modelo experimental

Ratos Wistar machos (70 dias) foram mantidos em ciclo claro/escuro (12/12h) e temperatura ($23^{\circ}\text{C} \pm 1$) com livre acesso a comida e água. Os ratos foram aleatoriamente divididos em quatro grupos: Sedentário (S), Sedentário portador de tumor (SW), Exercitado (EX), Exercitado portador de tumor (EXW). Por volta sexta semana de treinamento 1 mL de solução contendo 3×10^7 células do tumor de Walker 256 foi inoculada subcutaneamente no flanco direito dos indivíduos. Após 15 dias com o tumor, coincidindo com a oitava semana de treinamento, os animais foram ortotaniados para coleta e análise dos tecidos.

4.1.4 Pesagem dos Indivíduos e dos tumores

Durante o experimento, os animais foram pesados a cada dois dias no período da manhã, sempre antes do treinamento, utilizando-se uma balança da marca Urano. Após a ortotanásia, o tumor foi retirado e também pesado em balança Denver Instrument XL-410.

4.1.5 Protocolo de treinamento

Após período de adaptação ao meio líquido (uma 1 hora de natação por dia durante dois dias sem utilização de carga), os animais dos grupos exercício realizaram programa de exercício físico constituído de saltos em tanque com água, quatro sessões semanais de treinamento, com descanso na quarta-feira e finais de semana, durante oito 8 semanas, sobrecarga equivalente a 50% do peso corporal de cada indivíduo acoplado ao tórax. Foi utilizado protocolo de aumento progressivo da carga primeira semana 30%, segunda semana 40% e todas as outras semanas a 50% do peso corporal do indivíduo. A sessão de treinamento resumiu-se na realização de 10 séries de saltos, duração de 30 segundos, com 1 minuto de intervalo entre as séries.

A temperatura da água foi mantida a $32^{\circ}\text{C} \pm 2$. Os saltos foram realizados em piscinas de tubo PVC com 250 mm de diâmetro, visando limitar a alternativa do animal em seguir para outra direção, favorecendo dessa forma o salto. A profundidade da água foi correspondente a 150% do comprimento corporal do rato (ROGATTO; LUCIANO, 2001, adaptado).

4.1.6 Ortotanásia dos indivíduos

Após oito semanas de treinamento coincidindo com a 15^a semana após a inoculação do tumor, foi realizada a ortotanásia dos indivíduos com o auxílio de guilhotina. Este método foi utilizado para facilitar a retirada de grande volume sangue, necessário às análises séricas.

4.2 METODOLOGIAS PARA ENSAIOS ENVOLVENDO CÉLULAS DO TUMOR DE WALKER 256

4.2.1 Inoculação do Tumor

Nos experimentos foram utilizados matrizes com o tumor de Walker 256, tipo B, cedido gentilmente pelo Professor Dr. Rui Curi, Instituto de Ciências Biológicas (ICB) – Universidade de São Paulo (USP), mantido pelo Laboratório de Metabolismo Celular.

Uma suspensão de 2×10^7 células/mL do tumor de Walker 256 foi injetada intraperitonealmente em um rato macho adulto. Após um período de cinco dias,

quando constatado a ascite, o animal foi ortotansiado e injetado 10 mL de solução salina 0,9% em sua cavidade abdominal. Em seguida, foi massageado seu abdome, e através de laparotomia mediana, foi coletado da cavidade abdominal, com pipeta Pasteur de plástico, o fluido contendo as células tumorais. Foi feita a contagem do número de células tumorais utilizando-se câmara de Neubauer. Após a contagem, 3×10^7 células/mL de solução foram inoculadas subcutaneamente no flanco direito dos animais em experimentação por volta da sexta semana de treinamento.

4.2.2 Cultivo das células tumorais

Após realizar todo o procedimento para isolamento das células tumorais, como descrito previamente, estas foram lavadas três vezes em tampão fosfato-salina (PBS) contendo antibiótico (2,5 U/mL de penicilina e 2,5 µg/mL estreptomicina, concentração final) e transferidas para tubos estéreis (50 mL). Após a quarta lavagem, as células estavam em condições estéreis e foram ressuspensas em meio RPMI -1640 contendo 10% de soro fetal bovino, antibiótico e 20 µL de uma solução contendo (2-¹⁴C)-Timidina (0,02 µCi/poço) para incorporação no DNA. Essas (1×10^5 células/mL) foram então cultivadas por 24 horas a 37° C em atmosfera de 95% ar / 5% CO₂.

