

### MECANISMOS POTENCIAIS PELOS QUAIS O TREINAMENTO DE FORÇA PODE AFETAR A CAQUEXIA EM PACIENTES COM CÂNCER

### POTENCIAL MECHANISMS OF RESISTANCE TRAINING ACTION UPON CACHEXIA IN CANCER PATIENTS

Everson Araújo Nunes<sup>1,2</sup>

Francisco Navarro<sup>1,3</sup>

Reury Frank Pereira Bacurau<sup>1,3</sup>

Francisco Luciano Pontes Junior<sup>1,3</sup>

Luís Cláudio Fernandes<sup>2</sup>

#### RESUMO

Indivíduos com câncer podem desenvolver caquexia. Esta é um estado debilitante onde ocorre perda involuntária de peso, desencadeada por desbalanço metabólico no portador do tumor caracterizado por hipercatabolismo. A perda de tecido muscular é fator contribuinte para morbidade e mortalidade no câncer. Intervenções que preservem a massa muscular têm implicações clínicas importantes quanto à melhora do prognóstico e da qualidade de vida dos pacientes. Pesquisas recentes demonstram que o treinamento de força pode diminuir a perda de tecido muscular esquelético em indivíduos com AIDS, diabetes e atrofia por desuso, enquanto pouco se sabe sobre o efeito desse tipo de exercício em indivíduos caquéticos. O presente trabalho teve como objetivo revisar a literatura científica a respeito dos mecanismos relacionados à perda de tecido muscular no câncer e aos efeitos do exercício de força sobre a massa e metabolismo protéico muscular em indivíduos sadios e caquéticos. Estes efeitos estão relacionados à estimulação da síntese protéica pela ação de hormônios, citocinas. No futuro, o melhor entendimento destes mecanismos poderá ajudar na prescrição adequada para pacientes com câncer.

**PALAVRAS-CHAVE:** câncer, exercício de força, caquexia, sistema imunológico, músculo esquelético.

1 UniFMU – Pos Graduação Lato Sensu em Fisiologia do Exercício

2 Universidade Federal do Paraná – Departamento de Fisiologia

3 IBPEFEX – Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

#### ABSTRACT

Cachexia is a condition characterized by hipercatabolism (e.g. involuntary weight loss) that can occur in some types of cancer. This reduction in lean body mass contributes to increased morbidity and mortality in cancer patients. So, interventions that can preserve muscle mass are critical to improve cancer patients' quality of life. A series of studies have shown that exercise can minimize the loss of muscle mass in AIDS, diabetes or in atrophy by disuse. Among exercise models, resistance training presents a special interest since it can preserve and/or increase muscle mass. Nevertheless, the mechanisms by means resistance training acts are not well known. The aim of this review was to evaluate the mechanisms involved in the effects of resistance training on cancer patients. The literature showed that these effects are a consequence of the increased protein synthesis promoted by hormones and cytokines. In the future, the better understanding about these mechanisms could be used to proper exercise prescription to cancer patients.

**KEY WORDS:** cancer, resistance training, cachexia, immune system, skeletal muscle.

#### **Endereço para Correspondência**

2 Centro Politécnico, s/n. sala 107, Departamento de Fisiologia, Setor de Ciências Biológicas, UFPr, CEP:81530-900, Jardins das Américas, Curitiba, PR.

2- francisconavarro@uol.com.br

## INTRODUÇÃO

Pacientes com câncer podem desenvolver fadiga, náuseas, depressão, atrofia muscular, diminuição da capacidade aeróbia, diminuição da força e flexibilidade, e perda de massa muscular. Estes fatores contribuem para o decréscimo da qualidade de vida (Courneya e Friedenreich, 1997).

