

ARTIGO ORIGINAL

EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO NO VOLUME TUMORAL DE CAMUNDONGOS C57BL/6 COM MELANOMA CUTÂNEO

EFFECT OF PHYSICAL EXERCISE ON TUMOR VOLUME IN C57BL/6 MICE WITH CUTANEOUS MELANOMA

EFFECTO DEL EJERCICIO FÍSICO SOBRE EL VOLUMEN TUMORAL EN RATONES C57BL/6 CON MELANOMA CUTÂNEO

Victor Gabriel Barbosa Xavier  

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS (UNIMONTES)
E-mail: victor.gabriel.vg538@gmail.com

Thaila Andrea Fernandes Pereira  

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS (UNIMONTES)
E-mail: thailaandrea14@gmail.com

João Vitor Nunes Lopes  

UNIVERSIDADE FEDERAL DOS VALES DO JEQUITINHONHA E MUCURI (UFVJM)
E-mail: joaolopes@outlook.com.br

Mariana Rocha Alves  

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE (UFF)
E-mail: marianarochaalves13@gmail.com

Vinicius Dias Rodrigues  

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS (UNIMONTES)
E-mail: viniciuslabex@gmail.com

Data de Submissão: 25/07/2022 Data de Publicação: 17/10/2022

Como citar: XAVIER, V. G. B. *et al.* Efeito do exercício físico no volume tumoral de camundongos c57bl/6 com melanoma cutâneo **Revista Eletrônica Nacional de Educação Física**, v. 13, n. 20, Ago - Dez. 2022. <https://doi.org/10.46551/rn2022132000064>

RESUMO

O presente estudo verificou os efeitos do exercício físico resistido no volume tumoral de camundongos C57BL/6 com melanoma cutâneo. Para o experimento foram utilizados 16 (dezesesseis) camundongos fêmeas C57BL/6 no total, com idade de vida de 10-12 semanas, com cerca de 20 ± 5 gr de peso corporal. Os grupos foram divididos em 2 grupos: I. grupo controle (n=8) e II. grupo experimental (n=8). As avaliações do volume tumoral ocorreram 7 e 13 dias após a inoculação. O grupo experimental iniciou o exercício resistido 7 dias antes da inoculação, no dia da inoculação não ocorreu a sessão do exercício resistido. O grupo controle era mantido no alojamento de caixas autoclavável de polipropileno descritas anteriormente. O nível de confiança adotado em todas as análises será fixado em 95% (p < 0.05). Foi realizado o teste *Shapiro-Wilk* para verificação da normalidade. Após tal análise, foi realizado o teste

Mann-Whitney. O crescimento do volume tumoral do grupo controle comparado o grupo experimental não teve diferença significativa ($p=1,000$). Importante salientar que o valor de *delta* apresentado no grupo controle ($\Delta = 521,71 \pm 174,29$) foi maior que a média do grupo experimental ($\Delta = 413,45 \pm 440,29$). O exercício resistido não promoveu retardo no crescimento tumoral.

Palavras-chave: Atividade Física. Câncer de Pele. Massa tumoral.

ABSTRACT

The present study investigated the effects of resistance exercise on tumor volume in C57BL/6 mice with cutaneous melanoma. Sixteen (16) female C57BL/6 mice were used for the experiment, aged 10-12 weeks, with approximately 20 ± 5 g of body weight. The groups were divided into 2 groups: I. control group ($n=8$) and II. experimental group ($n=8$). Tumor volume assessments occurred 7 and 13 days after inoculation. The experimental group started resistance exercise 7 days before inoculation, on the day of inoculation there was no resistance exercise session. The control group was kept in the housing of autoclavable polypropylene boxes described above. The confidence level adopted in all analyzes will be fixed at 95% ($p < 0.05$). The Shapiro-Wilk test was performed to verify normality. After such analysis, the Mann-Whitney test was performed. The growth of tumor volume in the control group compared to the experimental group had no significant difference ($p=1,000$). It is important to point out that the delta value presented in the control group ($\Delta = 521.71 + 174.29$) was higher than the mean of the experimental group ($\Delta = 413.45 + 440.29$). Resistance exercise did not promote tumor growth delay.