Após este período, as células tumorais foram coletadas automaticamente em coletor múltiplo (Skatron Combi Multiple Cell Harvester, UK) em papéis filtro nº 11731 (Skatron Combi - UK). Neste processo não há necessidade de processos extrativos preparatórios para obtenção de DNA celular. Os discos de papéis contendo a radioatividade incorporada no DNA foram transferidos para frascos contendo 1 mL de líquido de cintilação e foram levados para mensuração em contador Beckman LS 6500. Os resultados foram expressos em contagens por minuto (cpm).

4.3 ANÁLISES PLASMÁTICAS

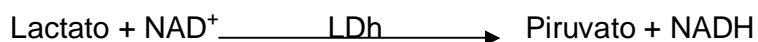
4.3.1 Mensuração da Glicemia

A glicose foi quantificada por método enzimático colorimétrico, utilizando-se sistema comercial glicose da BioTécnica. Os ensaios foram realizados segundo as

instruções do fabricante. A leitura foi feita em espectrofotômetro ULTROSPEC 2000 (Pharmacia Biotech) a 505 nm.

4.3.2 Mensuração do Lactato

Foi determinado pelo método enzimático, segundo ENGEL e JONES (1978). Inicialmente fez-se a desproteinização do soro, pela adição de 50 µL de ácido tricloroacético (TCA a 25%) a 500 µL da amostra e a mistura agitada em vórtex, centrifugada por 2 minuto a 13.000 rpm em centrífuga Eppendorf modelo 5810R. Em seguida, foi coletado 200 µL do sobrenadante e adicionado 4 µL de indicador universal para permitir a visualização da neutralização do soro, pela adição de KOH / TRIS (0,5 M / 2 M), sinalizada pela coloração verde, indicando pH 7,0. Em seguida, foi pipetado 100 µL do soro neutralizado em tubos de ensaio contendo 1 mL do tampão do ensaio (descrito abaixo) e, após 45 minutos, fez-se leitura em espectrofotômetro no comprimento de onda 340 nm. O princípio dessa mensuração consiste na conversão do lactato a piruvato pela ação da lactato desidrogenase (LDh), ocorrendo consumo de NAD⁺ com formação estequiométrica de NADH, o qual pode ser monitorado espectrofotometricamente, fornecendo as concentrações de lactato existente na amostra. Segundo a reação:



A partir da medida da absorbância, foi calculada a concentração do lactato sérico em µmol/mL, pela fórmula:

$$[\text{Lactato}] = \frac{\text{abs.} \times V_1 \times V_2 \times V_4}{6,22 \times V \times V_3 \times V_5}$$

[Lactato] = concentração de lactato produzida

Abs. = absorbância

6,22 = constante

V = volume da amostra

V1 = volume da amostra + tampão de ensaio

V2 = volume do soro com proteínas + TCA

V3 = volume do soro com proteínas

V4 = volume do soro desproteinizado + volume de neutralização

V5 = volume do soro desproteinizado

Tampão de Ensaio (para 100 mL de água destilada)	
EDTA	0,28 g
Glicina	2,8 g
Hidrato de Hidrazina	1,5 mL
LDh	0,4 mL
NAD ⁺	60 mg
PH	8,85

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram expressos como média \pm erro padrão da média (EPM), representativos de pelo menos três experimentos diferentes. Análise de variância (ANOVA) foi utilizada com o pós-teste de Tukey, com nível de significância inicial de $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 Parâmetro Plasmáticos

5.1.1 Glicemia

O grupo sedentário portador de tumor (SW) apresentou glicemia de $85,17 \pm 3,01$ mg/dL ($p < 0,05$), enquanto o grupo exercício portador de tumor (EXW), obteve valor de $(104,5 \pm 7,3)$ (FIGURA 2).

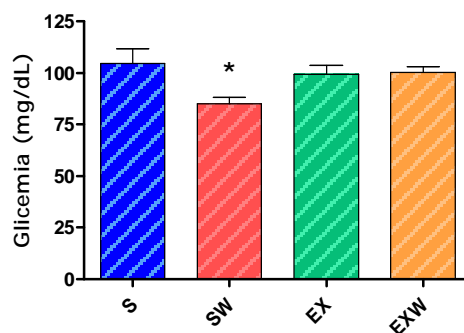


FIGURA 2 – Glicemia mg/dL dos grupos sedentário (S), Sedentário portador de tumor (SW), exercitado (EX) e exercitado portador de tumor (EXW).

