

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA

ADILSON PEREIRA DA SILVA FILHO

**AVALIAÇÃO DO PERFIL BIOQUÍMICO E MASSA TUMORAL DO SARCOMA 180
EM CAMUNDONGOS SWISS (MUS MUSCULUS) SUBMETIDOS AO EXERCÍCIO
AERÓBICO DE MODERADA E ALTA INTENSIDADE**

Recife
2019

ADILSON PEREIRA DA SILVA FILHO

**AVALIAÇÃO DO PERFIL BIOQUÍMICO E MASSA TUMORAL DO SARCOMA 180
EM CAMUNDONGOS SWISS (MUS MUSCULUS) SUBMETIDOS AO EXERCÍCIO
AERÓBICO DE MODERADA E ALTA INTENSIDADE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física, da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Educação Física. Área de concentração: Atividades motoras e saúde

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto C. Carvalho

**Recife
2019**

Catálogo na fonte:
bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4:1790

S586a Silva Filho, Adilson Pereira da
avaliação do perfil bioquímico e massa tumoral do sarcoma 180
em camundongos swiss (mus musculus) submetidos ao exercício
aeróbico de moderada e alta intensidade/ Adilson Pereira da Silva
Filho. – 2019.
36 f.; il.

Orientador: Paulo Roberto Cavalcanti Carvalho.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco.
Centro de Ciências da Saúde. Programa de pós-graduação em
Educação Física. Recife, 2019.
Inclui referências e anexo.

1. Exercício. 2. Neoplasias. 3. Sarcoma 180. I. Carvalho, Paulo
Roberto Cavalcanti (orientador). II. Título.

796.07 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS 2019 - 250)

ADILSON PEREIRA DA SILVA FILHO

**AVALIAÇÃO DO PERFIL BIOQUÍMICO E MASSA TUMORAL DO SARCOMA 180
EM CAMUNDONGOS SWISS (MUS MUSCULUS) SUBMETIDOS AO EXERCÍCIO
AERÓBICO DE MODERADA E ALTA INTENSIDADE**

Dissertação de mestrado defendida e _____ em 19 de fevereiro de 2018.

Orientador:

Dr. Paulo Roberto Cavalcanti Carvalho

Banca examinadora:

Dra. Ivone Antonia de Souza – Docente Interno - UFPE

Dra. Daniela Karina da Silva Ferreira - Docente Interno - UFPE

Dr. Paulo Roberto Cavalcanti Carvalho – Docente Interno - UFPE

Dr. Antonio Herbert Lancha Jr. – Docente Externo - USP

Primeiramente a Deus que iluminou o meu caminho durante esta jornada.

Aos meus pais, Adilson (Seu Déo) e Cleonice (Dona Nice), por terem acreditado e respeitado minhas escolhas em todos os momentos da minha vida e por terem dedicado suas vidas as realizações e felicidade de seus filhos.

Aos meus irmãos Renildo, Cláudio, Sandra e Paula pelo apoio incondicional em todas as etapas de minha vida.

A minha esposa Ana Santos, que, com muito carinho e apoio, não mediu esforços para que eu chegasse a esta etapa tão importante da minha vida. Sempre te amarei”

Ao meu filho Rafael dos Santos, filho e amigo, que amo e que me enche de orgulho, e que sempre estará em primeiro lugar em minha vida.

A minha avó Aulina “In Memoriam”, que sempre esteve presente em meus sonhos com palavras de carinho. “Nunca te esquecerei vó”

“Sem vocês minha vida não teria sentido!”

AGRADECIMENTOS

À Banca examinadora por ter aceito o convite e pelas contribuições na melhoria do trabalho.

Ao Professor Ms. Ruy Bandeira de Vasconcelos Júnior, do Instituto de Ciências Biológicas (ICB–UPE), que com sua solidariedade e palavras de incentivo me deu a paz que eu precisava nos momentos mais difíceis.

Aos alunos e pesquisadores do Grupo de Pesquisa em Atividade Física e Saúde (GPAFS) coordenado pelo Prof. Dr. Paulo Roberto, principalmente nas pessoas de José Luiz Silva de Moura e Juan Carlos Freire, que sempre me apoiaram em todos os momentos durante essa longa caminhada.

Ao amigo Bruno Galvão Barcelos, que desde o início deste projeto esteve ao meu lado e me ajudou nos momentos mais difíceis. Obrigado por ajudar a tornar esse sonho realidade.

Ao amigo Flamarion Elias, que em nenhum momento hesitou em me ajudar, sempre disponível e paciente. Aprendi muito com você meu grande amigo.

A minha amiga Cris Tomassi que sempre me apoiou em momentos difíceis.

A Professora Dr^a Ivone Antonia de Souza, pela paciência com todos os pesquisadores do GPAFS e por ser um exemplo a ser seguido de conhecimento e humildade. Serei eternamente grato pelos ensinamentos.

Aos amigos mestrandos que sempre me apoiaram nas fases mais difíceis.

Aos amigos, Henrique Dantas, Públio Gomes e Magno Galvão, que sempre estiveram presentes com palavras de apoio fundamentais.

Ao programa de Pós-graduação em Educação Física (PPGEF) da UFPE por possibilitar crescimento à Educação Física.

Aos professores do PPGEF da UFPE que me mostraram o verdadeiro sentido da palavra “pesquisador”, principalmente nas pessoas de Dr^a Daniela Karina, Dr. Wallacy Nascimento, Dr^a Denise Vancea, Dr Vinícius Damasceno, Dr André dos Santos e Dr. Tony Meireles, que sempre me apoiaram com palavras de carinho e incentivo. Serei eternamente grato à todos vocês.

Ao meu orientador, **Professor Dr. Paulo Roberto Cavalcanti Carvalho**, que mesmo sabendo de minhas dificuldades acreditou que eu seria capaz. Obrigado pela amizade, cuidado e, sobretudo, sua paciência em todos os momentos. Aprendi muito durante esse período que estivemos juntos e jamais esquecerei o que fez por mim. Para mim será sempre mestre e amigo. Muito obrigado!

RESUMO

A eficiência do exercício físico sobre o câncer já é bem documentada na literatura, por exemplo, Bourke et al.¹, apresentaram várias publicações com atenuações de marcadores de crescimento de células cancerígenas de próstata em pacientes que praticaram exercício físico, da mesma forma Crespo, et al.² e Bonn, et al.³, também encontraram relação positiva entre a prática de exercícios com menores risco na incidência, progressão ou mortalidade por câncer, e na revisão de Araújo e Nascimento⁴, os autores demonstraram por meio de vários estudos, o efeito positivo do exercício físico sobre o câncer de mama. Porém, o efeito do exercício sobre o sarcoma 180 com exercícios físicos de diferentes intensidades é pouco compreendido. Experimental de natureza básica. Analisar o efeito de diferentes intensidades de exercícios aeróbicos sobre o perfil bioquímico (glicose, colesterol, triglicerídeos, albumina e proteínas totais) e massa tumoral do sarcoma 180 em camundongos albinos swiss. Vinte e quatro camundongos machos, adultos na faixa etária de 60 dias e com peso corpóreo entre 25-30g, foram divididos em GEAM+T = Grupo Exercício aeróbico em intensidade moderada com tumor, GEAI+T = Grupo Exercício aeróbico em alta intensidade com tumor e GCSTSE = Controle sem tumor e sem exercício e GC+T = Controle com tumor e sem exercício. As análises das concentrações séricas de glicose, colesterol, triglicerídeos, albumina e proteínas totais, foram realizadas com os grupos GEAM+T, GEAI+T e GCSTSE e a avaliação da variação da massa tumoral com os grupos GEAM+T, GEAI+T e GC+T. O exercício aeróbico foi realizado em esteira rolante durante 2/semanas, 3dias/sem, 30min/dia. Ao final do experimento, mais especificamente 48 horas após a última sessão de exercício, Os camundongos foram anestesiados com solução de 2% de xilazina (10mg/kg) e 10% de ketamina (75mg/kg), coletadas as amostras sanguíneas sem anticoagulante e em seguida todos foram eutanasiados para a retirada do Sarcoma 180 e análises macroscópica. Para análise das amostras sanguíneas das concentrações séricas de glicose, triglicerídeos, albumina, colesterol e proteínas totais, o soro foi separado por centrifugação com 3000rpm por 10min. As análises bioquímicas do soro foram realizadas usando os Kits comerciais da Labtest Diagnóstica de acordo com as orientações do fabricante. Na comparação entre os grupos, as diferentes intensidades do exercício aeróbico aplicados em camundongos inoculados com sarcoma 180 produziu uma redução significativa das concentrações séricas de glicose no grupo GEAM+T ($p < 0.000$), não apresentando diferenças significativas nas outras variáveis bioquímicas analisadas (triglicerídeos, albumina, colesterol e proteínas totais). Quanto a massa tumoral, também na comparação entre os grupos, o exercício físico aeróbico não inibiu o desenvolvimento do

sarcoma 180, observando-se um aumento do tumor nas duas intensidades de exercício. No resultado da presente pesquisa concluiu-se que, quanto a massa tumoral, o exercício aeróbico em duas diferentes intensidades (moderada e alta) aplicadas em camundongos portadores do tumor acima citado, não produziu redução significativa na comparação entre os grupos estudados, e quanto às análises bioquímicas apenas a concentração de glicose se mostrou reduzida.

Palavras-chave: Exercício. Neoplasias. Sarcoma 180.