A caquexia é o termo utilizado para denominar o estado caótico, do portador de tumor, caracterizado por um conjunto de aspectos e sintomas em até dois terços de indivíduos que morrem de câncer (Argilés e colaboradores, 1999). A debilidade e perda de peso muito acentuada estão correlacionadas com a redução da eficácia das terapias anticâncer (Tisdale, 2000). Em adição, a perda muscular avançada pode comprometer as funções cardíacas e respiratórias (Argilés e colaboradores, 1999; Tisdale, 2000). Em fundado disto, intervenções que preservem a massa muscular têm implicações clínicas importantes quanto à relação da melhora do prognóstico e qualidade de vida dos pacientes caquéticos (Al-Majid; McCarthy, 2001a).

Os mecanismos específicos que induzem a perda de tecido muscular induzida pelo câncer, não são totalmente conhecidos, contudo, várias evidências sugerem que a ativação de citocinas pró-inflamatórias e vias proteolíticas nas células musculares estão envolvidas (Argilés; Lopes-Soriano, 1999; Tisdale, 2000). A ativação destes fatores leva a alterações no metabolismo protéico muscular, acarretando em aumento da degradação e diminuição da síntese protéica, resultando em balanço nitrogenado negativo (Al-Majid; McCarthy, 2001a).

Intervenções como suporte nutricional, com calorias em excesso, e estimuladores de apetite, têm demonstrado pouca influência sobre a perda de tecido muscular em indivíduos com caquexia, levando, principalmente, ao aumento do acúmulo de água e da gordura corporal (Evans e colaboradores, 1985).

Alguns estudos têm demonstrado que pacientes que se exercitam, como parte de seu tratamento e reabilitação, melhoram sua capacidade aeróbia, velocidade e distância de caminhada, força muscular, composição corporal, reduzem a náusea e fadiga, auxiliando no bem estar do indivíduo (Dimeo e colaboradores, 1997; Dimeo e colaboradores,

1998; Schwartz e colaboradores, 2001; Burnham e Wilcox, 2002). Pesquisas recentes demonstraram que o treinamento de força pode ter efeitos positivos sobre vários fatores de risco que estão associados ao desenvolvimento de doenças, tais como: câncer, diabetes e doenças cardíacas. Entre estes efeitos estão as diminuições da gordura corporal, da pressão arterial média, do tempo de transição do alimento pelo trato gastrointestinal e aumento da sensibilidade à insulina (Winett e Carpinelli, 2001). É sabido que o exercício de força tem a capacidade de aumentar a massa muscular em indivíduos saudáveis, tanto da espécie humana (Jurimae e colaboradores, 1996; Powers e Howley, 2000; Wilmore e Costill, 2001; Robergs e Roberts, 2002), quanto de animais (Tamaki, Shuichi e Nakano, 1992). Além disto, o treinamento de força também contribui para a diminuição da perda de tecido muscular que se manifesta na idade avançada (Yarasheski e colaboradores, 1999; Greiwe e colaboradores, 2001), na síndrome da imunodeficiência adquirida (Wagner, Rabkin e Rabkin, 1998; Satter e colaboradores, 1999), na atrofia por desuso (Linderman e colaboradores, 1994; Ferrando e colaboradores, 1997) e no câncer (Al-Majid e McCarthy, 2001a). O exercício de força é definido pela execução de múltiplas, porém poucas, contrações musculares, estáticas ou dinâmicas, contra uma alta resistência ou sobrecarga (Evans; Roubenoff e Shevtz, 1998).

## CÂNCER

O câncer está relacionado com distúrbios das regras fundamentais do comportamento celular nos organismos multicelulares, em que células cancerosas podem reproduzir-se em detrimento das normais e em alguns casos invadem e colonizam territórios, normalmente, reservados para outras células (Alberts e colaboradores, 1997). Acredita-se que, o câncer possa ser produto de várias mutações somáticas acumuladas numa única célula, produzindo mudanças em seu padrão de expressão gênica ou diretamente na seqüência de DNA, onde ambas as causas levam a célula ao descontrole do ciclo celular. A progênie, de apenas uma célula mutada, herda as mutações e origina um tumor com capacidade