5.1.2 Concentração sérica de lactato

Na figura 3 está representada a concentração sérica de lactato. Os animais sedentários com tumor (SW) apresentaram lactacidemia maior ($1,932 \pm 0,297$, $p < 0,05$) comparado aos grupos exercício ($1,031 \pm 0,146$) e exercício portador de tumor ($1,095 \pm 0,139$)

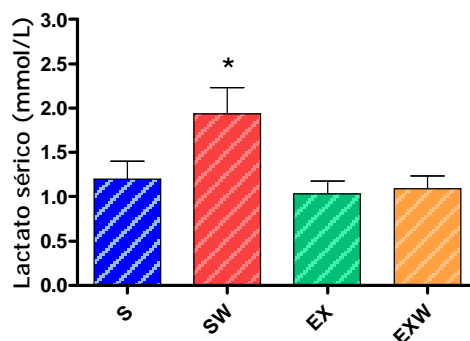


FIGURA 3 – Concentração de lactato sérico (mmol/L) dos grupos Sedentário (S) portador de tumor (SW), exercitado (EX) e exercitado portador de tumor (EXW).

5.2 Parâmetros relativos ao tumor de Walker 256

5.2.1 Peso dos Tumores

A massa tumoral teve maior desenvolvimento ($p < 0,01$), após 15 dias de inoculação, no grupo sedentário (SW) pesando ao final de 15 dias $19,98 \pm 2,35$ g. No grupo exercitado portador de tumor (EXW) o peso do tumor foi de $9,194 \pm 1,678$ g. Dados estes apresentados na FIGURA 4.

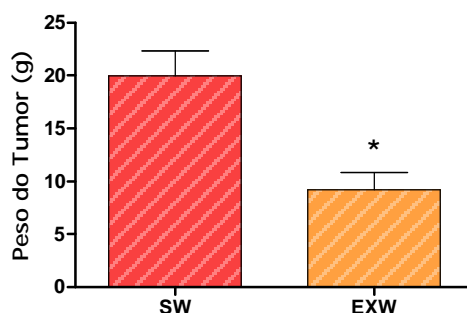


FIGURA 4 – Peso dos tumores (g) dos grupos sedentário portador de tumor (SW) e exercitado portador de tumor (EXW), 15 dias após a inoculação.

5.2.1 Peso corpóreo após a implantação do tumor

O grupo sedentário portador de tumor (SW) perdeu 3,5g de peso corporal quinze dias após a inoculação do tumor, enquanto que todos os outros grupos obtiveram ganho significativo de peso ($p < 0,001$) em comparação com o grupo sedentário portador de tumor (SW). Esses resultados estão resumidos no QUADRO 1.

TABELA 1 - Peso dos indivíduos antes e 15 dias após a inoculação do tumor, peso dos tumores ao final de 15 dias e ganho de peso no mesmo período.

	Peso (g) no dia da inoculação do tumor	Peso (g) 15 dias após a inoculação do tumor	Ganho de peso (g) bruto 15 dias após a inoculação	Peso (g) do tumor 15 dias após inoculação	Ganho de peso (g) real 15 dias após Inoculação do tumor
S	$343,5 \pm 7,4$	$363,5 \pm 6,9$	$20,0 \pm 2,47$	-	$20,0 \pm 2,4$
SW	$349,7 \pm 9,0$	$367,7 \pm 10,9$	$20,38 \pm 3,71$	$19,98 \pm 2,35$	$- 3,5 \pm 2,5^*$
EX	$337,1 \pm 5,6$	$351,8 \pm 5,9$	$13,23 \pm 2,34$	-	$13,23 \pm 2,3$
EXW	$345,0 \pm 8,6$	$370,3 \pm 7,3$	$25,60 \pm 2,75$	$9,19 \pm 1,67$	$16,14 \pm 3,56$

* $p < 0,001$ quando comparado aos grupos S, EX e EXW.