ABSTRACT

The efficacy of physical exercise on cancer is already well documented in the literature, for example, Bourke et al. 1, presented several publications with attenuations of growth markers of prostate cancer cells in patients who Practiced physical exercise, similarly to Crespo, et al. 2 and Bonn, et al. 3, also found a positive relationship between the practice of exercises with lower risk in the incidence, progression or mortality due to cancer, and in the review of Araújo and Nascimento⁴, the authors demonstrated through several studies, the positive effect of physical exercise on breast cancer. However, the effect of exercise on 180 sarcoma with physical exercises of different intensities is poorly understood. Experimental of basic nature. To analyze the effect of different intensities of aerobic exercises on the biochemical profile (glucose, cholesterol, triglycerides, albumin and total proteins) and tumor mass of 180 sarcoma in Swiss albino mice. Twenty-four male mice, adults aged 60 days and with body weight between 25-30g, were divided into GEAM+T = Aerobic exercise group in moderate intensity with tumor, GEAI+T = Aerobic exercise group in high intensity with Tumor and GCSTSE = control without tumor and without exercise and GC+T = control with tumor and without exercise. The analyses of serum concentrations of glucose, cholesterol, triglycerides, albumin and total proteins were performed with the groups GEAM+T, GEAI+T and GCSTSE and the evaluation of the variation of the tumor mass with the groups GEAM+T, GEAI+T and GC+T. Aerobic exercise was performed on a treadmill for 2/weeks, 3days/week, 30min/day. At the end of the experiment, more specifically 48 hours after the last exercise session, mice were anestized with 2% xylazine solution (10mg/kg) and 10% ketamine (75mg/ kg), collected the blood samples without anticoagulant and then all were euthanized for the withdrawal of Sarcoma 180 and macroscopic analysis. For the analysis of blood samples of serum concentrations of glucose, triglycerides, albumin, cholesterol and total proteins, the serum was separated by centrifugation at 3000rpm per 10min. The biochemical analyses of the serum were performed using the commercial Kits of Labtest Diagnóstica according to the manufacturer's guidelines. In the comparison between the groups, the different intensities of aerobic exercise applied in mice inoculated with 180 sarcoma produced a significant reduction of serum glucose concentrations in the GEAM+T Group ($p < 0.000$), not presenting significant differences in the other biochemical variables analyzed (triglycerides, albumin, cholesterol and total proteins). As for the tumor mass, also in the comparison between the groups, aerobic exercise did not inhibit the development of 180 sarcoma, observing an increase in the tumor in the two exercise intensities. In the results of the present study it was concluded that, regarding the tumor mass,

aerobic exercise in two different intensities (moderate and high) applied in mice with the aforementioned tumor, did not produce significant reduction in comparison between the groups studied, and as for the biochemical analyses, only the glucose concentration was reduced.

Keywords: Exercise. Neoplasms. Sarcoma 180.

LISTA DE FIGURAS

Artigo Original

Figura 1 - Colesterol.....	23
Figura 2 - Triglicérideos.....	23
Figura 3 - Albumina.....	23
Figura 4 - Proteínas totais.....	23
Figura 5 - Glicose.....	24
Figura 6 - Massa Tumoral.....	24

LISTA DE TABELAS

INTRODUÇÃO

Tabela 1- Resumo dos estudos experimentais do exercício no tratamento do câncer em seres humanos e animais..... 15

Artigo Original

Tabela 1 - Média e desvio padrão das análises das concentrações bioquímicas.....24

Tabela 2 - Média e desvio padrão da massa tumoral..... 24

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 ARTIGO ORIGINAL	19
3 RESULTADOS	23
4 DISCUSSÃO/CONCLUSÃO.....	25
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	29
REFERÊNCIAS	30
ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA.....	36

1 INTRODUÇÃO

Com o aumento da expectativa de vida da população, a incidência de doenças crônicas não transmissíveis tem crescido nos últimos anos, com o câncer ocupando um lugar de destaque, configurando-se como um dos problemas mais importantes de saúde pública em todo o mundo⁵. Com um crescimento de 20% na última década, espera-se para 2030, vinte e sete milhões de casos novos, com um grande impacto na população de países em desenvolvimento como o Brasil⁶.

Os diversos tipos de cânceres se caracterizam por algumas capacidades biológicas adquiridas pelas células normais durante a tumorigênese, manifestando-se por meio de alterações na fisiologia dessas células transformadas, como por exemplo, a auto-suficiência em sinais de crescimento, insensibilidade para sinais inibidores do crescimento, invasão de tecidos e metastases, replicação ilimitada, angiogênese sustentada e evasão de pró-morte programada de células⁷.

Os benefícios do exercício físico regular no tratamento do câncer são observados em vários estudos. Por exemplo, Bourke et al.¹, em um estudo de meta-análise analisando a relação do exercício físico em pacientes com câncer de próstata, encontraram várias publicações com reduções de marcadores de crescimento de células cancerígenas de próstata dos pacientes que realizaram o treinamento físico, e também melhores escores para questionários de qualidade de vida.

Os estudos de Crespo, et al.² e de Bonn, et al.³ também associaram de forma positiva a prática de exercícios físicos com um menor risco na incidência, progressão ou mortalidade por câncer. Da mesma forma, na revisão de Araújo & Nascimento⁴, os autores demonstraram por meio de vários estudos, o efeito positivo do exercício físico em indivíduos com câncer de mama submetidos ao tratamento radioterápico, enfatizando seu efeito sobre a manutenção dos níveis de eritrócitos, hematócrito e hemoglobina, melhoria da função cardiopulmonar, qualidade de vida e diminuição de fadiga relacionada ao câncer.

Durante o tratamento do câncer, um quadro de catabolismo intenso associado a caquexia, fadiga, náuseas, depressão, redução da força e flexibilidade e também da capacidade aeróbica é comum e, juntos, esses fatores contribuem para a perda da qualidade de vida dos pacientes⁸. Sendo assim, a prática de exercícios físicos pode contribuir para melhoria da qualidade de vida por meio da manutenção ou redução da perda da força muscular, aumentar os níveis de energia e colaborar para um melhor aproveitamento dos momentos de lazer^{9, 10}.

Há evidências suficientes de que o exercício físico diminui o risco dos mais variados tipos de câncer os quais pode-se citar, o câncer de cólon, mama^{11, 12}, fígado, pulmão e rim¹³. Com a prática de exercícios físicos logo após o diagnóstico do câncer, observa-se também um risco

reduzido de recorrência da doença e melhora da mortalidade geral entre os múltiplos grupos sobreviventes, incluindo sobreviventes de câncer de mama, colorretal, próstata e ovário^{14, 15, 16,17}.

Importante frisar também que devido ao seu papel na redução e manutenção do peso corporal saudável, o exercício físico também reduz indiretamente o risco de desenvolvimento de cânceres relacionados com a obesidade¹⁸.

Estudos epidemiológicos têm sistematicamente apresentado que o condicionamento cardiorrespiratório se associa com a diminuição da mortalidade por câncer. Schmid e Leitzmann¹⁹ através de uma revisão sistemática com meta-análise, encontraram seis estudos prospectivos que abordavam a associação entre o condicionamento físico e a mortalidade do câncer com um total de 71.654 indivíduos e 2002 casos de mortalidade pela doença. O condicionamento cardiorrespiratório mostrou forte associação inversa com a mortalidade total. Houve redução considerável do risco comparado alto versus baixo condicionamento e redução do risco comparando moderado versus baixo condicionamento.

Finalmente, na revisão de Cormie, Zopf, Zhang e Schmitz²⁰, os autores indicam a prática do exercício físico como um importante aliado no tratamento contra o câncer. A revisão chama a atenção para o fato de que os pacientes que praticaram exercício físico desde o diagnóstico da doença, quando comparados aos que não praticaram, apresentaram menor risco de óbito, menor reincidência da doença e menor quantidade de efeitos colaterais dos tratamentos convencionais, evidenciando a prática de exercícios físicos como uma das formas de tratamento.

Os estudos do câncer, em suas diversas manifestações, necessitam de modelos experimentais, assim, modelos animais têm sido utilizados^{21,22,23} com muitos estudos pré-clínicos nestes modelos apresentando efeitos benéficos do exercício físico sobre a progressão da doença^{24,25,26}.

O modelo animal, para o estudo e compreensão de diversos tipos de tumores, deu início após perceber-se que animais desenvolvem o câncer por motivos idênticos aos dos seres humanos²⁷ e dentre as várias espécies animais os camundongos tem sido utilizados intensamente em pesquisas de diversas áreas incluindo a oncologia. Isso se deve ao fato de que esses animais são de fácil acesso e apresentam similaridades genéticas e fisiológicas com os seres humanos, permitindo que várias características da doença sejam estudadas^{28,29,30,31}.

Tumores experimentais também são utilizados com frequência, e dentre os modelos animais utilizados em estudos experimentais do câncer, o Sarcoma 180, encontrado em 1914 pelo Dr. W. H. Woglom no laboratório Crocker nos Estados Unidos, tem sido amplamente utilizado em busca de novas alternativas de combate ao câncer. Sendo transplantado em camundongos por inoculação subcutânea intramuscular, formando tumores sólidos, ou intraperitoneal onde se

desenvolvem formando um tumor ascítico (líquido), o Sarcoma 180 cresce rapidamente em 90% a 100% dos animais inoculados^{32,33}.

A princípio, o Sarcoma 180 foi classificado como carcinoma mamário, porém, após algumas transplantações subcutâneas, foi observado que seu comportamento e características morfológicas eram semelhantes aos de um sarcoma, passando então a ser chamado de Sarcoma 180²⁷. As células tumorais do Sarcoma 180 podem ser preservadas por meio de cultura celular (suspensão *in vitro*) ou por meio de inoculação em camundongos (repique *in vivo*).

Sua ampla utilização, em diversos centros de pesquisas em todo o mundo, seja para estudos de atividade antitumoral “*in vitro*” ou “*in vivo*”, se dá pelo fato destas células tumorais serem de fácil obtenção³⁴, permitindo uma melhor compreensão biológica do tumor, assim como efeitos de diversos agentes sobre a fisiopatologia do câncer^{29,30}, motivos pelos quais optamos pelo uso desse tipo de câncer.