Keywords: Physical Activity; Skin cancer; Tumor mass.

RESUMEM

El presente estudio verificó los efectos del ejercicio físico resistido sobre el volumen tumoral en ratones C57BL/6 con melanoma cutáneo. Para el experimento se utilizaron en total 16 (dieciséis) ratones hembra C57BL/6, de 10-12 semanas de edad, con aproximadamente 20 ± 5 g de peso corporal. Los grupos se dividieron en 2 grupos: I. grupo control ($n=8$) y II. grupo experimental ($n=8$). Las evaluaciones del volumen tumoral ocurrieron 7 y 13 días después de la inoculación. El grupo experimental comenzó el ejercicio de resistencia 7 días antes de la inoculación, el día de la inoculación no se realizó la sesión de ejercicio de resistencia. El grupo de control se mantuvo en el alojamiento de cajas de polipropileno esterilizables en autoclave descritas anteriormente. El nivel de confianza adoptado en todos los análisis se fijará en el 95% ($p < 0,05$). Se realizó la prueba de Shapiro-Wilk para verificar la normalidad. Después de dicho análisis, se realizó la prueba de Mann-Whitney. El crecimiento del volumen tumoral en el grupo control con respecto al grupo experimental no tuvo diferencia significativa ($p=1.000$). Es importante señalar que el valor delta presentado en el grupo control ($\Delta = 521,71 + 174,29$) fue mayor que el promedio del grupo experimental ($\Delta = 413,45 + 440,29$). El ejercicio de fuerza no retrasó el crecimiento del tumor.

Palabras clave: Actividad Física. Cáncer de piel. Masa tumoral.

INTRODUÇÃO



De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (2020), o câncer é uma denominação que engloba mais de 100 diferentes tipos de doenças malignas, as quais têm em comum o crescimento desordenado de células, que podem invadir tecidos ou órgãos à distância. A rapidez com que as células se dividem pode ocasionar em células mais agressivas e incontrolláveis, assim gerando os tumores, que podem se espalhar pelo organismo (INCA, 2020). Segundo a ACSM (Colégio Americano de Medicina do Esporte, traduzido do inglês “American College of Sports Medicine”) “(...) o câncer pode surgir em praticamente qualquer parte do corpo, e seus tipos são agrupados em categorias amplas (...)” (ACSM, p.27 2015).

Além disso, o câncer é uma doença de rápida progressão, caso não tenha o tratamento precoce (Instituto Nacional do Câncer, 2020). Ou seja, o paciente pode ter algumas complicações, sendo uma delas a caquexia, uma condição em que leva a um agravo da doença, caso não haja o descobrimento em seu estágio inicial (Guia do ACSM, 2015). E de acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), é uma das principais causas de morte ocorrida pelo câncer (OPAS, 2020).

De acordo com Vieira e Araújo “O melanoma é uma neoplasia maligna que se origina da proliferação descontrolada dos melanócitos que são células originadas embriologicamente da crista neural e estão localizados na camada basal da epiderme” (VIEIRA, NASCIMENTO, 2016, p. 95). Lembrando que o melanoma cutâneo tem chance de cura de 90% caso ele seja descoberto em seu estágio inicial (Sociedade Brasileira da Dermatologia, 2017; CRTIC, 2018).

Segundo o Consenso Brasileiro de Caquexia:

“As manifestações clínicas da síndrome incluem anorexia, alterações no paladar, astenia, fadiga, exacerbada perda de peso involuntária (massa gorda, massa magra), perda de imuno competência, perda de habilidades motoras e físicas, apatia...” (Consenso Brasileiro de Caquexia, p. 6 2011).

