



**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.

**Table 3.** Five-year relative survival rate (%) for the most common cancers in Canada by sex. (Canadian Cancer Society 2006).

Site	Both sexes	Males	Females
All invasive cancers	59	57	62
Lung	16	14	18
Breast	86	89	86
Prostate	91	91	—
Colorectal	60	59	60
Non-Hodgkin lymphoma	56	53	60
Bladder	77	78	74
Kidney	65	64	66
Multiple myeloma	31	31	32
Leukemia	46	46	45
Endometrial	87	—	87

- Em 90% dos casos diagnosticados, a doença está associada ao consumo de derivados de tabaco.
- Estimam-se 17.210 casos novos de câncer de pulmão em homens e 10.110 em mulheres, no Brasil, nesse ano (2012).
- A alta mortalidade é amplamente devida ao diagnóstico tardio e à baixa resposta do organismo ao tratamento.
- Novas terapêuticas vêm sendo pesquisadas.

Instituto Nacional do Câncer (2012)– [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br)  
*Wakamatsu et al. Toxicologic Pathology, 2007.*

# Atividade Física

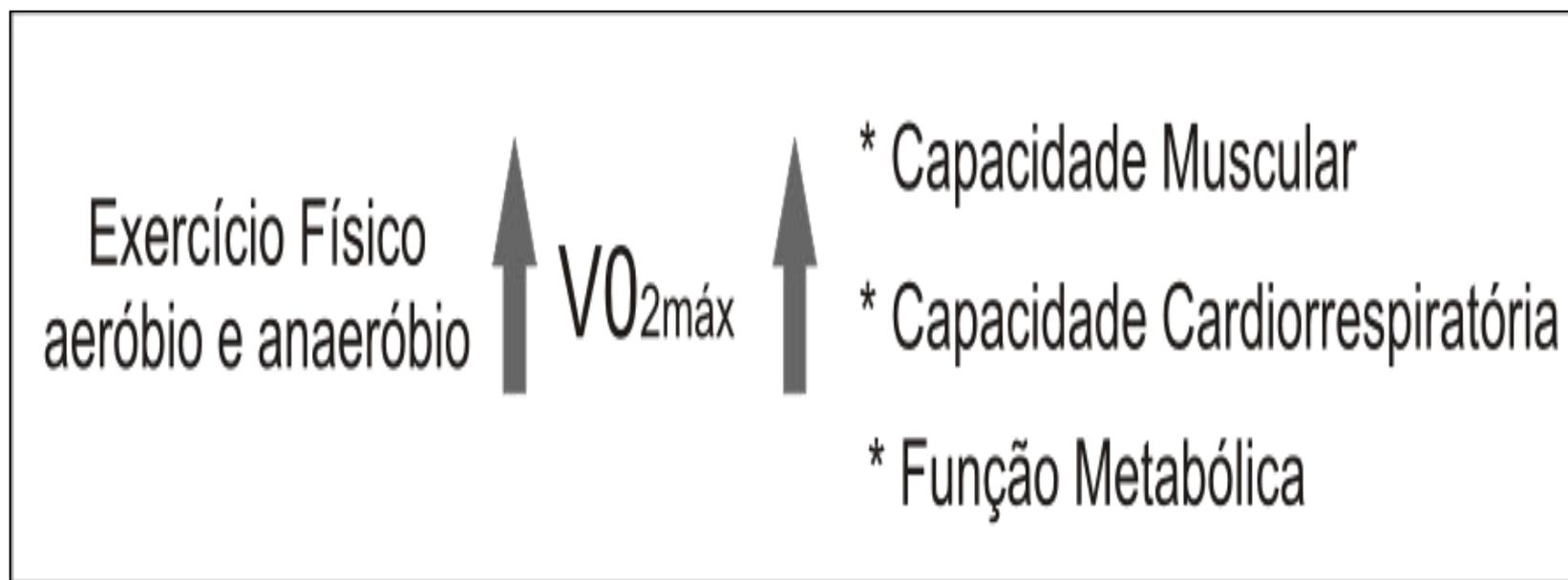
- Importante forma de prevenção e tratamento de doenças.
- ↑ Consumo de  $O_2$   $\Rightarrow$  ↑ radicais livres  $\Rightarrow$  ↑ peroxidação lipídica  $\Rightarrow$  ↑ apoptose nas células neoplásicas
- ↑ Enzimas antioxidantes  $\Rightarrow$  remoção dos radicais livres
- Melhora o prognóstico do 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  $O_2$  total consumido pelo corpo e de 100 a 200 vezes no consumo local de  $O_2$  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.