Embora vários estudos mostrem a influência positiva do exercício físico na redução da mortalidade e promoção de bem-estar em pacientes com câncer^{1,2,3,4}, essa associação não é uniforme, variando de acordo com o volume de exercícios, tipos de câncer, bem como suas formas de ação específicas no organismo, o que pode dificultar a interpretação dos achados^{18,24}. Dessa forma, estudos vêm sendo realizados em busca de uma melhor compreensão da influência das diferentes intensidades e modelos de exercícios físicos sobre o câncer.

Conforme resumo da tabela 1, encontrou-se um total de 23 estudos investigando os efeitos do exercício físico em uma variedade de diferentes tipos de tumor em diferentes modelos.

Diante do exposto observou-se algumas lacunas, como a intensidade ideal de exercício físico capaz de controlar o desenvolvimento e proliferação do câncer. Assim, o objetivo do presente estudo foi analisar o efeito de diferentes intensidades de exercícios aeróbicos sobre o perfil bioquímico (concentrações de glicose, colesterol, triglicerídeos, albumina e proteínas totais) e a influência desses efeitos sobre a massa tumoral do sarcoma 180 em camundongos albinos swiss.

Tabela 1- Resumo dos estudos experimentais do exercício no tratamento do câncer em seres humanos e animais.

Autor/ano	Tumor	Sujeitos/animal	Intervenção	Principais resultados
Westerlind, K. C. <i>et al.</i> ³⁵	Tumor mamário usando o modelo carcinogênico químico 1-metil 1-nitrosourea (MNU)	274 ratos adolescentes	Esteira moderada 30min/dia, 5 dias/sem 8 semanas	Crescimento do tumor é retardado em resposta ao treinamento moderado
Zielinski, M. R., <i>et al.</i> ³⁶	Células linfóides neoplásicas EL-4	Camundongos BALB / c fêmeas (idade 6-8 semanas)	Esteira em velocidades incrementais (20-40 m / min), 3h/dia ou até a fadiga por 14 dias.	Atraso no crescimento do tumor, redução no número de células inflamatórias e redução

				no número de vasos sanguíneos dentro dos tumores.
Foley, J. M., <i>et al.</i> ³⁷	Fibrosarcoma C10.	101 Ratos Fischer 344 machos	Corrida em roda voluntária durante duas semanas	Nenhum efeito da dieta ou exercício no crescimento do tumor
Jones, L. W., <i>et al.</i> ³⁸	Xenoinxertos de câncer de mama MDA-MB-231	84 Camundongos fêmeas athymic nu/nu	Esteira progressiva de até 18 m / min em 0% de graduação por 45 minutos, 5 dias / semana por 8 semanas.	Não houve influência significativa no atraso do crescimento tumoral
del Carmen Sáez, M. <i>et al.</i> ³⁹	Tumor mamário induzidos por DMBA	100 ratos fêmeas Sprague-Dawley	Natação 30min/dia, 5 dias/semana	Aumento da carcinogênese mamária
Zheng, X. ⁴⁰	Xenoinxerto pancreático Panc-1 e da próstata PC-3	24 Camundongos SCID machos 22 Camundongos SCID Fêmeas	Exercício voluntário em Roda voluntária por 63 dias	Supressão da formação e crescimento de tumores
Esser, K. A., <i>et al.</i> ⁴¹	Câncer de Próstata	29 camundongos C3 (1)Tag com 10 semanas de idade	Roda voluntária	Progressão do câncer prostático retardada ou diminuída
Colbert, L. H., <i>et al.</i> ⁴²	Câncer de mama	42 camundongos fêmeas transgênicos p53, 9 semanas de idade	Esteira e Roda voluntária Esteira rolante: 5x 45 min 20 m / min a 5% grau até a conclusão 5x 45 min 24 m / min a 5% grau até a conclusão Roda Voluntária correndo com 24 horas Acesso.	Efeitos prejudiciais na tumorigênese. Corrida em esteira levou ao crescimento mais rápido do tumor, não houve diferença devido à corrida voluntária da roda - Corrida em esteira # sobrevivência
Almeida P. W. M., <i>et al.</i> ⁴³	Tumor de Ehrlich	61 Camundongos Swiss machos 7 semanas de idade	Natação 1 h/dia, 5 dias/semana, durante 6 semanas.	Inibição do desenvolvimento do tumor
Mann P. B., <i>et al.</i> ⁴⁴	carcinogênese induzida na glândula mamária por injeção intraperitoneal de 1-metil-1-nitrosurea	100 Ratos Sprague-Dawley, fêmeas, 20 dias de idade	Roda livre não motorizada; Roda de atividade motorizada (40 m/min)	Inibição do tumor (74% e 70%) No grupo controle, não-motorizados e motorizados, respectivamente
Zheng, X. I., <i>et al.</i> ⁴⁵	Tumor de próstata LNCaP dependente de andrógeno	38 Camundongos SCID machos	Roda voluntária moderada Por 42 dias	Inibição do o crescimento tumoral
Abdalla, D. R., Murta, E. F., &	Tumor mamário induzido por DMBA	56 camundongos Balb/c fêmeas	Natação 5 dias / semana durante 8 semanas, 45 min./dia	Redução da incidência de

Michelin, M. A. ⁴⁶	7, 12 Dimethylbenzanthracene	adultos (8 semanas de idade)		tumores em animais treinados
Piguet, A. C., <i>et al.</i> ⁴⁷	Carcinoma hepatocelular (HCC)	20 camundongos machos AlbCrePtenflox/lox. 7 a 9 sem. de idade	Esteira motorizada, 60 min/dia, 5 dias/sem por 32 semanas.	Redução significativa de desenvolvimento de nódulos tumorais (71%).
Drouin J. S., Young T. J., Beeler J. <i>et al.</i> ⁴⁸	Câncer de mama	20 mulheres sedentárias com idade entre 35 65 anos	Caminhada de 20-45 min. 3 a 5 dias por semana, durante 7 semanas, associado com RT	Diferença significativa nos níveis de eritrócitos, HB e HCT e melhora significativa no VO ₂ pico
Monga, U. <i>et al.</i> ⁴⁹	Câncer de próstata	21 pacientes	Exercício aeróbico, 3 vezes por semana durante 8 semanas em intensidade moderada	Melhora da aptidão cardiovascular, flexibilidade, força, QV e redução da fadiga.
Hsieh, C. C. <i>et al.</i> ⁵⁰	Câncer de mama	96 mulheres	Exercícios aeróbicos de intensidade moderada, 60 min/dia, 2 a 3 vezes/semana, por 6 meses	Aumento da função cardiopulmonar com reduções concomitantes na fadiga não obstante o tipo do tratamento.
Hwang, J. H. <i>et al.</i> ⁵¹	Câncer de mama	40 mulheres	Exercícios aeróbicos a 50-70% da FC _{máx} e autoalongamento de ombro, concomitante RT por 50 min 3 vezes por semana por 5 semanas	Aumento da QV e ADM de ombro, diminuição de fadiga e dor
Battaglini, C. L. <i>et al.</i> ⁵²	Leucemia aguda ou recidiva	Dez pacientes (7 homens e 3 mulheres), com idade entre 18 e 50 anos	Exercícios combinados de treinamento aeróbico e de força, 3x/sem., duas vezes ao dia, por 30 minutos. 3 a 5 semanas	Melhorias na resistência cardiorrespiratória, redução da fadiga e depressão e manutenção da qualidade de vida
Segal, R. J. <i>et al.</i> ⁵³	Câncer de próstata	121 pacientes	Exercícios aeróbicos 3x/sem (esteira, cicloergômetro ou elíptico) e Resistidos 3x/sem, por 24 semanas	Atenuação da fadiga, Benefícios adicionais para a QV, força, triglicédeos e gordura corporal
Riesenberg, H., & Lübbe A. S. ⁵⁴	Câncer de pulmão	45 pacientes com idade entre 43 e 76 anos	Exercício submáximo em bicicleta ergométrica, 30 min/dia, por 28 dias	Redução da frequência cardíaca de repouso, melhoria da QV e redução da fadiga
Quist, M. <i>et al.</i> ⁵⁵	Câncer de pulmão	29 pacientes, idade superior a 18 anos em tratamento quimioterápico	Exercícios aeróbicos e resistidos 2x/sem, por 6 semanas	Melhora na estimativa do VO ₂ (pico) e caminhada de seis minutos (6MDW), bem como aumento das medidas de força muscular (p

				<0,05). Houve melhora significativa no parâmetro "bem-estar emocional"
Samuel, S. R. <i>et al.</i> ⁵⁶	Câncer de cabeça e pescoço	48 pacientes (42 homens e 6 mulheres)	Caminhada e exercícios ativos (resistidos) De moderada intensidade	Melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida

RT= Radioterapia, **QV**= Qualidade de Vida

2 ARTIGO ORIGINAL

Estudo da massa tumoral e perfil bioquímico de camundongos albinos swiss portadores de sarcoma 180 submetidos a exercício aeróbico de moderada e alta intensidade

1 INTRODUÇÃO

O efeito do exercício físico sobre os perfis metabólicos, incluindo os níveis hormonais¹ inflamação² e concentrações de adipocina³, são os mecanismos que associam o exercício físico ao risco de câncer, e sua eficiência no tratamento da doença e de várias patologias são mostrados em vários estudos^{4,5,6}.

Apesar da herança genética ser um fator de grande importância, alguns fatores ligados ao estilo de vida tais como o sedentarismo, hábitos alimentares inadequados e baixos níveis de capacidade aeróbica têm sido os principais contribuintes para o crescente número de casos de câncer^{7,8}. Indivíduos acometidos da doença geralmente desenvolvem um quadro intenso de catabolismo, provocando cansaço intenso, náuseas, atrofia muscular, redução da força e resistência muscular e da capacidade aeróbica, contribuindo para a perda gradual da qualidade de vida⁹.