A desnutrição, fator recorrente da anorexia (perda involuntária do apetite), e caquexia (síndrome do desperdício de energia) ocorre devido ao tumor ou a terapia (MUTHANANDAM; MUTHU, 2021).

Essas implicações, se não forem tratada de imediato, leva o indivíduo a desnutrição severa, e como falado no início, além da perda de peso a massa muscular também sofre uma queda, gerando a caquexia, e essa condição pode ser fatal ao indivíduo (OAKVIK; READY, 2022). Desse modo, Soares *et al.* (2021) salienta que o exercício físico irá causar um grande impacto na prevenção como já

mencionado, no tratamento e na recuperação da doença.

Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo verificar o efeito do exercício físico resistido no volume tumoral de camundongos C57BL/6 com melanoma cutâneo.

METODOLOGIA

Caraterização do estudo e cuidados éticos

A caracterização para este presente estudo utiliza-se de uma cultura para células murinas B16-F10 que foram obtidas pelo Laboratório de substâncias antitumoral, do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), na cidade de Belo horizonte, Brasil.

Este estudo tem como base de pesquisa, tanto experimental, como, prospectiva, analítica e a abordagem quantitativa. Para a realização do mesmo, ocorreu a análise e aprovação pelo Comitê de Ética em Bem-Estar Animal e Experimentação da Universidade Estadual de Montes Claros (Número de protocolo: 131/2017), que segue a recomendação do Código Brasileiro de Uso de Animais de Laboratório (Lei 11.794, 2008).

Amostra

Para o experimento foram utilizados 16 (dezesseis) camundongos fêmeas C57BL/6 no total, com idade de vida de 10-12 semanas, com cerca de 20 ± 5 gr de peso corporal. Os camundongos foram obtidos para a utilização neste estudo a partir do Centro de Instalação Animal, do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG, na cidade de Belo Horizonte, Brasil.

Os camundongos eram mantidos sobre uma temperatura controlada de ($24 \pm 1^\circ\text{C}$), luz, era 12 h de claro/escuridão, a umidade relativa do ar (60-70%), os animais com acesso livre a água e comida balanceada (Purina-Labina[®]).

A forma disposta dos animais, foram em grupos de 8 em caixas autoclaváveis de polipropileno com dimensões de 414 x 344 x 168 mm, com cobertura em aço galvanizado, e contendo separadores em aço inoxidável (Zootech modelo ZT 375).

Desenho do estudo

Os animais foram divididos em 2 grupos: I. grupo controle (n=8) e II. grupo experimental (n=8). As avaliações do volume tumoral ocorreram 7 e 13 dias após a inoculação. O grupo experimental iniciou o exercício resistido 7 dias antes da

inoculação, no dia da inoculação não ocorreu a sessão do exercício resistido. O grupo controle era mantido no alojamento de caixas autoclaváveis de polipropileno descritas anteriormente. O cronograma de avaliações foi realizado baseando em outros estudos do grupo (DIAS, 2018; OLIVEIRA, 2020; SOARES, 2021).

Modelo tumoral murino singênico

Os animais foram submetidos ao modelo tumoral murino singênico de Melanoma Cutâneo. Os animais foram inoculados na região subcutâneo dorsal com 5×10^5 células de células murinas de melanoma cutâneo B16-F10, ressuspensas em 50µL, próxima à base do pescoço (flanco) (OLIVEIRA, 2020).

Instrumentos e procedimentos da avaliação do volume tumoral

O volume tumoral foi avaliado através do paquímetro digital, com resolução de 0,01mm (Mitutoyo CSX-B, BRA). Para o cálculo do volume tumoral, em milímetros cúbicos (mm³) foi utilizada a seguinte fórmula (volume tumoral= $a \times b^2/2$) proposto no trabalho de Teicher (2002), sendo, a = comprimento maior (mm) e b = comprimento menor (mm).