6 DISCUSSÃO

A síndrome da caquexia está entre os aspectos mais debilitantes do organismo do indivíduo com câncer. Associada com anorexia, perda de tecido muscular e adiposo, angústia psicológica e baixa qualidade de vida, a caquexia surge de uma interação complexa entre o câncer e o anfitrião (INUI, 2002). Avanços no diagnóstico e tratamento do câncer resultam em aumento no índice de sobrevivência dos indivíduos diagnosticados, acarretando novos desafios para melhorias na qualidade de vida desses pacientes. Tratamentos contra o câncer, embora efetivos eliminando a doença, conduzem a efeitos colaterais em 72% a 96% dos pacientes. Quimioterapia, radioterapia e cirurgia destroem ou eliminam as células cancerosas, mas também destroem tecidos saudáveis e alteram funções do tecido normal (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2001). O exercício físico tem demonstrado muitos benefícios para os indivíduos saudáveis que o praticam. Tais como maior desempenho cardiovascular, melhora do sistema imunitário, aumento da massa muscular, e da síntese protéica. Indivíduos com câncer que utilizam o exercício físico como parte do seu tratamento apresentam níveis de fadiga reduzidos, melhora na sua disposição, aumento da força muscular, além de e passarem a ter maior qualidade de vida (SMITH, 1996). Evidências epidemiológicas relacionam atividade física com a redução dos riscos de vários tipos de câncer, Organizações de saúde pública (American Cancer Society, U.S. Department of Health and Human Services, International Union against Cancer, World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research, Harvard Center for Cancer Prevention, Canadian Cancer Society and Health Canada) recomendam no mínimo 30 minutos diários de atividade física com intensidade entre moderada a vigorosa, com a intenção de reduzir o número de casos de câncer na população em geral (FRIEDENREICH & ORENSTEIN, 2002).

Muitas das mudanças metabólicas e hormonais observadas durante a caquexia podem ser compensadas pelo exercício físico regular, conhecido por promover mudanças que podem ser sustentadas por mais de 24 horas no perfil hormonal e também modular positivamente a resposta imunitária (COSTA ROSA, 2004).

Ratos submetidos a protocolo de exercício de saltos durante oito semanas tiveram um menor desenvolvimento do crescimento tumoral (FIGURA 4), aumento da glicemia (FIGURA 2) e diminuição na concentração sérica de lactato (FIGURA 3). Eles foram submetidos ao protocolo de exercício de saltos em piscina, com uma carga de 50% acoplada ao tórax, proporcionando resistência ao movimento. O exercício de força tem demonstrado inúmeros benefícios relacionados a doenças cardíacas, diabetes e câncer (COSTA ROSA, 2004).

NUNES (2005) utilizando o mesmo protocolo de treinamento de saltos em piscina demonstrou que o exercício de força aponta para resultados positivos na taxa de crescimento tumoral, glicemia e concentração de lactato, resultados estes também encontrados neste trabalho, indicando que o treinamento de força pode ter efeitos benéficos para indivíduos com câncer que o praticarem. Em um estudo realizado por DRAKE, et al (2004) 45 pacientes com câncer foram submetidos a um programa de atividade física que consistia de: avaliação da aptidão física inicial (composição corporal, resistência cardiorespiratória, resistência muscular, força muscular e flexibilidade), prescrição individual de exercício, objetivando melhorar a condição física global e as metas pessoais do paciente. A sessão de treino era de uma hora e consistia de exercícios aeróbicos, fortalecimento muscular e alongamento, três vezes por semana com um dia de recuperação entre as sessões, durante oito semanas. Foram observadas melhoras significativas da aptidão física dos indivíduos, maiores níveis de força muscular, resistência muscular, capacidade cardiovascular e flexibilidade, daqueles que completaram o programa de oito semanas. Mesmo os pacientes que já estavam em um estágio mais avançado da doença completaram o programa de exercícios, demonstrando que o exercício vem se estabelecendo como atividade positiva no tratamento do câncer.

Um fato importante encontrado no presente trabalho foi que os ratos submetidos ao treinamento de força tiveram menor crescimento tumoral em comparação com os ratos sedentários apontando uma diferença do peso do tumor em aproximadamente 50% entre os dois grupos no peso do tumor. Como citado anteriormente, dois estudos demonstram que a diminuição do crescimento tumoral está associada com a prática de exercício físico. Ratos submetidos a exercícios intensos de corrida, apresentaram redução do crescimento tumoral, contudo sem alterações no peso do tumor, quando comparada entre os animais que se

exercitavam e os sedentários (ZIELINSKI et al. 2004). WESTERLIND et al. (2003) também verificaram retardo no crescimento tumoral em ratos submetidos a exercícios de natação, 30 minutos por dia, cinco vezes por na semana, durante oito semanas.