A prevenção e tratamento não-farmacológico da doença consiste em estratégias de mudanças de estilo de vida, incluindo a prática do exercício físico, visando o controle do peso corporal, melhoria da qualidade de vida, redução do risco de recorrência da doença e melhora da mortalidade geral, apresentando resultados positivos em múltiplos grupos sobreviventes de câncer, incluindo câncer de mama, colorretal, próstata e ovário^{10,11,12,5,13,14}. Pacientes com câncer de mama e sobreviventes tem se beneficiado de fato da prática de exercício físico regular, demonstrando melhorias na qualidade de vida, aptidão cardiorrespiratória, redução da fadiga¹⁵, menor risco de óbito, menor reincidência da doença e menor quantidade de efeitos colaterais dos tratamentos¹ mostrando sua importância como uma das formas de terapia e combate à doença.

Frequentemente modelos animais têm sido utilizados nos estudos do câncer buscando alternativas de combate e tratamento^{16,17,18}. Esses estudos também sugerem que o exercício físico pode suprimir o crescimento do tumor. Deuster *et al.*¹⁹ utilizaram ratos Sprague-Dawley inoculados com células tumorais do carcinoma de Walker 256 que foram submetidos a um protocolo de treinamento aeróbico em intensidade moderada em esteira rolante por um período de sete semanas. Seus achados indicaram que o treinamento aeróbico em intensidade moderada, foi capaz de diminuir o crescimento do tumor. Porém, apesar do exercício aeróbico inicialmente ter protegido o animal retardando o crescimento tumoral e a depleção da massa muscular, nos estágios mais avançados do câncer, os custos energéticos, provenientes do exercício físico, aceleraram o

estado catabólico do animal, indicando que novos estudos seriam necessários para explicar melhor os benefícios e efeitos adversos de treinamento aeróbico em pacientes com câncer.

Estudos conduzidos por Lira *et al.*^{20,21}, também encontraram efeitos positivos demonstrando que o exercício aeróbico em intensidade moderada, reduziu o tamanho do tumor em ratos inoculados com o tumor Walker 256.

Assim como as células tumorais do carcinoma de Walker 256, o Sarcoma 180, que é uma linhagem celular transplantada por inoculação subcutânea, intramuscular ou intraperitoneal de camundongos, crescendo rapidamente nos animais inoculados, também tem sido amplamente utilizado em vários centros de pesquisa, desenvolvendo-se em 90% a 100% dos casos após a inoculação²². Sua utilização tem permitido uma melhor compreensão biológica do tumor assim como os efeitos de diversos agentes sobre a fisiopatologia do câncer^{23,24}.

Apesar da eficiência do exercício físico aeróbico sobre o tratamento e combate ao câncer ser mostrado em estudos diversos, a intensidade adequada não está claramente estabelecida, tanto nos estudos com animais como em humanos. A dificuldade na realização de alguns estudos e a extensão dos tipos de câncer, e das formas de ação destes no organismo, são os principais motivos²⁵. Isso aumenta a necessidade de mais estudos com o propósito de identificar os diversos efeitos do exercício físico sobre a doença.

Assim, o objetivo do presente estudo foi de comparar o efeito de duas diferentes intensidades de exercícios aeróbicos sobre o perfil bioquímico (concentrações séricas de glicose, colesterol, triglicérides, albumina e proteínas totais) e massa tumoral do sarcoma 180 em camundongos albinos swiss.

2 MÉTODOS

2.1 Delineamento Experimental

Os animais foram submetidos aos procedimentos experimentais no Laboratório de Análises Biológicas do Exercício Físico no Departamento de Educação Física (DEF) da UFPE. Estes passaram por um período de adaptação de 10 dias colocados na esteira modelo Exer-6M Treadmill Columbus Instruments, específica para ratos e camundongos, sem que estivesse ligada, por 10 minutos, diariamente. Após esse período, os animais foram pesados e submetidos ao teste aeróbico adaptado de Batista *et al.* (2010), e em seguida distribuídos de acordo com a média das velocidades máximas encontradas no teste, com valores médios ou semelhantes no mesmo grupo. Após distribuição, os animais foram divididos em GEAM+T = Exercício aeróbico em intensidade moderada com tumor, GEAI+T = Exercício aeróbico em alta intensidade com tumor, GCSTSE = Controle sem tumor e sem exercício e GC+T = Controle com tumor e sem exercício. As análises bioquímicas foram realizadas com os grupos GEAM+T, GEAI+T e GCSTSE e a avaliação da

massa tumoral com os grupos GEAM+T, GEAI+T e GC+T. O presente estudo foi desenvolvido de acordo com as normas sugeridas pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e aprovado pela Comissão de Ética em uso de animais – CEUA da UFPE sob o processo de número 6734/2017.

2.2 Animais

Foram utilizados 24 camundongos machos adultos albinos Swiss (*Mus musculus*) na faixa etária de 60 dias, com peso corpóreo entre 25-30g, todos procedentes do Biotério do Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), estes foram alocados em gaiolas coletivas de polipropileno e mantidos em temperatura de (22° a 24°C), expostos a ciclo claro/escuro (12h/12h) compreendido entre 6:00 e 18:00, em *ad libitum*, alimentados com ração normoproteica (12% de proteína).

2.3 Manutenção e Implantação do Tumor Experimental (Sarcoma 180)

As células tumorais do Sarcoma 180 foram provenientes do Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), mantidas em camundongos doadores. A cada 8 dias estas células foram transplantadas para outros camundongos garantindo assim a manutenção do tumor em sua forma ascítica. Os animais doadores foram anestesiados para aspiração das células do tumor sarcoma 180 que foram centrifugadas (70g, 5min, 4° C) e em seguida foi realizada a contagem celular e o teste de viabilidade celular com Azul de Tripán. Posteriormente, o volume de células foi ajustado com solução de NaCl 150 mM estéril para $5,0 \times 10^5$ células/ml⁻¹. Após a preparação, o tumor na forma ascítica foi implantado subcutâneamente na região axilar direita dos camundongos experimentais numa concentração de 5×10^5 células /ml e um volume de 0,1 ml para o seu crescimento na forma sólida.

2.4 Amostras sanguíneas, sarcoma 180 e Análises bioquímicas.

A eutanásia dos animais foi realizada após 48 horas da última sessão do exercício aeróbico, período necessário para reduzir os efeitos agudos do exercício físico. Os camundongos foram anestesiados com solução de 2% de xilazina (10mg/kg) e 10% de ketamina (75mg/kg), eutanasiados e coletadas as amostras sanguíneas sem anticoagulante, momento em que foi realizada a retirada do Sarcoma 180. Todos os esforços foram realizados para minimizar o sofrimento dos animais. Das amostras sanguíneas, o soro foi separado por centrifugação com 3000rpm por 10min. Para as análises bioquímicas do soro, foram usados os Kits comerciais da Labtest diagnóstica seguindo as instruções do fabricante.

2.5 Protocolo do Teste Aeróbico

Um teste de velocidade máxima de corrida foi utilizado para avaliar a velocidade máxima de desempenho. O teste progressivo foi realizado até a exaustão e consistiu de uma corrida em esteira rolante inclinada a 15 graus. Os animais foram submetidos a uma fase de aquecimento por 5 min a uma velocidade de 5cm/seg, após a qual a velocidade era aumentada para 10cm/seg, com incrementos de 5cm/seg a cada três minutos até a exaustão do animal. Esse protocolo foi adaptado de Batista *et al.*²⁶, para o presente estudo. A velocidade máxima de corrida do teste foi registrada em cm/seg. A exaustão do animal foi determinada pela sua incapacidade de continuar correndo na esteira, apesar da estimulação manual ou estímulo elétrico (<0,4mA) da grade de choque localizada na parte traseira da esteira. Todos os animais completaram com sucesso o teste.

2.6 Protocolo do Exercício Físico Aeróbico (Intervenção)

Para o GEAM+T foi realizado o exercício físico aeróbico na esteira rolante em intensidade moderada, 3 vezes por semana, durante duas semanas, com um total de 6 sessões, com repouso no sábado e domingo. Consistiu de um aquecimento de 3 minutos a uma velocidade da esteira referente a 30% da velocidade máxima encontrada no teste, em seguida a velocidade era aumentada para 60% da velocidade máxima, permanecendo nesta intensidade por 30 min. O protocolo foi finalizado a uma velocidade referente a 30% da velocidade máxima encontrada no teste durante 3 minutos. Para o GEAI+T, o exercício físico aeróbico foi o de alta intensidade também realizado 3 vezes por semana durante as 2 semanas, com repouso no sábado e domingo e consistiu de um aquecimento de 3 minutos a uma velocidade da esteira referente a 30% da máxima encontrada no teste, em seguida a velocidade era aumentada para 80% da velocidade máxima, permanecendo nesta velocidade por 30 min. Após esse período um esfriamento foi realizado com a velocidade reduzida para 30% da velocidade máxima. Os grupos controle (GCSTSE) e (GC+T) não realizaram exercícios. Após as duas semanas, realizamos a coleta do sangue e os animais foram eutanasiados para retirada do tumor.

2.7 Análise estatística

Foi utilizado o teste de Levene para homogeneidade das variáveis, para calcular a razão foi utilizado o teste de Welch. Foi utilizado o teste t para amostras independentes com os resultados expressos em média e desvio padrão. A análise da variância (ANOVA one way) foi realizada para comparação entre os grupos, seguida do teste de post hoc de Bonferroni. Os resultados que apresentaram $p \leq 0,05$ foram considerados significantes. Para a análise dos resultados foi utilizado o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) na versão 23.