Instrumentos e procedimentos para realização do exercício resistido

Para realizar o exercício resistido com choque (grupo experimental), foi utilizada uma escada de 110 cm de altura, 18 cm de largura, 2 cm entre os degraus e 80 graus de inclinação. O exercício resistido baseia-se na subida e descida dos camundongos. Na plataforma de saída aplicava-se um choque elétrico como estímulo para subir escadas, nesta etapa era aplicado o choque nas quatro patas do animal com uma tensão elétrica de 20 volts a uma frequência de 45 Hertz durante seis séries de oito repetições, cada uma com noventa segundos de intervalo entre as séries. A duração da sessão era de 25 minutos (COSTA, 2020).

Tratamentos dos dados

Todos os dados coletados foram digitalizados e posteriormente analisados estatisticamente no software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 20.0. O nível de confiança adotado em todas as análises será fixado em 95% ($p <$

0.05). Foi realizado o teste *Shapiro-Wilk* para verificação da normalidade. Após tal análise, foi realizado o teste *Mann-Whitney*.

RESULTADO E DISCUSSÃO

Tabela 01 – Análise inferencial da avaliação volume tumoral dos camundongos C57BL/6 com melanoma cutâneo pertencente os grupos controle e experimental.

Variáveis	Controle (n=8)			Experimental (n=8)			P valor (Δ) Controle vs. Experimental
	1º Avaliação 7 dias após da inoculação	2º Avaliação 13 dias após a inoculação	Δ (2º - 1º)	1º Avaliação 7 dias após da inoculação	2º Avaliação 13 dias após a inoculação	Δ (2º - 1º)	
Volume tumoral (mm ³)	66,62 ±26,01	579,34 ±128,91	521,71 ±174,29	64,58 ±45,71	478,03 ±252,37	413,45 ±440,29	1,000

Fonte: Próprio autor

Os resultados da tabela 01 mostram que o crescimento do volume tumoral do grupo controle comparado o grupo experimental não teve diferença significativa (p=1,000).

De acordo com o Guia da ACSM (2015), o exercício retarda o crescimento de tumores, mesmo o câncer sendo diagnosticado num período tardio, como também em um estágio anterior à doença. Desse modo, o exercício regular pode influenciar no desenvolvimento do câncer ou na sua taxa de crescimento do tumor (POLLÁN *et al.* 2020).

Bezerra *et al.* (2021) relata que o exercício físico pode interferir no retardo do crescimento tumoral através de mecanismos relacionados a resposta imunológica, diminuição do estresse oxidativo, equilíbrio dos níveis hormonais, entre outras situações. Complementarmente Hofmann (2018) relata que o exercício possa estar ligado ao controle da biologia tumoral, e um dos seus efeitos é direcionar o metabolismo específico das células tumorais.

Apesar dos autores apresentarem pontos positivos da prática do exercício do exercício físico no controle do tamanho tumoral, nossos achados vão na contramão, pois o crescimento tumoral foi similar entre os grupos. Percebemos que nos estudos (DIAS, 2018; OLIVEIRA, 2020; SOARES, 2021) com modelo tumoral escolhido na proposta de pesquisa tem grande agressividade, fato que pode ter levado resultados

conflitantes com a literatura atual, dessa forma, outras propostas de modelo tumoral com formatos de atividade e exercício físico devem ser encorajadas.

