



**FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Avaliação dos efeitos da atividade física no desenvolvimento do câncer de pulmão experimental

Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Maluf Cury

Co-orientador: Prof. Dr. Kazuo Kawano Nagamine

Aluno: Rodrigo Nunes Cal

Câncer de Pulmão

- É o mais comum de todos os tumores malignos.
- Aumento de 2% por ano na incidência mundial.
- Principal causa de mortalidade por câncer.
- A sobrevida média cumulativa total em cinco anos varia entre 13% e 21% em países desenvolvidos e entre 7% e 10% nos países em desenvolvimento.

- Em 90% dos casos diagnosticados, a doença está associada ao consumo de derivados de tabaco.
- Estimativa de novos casos em 2010: 27.630, sendo 17.800 homens e 9.830 mulheres.
- A alta mortalidade é amplamente devida ao diagnóstico tardio e à baixa resposta do organismo ao tratamento.
- Novas terapêuticas vêm sendo pesquisadas.

Atividade Física

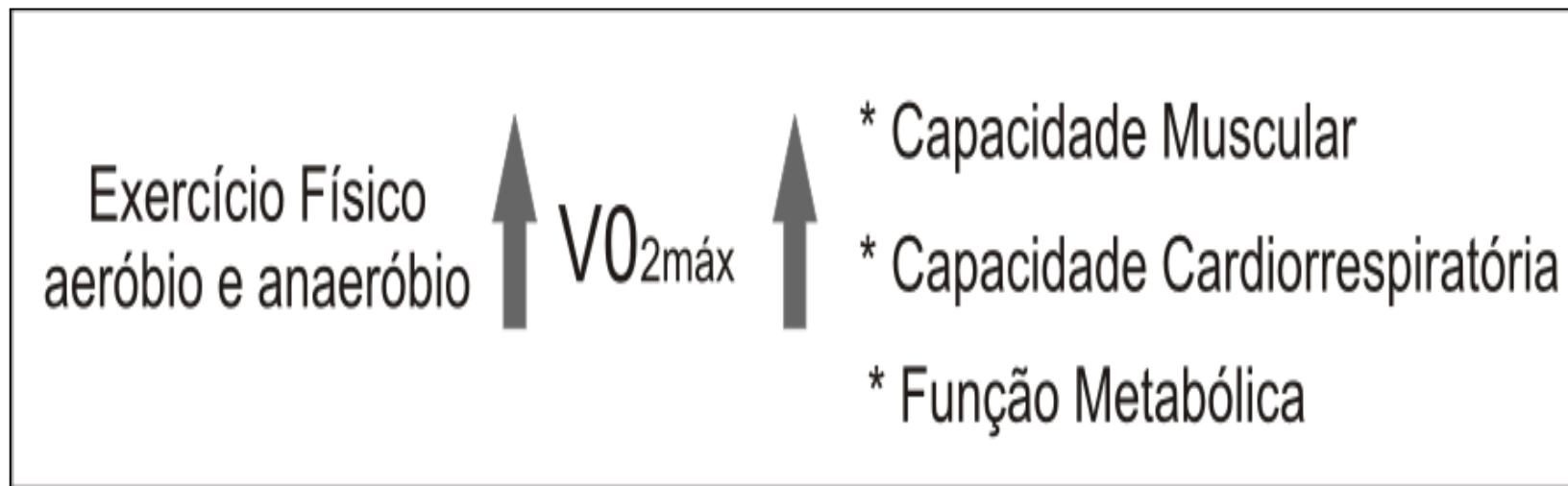
- Importante forma de prevenção e tratamento de doenças.
- ↑ Consumo de O_2 \Rightarrow ↑ radicais livres \Rightarrow ↑ peroxidação lipídica \Rightarrow ↑ apoptose nas células neoplásicas
- ↑ Enzimas antioxidantes \Rightarrow remoção dos radicais livres
- Melhora o prognóstico do câncer de pulmão e diminui o risco de contrair doenças cardiovasculares.

Clarkson and Thompson. *Am J Clin Nutr*, 2000.

Leitão *et al.* *Rev Bras Med Esporte*, 2000.