O estabelecimento da caquexia é detectado pela presença de hipoglicemia, hiperlactacidemia, hipertriacilglicerolemia, redução do conteúdo de glicogênio, perda de peso (PINTO et al., 2004). Tumores sólidos têm como característica, uma provisão pobre de sangue, e conseqüentemente alto consumo de glicose, o qual se torna o substrato metabólico predominante (ARGILÉS et al., 1997). Tumores humanos e modelos animais demonstraram grande utilização de glicose e produção de lactato (KALLINOWSKI et al., 1989). Assim, o lactato produzido poderá ser utilizado pelo fígado como precursor para a gliconeogênese, sintetizando glicose, que será utilizada tanto pelo tumor quanto pelo hospedeiro (YONES & NOGUCHI, 2000). Na FIGURA 2 estão representados os dados referentes à glicemia. Os indivíduos portadores de tumor exercitados (EXW) apresentaram valores aproximadamente 15% maiores de glicemia, quando comparado aos indivíduos sedentários portadores de tumor (SW). Apontando que o exercício de força tem a propriedade de aumentar a captação e o transporte de glicose na musculatura esquelética, sendo importante ressaltar que estas adaptações são restritas somente aos músculos recrutados na atividade (YASPELKIS et al. 2002). A concentração sérica de lactato nos grupos portadores de tumor exercitado (EXW) manteve-se em padrões de normalidade, enquanto os indivíduos portadores de tumor (SW) obtiveram valores cerca de 38% maiores comparados com os indivíduos sedentários sem tumor (S). O exercício de força manteve os níveis de lactato em padrões normais, indicando uma atenuação do tumor na produção de lactato e conseqüentemente menor atividade do ciclo de Cori.

7 CONCLUSÃO

O protocolo de exercício de força pode ser uma alternativa para o tratamento de indivíduos com câncer. Os resultados encontrados demonstraram que este tipo de atividade física foi capaz de diminuir o crescimento tumoral, e provocar mudanças no quadro metabólico causado pela síndrome da caquexia em indivíduos portadores do tumor de Walker 256 contribuindo na atenuação da doença. Implicações para a manutenção ou até mesmo ganho de massa muscular é outra intervenção importante para indivíduos com câncer. Este tipo de exercício resultou em preservação da massa corporal podendo proporcionar ao indivíduo que se utilizar dessa prática, maior autonomia e, conseqüentemente, melhor qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

- AL-MAJID, S. McCARTHY, D. O. Resistance Training attenuates wasting of the extensor digitorum longus muscle in mice bearing the Colon-26 Adenocarcinoma. **Biological Research for Nursing**. v. 3, p. 155-166, jan. 2001
- ALBERTS, B.; BRAY, D.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, P. **Fundamentos de biologia celular: uma introdução à biologia molecular da célula**. Artmed: Porto Alegre, 1999.
- ARGILÉS, J. M.; COSTELLI, P.; CARBO, N.; PALLERES-TRUJILLO, J.; LOPESSORIANO, F.J. Tumor growth and nitrogen metabolism in host. **Institute Journal Oncology**. v. 14, n. 3, p. 479-86, 1999.
- ARGILÉS, J. M.; ALVAREZ, B.; LOPES-SORIANO, F. J. The metabolism basis of cancer cachexia. **Medicine. Res. Rer.** 17(5):477-98, 1997.
- BACURAU, R. F. P.; COSTA ROSA, L. F. B. P. Efeitos do Exercício Sobre a Incidência e Desenvolvimento do Câncer. **Revista Paulista de Educação Física**. v. 11. p.143, 1997.
- BARACOS, V. E. Management of muscle wasting in cancer-associated cachexia. **Cancer**. V. 92, p. 1669-1677, 2001.
- BARACOS V. E. Regulation of skeletal-muscle protein turnover in cancer-associated cachexia. **Nutrition**. v. 16, p. 1015-1018, 2000.
- BURNHAM, T. R.; WILCOX, A. Effects of exercise on physiological and psychological variables in cancer survivors. **Medicine and Science Sports and Exercise**. v. 34, p. 1863-1867, 2002.
- COURNEYA, K. S.; FRIEDENREICH, C. M. Physical exercise and quality of life following cancer diagnosis: a literature review. **Ann. Behav. Med.** v. 21, p. 171-179, 1999.
- COSTA ROSA, L. F. B. P. Exercise as a Time-conditioning Effector in Chronic Disease: a Complementary Treatment Strategy. **eCAM**. v. 1, n. 1, p. 63-70, 2004.
- DARNEDY, P.; HASTRÖM, I.; SVANBERG, E.; KARLBERG, I. Insulin sensitivity, hormonal levels and skeletal muscle protein metabolism in tumor-bearing exercising rats. **European Journal of Cancer**. v. 31, p. 97-103, 1995.
- DIMEO, F. C.; RUMBERGER, B. G.; KEUL, J. Aerobic exercise as a therapy for cancer fatigue. **Medicine and Science Sports and Exercise**. v. 30, p 475-477, 1998.