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

Reymão *et al. Environmental Research*, 1997.

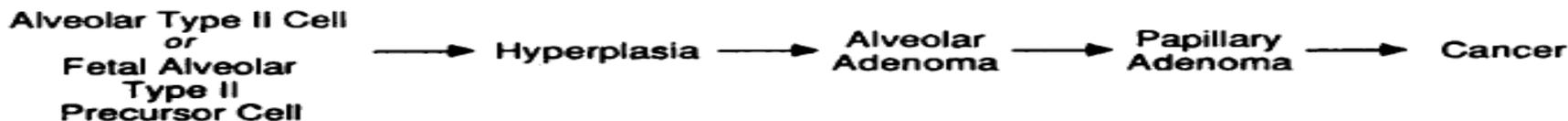
Turusov V. and Mohr U. *Iarc Scientific Publications*, 1994.

Wakamatsu *et al. Toxicologic Pathology*, 2007.

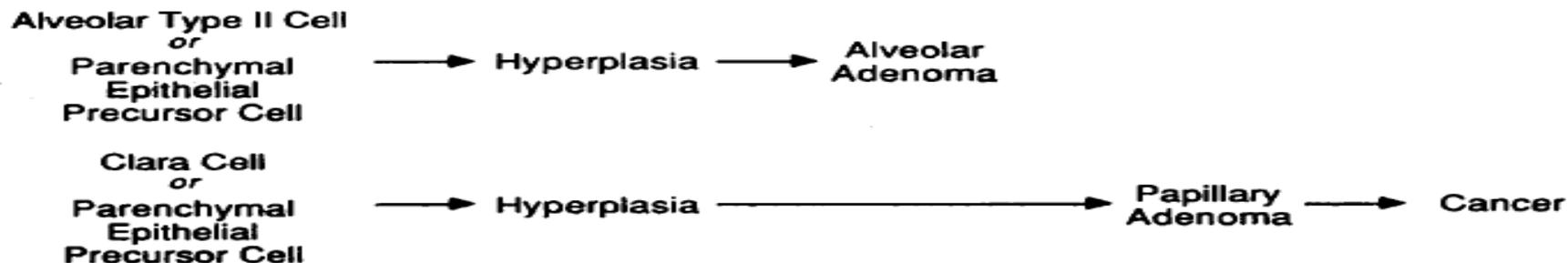
**Table 1. Lung tumor incidence and multiplicity among inbred strains 14 to 16 weeks after a single 1-mg urethan/g body weight injection.<sup>a</sup>**

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

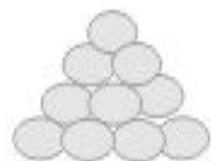
- Avaliar os efeitos da atividade física aeróbia e anaeróbia no desenvolvimento do câncer de pulmão experimental.

## □ Específico

- Comparar de maneira quantitativa e qualitativa a atividade aeróbia e anaeróbia.

# 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<sup>a</sup> dose  
1,5mg/kg

(+ 48horas)  
2<sup>a</sup> dose  
1,5mg/kg



# Protocolos de Treinamento



Missão impossível?

# Protocolos de Treinamento



# Protocolos de Treinamento

## Natação

# Protocolos de Treinamento

Natação

Por que?

# Protocolos de Treinamento

## Natação

- Simples: apenas um tanque com água
- Aeróbio e anaeróbio

# 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<sup>a</sup> a 20<sup>a</sup> semana – tempo progressivo: 10' a 30'
- Anaeróbio: 3 sessões semanais de nado forçado.
  - 2<sup>a</sup> a 20<sup>a</sup> 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