ilimitada de crescimento. As mutações que produzem células cancerosas afetam duas grandes classes de genes: 1<sup>a</sup>) genes de proliferação, conhecidos como proto-oncogenes, que codificam proteínas que normalmente auxiliam na divisão celular; 2<sup>a</sup>) genes anti-proliferação, conhecidos como genes supressores tumorais, que codificam proteínas que normalmente auxiliam na inibição da divisão celular. A mutação em um proto-oncogene provoca a superexpressão ou hiper-atividade da proteína por ele codificada, resultando em multiplicação celular excessiva; o gene mutante é então classificado como oncogene. Proliferação celular excessiva também será o resultado de mutações que inativem um gene supressor tumoral, por liberar a célula de restrições normais da multiplicação celular. Em uma célula diplóide normal existem duas cópias de cada gene supressor tumoral e ambas devem ser inativadas para que haja perda do controle da proliferação, pois uma única cópia é geralmente suficiente para a regulação normal do ciclo celular. Ao contrário, apenas uma cópia de um proto-oncogene precisa ser mutada em um oncogene para que ocorra efeito semelhante (Alberts e colaboradores, 1999).

Alguns tumores podem competir com o hospedeiro por nutrientes, provocando diferentes manifestações clínicas, as mais comuns são: astenia, anorexia, perda de peso, saciedade prematura, anemia e intenso catabolismo periférico (Fernandes e colaboradores, 1991). Assim, o desenvolvimento tumoral provoca alterações no metabolismo do indivíduo portador de tumor, promovendo o aparecimento da síndrome da caquexia.

### CAQUEXIA

Caquexia pode ser definida como os efeitos do tumor sobre o hospedeiro e não da interferência mecânica sobre os órgãos vitais (Tisdale, 2001). Mais da metade dos pacientes com câncer apresenta a síndrome conhecida como caquexia (Argilés e colaboradores, 1999). Caracteriza-se por estado debilitante onde ocorre perda involuntária de peso, principalmente tecido adiposo e muscular esquelético, desencadeada por desbalanço metabólico no indivíduo portador de tumor

(Tisdale, 1997; Argilés e colaboradores, 1999). Em geral, indivíduos com tumores sólidos apresentam caquexia com maior frequência. Ela é mais comum em indivíduos muito jovens ou velhos, tornando-se mais pronunciada com o progredir da doença (Bruera, 1997).

Dentre as alterações metabólicas destacam-se catabolismo intenso das reservas de carboidratos, lipídios e proteínas. Anormalidades no metabolismo de carboidratos em pacientes portadores de tumores incluem relativa intolerância à glicose, resistência periférica à insulina, gliconeogênese hepática aumentada e elevada atividade do ciclo de Cori (Fernandes e colaboradores, 1991). Um dos fatores relacionados a estes desequilíbrios é a observação de altas taxas de consumo de glicose, pela via anaeróbia, apresentada pela maioria dos tumores (Argilés e colaboradores, 1997). Desta maneira, é comum encontrar acidemia láctica em indivíduos com tumor (Heber, Byerly e Chlebowski, 1985; Waterhouse, 1974). O ácido láctico, então formado, é convertido em glicose no fígado do hospedeiro na tentativa de manutenção da glicemia. Assim, o tumor torna-se o maior consumidor de glicose, enquanto o portador é estimulado a fabricá-la. Este mecanismo conhecido como ciclo de Cori, encontra-se aumentado e pode representar um prejuízo energético de 300 Kcal/dia para o portador de tumor (Eden, 1984).

A massa muscular esquelética representa, aproximadamente, 50% da massa corpórea. Indivíduos com caquexia apresentam intenso catabolismo protéico, com conseqüente perda de peso (Tisdale, 1997). Fisiologicamente, durante o jejum agudo, os aminoácidos são mobilizados do músculo esquelético para o fígado, servindo de substratos para a gliconeogênese. O jejum prolongado leva a diminuição da degradação das proteínas musculares, evitando desequilíbrio de nitrogênio e depleção muscular. Esse mecanismo de conservação de nitrogênio está ausente em indivíduos portadores de câncer que desenvolvem caquexia. Como resultado, isto leva a balanço negativo de nitrogênio, cujos fatores responsáveis não são completamente conhecidos (Argilés e colaboradores, 1997).