DRAKE, D.; FALZER, P.; XISTRIS, D.; ROBINSON, G.; ROBERGE, M. Physical Fitness Training Outcomes for Adult Oncology Patients. **Clinical Nursing Research**. v. 13, p. 245-264, ago. 2004

EDEN, E.; EDSTROM, S.; BENNEGARD, K.; SCHERSTEN, T.; LUNDHOLM, K. Glucose flux in relation to energy expenditure in malnourished in patients with and without cancer during periods of fasting and feeding. **Cancer Res**. v. 44, p. 1718-1724, 1984.

EVANS, W. J.; ROUBENOFF, R.; SHEVITZ, A. Exercise and the treatment of wasting: aging and human immunodeficiency virus infection. **Semin. Oncol**. v. 25 n. 6, p. 112-122, 1998.

FARRELL, P. A., FEDELE, M. J.; VARY, T. C.; KIMBALL, S. R.; LANG, C. H.; JEFFERSON, L. S. Regulation of protein synthesis after acute resistance exercise in diabetic rats. **American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism**. v. 276, p. E721-E727, 1999.

FEARON K. C. H.; The mechanisms and treatment of weight loss in cancer. **Proc. Nutr. Soc**. v. 260, p. 251,1992.

FERNANDES, L. C. Alterações metabólicas causadas pelo tumor de Walker 256 no músculo esquelético, linfócitos e macrófagos de ratos. **Tese de Doutorado**, USP, São Paulo, 1995.

FERRANDO, A. A.; TIPTON, K. D.; BAMMAN, N. M.; WOLFE, R. R. Resistance exercise maintains skeletal muscle protein synthesis during bed rest. **Journal Applied Physiology**. v. 82, p. 807-810, 1997.

FRIEDENREICH, M. C.; ORENSTEIN, M. R. Physical Activity and Cancer Prevention: Etiologic Evidence and Biological Mechanisms. **American Society for Nutritional Sciences**. v. 132, p. 3456S–3464S, 2002.

GREIWE, J. S.; CHENG, B.; RUBIN, D. C.; YARASHESKI, K. E.; SEMENKOVICH, C.F. Resistance exercise decreases skeletal muscle tumor necrosis factor in frail elderly humans. **FASEB J**. v. 15, p. 475-482, 2001.

HESPEL, P.; OP'T EIJNDE, B.; VAN LEEMPUTTE, M.;URSO, B.; GREENHAFF, P. L.; LABARQUE, V.; DYMARKOWSKI, S.; VAN HECKE, P.; RICHTER, E. A. Oral creatine supplementation facilitates the rehabilitation of disuse atrophy and alters the expression of muscle myogenic factors in humans. **Journal of Physiology**, v. 536, n. 2, p. 625-633,2001.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Disponível em: <http://www.inca.org.br>. Acesso em: março de 2005.

INUI, A. Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome:Current Issues in Research and Management A Cancer Journal for Clinicians. **Cancer Journal for Clinicians**. v. 52, p. 72-91. 2002.

JURIMAE, J.; ABERNETHY, P. J.; BLAKE, K.; McENIERY, M. T. Changes in the myosin heavy chain isoform profile of the triceps brachial muscle following 12 weeks of resistance exercise training. **European Journal Physiology**. v. 74, p. 287-292, 1996.