CONCLUSÃO

O exercício resistido não promoveu retardo no crescimento tumoral no experimento proposto, mas o crescimento tumoral foi menor no grupo experimental. Assim, novos estudos experimentais com outros modelos metodológicos de exercício físico e diferentes prescrições das variáveis estruturais de treino devem ser incentivados para elucidar as lacunas aqui deixadas.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **O que é câncer**. 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>. Acesso em: 28 ago. 2021.
- BEZERRA, Maria Eduarda Lopes de Macedo *et al.* Fração prevenível da atividade física e câncer. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 8, e50410817565, 2021 (DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i8.17565>)
- Centro de Referências de Tumores Cutâneos. **Melanoma**. 2018. Disponível em: https://www.accamargo.org.br/sites/default/files/2020-08/cartilha_melanoma.pdf. Acesso em: 28 ago. 2021.
- COSTA, Giovana Evelin de Oliveira *et al.* Efeito do treinamento resistido com choque no diâmetro, força e peso muscular de camundongos C57BL/6. **RBPFEZ-Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício**, v. 14, n. 92, p. 535-540, 2020.
- DIAS, Vinicius Rodrigues *et al.* **Effects of resistance training and physical activity on muscle strength, skeletal muscle tissue, white adipose tissue and survival in C57BL/6 mice with cutaneous cachexia related to melanoma**. 2018. 25 p. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Montes Claros, Universidade Estadual de Montes Claros, 2018.
- HOFMANN, P. Cancer and Exercise: Warburg Hypothesis, Tumour Metabolism and High-Intensity Anaerobic Exercise. **Sports (Basel)**. 2018;6(1):10. Published 2018 Jan 31. doi:10.3390/sports6010010
- IRWIN, Melinda L. **Guia do ACSM para Exercício e Sobrevivência ao Câncer**. São Paulo: Phorte, 2015.
- MELO, Ana Georgia Calvacanti de; CORADAZZI, Ana Lucia; DEL GIGLIO, Auro; *et al.* Consenso Brasileiro de Caquexia/Anorexia em cuidados paliativos. **Revista Brasileira de Cuidados Paliativos**, São Paulo, v. 3, n. 3, p. 1-42, 2011. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/item/002270528>. Acesso em: 9 out. 2021
- OAKVIK, Jennifer; READY, Danielle. Updates in Cancer-Related Symptom Management of Anorexia and Cachexia Syndrome. **Seminars in Oncology Nursing**, Elsevier. 2022. 1 -5 doi: 10.1016/j.soncn.2022.151254

OLIVEIRA, Tayrine Resende de *et al.* Efeitos da atividade física na histomorfometria muscular esquelética de modelo tumoral murino de caquexia. **Revista Pesquisa em Fisioterapia**, v. 10, n. 4, p. 642-647, 2020.

Organização Mundial da Saúde. **Câncer**. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>. Acesso em: 28 ago. 2021

POLLÁN, M.; CASLA-BARRIO, S.; ALFARO, J. *et al.* Exercise and cancer: a position statement from the Spanish Society of Medical Oncology. **Clin Transl Oncol**. 2020;22(10):1710-1729. doi:10.1007/s12094-020-02312-y

Sociedade Brasileira de Dermatologia. **Câncer da pele**. 2017. Disponível em: <https://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/doencas-e-problemas/cancer-da-pele/64/>. Acesso em: 07 out. 2021.

SOARES, Lawrey Vanessa Rocha *et al.* Efeito do treinamento resistido na sobrevivência de camundongos c57bl/6 com caquexia associada ao melanoma cutâneo. **Revista Pesquisa em Fisioterapia**, [S. l.], v. 11, n. 2, p. 282–286, 2021. DOI: 10.17267/2238-2704rpf.v11i2.3471. Disponível em: <https://www5.bahiana.edu.br/index.php/fisioterapia/article/view/3471>. Acesso em: 11 nov. 2022.

TEICHER, BA. **Tumor Models in Cancer Research**. 2a ed. Boston: Humana Press; 2002. p.571-605.

VIEIRA, Sabas Carlos; NASCIMENTO, Ana Lúcia Araújo. Câncer de pele não melanoma. *In*: VIEIRA, Sabas Carlos. **Oncologia Básica para profissionais de Saúde**. Teresina: EDUFPI, 2016. p. 95-97. ISBN 978-85-7463-999-4.