Jl. *Annals of New York Academy of Science*, 2002.

- Pouco se sabe sobre os benefícios da atividade física como fator preventivo no desenvolvimento do câncer de pulmão e como fator complementar no tratamento.
- O aumento do consumo máximo de oxigênio é uma das adaptações mais documentadas em relação ao exercício.




Cotran *et al.* Robbins – Patologia Estrutural e Funcional, 2000.

- Indução de aumento de até 20 vezes no volume de O₂ total consumido pelo corpo e de 100 a 200 vezes no consumo local de O₂ pelos músculos.
- O exercício físico pode ainda gerar radicais livres por outras vias.
- Existem múltiplos fatores atuando na relação do exercício físico com o câncer.

Clarkson and Thompson. *Am J Clin Nutr*, 2000.

Luciana Eberhardt Alves (2008). Dissertação de Mestrado

Carcinogênese experimental

- A indução de tumores é essencial para o estudo da carcinogênese experimental e para testes de novas estratégias de prevenção e tratamento.
- A uretana é muito utilizada para estudar a carcinogênese pulmonar experimental.
- Administração por via oral ou injetável  tumor em um curto período de tempo.

Reymão *et al. Environmental Research*, 1997.

Cury *et al. Pathol Res Prat*, 2000.

- Os tumores em pulmão de camundongos são um importante modelo na pesquisa do câncer.
- Diferentes cepas de camundongos variam na sensibilidade de desenvolver tumores pulmonares.
- Contagem dos nódulos tumorais macroscópicos.
- Estudo microscópico das lesões pulmonares.

Reymão *et al. Environmental Research*, 1997.

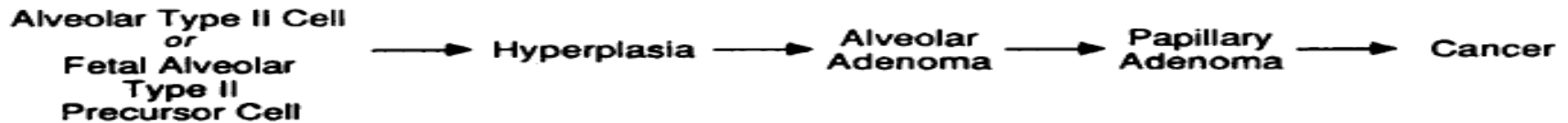
Turusov V. and Mohr U. *Iarc Scientific Publications*, 1994.

Wakamatsu *et al. Toxicologic Pathology*, 2007.

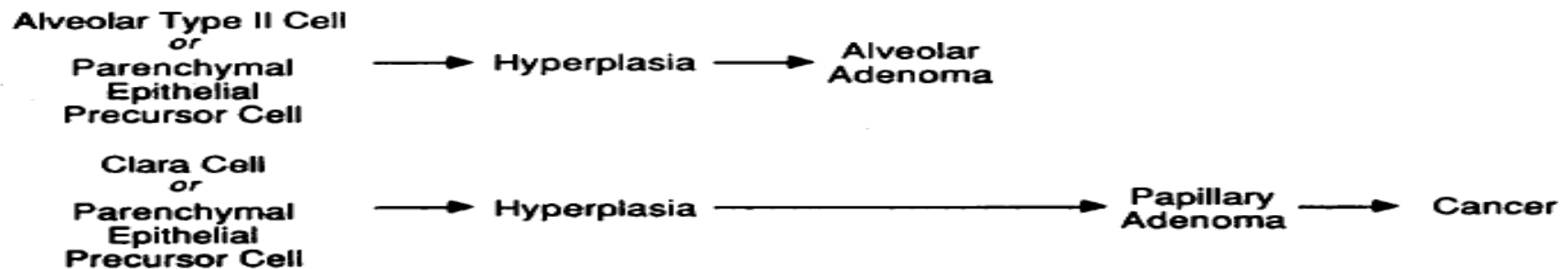
Table 1. Lung tumor incidence and multiplicity among inbred strains 14 to 16 weeks after a single 1-mg urethan/g body weight injection.^a

Strains	Incidence, %	Multiplicity, no. tumors/mouse	No. strains
Sensitive A, NGP, GR, SWR, 020	100	10–30	5
Intermediate MA, ST, BALB, 129, PL, RIII, LP, CBA	60–90	1–9	8
Resistant C57, SM, DBA, C3H, SJL, AKR	< 60	< 1	6

Single pathway model



Dual pathway model



Alvin M. Malkinson. *Environmental Health Perspectives*, 1991.
Cury et. al. *Pathol Res Pract*, 2000.