3 RESULTADOS

A análise dos resultados mostraram uma redução significativa ($p = 0.00$) dos níveis séricos de glicose no GEAM+T = $40,91(\pm 29,24)$ na comparação entre os grupos. O GEAI+T = $107,50(\pm 17,37)$, também apresentou uma redução na concentração de glicose quando comparado com o GCSTSE = $150,75(\pm 29,03)$. As concentrações séricas de colesterol apresentaram valores maiores no GEAM+T ($69,12(\pm 2,21)$) e menores no GEAI+T ($58,61(\pm 2,37)$) na comparação com o GCSTSE ($62,04(\pm 9,92)$). Quanto as concentrações de triglicerídeos, maiores concentrações foram encontradas no GCSTSE ($118,29(\pm 62,22)$), com o GEAI+T apresentando menor concentração ($96,97(\pm 17,91)$). Albumina também apresentou sua concentração reduzida nos grupos GEAM+T e GEAI+T ($2,05(\pm 0,49)$; $1,99(\pm 0,60)$) na comparação com o GCSTSE ($3,32(\pm 1,68)$), e também na comparação com o GCSTSE ($5,47(\pm 0,83)$) as concentrações de proteínas totais do GEAI+T ($4,38(\pm 0,03)$) apresentaram uma redução. A massa tumoral mostrou um aumento na comparação entre os grupos com valores de GC+T: $1,24(\pm 0,76)$, GEAI+T: $3,50(\pm 2,08)$ e GEAM+T: $4,82(\pm 1,33)$. **Figura 6**

Foram encontradas para as concentrações de colesterol, triglicerídeos, albumina, proteínas totais e glicose os seguintes valores de p ($p = 0.33$, $p = 0.84$, $p = 0.13$, $p = 0.55$ e $p = 0,00$, respectivamente). **Figuras 1, 2, 3, 4 e 5.**

As médias e desvio padrão das concentrações de colesterol, triglicerídeos, albumina, proteínas totais e glicose são apresentadas na **Tabela 1.**

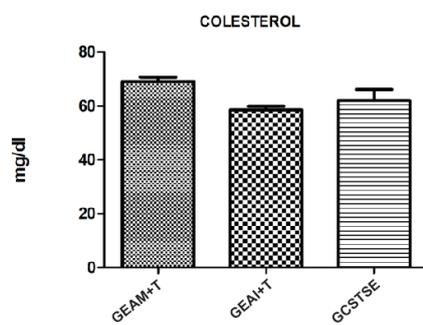


Figura 1.

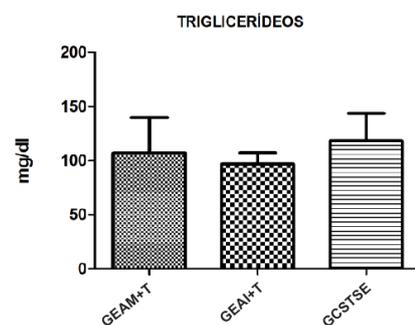


Figura 2.

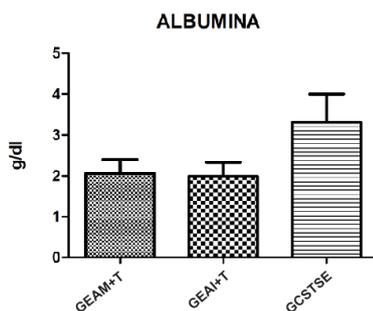


Figura 3.

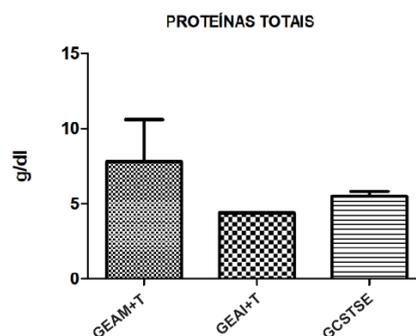


Figura 4.

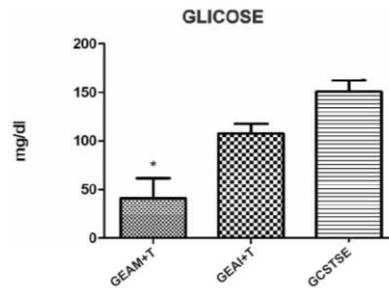


Figura 5.

Figuras 1, 2, 3, 4 e 5. Concentrações de colesterol, triglicerídeos, albumina, proteínas totais e glicose (média \pm desvio padrão). GEAM+T: exercício aeróbico moderado + tumor, GEAI+T: exercício aeróbico intenso + tumor, GCSTSE: controle sem tumor. * $p \leq 0,05$.

Tabela 1 - Média e desvio padrão das análises das concentrações bioquímicas

Variáveis	GEAM+T	GEAI+T	GCSTSE	P
	M (DP)	M (DP)	M (DP)	
Albumina (g/dl)	2,05(\pm 0,49)	1,99(\pm 0,60)	3,32(\pm 1,68)	0.13
Proteínas totais (g/dl)	7,79(\pm 3,99)	4,38(\pm 0,03)	5,47(\pm 0,83)	0.55
Triglicerídeos (mg/dl)	106,89(\pm 46,55)	96,97(\pm 17,91)	118,29(\pm 62,22)	0.84
Colesterol (mg/dl)	69,12(\pm 2,21)	58,61(\pm 2,37)	62,04(\pm 9,92)	0.33
Glicose (mg/dl)	40,91(\pm 29,24)*	107,50(\pm 17,37)	150,75(\pm 29,03)	0.00

GEAM+T: Exercício aeróbico moderado + tumor; GEAI+T: Exercício aeróbico intenso + tumor; GCSTSE: Controle sem tumor e sem exercício; M: média; DP: desvio padrão; * $p \leq 0,05$.

Quanto a massa tumoral, as médias e desvio padrão são apresentadas na **tabela 2**.

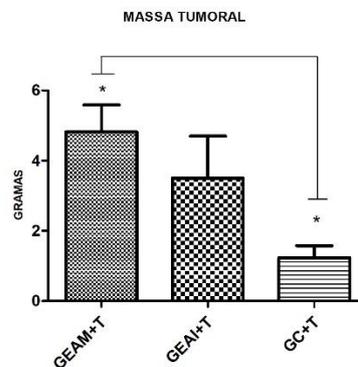


Figura 6. Massa tumoral (média \pm desvio padrão).

GEAM+T: Grupo exercício aeróbico moderado + tumor, GEAI+T: Grupo exercício aeróbico intenso + tumor, GC+T: controle com tumor. * $p \leq 0,05$.

Tabela 2 - Média e desvio padrão da massa tumoral,

Variáveis	GEAM+T	GEAI+T	GC+T
	M (DP)	M (DP)	M (DP)

Massa Tumoral (g)	4,82(\pm 1,33)	3,50(\pm 2,08)	1,24(\pm 0,76)
-------------------	-------------------	-------------------	-------------------

GEAM+T: Exercício aeróbico moderado + tumor; GEAI+T: Exercício aeróbico intenso + tumor; GC+T: Controle com tumor e sem exercício; M: média; DP: desvio padrão; g: gramas; * $p \leq 0,05$.

4 DISCUSSÃO/CONCLUSÃO

Nos dados coletados na pesquisa foi possível verificar o efeito da aplicação de diferentes intensidades de exercício aeróbico sobre o perfil bioquímico e massa tumoral de camundongos albinos Swiss portadores do Sarcoma 180. Até o momento, nenhum estudo foi realizado com análises de tais variáveis em camundongos com essas características e condições.

Nossos resultados apresentaram uma redução significativa ($p = 0.00$) dos níveis séricos de glicose no GEAM+T = $40,91(\pm 29,24)$ comparado entre os grupos. Porém, mesmo sem diferença significativa, o GEAI+T = $107,50(\pm 17,37)$, também apresentou uma redução na concentração de glicose quando comparado com o GCSTSE = $150,75(\pm 29,03)$. Ou seja, os grupos que praticaram exercícios aeróbicos em diferentes intensidades, apresentaram uma redução da concentração de glicose independente da intensidade do exercício, com uma maior redução observada no grupo que realizou o exercício aeróbico com intensidade moderada no GEAM+T.

Como as células tumorais apresentam um metabolismo glicolítico aeróbico acelerado com elevado consumo de glicose e produção de lactato, mesmo na presença de oxigênio, conhecido como efeito Warburg²⁷, fato confirmado pelo aumento do número de transportadores de glicose nestas células tumorais (GLUT1 e GLUT3)^{28,29}. Poderíamos sugerir que essas células acabariam por competir com o exercício físico pela glicose, influenciando no desenvolvimento do tumor, o que poderia levar a uma redução do mesmo, porém, isso não foi confirmado em nosso estudo, conforme citado acima, uma vez, que para todos os animais submetidos ao exercício aeróbico, houve um aumento do Sarcoma 180.

Quanto às concentrações de colesterol, triglicerídeos, albumina e proteínas totais, não se verificou diferenças significativas na comparação entre os grupos. Entretanto, maiores concentrações séricas de colesterol foram observadas no GEAM+T com $69,12(\pm 2,21)$ e menores no GEAI+T com $58,61(\pm 2,37)$ quando comparados com o GCSTSE com o valor de $62,04(\pm 9,92)$. Porém, não podemos tomar conclusões mais precisas devido a falta de trabalhos analisando o comportamento do colesterol em camundongos com sarcoma 180 submetidos ao exercício físico aeróbico, para uma análise comparativa.

As concentrações de triglicerídeos foram maiores no GCSTSE com $118,29(\pm 62,22)$, e o GEAI+T apresentou uma menor concentração $96,97(\pm 17,91)$. Porém, essa relação não é suficiente para que possamos tomar decisões quanto ao efeito do exercício aeróbicos nas condições estudadas, devido a falta de estudos comparativos.