A redução dos estoques de lipídeos e a hiperlipidemia, observadas em pacientes portadores de tumor, podem ser resultados do

aumento da atividade lipolítica, liberando glicerol para a gliconeogênese hepática e ácidos graxos, na forma livre, para serem utilizados como substrato alternativo à glicose pelos tecidos periféricos (Thompson e colaboradores, 1981). A diminuição da atividade da lipase lipoproteica (LPL) acarreta em hipertriacilgliceridemia e compromete a absorção de lipídeos pelos tecidos adiposo e muscular (Thompson e colaboradores, 1981; Noguchi e colaboradores, 1996). A menor atividade das enzimas-chave da lipogênese, como a acetil-CoA carboxilase, observada em indivíduos portadores de tumor (Torti e colaboradores, 1985), leva a impossibilidade de sintetizar ácido graxo, "de novo".

Portanto, o intenso quadro catabólico que se instala no indivíduo portador de tumor, debilitando-o e reduzindo suas perspectivas de recuperação, não é causado apenas por má nutrição, mas também pelas alterações no metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídeos que ocorrem devido ao aumento da demanda energética gerada pela presença do tumor. Isto é conseguido pela ativação do mecanismo hepático compensatório (gliconeogênese) para manutenção plasmática de substratos energéticos para o hospedeiro, os quais são captados pelo tecido tumoral. Participam também no desenvolvimento deste quadro a hipoinsulinemia, aumento da concentração de citocinas e dos hormônios contrarreguladores: cortisol, glucagon e catecolaminas (Argilés e colaboradores, 1997; Fernandes e colaboradores, 1990). Assim, o combate aos efeitos danosos da caquexia induzida pelo tumor requer terapia alternativa, antagonizando essas alterações metabólicas (Tisdale, 1997).

### **ANOREXIA**

Pacientes com câncer freqüentemente apresentam decréscimo nas sensações de paladar e olfato, o que leva ao aumento no limiar da sensação para o doce e diminuição no limiar para o amargo (De Wys e Walkers, 1975). Estas características vêm acompanhadas pela diminuição da sensação de fome, saciedade prematura e conseqüentemente redução da ingestão alimentar. Todos estes sintomas reunidos caracterizam o estado denominado anorexia (Moley, 2001; Tisdale, 2001).

Indivíduos com câncer freqüentemente sofrem de obstruções do trato gastrointestinal, dor, depressão, constipação, debilidade, má-absorção. Em adição, efeitos do tratamento com opióides, radioterapia ou quimioterapia, podem diminuir a ingestão alimentar. No entanto, existe um grande número de pacientes com estado avançado de câncer, nos quais não existe causa clínica óbvia para a diminuição da ingestão alimentar. Nestes indivíduos, acredita-se que alguns aspectos da interação tumor-hospedeiro devam ser levados em consideração (Barber, 1999).

A anorexia, em animais portadores de tumor, pode ser causada por uma disfunção no sistema adenilato ciclase nas membranas das células hipotalâmicas (Chance e colaboradores, 1995). A injeção intra hipotalâmica de neuropeptídeo-Y, um potente estimulador da sensação de fome (King e Williams, 1998), não estimula a ingestão alimentar, nestes animais, quando comparada ao observado em animais controles sem tumor (Chance e colaboradores, 1996). Esta constatação sugere que o sistema de sinalização pós-sináptica no neuropeptídeo-Y está alterado em ratos portadores de tumor. Somado a isto, a liberação de neuropeptídeo-Y, pelos núcleos paraventriculares e hipotálamo, também está diminuída nestes animais (Chance e colaboradores, 1994).

Segundo Dunlop e Campbell (2000), citocinas tais como fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6) podem estar envolvidas na anorexia, pois interagem com os centros controladores da fome no hipotálamo estimulando a liberação de substâncias supressoras de apetite e diminuindo a liberação de estimuladores, como o neuropeptídeo-Y. A infusão de IL-1 em ratos normais causa mudanças na ingestão alimentar, no número de refeições e tamanho das refeições similares àquelas observadas na anorexia causada pelo câncer (Laviano e colaboradores, 1996). Em ratos, a inibição da produção da prostaglandina-E2 (PGE2) pela administração de ibuprofeno, bloqueia totalmente o efeito anoréxico da IL-1 (Hellerstein e colaboradores, 1989).