Objetivos

□ Geral

- Avaliar os efeitos da atividade física aeróbia e anaeróbia no desenvolvimento do câncer de pulmão experimental.

□ Específicos

- Avaliar os efeitos da atividade física como inibidora da carcinogênese pulmonar.
- Comparar de maneira quantitativa e qualitativa os resultados histológicos nos grupos Controle (1), Aeróbio (2) e Anaeróbio (3).
- Comparar de maneira quantitativa e qualitativa os efeitos da atividade física aeróbia e anaeróbia nos resultados histológicos nos grupos 2 e 3.

Materiais e Métodos

- 67 camundongos Balb-C machos adultos
 - Grupo 1 (Controle) – 24 animais
 - Grupo 2 (Atividade física aeróbia) – 25 animais
 - Grupo 3 (Atividade física anaeróbia) – 18 animais
- Os animais foram mantidos em gaiolas com temperatura de $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$, umidade relativa do ar de 60% e submetidos a 12 horas de luz e 12 horas de escuro por dia.
- A dieta foi baseada em água e ração ad libitum.



Uretana

+



NaCl 0,9%



Solução Uretana
3mg/kg

* Animais 7 a 13 semanas de vida

* 2 doses via intraperitoneal

1^a dose
1,5mg/kg

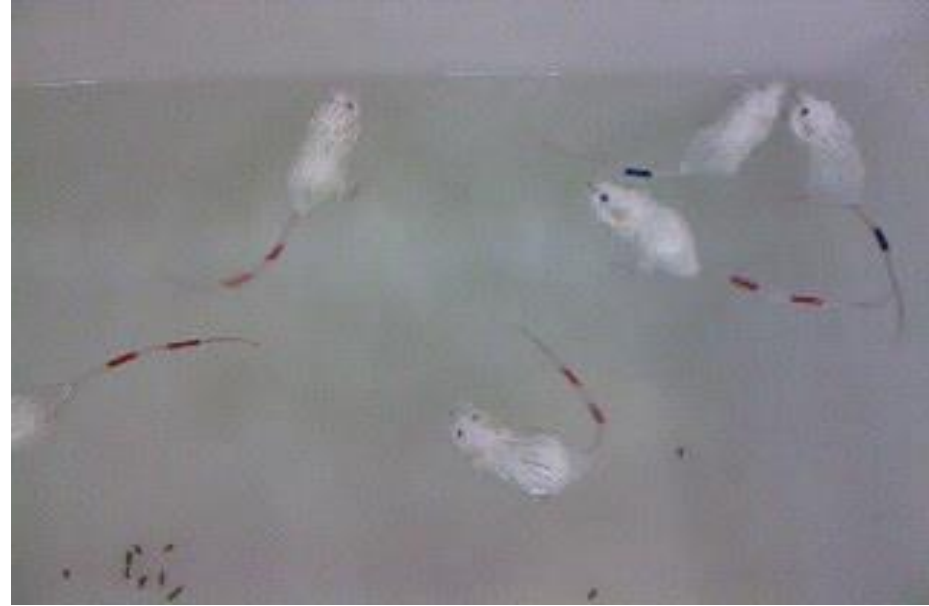
(+ 48horas)
2^a dose
1,5mg/kg

Protocolos de Treinamento de Natação

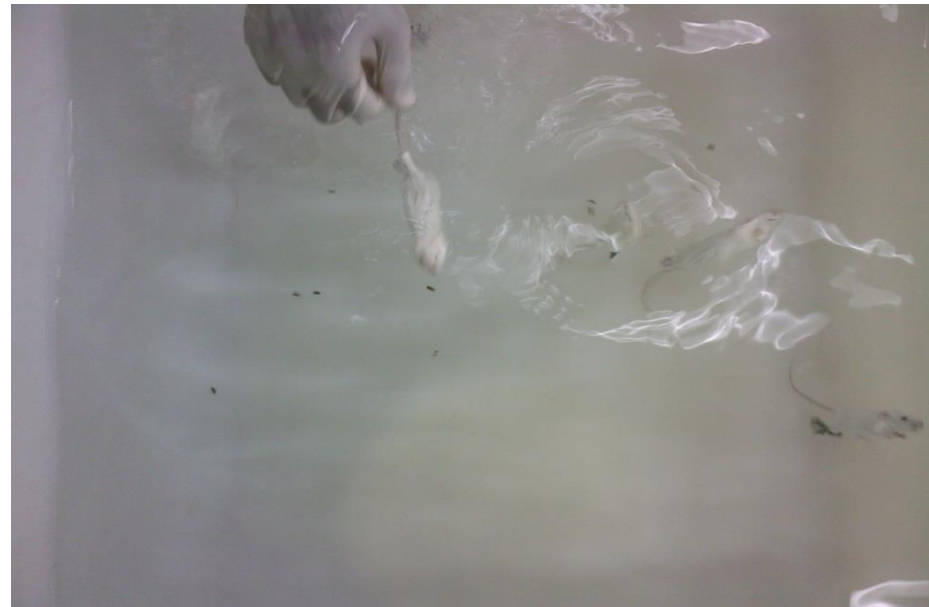
- Grupos 2 e 3: Adaptação ao meio líquido (10'/dia) - 5 dias
- Aeróbio: 4 sessões semanais de nado livre.
 - 2^a a 20^a semana – tempo progressivo: 10' a 30'
- Anaeróbio: 3 sessões semanais de nado forçado.
 - 2^a a 20^a semana – carga progressiva: 5 a 20% do peso corporal
 - 5% - 3 séries de 2' - 5 dias. Tempo de descanso: 2'
 - 10% - 5 séries de 2' - 11 dias. Tempo de descanso: 2'
 - 15% - 4 séries * - 4 dias / 5 séries * - 13 dias
 - 20% - 5 séries * - 13 dias
 - * Alguns animais não conseguiram se exercitar por 2'