Quanto a albumina, reduções foram encontradas no GEAM+T e GEAI+T ($2,05(\pm 0,49)$; $1,99(\pm 0,60)$) respectivamente, quando comparados com o GCSTSE ($3,32(\pm 1,68)$), assim como menores também foram os valores encontrados para proteínas totais no GEAI+T ($4,38(\pm 0,03)$)

quando comparado ao GCSTSE (5,47(±0,83)). A concentração de albumina foi reduzida independente da intensidade do exercício físico aeróbico, entretanto, as concentrações de proteínas totais foram dependentes da intensidade, com valores mais elevados encontrados no GEAM+T (7,79(±3,99)). Portanto, o exercício físico em alta intensidade foi o que produziu a maior redução nas concentrações de albumina e proteínas totais, o que é relevante, uma vez que estas medidas refletem o estado nutricional e de hidratação dos animais³⁰. A albumina tem papel antioxidante e propriedades anti-inflamatórias, representando mais de 50% da atividade antioxidante plasmática e sua baixa concentração tem sido associada com morte por câncer³¹. Portanto, um estudo mais aprofundado seria necessário para investigar a relação entre a redução da concentração de albumina e proteínas totais e o aumento da massa tumoral encontrado em nosso estudo.

Na avaliação da massa tumoral, as duas intensidades de exercícios físicos aeróbicos realizados durante duas semanas não inibiram o crescimento do tumor quando os grupos foram comparados. Esses achados divergem de outros estudos que analisaram o efeito do exercício de endurance em uma variedade de tipos de tumores utilizando períodos de treinamento superiores ao do nosso estudo^{32,33,34,35,36}. Por exemplo, Hoffman *et al.*³⁴, ao implantar células do sarcoma de Walker 256 por via subcutânea em ratos Wistar e exercitados em roda voluntária combinada com natação diária por 21 dias, observou que a massa tumoral foi significativamente menor no grupo exercício comparado com o grupo não exercitado. Zheng *et al.*³⁵, encontraram efeito inibitório do tumor em ratos exercitados em roda voluntária por 42 dias, independentemente do uso ou não de fármacos (atorvastatina e celecoxibe), com os efeitos potencializados com o uso dessas substâncias.

Porém, outros estudos apresentaram resultados bem diferentes, onde o efeito do exercício sobre o crescimento do tumor se mostrou de forma distinta, ou seja, alguns estudos não encontraram reduções significativas do tumor com a prática de exercícios e outros encontraram efeitos positivos mostrando que o exercício atenuou o desenvolvimento da doença^{37,38,39}. No estudo de Zielinski, *et al.*³⁹, utilizando camundongos BALB/cByJ fêmeas com idade de 6 a 8 semanas, inoculados com células tumorais EL-4 e submetidos a exercício em esteira inclinada a 5% em velocidade incrementais (20-40 m/min) por 3 horas ou até a fadiga diariamente por 14 dias, ao contrário de outros estudos, não encontraram uma redução significativa no tamanho do tumor.

No estudo de Radak, *et al.*⁴⁰, 21 camundongos foram inoculados com células tumorais de leucemia sólida e submetidos ao exercício de natação, 5 dias por semana, por 1 (uma), hora durante 10 semanas, após a intervenção o tamanho do tumor do grupo que se exercitou foi em média 50% do tamanho do tumor dos animais controles, sugerindo que o exercício durante a leucemia atenua o desenvolvimento de tumores em camundongos.

Em um estudo recente, buscando respostas para o impacto do treinamento físico no câncer de mama, Siewierska, *et al.*⁴¹, submeteram 50 fêmeas de ratos Sprague-Dawley ao exercício físico aeróbico em três diferentes intensidades (baixa, moderada e alta), durante 12 semanas, 5 sessões por semana. A velocidade da esteira e a duração do treinamento aumentaram gradualmente para cada grupo, dependendo da intensidade do treinamento. Os parâmetros de baixa intensidade foram reduzidos em 20% e os parâmetros alta intensidade foram aumentados em 20% em relação aos parâmetros de intensidade moderada que constava de incrementos na velocidade de 0,60km/h, 0,96km/h, 1,20km/h, 1,44km/h, 1,68km/h da primeira a quinta semana respectivamente, mantendo essa última velocidade durante as 7 semanas seguintes. Da mesma forma o tempo de duração das sessões de treino sofreram aumento a cada semana na ordem de 10min, 20min, 30min, 40min, 50min, 55min, 60min, 65min da primeira oitava semana respectivamente e baixando para 30min da nona a décima segunda sessão. Seus resultados sugerem que o exercício aeróbico de baixa intensidade é seguro para pacientes com câncer de mama, porém, a moderada e alta intensidade dos exercícios pode induzir a proliferação da doença agravando o prognóstico dos pacientes.

Modelos experimentais oferecem informações importantes sobre a influência do exercício físico na incidência e progressão do tumor. Estudos com animais vem analisando a relação entre a prática de exercício físico em diferentes condições (voluntário ou forçado), em tumores transplantados, quimicamente induzidos e espontâneos em roedores. Muitos desses estudos relatam o efeito benéfico do exercício na ocorrência e progressão do tumor^{34,42,43,44}, por outro lado, estudos não apontam efeitos positivos^{45,46,47}, semelhante ao resultados encontrados em nosso estudo. No entanto, esses resultados divergentes em vários estudos, se devem as diferentes características importantes, incluindo o tipo de exercício (forçado ou voluntário), modalidade, volume, intensidade, tempo de exercício, espécies analisadas e tipo de tumor.

Outro ponto importante, é o momento do exercício físico em relação a administração do tumor, que varia significativamente entre os estudos, porém, são limitados os estudos que comparam o efeito do momento da aplicação do exercício físico e sua relação com a administração do câncer antes e durante a progressão da doença⁴. Por exemplo, Macneil e Hoffman-Goetz⁴⁸, demonstraram que o exercício físico iniciado antes da inoculação de células cancerígenas foi mais eficiente no controle do desenvolvimento do tumor do que o inverso, quando o exercício físico foi iniciado após a inoculação das células tumorais. No presente estudo, o exercício físico foi iniciado logo após a inoculação do tumor, obedecendo um intervalo de apenas 24 horas entre a inoculação e início do exercício físico, com resultados bem diferentes do estudo citado acima, ou seja, não observamos uma ação eficiente no controle do exercício físico sobre o desenvolvimento do Sarcoma 180. O mesmo efeito foi encontrado em outros estudos^{49,50}, mostrando pouco ou nenhum

efeito do exercício físico sobre o crescimento tumoral quando os exercícios físicos foram iniciados após a administração do tumor.

O uso do Sarcoma 180 nos permitiu analisar a influência do exercício aeróbico aplicado em diferentes intensidades sobre parâmetros bioquímicos e massa tumoral de um tumor experimental. Acreditávamos que diferentes intensidades de exercício pudessem mostrar diferentes efeitos positivos sobre a progressão e desenvolvimento da doença. Nossa hipótese era de que o exercício físico poderia promover alterações bioquímicas capazes de inibir o desenvolvimento do tumor, porém, nossos achados não sustentaram nossa hipótese. Assim, este estudo abre mais uma lacuna para que novos estudos sejam realizados observando o comportamento do tumor sarcoma 180 em situações diferentes das aqui apresentadas, como por exemplo, a aplicação do exercício antes da inoculação do tumor, fornecendo assim informações importantes sobre a intensidade ideal de exercício aeróbico, capaz de consolidá-lo como uma terapia importante para prevenir e limitar o desenvolvimento da doença.

Concluimos então que o exercício aeróbico de intensidades moderada e alta aplicadas em camundongos portadores do sarcoma 180, não inibiu o seu crescimento, e quanto às análises bioquímicas estudadas apenas ocorreu uma redução da concentração da glicose no grupo em que realizou o exercício aeróbico de intensidade moderada.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente dissertação buscou mostrar o efeito de duas intensidades de exercícios aeróbicos sobre fatores bioquímicos e massa de um tumor experimental (Sarcoma 180).

No estudo do nosso manuscrito foi possível verificar que o exercício aeróbico de moderada e alta intensidade não inibiu o desenvolvimento do tumor. O início dos exercícios só após a inoculação do sarcoma 180, pode ter sido um dos fatores limitantes que levaram ao resultado encontrado e fica como sugestão para novos experimentos, assim como uma análise mais aprofundada das variações bioquímicas apresentadas.

Portanto, apesar dos importantes resultados encontrados nesse trabalho, é de fundamental importância a continuação e acompanhamento de variações dos experimentos aqui analisados, visando a obtenção mais consistente dos dados obtidos.