Muitas evidências sugerem que a anorexia seja co-responsável pela perda de tecido muscular esquelético, mas outras alterações, como a no metabolismo de

carboidratos, lipídeos e proteínas parecem ter participação muito maior (Tisdale, 2001).

### CITOCINAS

O exercício é capaz de alterar a resposta imunitária de indivíduos saudáveis. Esta resposta parece estar ligada a alterações nas concentrações de algumas citocinas (Pedersen e colaboradores, 2000; Colbert e colaboradores, 2001; Sugiura e colaboradores, 2002). Processos inflamatórios crônicos tais como câncer e artrite, freqüentemente levam a um alto grau de catabolismo muscular e perda funcional, conseqüências estas atribuídas a ação das citocinas circulantes. Mecanismos similares vêm sendo sugeridos no estabelecimento da caquexia e fraqueza observada em doenças sistêmicas como AIDS e sepsis (Reid e Li, 2001).

As citocinas são um grande grupo de glicoproteínas e peptídeos de baixo peso molecular que medeiam interações diretas entre células e regulam funções celulares e teciduais. As citocinas têm grande participação no desenvolvimento embrionário, no crescimento e maturação celular, em processos de cura e reparo, na modulação da resposta imunitária de fase aguda e na formação de novos vasos sanguíneos. Vários tipos celulares são capazes de liberar citocinas pelas vias secretoras, sendo que muitas citocinas são liberadas tanto na forma ativa como na forma de precursores inativos que requerem ativação; algumas se ligam a matriz extracelular (Dunlop e Campbell, 2000).

O sistema imunológico utiliza as citocinas para modular a resposta imunitária (Reid e LI, 2001). Desta maneira a produção e liberação de citocinas é estritamente regulada, onde complexos mecanismos de retro-alimentação contra regulatórios envolvendo outras citocinas são disparados, os quais têm a função propiciar o retorno ao estado de homeostase. A expressão descontrolada de citocinas pode ocorrer em células que passaram por processos de transformação tornando-se malignas (Dunlop e Campbell, 2000).

As citocinas interagem com as células via receptores de alta afinidade, geralmente glicoproteínas que estão localizadas na membrana celular ligadas a segundos mensageiros que podem acionar várias vias. As interações das citocinas podem ser: (1)

intrácrina – a citocina e o receptor estão no interior da célula; (2) autócrina – a citocina produzida pela célula age em receptor de membrana da própria célula que a produziu; (3) parácrina – a citocina de um tipo celular interage com receptores de outros tipos celulares. Isto pode envolver contato célula-célula, por citocinas ligadas a superfície da membrana. Formas solúveis irão difundir-se localmente para alcançar outras células. Se quantidades suficientes de citocinas são produzidas, elas podem ter efeito sistêmico. Os efeitos de qualquer citocina freqüentemente podem variar de acordo com sua concentração, com a presença de outras citocinas, com o estado de desenvolvimento das células ou tecido alvo e do ambiente extracelular. Esta complexidade implica em análise cautelosa de estudos *in vitro* e *in vivo* (Dunlop e Campbell, 2000)

### QUEBRA ACENTUADA DE PROTEÍNAS E PERDA DE TECIDO MUSCULAR

Como mencionado anteriormente, catabolismo protéico é um acompanhante freqüente dos indivíduos com câncer. Em indivíduos sadios, existem mecanismos que regulam a quebra de proteínas musculares, no sentido de poupar os estoques de nitrogênio e preservar o tecido muscular, para que não exista perda funcional (Baracos, 2001; Tisdale, 2001). Entre estes mecanismos estão: a diminuição do gasto energético basal e o aumento da oxidação de lipídeos para obtenção de energia. Portadores de tumor, geralmente, não apresentam estas adaptações e continuam a utilizar suas proteínas musculares como fonte de aminoácidos para a gliconeogênese hepática em taxas elevadas (Argilés e colaboradores, 1997).