Grupo Aeróbico

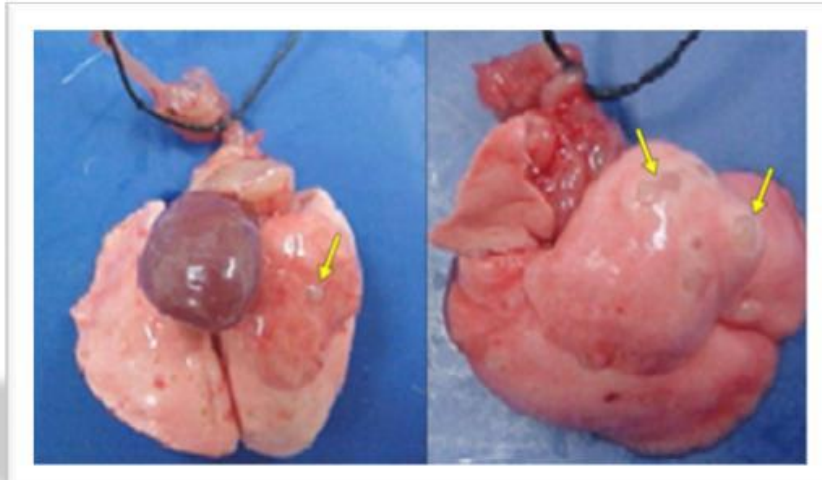


Grupo Anaeróbico

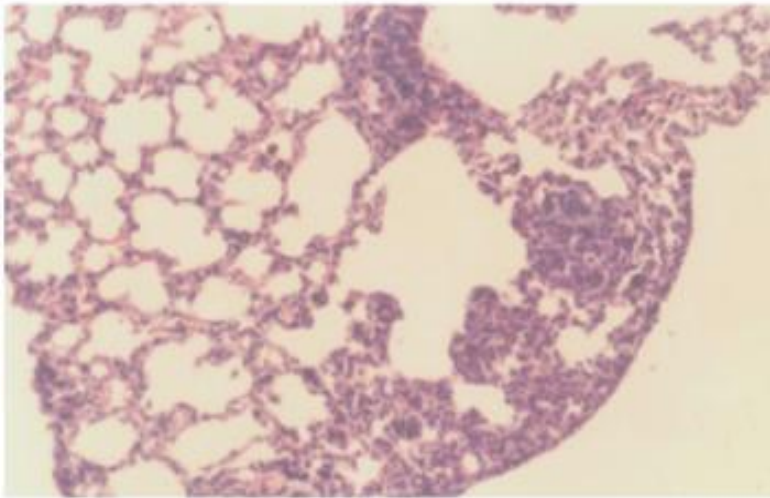


- Sacrifício dos animais por inalação anestésica de CO₂ e posteriormente, sangramento da aorta abdominal.
- Autópsia completa e avaliação macro e microscópica nos pulmões, baço, coração, fígado e rins.
- Contagem microscópica das lesões pulmonares.
- Classificação histológica das lesões em hiperplasias e nódulos (subtipos: sólido, papilífero e misto).

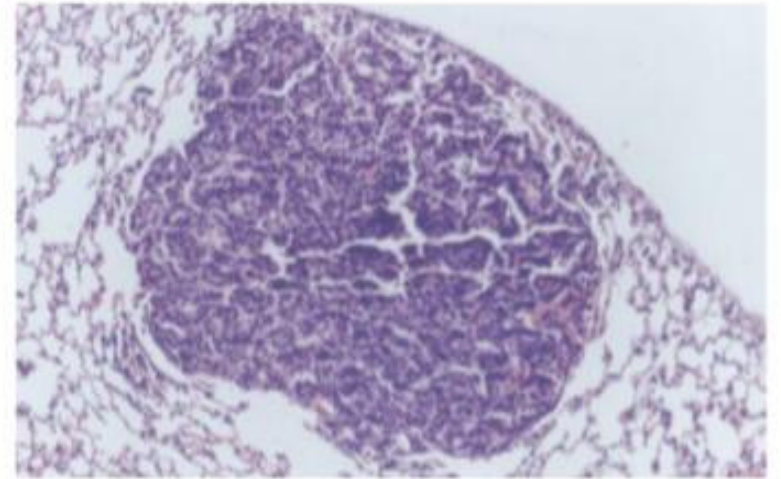
Resultados



- Pulmão fixado por instilação intratraqueal de solução 10% de formalina tamponada.