REFERÊNCIAS

- ABDALLA, Douglas R.; MURTA, Eddie FC; MICHELIN, Marcia A. The influence of physical activity on the profile of immune response cells and cytokine synthesis in mice with experimental breast tumors induced by 7, 12-dimethylbenzanthracene. **European Journal of Cancer Prevention**, v. 22, n. 3, p. 251-258, 2013.
- ALMEIDA, Pedro William M. et al. Swim training suppresses tumor growth in mice. **Journal of applied physiology**, v. 107, n. 1, p. 261-265, 2009.
- ARAÚJO, Diego Neves; DE SOUSA DANTAS, Diego; DO NASCIMENTO, Railda Shelsea Taveira Rocha. Efeitos do exercício físico em mulheres com câncer de mama submetidas à radioterapia: uma revisão sistemática. **ACM arq. catarin. med**, v. 41, n. 1, 2012.
- BARACOS, Vickie E. Exercise inhibits progressive growth of the Morris hepatoma 7777 in male and female rats. **Canadian journal of physiology and pharmacology**, v. 67, n. 8, p. 864-870, 1989.
- BATISTA JR, M. L. et al. Exercise training changes IL-10/TNF- α ratio in the skeletal muscle of post-MI rats. **Cytokine**, v. 49, n. 1, p. 102-108, 2010.
- BATTAGLINI, Claudio L. et al. The effects of an exercise program in leukemia patients. **Integrative cancer therapies**, v. 8, n. 2, p. 130-138, 2009
- BEDILLION, Margaret F.; ANSELL, Emily B.; THOMAS, Gwendolyn A. Cancer treatment effects on cognition and depression: The moderating role of physical activity. **The Breast**, v. 44, p. 73-80, 2019.
- BETOF, Allison S.; DEWHIRST, Mark W.; JONES, Lee W. Effects and potential mechanisms of exercise training on cancer progression: a translational perspective. **Brain, behavior, and immunity**, v. 30, p. S75-S87, 2013.
- BONN, Stephanie E. et al. Physical activity and survival among men diagnosed with prostate cancer. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 24, n. 1, p. 57-64, 2015.
- BOURKE, Liam et al. Exercise for men with prostate cancer: a systematic review and meta analysis. **European urology**, v. 69, n. 4, p. 693-703, 2016.
- BUCHI, D. F. Efeitos do medicamento homeopático método canova em camundongos normais e portadores de tumor sarcoma 180. **Departamento de Ciências Biológicas da UFPR**, 2002.
- BURANT, Charles F.; BELL, Graeme I. Mammalian facilitative glucose transporters: evidence for similar substrate recognition sites in functionally monomeric proteins. **Biochemistry**, v. 31, n. 42, p. 10414-10420, 1992.
- BURNEIKO, Regina CM et al. Interaction of hypercaloric diet and physical exercise on lipid profile, oxidative stress and antioxidant defenses. **Food and chemical toxicology**, v. 44, n. 7, p. 1167-1172, 2006.
- CAIRNS, Rob A.; HARRIS, Isaac S.; MAK, Tak W. Regulation of cancer cell metabolism. **Nature Reviews Cancer**, v. 11, n. 2, p. 85, 2011.
- COHEN, L. A. et al. Modulation of N-nitrosomethylurea induced mammary tumorigenesis by dietary fat and voluntary exercise. **In Vivo**, v. 5, n. 4, p. 333-344, 1991

- COLBERT, Lisa H. et al. Exercise effects on tumorigenesis in a p53-deficient mouse model of breast cancer. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 41, n. 8, p. 1597, 2009.
- CORMIE, Prue et al. The impact of exercise on cancer mortality, recurrence, and treatment-related adverse effects. **Epidemiologic reviews**, v. 39, n. 1, p. 71-92, 2017.
- COURNEYA, Kerry S.; FRIEDENREICH, Christine M. Physical exercise and quality of life following cancer diagnosis: a literature review. **Annals of Behavioral Medicine**, v. 21, n. 2, p. 171, 1999.
- CRESPO, Carlos J. et al. Physical activity and prostate cancer mortality in Puerto Rican men. **Journal of Physical Activity and Health**, v. 5, n. 6, p. 918-929, 2008.
- DE FARIA MOTA, Dálete Delalibera Corrêa; DE MATTOS PIMENTA, Cibele Andrucio. Fadiga em pacientes com câncer avançado: conceito, avaliação e intervenção. **Revista brasileira de cancerologia**, v. 48, n. 4, p. 577-583, 2002.
- DEL CARMEN SÁEZ, María et al. Exercise-induced stress enhances mammary tumor growth in rats: beneficial effect of the hormone melatonin. **Molecular and cellular biochemistry**, v. 294, n. 1-2, p. 19-24, 2007.
- DEUSTER, PATRICIA A.; MORRISON, SEORAS D.; AHRENS, RICHARD A. Endurance exercise modifies cachexia of tumor growth in rats. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 17, n. 3, p. 385-392, 1985.
- DEVRIES, Michaela C. et al. Endurance training without weight loss lowers systemic, but not muscle, oxidative stress with no effect on inflammation in lean and obese women. **Free radical biology and medicine**, v. 45, n. 4, p. 503-511, 2008.
- DROUIN, Jacqueline S. et al. Random control clinical trial on the effects of aerobic exercise training on erythrocyte levels during radiation treatment for breast cancer. **Cancer**, v. 107, n. 10, p. 2490-2495, 2006.
- ESSER, Karyn A. et al. Physical activity reduces prostate carcinogenesis in a transgenic model. **The Prostate**, v. 69, n. 13, p. 1372-1377, 2009.
- ESTIMATIVA, I. N. C. A. incidência de câncer no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 60, n. 1, p. 63-64, 2014. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf>> . Acesso em: 05 jun 2018
- FACCHINI, J. Atividade Antitumoral de frações polissacarídicas de *Pleurotus ostreatus* DSM 1833 sobre tumor ascítico de Ehrlich e Sarcoma 180. 2011. 93 p. Dissertação (Saúde e Meio Ambiente) — Universidade da Região de Joinville
- FIGUEIRA, Ana Cristina Corrêa et al. Exercise Training-induced Modulation in Microenvironment of Rat Mammary Neoplasms. **International journal of sports medicine**, v. 39, n. 12, p. 885-892, 2018.
- FOLEY, Jennifer M. et al. Fatty acids and exercise affect glucose transport but not tumour growth in F-344 rats. **Canadian journal of applied physiology**, v. 29, n. 5, p. 604-622, 2004.
- FRENK, Julio; DE FERRANTI, David. Universal health coverage: good health, good economics. **The Lancet**, v. 380, n. 9845, p. 862-864, 2012.

GILLETTE, Cynthia A. et al. Energy availability and mammary carcinogenesis: effects of calorie restriction and exercise. **Carcinogenesis**, v. 18, n. 6, p. 1183-1188, 1997.

GOH, Jorming et al. Exercise training in transgenic mice is associated with attenuation of early breast cancer growth in a dose-dependent manner. **PloS one**, v. 8, n. 11, p. e80123, 2013.

GOULD, Gwyn W. et al. Expression of human glucose transporters in *Xenopus* oocytes: kinetic characterization and substrate specificities of the erythrocyte, liver, and brain isoforms. **Biochemistry**, v. 30, n. 21, p. 5139-5145, 1991

HALL, Charlie C. et al. A randomised, phase II, unblinded trial of an Exercise and Nutrition-based Rehabilitation programme (ENeRgy) versus standard care in patients with cancer: feasibility trial protocol. **Pilot and feasibility studies**, v. 4, n. 1, p. 192, 2018.

HANAHAHAN, Douglas; WEINBERG, Robert A. Hallmarks of cancer: the next generation. **cell**, v. 144, n. 5, p. 646-674, 2011.

HANN, Byron; BALMAIN, Allan. Building 'validated' mouse models of human cancer. **Current opinion in cell biology**, v. 13, n. 6, p. 778-784, 2001.

HAYDON, Andrew MM et al. Effect of physical activity and body size on survival after diagnosis with colorectal cancer. **Gut**, v. 55, n. 1, p. 62-67, 2006.

HOFFMAN, S. A. et al. The influence of exercise on the growth of transplanted rat tumors. **Cancer research**, v. 22, n. 5 Part 1, p. 597-599, 1962.

HOLMES, Michelle D. et al. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. **Jama**, v. 293, n. 20, p. 2479-2486, 2005.

HSIEH, City C. et al. Effects of a supervised exercise intervention on recovery from treatment regimens in breast cancer survivors. In: **Oncology nursing forum**. NIH Public Access, 2008. p. 909.

HWANG, Ji Hye et al. Effects of supervised exercise therapy in patients receiving radiotherapy for breast cancer. **Yonsei medical journal**, v. 49, n. 3, p. 443-450, 2008.

IBRAHIM, Ezzeldin M.; AL-HOMAIDH, Abdelaziz. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. **Medical oncology**, v. 28, n. 3, p. 753-765, 2011.

JONES, Lee W. et al. Effects of exercise training on antitumor efficacy of doxorubicin in MDA-MB-231 breast cancer xenografts. **Clinical cancer research**, v. 11, n. 18, p. 6695-6698, 2005.

KENFIELD, Stacey A. et al. Physical activity and survival after prostate cancer diagnosis in the health professionals follow-up study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 6, p. 726, 2011

LIRA, F. S. et al. Effect of endurance training upon lipid metabolism in the liver of cachectic tumour-bearing rats. **Cell Biochemistry and Function: Cellular biochemistry and its modulation by active agents or disease**, v. 26, n. 6, p. 701-708, 2008.

LIRA, Fábio Santos de et al. Exercise training reduces PGE2 levels and induces recovery from steatosis in tumor-bearing rats. **Hormone and metabolic research**, v. 42, n. 13, p. 944-949, 2010.

LUCIANO, Eliete; DE MELLO, Maria Alice Rostom. Efeitos do exercício físico crônico sobre as proteínas no diafragma de ratos diabéticos. **Motriz. Journal of Physical Education. UNESP**, p. 146-151, 1999.

MACNEIL, B.; HOFFMAN-GOETZ, L. Exercise training and tumour metastasis in mice: influence of time of exercise onset. **Anticancer research**, v. 13, n. 6A, p. 2085-2088, 1993.

MALICKA, Iwona et al. The effect of physical training on the N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary carcinogenesis of Sprague–Dawley rats. **Experimental biology and medicine**, v. 240, n. 11, p. 1408-1415, 2015.

MANN, Phillip B. et al. Wheel running, skeletal muscle aerobic capacity and 1-methyl-1-nitrosourea induced mammary carcinogenesis in the rat. **Carcinogenesis**, v. 31, n. 7, p. 1279-1283, 2010.

MCNEELY, Margaret L. et al. Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. **Cmaj**, v. 175, n. 1, p. 34-41, 2006.

MCNEIL, Jessica et al. Activity Tracker to Prescribe Various Exercise Intensities in Breast Cancer Survivors. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 51, n. 5, p. 930-940, 2019.