São três as vias responsáveis pelo catabolismo das proteínas no músculo esquelético: o sistema lisossomal, o qual é responsável predominantemente pela quebra de proteínas extracelulares, como os receptores de membrana (Lecker e colaboradores, 1999); o sistema citosólico independente de ATP ativado pelo cálcio, o qual pode representar um papel importante na destruição tecidual, necrose e autólise (Goll e colaboradores, 1992); e o sistema ubiquitina-ATP dependente, o qual acredita-se ser o responsável pela quebra do conjunto de proteínas intracelulares no músculo

esquelético (Lecker e colaboradores, 1999). Estudos, de Lorite e colaboradores, (1998), mostraram que o sistema proteosoma ubiquitina-ATP dependente é responsável pela perda de músculo esquelético em camundongos caquéticos. Neste sistema, proteínas são marcadas para degradação pela ligação com a ubiquitina, o que requer a atividade de três enzimas. A proteína poliubiquitinada é então degradada em um complexo formado por multisubunidades: o proteosoma 26S, estrutura em forma de tubo

constituído por quatro anéis, duas  $\alpha$  nas extremidades e duas  $\beta$  na região central. O proteosoma libera pequenos oligopeptídeos contendo de seis a nove resíduos de aminoácidos que são rapidamente degradados a aminoácidos pelas peptidases citosólicas (Tisdale, 2000). A FIGURA 1 apresenta esquematicamente o funcionamento do sistema proteosoma ubiquitina-ATP dependente.