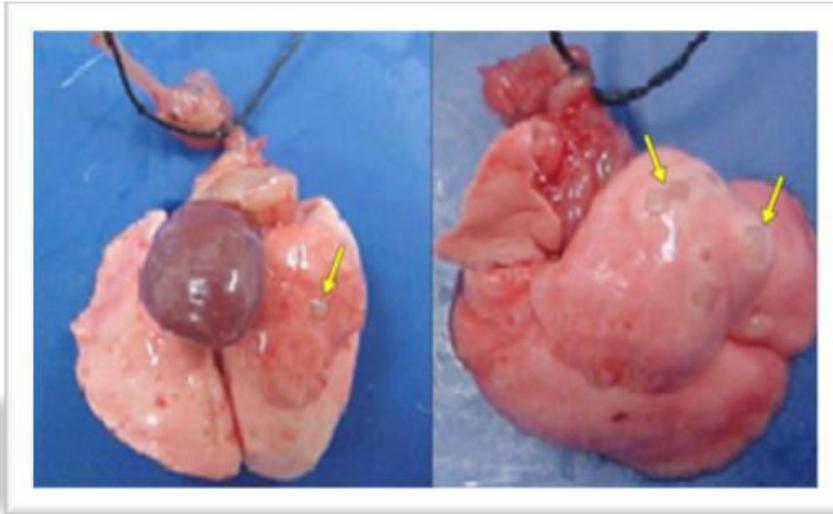


# Grupo Anaeróbico

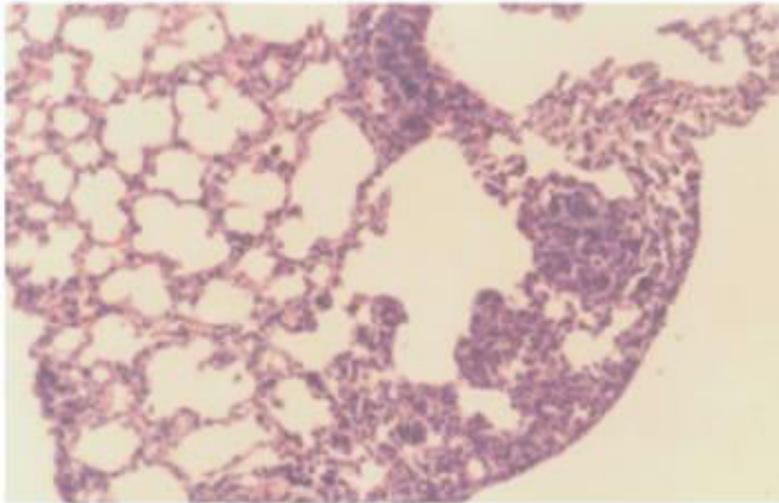


- Após 20 semanas os animais foram sacrificados por inalação anestésica de CO<sub>2</sub> e posteriormente sangramento da aorta abdominal.
- Autópsia completa e avaliação macro e microscópica nos pulmões, baço, coração, fígado e rins.
- Contagem microscópica das lesões pulmonares.
- As lesões foram classificadas histologicamente em hiperplasias e nódulos (subtipos: sólido, papilífero e misto).