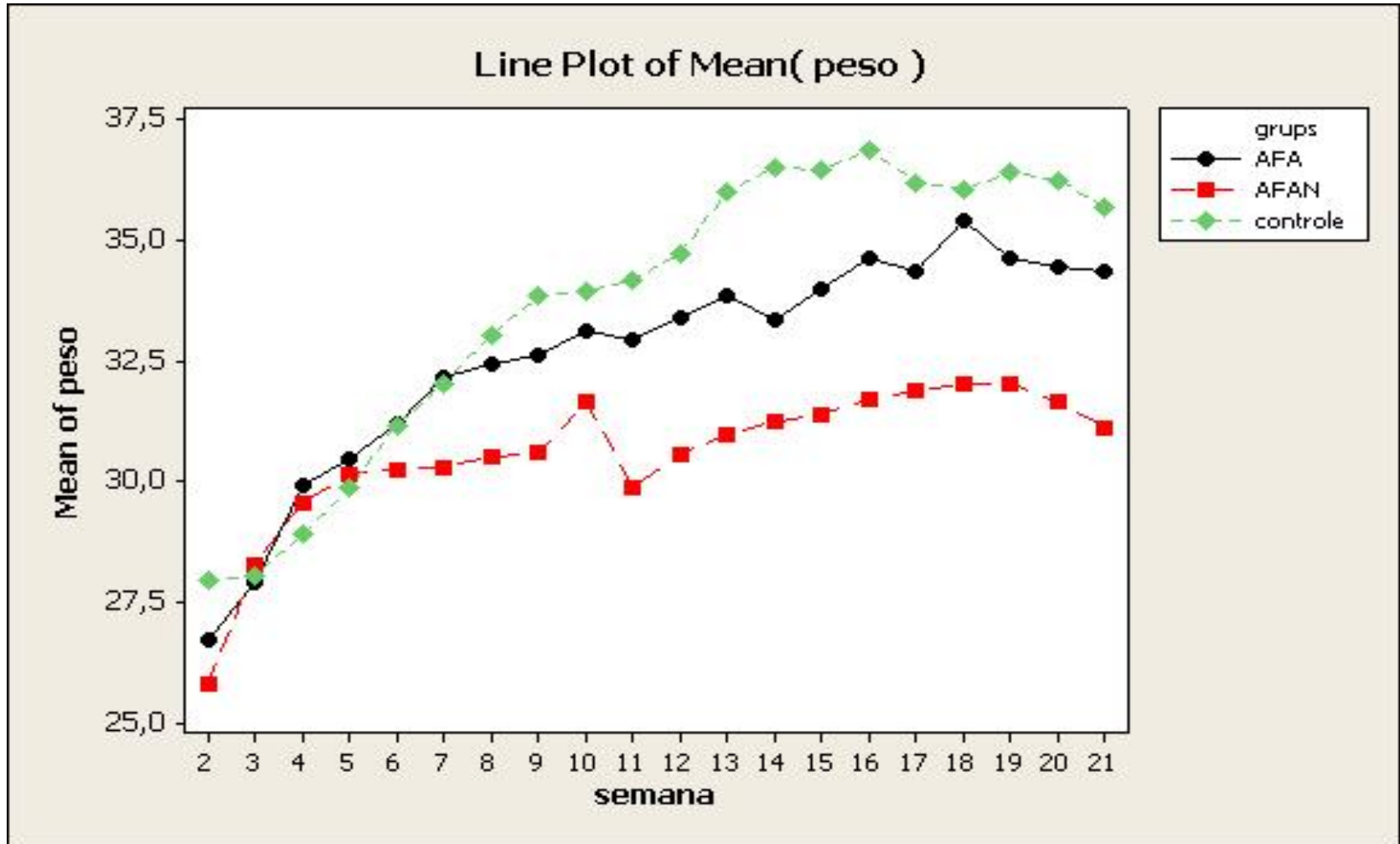
Hiperplasia (HE x 40)



Nódulo (HE x 40)