KADI, F. Adaptation of human skeletal muscle to training and anabolic steroids. **Acta Physiologica Scandinavica**. 168 suppl 646, 2000.

KALLINOWSKI, F.; SCHILENGER, K. H.; RUNKEL, S. Blood flow, metabolism, cellular microenvironment and growth rate of human xenografts. **Cancer Res**. v. 49, p. 3759-3764, 1989.

LINDERMAN, J. K.; GOSSELINK, K. L.; BOOTH, F. W.; MUKKU, V. R.; GRINDELAND, R. E. Resistance exercise and growth hormone as counter-measures for skeletal muscle atrophy in hind limb-suspended rats. **American Journal Physiology**. v. 267, p. R365-R371, 1994.

LAWSON, D. H.; RICHMOND, A.; NIXON, D. H.; RUDMAN, D. Metabolic approaches to cancer cachexia. **Annual Ver. Nutrition**. v.2, p.277-301, 1982.

MacDONALD, N. Workshop summary and conclusions. **Nutrition**. v. 16, p. 1019-1020, 2000.

MacDONALD, N.;EASSON, A. M.; MAZURAK, V. C.; DUNN, G. P.; BARRACOS, V. E. Understanding and managing cancer cachexia. **Journal of American College of Surgeons**. v.3, p. 143-161, 2003.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Disponível em: <http://www.gravlab.ac.uk/cancernet.html>. Acesso setembro 2005.

NUNES, E. A. **Efeito do treinamento de saltos e da suplementação com b-hidroxi-b-metilbutirato (hmb) sobre o crescimento tumoral, caquexia e parâmetros imunitários de ratos portadores do tumor de Walker 256**. Curitiba, 2005. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) – Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná.

NOGUCHI, Y.; MAKINO, T.; YOSHIKAWA, T.; NOMURA, K.; FUKUZAWA, K.; MATSUMOTO, A.; YAMADA, T. The possible role of TNF-alpha and IL-2 in inducing tumor associated metabolic alterations. **Surg. Today**. v. 26, p. 36-41, 1996.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Disponível em: <http://www.opas.org.br>. Acesso em maio de 2005.

PASTERNAK, J. J. Mecanismos de Doenças Hereditárias. **Genética Molecular Humana**. Manole,1 ed., p. 365-412, 2002.

PINTO, J. A. JR; FOLADOR, A.; BONATO, S. J.; AIKAWA, J.; YAMAZAKI, R. K.; PIZATO, N.; FACIN, M.; GROHS, H.; DE OLIVEIRA, H. H.; NALIWAIKO, K.; FERRAZ, A. C.; NISHIYAMA, A.; FERNANDEZ, R.; CURI, R.; FERNANDES, L. C. Fish oil supplementation in F1 generation associated with naproxen, clenbuterol, and insulin administration reduce tumor growth and cachexia in Walker 256 tumorbearing rats. **Journal of Nutrition Biochemistry**. v.15, p. 358-65, 2004.

POWERS, S. K.; HOWLEY, E. T. **Fisiologia do Exercício, Teoria e Aplicação ao Condicionamento e ao Desempenho**. 1ª ed., Manole: Barueri-SP, 2000, 527p.

ROBERGS, R. A.; ROBERTS, S. O. **Princípios Fundamentais de Fisiologia do Exercício para a aptidão, desempenho e saúde**. 1ª ed., Phorte editora: São Paulo-SP, 2002, 489 p.

ROGATTO, G. P.; LUCIANO, E. Efeitos do treinamento físico intenso sobre o metabolismo de carboidratos. **Atividade Física & Saúde**. v. 6, n. 2, p. 39-46, 2001.

SATTLER, F. R.; JAQUE, V.; SCHROEDER, T. ; OLSON, C.; DUBE, M. P.; MARTINEZ, C.; BRIGGS, L.; HORTON, R.; AZEN, S. Effects of pharmacological doses of nandrolone decanoate and progressive resistance training in immuno deficient patients infected with human immunodeficiency virus. **Journal Clinical Endocrinology Metabolic**. v. 84, p. 1268-1276, 1999.

SCHWARTZ, A. L.; MORI, M.; GAO, R.; NAIL, L. M.; KING, M. E. Exercise reduces daily fatigue in women with breast cancer receiving chemotherapy. **Medicine and Science Sports and Exercise**. v. 33, p. 718-723, 2001.