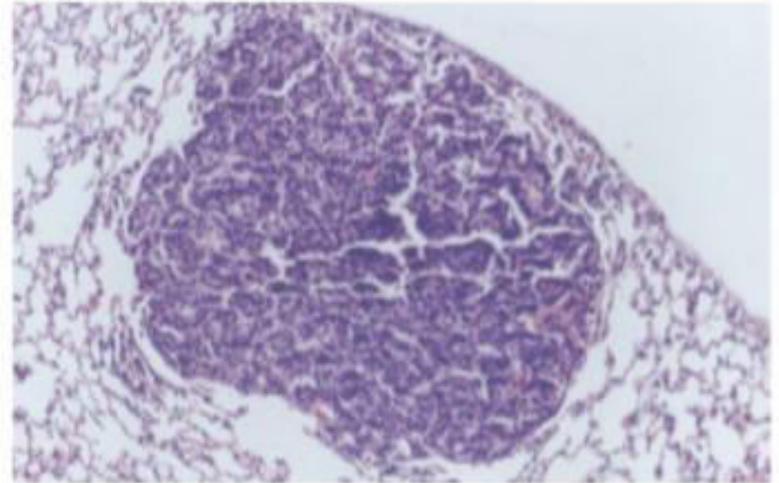
# Resultados



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



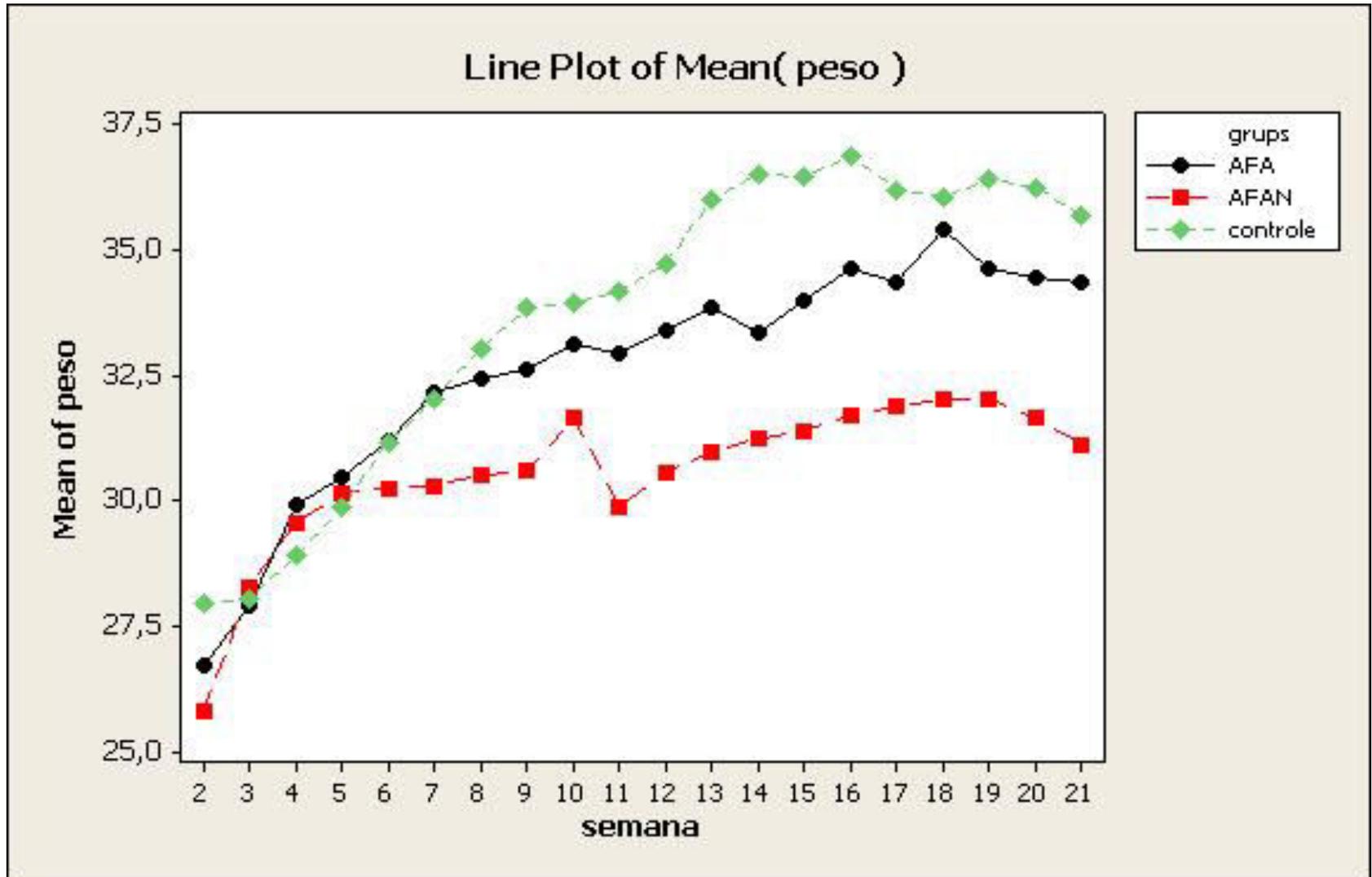
Hiperplasia (HE, 40X)



Nódulo (HE, 40X)