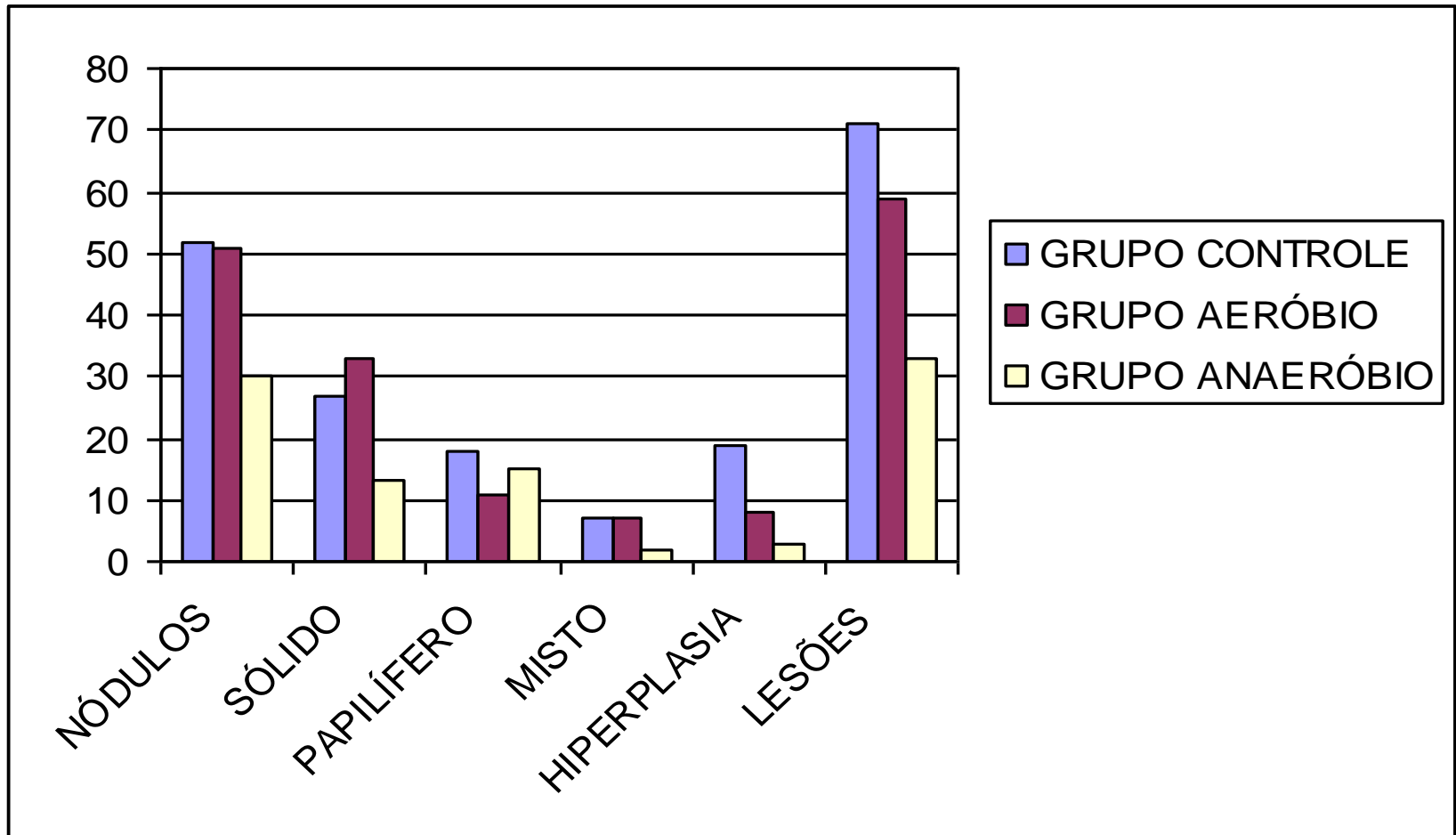
Resultados

Peso médio de cada grupo durante o período experimental



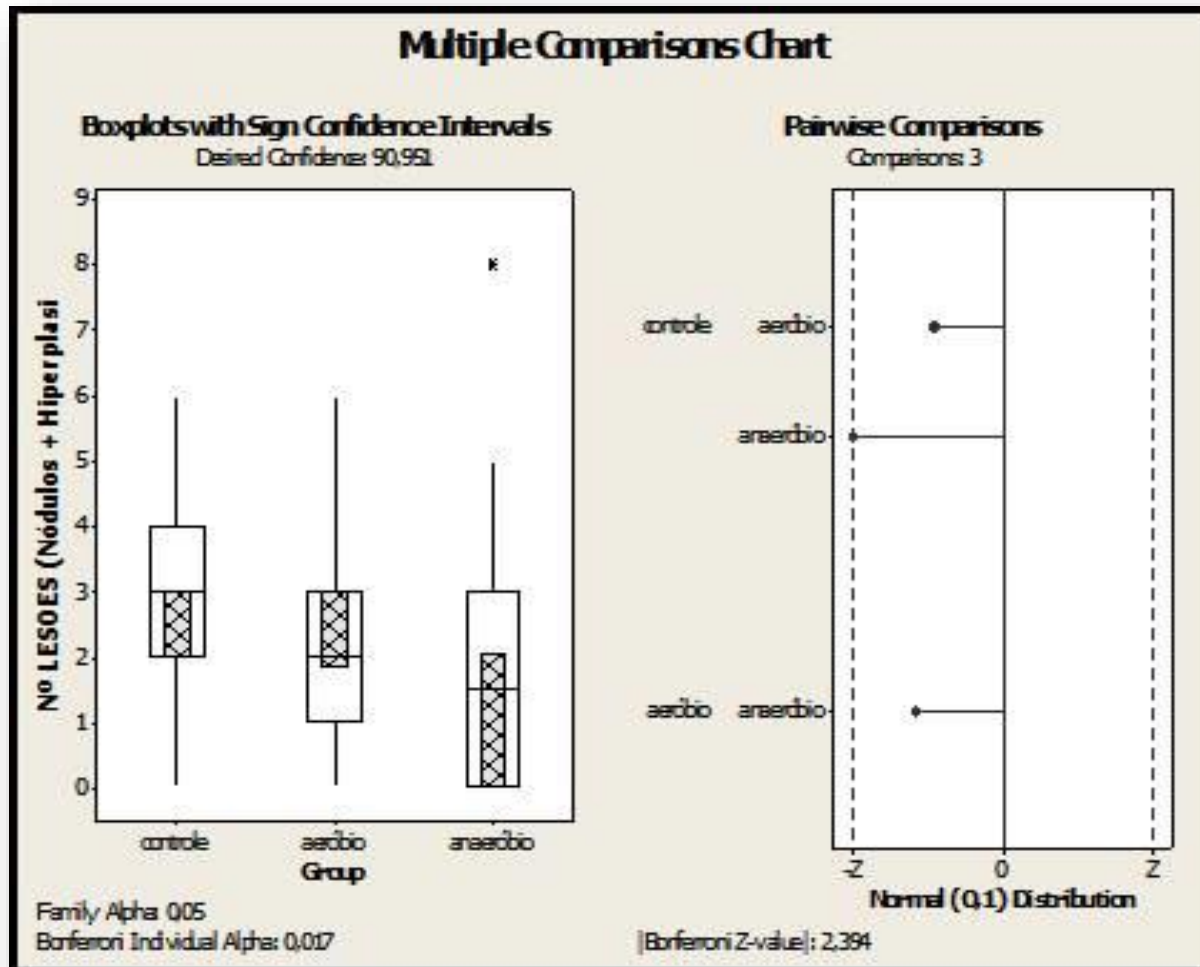
Resultados

Quantidade de nódulos, subtipos nodulares, hiperplasias e de lesões pulmonares totais em cada grupo.



Resultados

Teste de Kruskal-Wallis com comparações pareadas de Bonferroni – $p = 0,0151$



Resultados

- Diferença significativa na mediana do número de lesões no grupo controle em relação ao grupo anaeróbio.
- Diferença significativa na porcentagem de animais que apresentaram alguma lesão e que não apresentaram lesão do grupo controle em relação ao grupo anaeróbio (Teste exato de Fisher – $p = 0,030$).
- Não houve metástases ou outras alterações nos demais órgãos.


Discussão

- Ausência de estudos experimentais que avaliaram a influência da atividade física aeróbia e anaeróbia na carcinogênese pulmonar.
- O exercício físico de salto e de natação em ratos com tumor de Walker 256 combateu a caquexia e diminuiu a massa tumoral.
- Aumento da lipoperoxidação no tecido tumoral dos ratos exercitados em relação aos sedentários.

Discussão

- Exercício físico aeróbio \implies aumento de 2 vezes na lipoperoxidação no tecido tumoral em relação ao grupo anaeróbio.
- Essa diferença de resultado entre os animais dos dois grupos manteve-se nos resultados de apoptose e necrose nas células tumorais.
- São limitados os dados experimentais do exercício físico e lipoperoxidação no câncer.

Discussão

- Estudo dos efeitos da atividade física aeróbia e anaeróbia na carcinogênese em modelos experimentais  melhor compreensão dos mecanismos biológicos envolvidos na patogênese.
- Possibilidade de novas descobertas científicas e formas eficazes de prevenção e tratamento do câncer de pulmão.

Conclusão

- A atividade física influi na progressão do câncer de pulmão experimental.
- Embora a atividade física aeróbia diminuiu a incidência dos tumores pulmonares, os resultados não foram estatisticamente significantes.
- A atividade física anaeróbia diminuiu a formação e progressão dos tumores pulmonares.

- Agradeço à Liga de Medicina Esportiva e aos funcionários da FAMERP por me possibilitar a realização dos procedimentos experimentais no Laboratório de Performance Humana.