MONGA, Uma et al. Exercise prevents fatigue and improves quality of life in prostate cancer patients undergoing radiotherapy. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 88, n. 11, p. 1416-1422, 2007.

MOORE, Steven C. et al. Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults. **JAMA internal medicine**, v. 176, n. 6, p. 816-825, 2016

MOORMAN, Patricia G. et al. Recreational physical activity and ovarian cancer risk and survival. **Annals of epidemiology**, v. 21, n. 3, p. 178-187, 2011.

MURPHY, E. Angela et al. Benefits of exercise training on breast cancer progression and inflammation in C3 (1) SV40Tag mice. **Cytokine**, v. 55, n. 2, p. 274-279, 2011.

OLIVEIRA JÚNIOR, Robson José de et al. **Análises citogenéticas e expressão da telomerase em sarcoma 180**. 2008. Dissertação (Mestrado em Genética e Bioquímica)–Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG).

PEDERSEN, Line; CHRISTENSEN, Jesper Frank; HOJMAN, Pernille. Effects of exercise on tumor physiology and metabolism. **The Cancer Journal**, v. 21, n. 2, p. 111-116, 2015.

PEDROSO, Wellington; ARAÚJO, Michel Barbosa; STEVANATO, Eliane. Atividade física na prevenção e na reabilitação do câncer. **Motriz. Revista de Educação Física. UNESP**, v. 11, n. 3, p. 155-160, 2005.

PELCZAR JR, Joseph Michael. CHAN, ECS, KRIEG, Noel R. Microbiologia: Conceitos e Aplicação. Vol. 1, 2ª. Edição. 1996.

PHILLIPS, Andrew; SHAPER, A. Gerald; WHINCUP, PeterH. Association between serum albumin and mortality from cardiovascular disease, cancer, and other causes. **The Lancet**, v. 334, n. 8677, p. 1434-1436, 1989.

PIERCE, Brandon L. et al. Correlates of circulating C-reactive protein and serum amyloid A concentrations in breast cancer survivors. **Breast cancer research and treatment**, v. 114, n. 1, p. 155-167, 2009.

PIGUET, Anne-Christine et al. Regular exercise decreases liver tumors development in hepatocyte-specific PTEN-deficient mice independently of steatosis. **Journal of hepatology**, v. 62, n. 6, p. 1296-1303, 2015.

PINHO, Ricardo A. et al. Imbalance in SOD/CAT activities in rat skeletal muscles submitted to treadmill training exercise. **Cell Biology International**, v. 30, n. 10, p. 848-853, 2006.

PITA, João Carlos Lima Rodrigues et al. Avaliação da atividade antitumoral e toxicidade do trachylobano-360 de *Xylopija langsdorffiana* St. Hil. & Tul.(Annonaceae). 2010.

PRADO, Bernardete Bisi Franklin do. Influência dos hábitos de vida no desenvolvimento do câncer. **Ciência e Cultura**, v. 66, n. 1, p. 21-24, 2014.

PRADO, Maria Antonieta Spinoso. **Aderência à atividade física em mulheres submetidas à cirurgia por câncer de mama**. 2001. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

QI, Lifeng; XU, Zirong. In vivo antitumor activity of chitosan nanoparticles. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 16, n. 16, p. 4243-4245, 2006.

QUIST, Morten et al. Safety and feasibility of a combined exercise intervention for inoperable lung cancer patients undergoing chemotherapy: a pilot study. **Lung Cancer**, v. 75, n. 2, p. 203-208, 2012.

RADAK, Zsolt et al. Attenuation of the development of murine solid leukemia tumor by physical exercise. **Antioxidants and Redox Signaling**, v. 4, n. 1, p. 213-219, 2002.

RANGARAJAN, Annapoorni; WEINBERG, Robert A. Comparative biology of mouse versus human cells: modelling human cancer in mice. **Nature Reviews Cancer**, v. 3, n. 12, p. 952, 2003.

RIESENBERG, Hendrik; LÜBBE, Andreas Stephan. In-patient rehabilitation of lung cancer patients—a prospective study. **Supportive Care in Cancer**, v. 18, n. 7, p. 877-882, 2010.

ROEBUCK, B. D.; MCCAFFREY, Jennifer; BAUMGARTNER, Karen J. Protective effects of voluntary exercise during the postinitiation phase of pancreatic carcinogenesis in the rat. **Cancer research**, v. 50, n. 21, p. 6811-6816, 1990.

RUSCH, H. P.; KLINE, B. E. The effect of exercise on the growth of a mouse tumor. **Cancer Research**, v. 4, n. 2, p. 116-118, 1944.

SAMUEL, Stephen R. et al. Effect of exercise training on functional capacity & quality of life in head & neck cancer patients receiving chemoradiotherapy. **The Indian journal of medical research**, v. 137, n. 3, p. 515, 2013.

SCHMID, D.; LEITZMANN, M. F. Cardiorespiratory fitness as predictor of cancer mortality: a systematic review and meta-analysis. **Annals of oncology**, v. 26, n. 2, p. 272-278, 2014.

SEGAL, Roanne J. et al. Randomized controlled trial of resistance or aerobic exercise in men receiving radiation therapy for prostate cancer. **Journal of clinical oncology**, v. 27, n. 3, p. 344-351, 2009.

SIEWIERSKA, Katarzyna et al. The impact of exercise training on breast cancer. **in vivo**, v. 32, n. 2, p. 249-254, 2018.

SIU, Parco M. et al. Apoptotic adaptations from exercise training in skeletal and cardiac muscles. **The FASEB journal**, v. 18, n. 10, p. 1150-1152, 2004.

THEDERAN, Imke et al. Poor Adherence to International Cancer Prevention Recommendations Among Patients With Prostate Cancer: First Results From the MARTINI-Lifestyle Cohort. **European urology focus**, 2018.

THOMPSON, Henry J. et al. Exercise intensity dependent inhibition of 1-methyl-1-nitrosourea induced mammary carcinogenesis in female F-344 rats. **Carcinogenesis**, v. 16, n. 8, p. 1783-1786, 1995.

UHLENBRUCK, G.; ORDER, U. Can endurance sports stimulate immune mechanisms against cancer and metastasis?. **International journal of sports medicine**, v. 12, n. S 1, p. S63-S68, 1991.

VAN VULPEN, Jonna K. et al. Physical Exercise Following Esophageal Cancer Treatment (PERFECT) study: design of a randomized controlled trial. **BMC cancer**, v. 17, n. 1, p. 552, 2017.

VANDERSLUIS, Avi D. et al. Exercise Does Not Counteract the Effects of a “Westernized” Diet on Prostate Cancer Xenografts. **The Prostate**, v. 73, n. 11, p. 1223-1232, 2013.

WESTERLIND, K. C. et al. Moderate exercise training slows mammary tumour growth in adolescent rats. **European journal of cancer prevention**, v. 12, n. 4, p. 281-287, 2003.

WHITTAL-STRANGE, Karen S.; CHADAU, Silia; PARKHOUSE, Wade S. Exercise during puberty and NMU induced mammary tumorigenesis in rats. **Breast cancer research and treatment**, v. 47, n. 1, p. 1-8, 1998

WOODS, Jeffrey A. et al. Effects of exercise on the immune response to cancer. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 26, n. 9, p. 1109-1115, 1994.

WORLD CANCER RESEARCH FUND; AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH. **Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective**. Amer Inst for Cancer Research, 2007. disponível em: wcrf.org/colorectal-cancer-2017.

WORLD CANCER RESEARCH FUND; AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH. **Continuous Update Project Report: Food, nutrition, physical activity, and the prevention of endometrial cancer**. 2013; disponível <http://wcrf.org/sites/default/files/Endometrial-Cancer-2013-Report.pdf>

ZHENG, X. I. et al. Inhibitory effect of dietary atorvastatin and celecoxib together with voluntary running wheel exercise on the progression of androgen-dependent LNCaP prostate tumors to androgen independence. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 2, n. 2, p. 221-228, 2011.

ZHENG, Xi et al. Inhibitory effect of voluntary running wheel exercise on the growth of human pancreatic Panc-1 and prostate PC-3 xenograft tumors in immunodeficient mice. **Oncology reports**, v. 19, n. 6, p. 1583-1588, 2008.

ZIELINSKI, Mark R. et al. Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intratumoral inflammation and vascularization. **Journal of applied physiology**, v. 96, n. 6, p. 2249-2256, 2004.

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

Av. Prof. Nelson Chaves, s/n
50670-420 / Recife - PE - Brasil
Fones: (55 81) 2126 8840 | 2126 8351

fax: (55 81) 2126 8350
www.ccb.ufpe.br

Recife, 04 de outubro de 2017.

Ofício nº 93/17

Da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE

Para: Prof. **Paulo Roberto Cavalcanti Carvalho**
Departamento de Educação Física
Centro de Ciência da Saúde
Universidade Federal de Pernambuco
Processo nº **23076.006734/2017-71**

Certificamos que a proposta intitulada “**Estudo do Treinamento Aeróbio e a Força na Ação Antitumoral dos Glicosídeos Isoladas da Herisantia Crispa (BRIZICKY)**”, registrada com o nº **23076.006734/2017-71**, sob a responsabilidade de Prof.º **Paulo Roberto Cavalcanti Carvalho**- que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE), em reunião de 04/10/2017.

Finalidade	<input type="checkbox"/> Ensino <input checked="" type="checkbox"/> Pesquisa Científica
Vigência da autorização	Maio de 2017 a dezembro de 2020
Espécie/linhagem/raça	Camundongos Albinos Swiss
Nº de animais	88
Peso/Idade	25-30g; 30-45 dias
Sexo	Machos e fêmea
Origem	Biotério do Departamento de Antibióticos - CB/UFPE

Atenciosamente,

Prof. Dr. Pedro V. Carelli
Presidente da CEUA / CC3 - UFPE
SIAPE 1801584