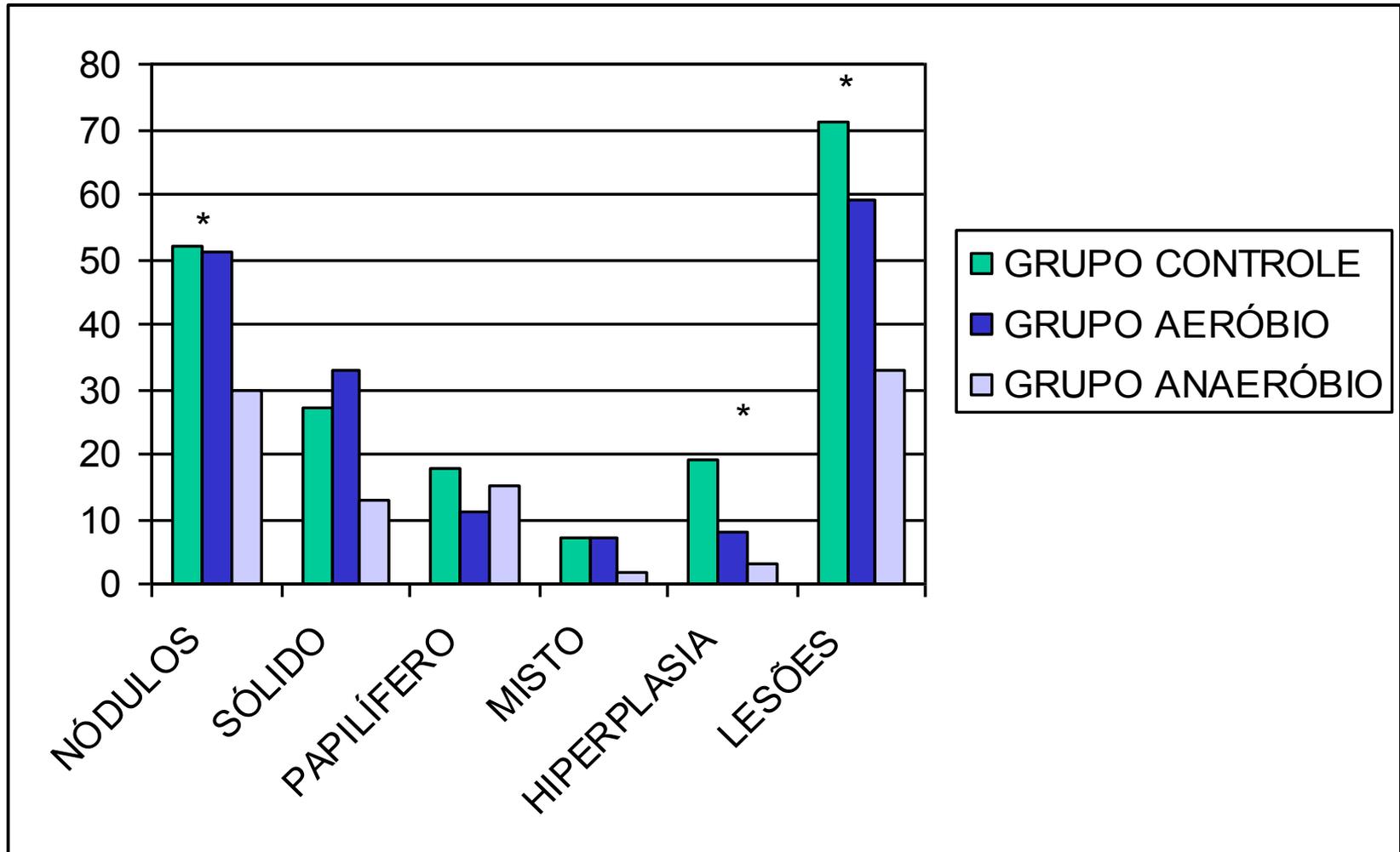
# Resultados

Peso médio de cada grupo durante o período experimental



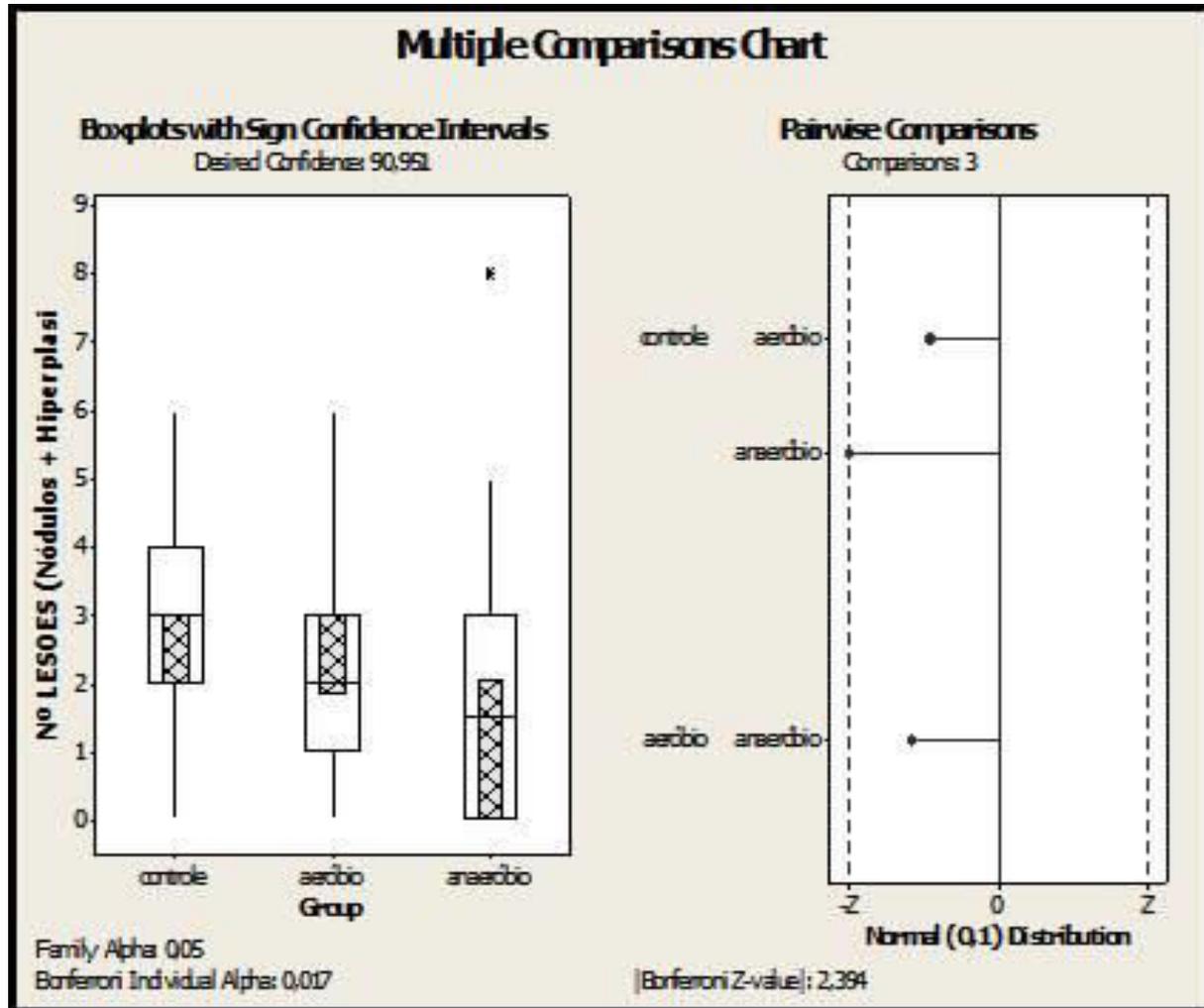
# Resultados

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 anaeróbico.
- Diferença significativa na porcentagem de animais que apresentaram alguma lesão e que não apresentaram lesão do grupo controle em relação ao grupo anaeróbico (Teste exato de Fisher –  $p = 0,030$ ).
- Não houve metástases ou outras alterações nos demais órgãos.

# Discussão



# 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.
- Atividade física  menor risco de desenvolver câncer de pulmão entre homens.

Luciana Eberhardt Alves (2008). Dissertação de Mestrado.

Lee *et. al.* *International Journal of Epidemiology*, 1999.

# Discussão

- Qual a recomendação de organizações de saúde pública para prevenir o surgimento do câncer? R: A prática de atividade física de intensidade moderada à vigorosa no mínimo 30 min/dia em 5 dias por semana ou mais. (Friedenreich and Orenstein. *International Research Conference on Food, Nutrition & Cancer*, 2002)
- Atividade física aumenta a sobrevida do câncer de pulmão de não pequenas células após o procedimento cirúrgico. (Coups *et. al. Psycho-Oncology*, 2009)
- Associação entre a duração da prática de atividade física e a qualidade de vida de pacientes com câncer de mama nos períodos: pré-diagnóstico, tratamento e pós-tratamento. (Valenti *et. al. International Journal of Medical Sciences*, 2008)

# Discussão

- ➔ Quais são os benefícios da prática de atividade física nos pacientes com câncer?
- O Aumento da sobrevida
- A melhora da qualidade de vida
- A redução do risco de recorrência da doença
- A diminuição da progressão da doença
- A redução do risco de desenvolvimento de metástase

Courneya and Friedenreich. *Seminars in Oncology Nursing*, 2007.

# Conclusão

- A atividade física influi na progressão do câncer de pulmão experimental.
- A atividade física anaeróbia diminuiu a incidência dos tumores pulmonares, enquanto que a atividade aeróbia não diminuiu com diferença estatisticamente significativa.
- Não houve diferença no tipo de lesão pulmonar entre os dois grupos de atividade física e também em relação ao grupo controle.

- Agradecimentos:

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