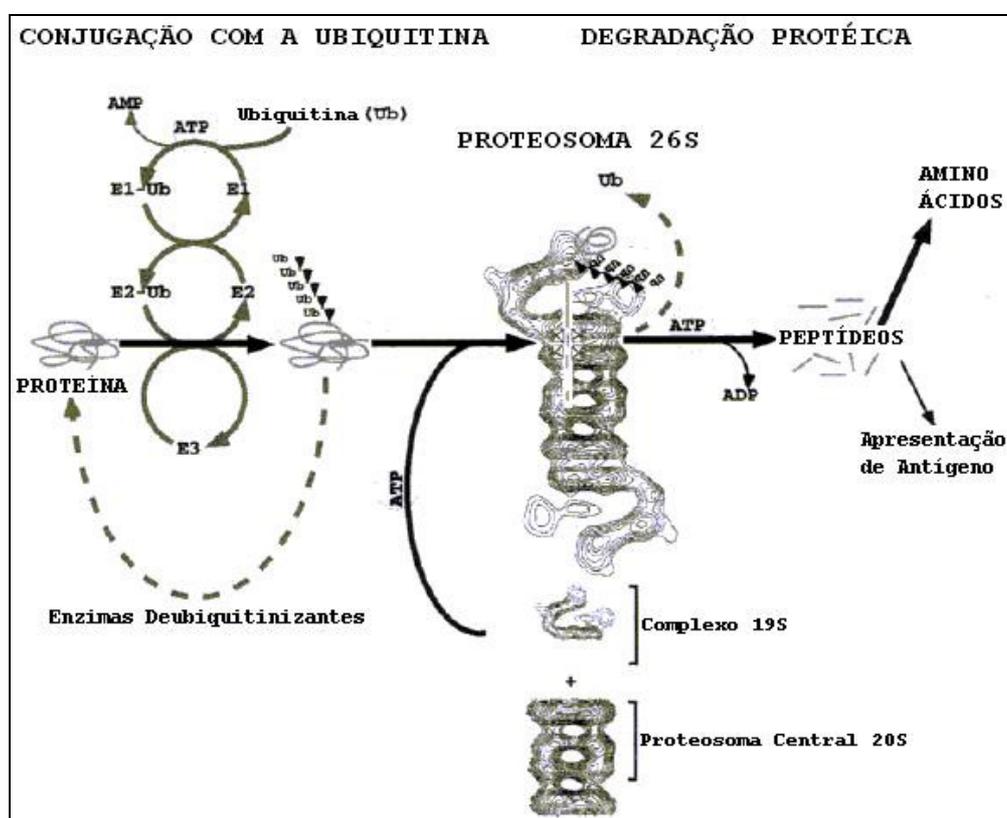
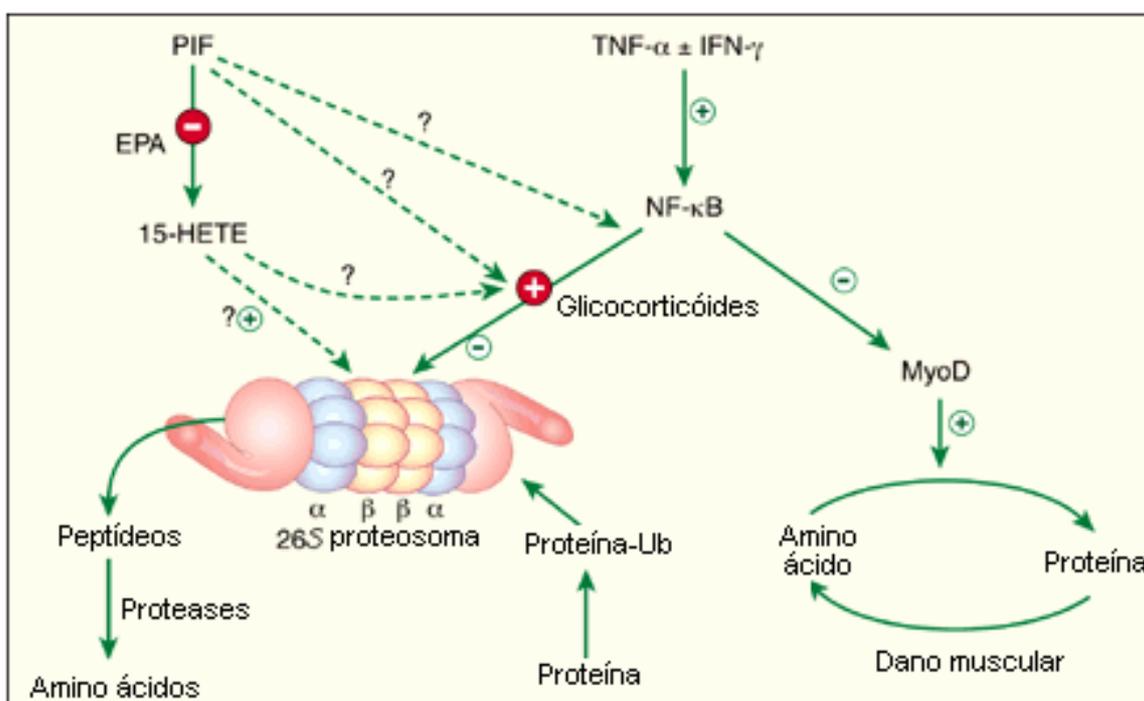


FIGURA 1 – Sistema proteosoma ubiquitina-ATP dependente (Lecker et al., 1999)

Quando a proteólise, por intermédio do sistema ubiquitina-proteosoma, está acelerada no músculo, geralmente há aumento paralelo da produção de mRNAs das enzimas desta via (Lecker e colaboradores, 1999). Inibindo a expressão de uma única subunidade do proteosoma, o número de proteosomas fica diminuído, bem como a atividade proteolítica e a degradação protéica (Grune e colaboradores, 1998). Citocinas como TNF- $\alpha$ , IL-1 e IFN- $\gamma$  podem induzir a expressão do mRNA da ubiquitina em músculo esquelético de ratos (Llovera e colaboradores, 1998a;

Llovera e colaboradores, 1998b). Além disso, o TNF- $\alpha$  quando administrado em conjunto com o interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), ativa a transcrição do fator denominado NF- $\kappa$ B (Tisdale, 2000). O NF- $\kappa$ B inibe a expressão de outro fator o MyoD. Este é essencial para a diferenciação das células musculares esqueléticas, para o reparo de tecidos danificados e também é muito importante para a recuperação da musculatura debilitada (Megeney e colaboradores, 1996). A FIGURA 2 ilustra resumidamente estas interações.