SEELAENDER, M. C. L. **Metabolismo de lipídeos em ratos portadores do tumor de Walker 256**: avaliação da atividade do sistema carnitina palmitoil transferase mitocondrial hepático. São Paulo,1994. 122p. Tese (Doutorado) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo.

SMITH, J. A.; GRAY, A. B.; PYNE, D, B.,; BAKER, M. S.; TELFORD, R. D.; WEIDEMANN, M. J. Moderate exercise triggers both priming and activation of neutrophil subpopulations. **American Journal Physiology**. v. 270(4 Pt 2), p. R838-845,1996.

TAMAKI, T.; SHUICHI, U.; NAKANO, S. A weight-lifting exercise model for inducing hypertrophy in the hind limb muscles of rats. **Medicine and Science Sports and Exercise**. v. 24, p. 881-886,1992.

THEOLOGIDES, A. Cancer cachexia. **Cancer**. v. 43 (Suppl), p.2004-2012,1979.

THOMPSON, M. P.; KOONS, J. E.; TAN, E. T. H.; GRIGOR, M. R. Modified lipoprotein lipase activities, rate of lipogenesis, and lipolysis as factors leading to lipid depletion in C57BL mice bearing the preputial gland tumor ESR-586. **Cancer Res**. v. 41, p. 3228-32232, 1981.

TISDALE, M. J. Cancer anorexia and cachexia. **Nutrition**. v.17, p. 438-442, 2001.

TISDALE, M, J. Pathogenesis of cancer cachexia. **The journal supportive oncology**. v 1. p. 159-168, 2003.

TISDALE, M. J. Protein loss in cancer cachexia. **Science**. v. 289, p. 2293-2295, 2000.

TISDALE, M. J. Biology of cachexia. **Journal of the National Cancer Institut**. V. 89, p. 1763-1773, 1997.

TORTI, F. M.; DIEKMANN, B.; BEUTLER, B.; CERAMI, A.; RINGOLD, G. M. A macrophage factor inhibits adipocyte gene expression: an "in vitro" model of cachexia. **Science**. v. 229, p. 867-869, 1985.

WAGNER, G.; RABKIN, J.; RABKIN, R. Exercise as a mediator of psychological and nutritional effects of testosterone therapy in HIV+ men. **Medicine and Science Sports and Exercise**. v. 30, p. 811-817, 1998.

WARD, L. S. Entendendo o Processo Molecular da Tumorigênese. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**. v. 46. p. 352-354, 2002.

WESTERLIND, K. C.; MCCARTY, H. L.; SCHULTHEISS, P. C.; STORY, R.; REED, A. H.; BAIER, M .L.; STRANGE, R. Moderate exercise training slows mammary tumor growth in adolescent rats. **European Journal Cancer Prevention**. v. 12, n. 4, p. 281-287, 2003.

WILMORE, J. K.; COSTILL, D. L. **Fisiologia do Esporte e do Exercício**. 1ª ed., Manole, Barueri-SP, 2001, 709p.

WINETT, R. A.; CARPINELLI, R. N. Potential health-related benefits of resistance training. **Prevention Medicine**. v. 33, p. 503-513, 2001.

YASPELKIS, B. B. 3RD; SINGH, M. K.; TREVINO, B.; KRISAN, A. D.; COLLINS, D. E. Resistance training increases glucose uptake and transport in rat skeletal muscle. **Acta Physiologica Scandinavica**. v. 175(4), p. 315-23, Aug. 2002.

YARASHESKI, K E.; PAK-LODUCA, J.; HASTEN, D. L.; OBERT, K. A.; BROWN, M. B.; SINACORE, D. R. Resistance exercise training increases mixed muscle protein synthesis rate in frail women and men > or = 76 yr old. **American Journal Physiology**. v. 277, p. E118-E125, 1999.

YOUNES, R, N.; NOGUCHI, Y.; Pathophysiology of câncer cachexia. **Revista Hospital de Clinicas da Faculdade de Medicina de São Paulo**. p.191-193, set/out, 2000.

ZIELINSKI, M. R.; MUENCHOW, M.; WALLIG, M. A.; HORN, P. L.; WOODS, J. A. Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intratumoral inflammation and vascularization. **Journal Applied Physiology**. v. 96, p. 2249, 2004.