**FIGURA 2** – Regulação do sistema proteossoma ubiquitina-ATP dependente por citocinas e fatores de transcrição (Tisdale, 2000).

Um fator que induz a proteólise muscular (PIF) foi isolado de indivíduos portadores do MAC-16, um adenocarcinoma de roedores (Todorov e colaboradores, 1996). O mesmo PIF produzido por tumores, também foi encontrado na urina de pacientes com carcinoma de pâncreas, fígado, reto, cólon, mama, pulmão e ovário. Todos estes pacientes apresentavam perda de peso maior ou igual a 1Kg por mês (Todorov, Field e Tisdale, 1999). Fatores tumorais como o PIF, aumentam a produção das subunidades do proteossoma 26S por induzirem a expressão de um intermediário denominado ácido 15-hidroxi-eicosatetraenóico (15-HETE) (Tisdale, 2000). A administração de ácido eicosapentaenóico (EPA) é capaz de reprimir esta resposta (Whitehouse e colaboradores, 2001).

O cansaço generalizado também é componente freqüente da caquexia e pode ser contribuir para a perda de tecido muscular. A inatividade muscular leva a maior descondição muscular e atrofia por desuso, o que pode agravar a sensação de fadiga em pacientes com câncer (Al-Majid e McCarthy, 2001a).

### SÍNTESE PROTÉICA DIMINUÍDA

Dworzak e colaboradores, (1998) e Tisdale (2001) advogam que a perda de tecido muscular em indivíduos caquéticos não está associada somente ao elevado índice de catabolismo protéico. Estes autores propõem a existência de diminuição da taxa de síntese protéica no tecido muscular esquelético. Trabalhos de Guttridge e colaboradores, (2000) corroboram esta idéia, pois demonstraram que o TNF-α, um potente ativador do NF-κB, inibe a expressão de MyoD, o qual estimula o reparo celular e conseqüentemente a síntese protéica.

Alguns indivíduos portadores de tumor podem apresentar resistência periférica à insulina (Tayek, 1992), ou ainda diminuição da produção de insulina. Isto geralmente vem acompanhado de aumento dos hormônios contra-reguladores catabólicos tais como: catecolaminas, cortisol e glucagon (Costelli e colaboradores, 1999; Baracos, 2001). Essa é uma situação que pode alterar o estado energético do músculo, e, segundo Kimball, Farrel e Jefferson (2002), concentrações reduzidas de ATP e creatina-fosfato podem diminuir a taxa de síntese protéica. A diminuição da atividade da enzima Lipase-lipoprotéica (LPL), encontrada em indivíduos com câncer, pode contribuir para diminuição

dos estoques energéticos musculares. Sem a atividade da LPL, a quebra dos lipídeos plasmáticos fica prejudicada e desta maneira, o tecido muscular não consegue captar esses substratos, que poderia ser utilizado para produção de energia (Vlassara e colaboradores, 1986). Argilés e colaboradores, (1997) relataram que o transporte de aminoácidos para dentro do músculo esquelético também está prejudicado durante o crescimento tumoral, pois este está relacionado à sensibilidade à insulina. Segundo Kimball, Farrel e Jefferson (2002), existe uma necessidade de insulina e

aminoácidos para que seja estimulada a iniciação da tradução, passo determinante da síntese protéica no músculo esquelético.

Indivíduos com câncer apresentam concentrações séricas elevadas de IL-1, a qual bloqueia a liberação do hormônio luteinizante (LH) (Kalra e colaboradores, 1998). Isto causa a diminuição das concentrações séricas de testosterona, levando a redução do anabolismo protéico muscular (Morley, 2001). Na figura 3 está apresentado o metabolismo protéico muscular no indivíduo caquético.

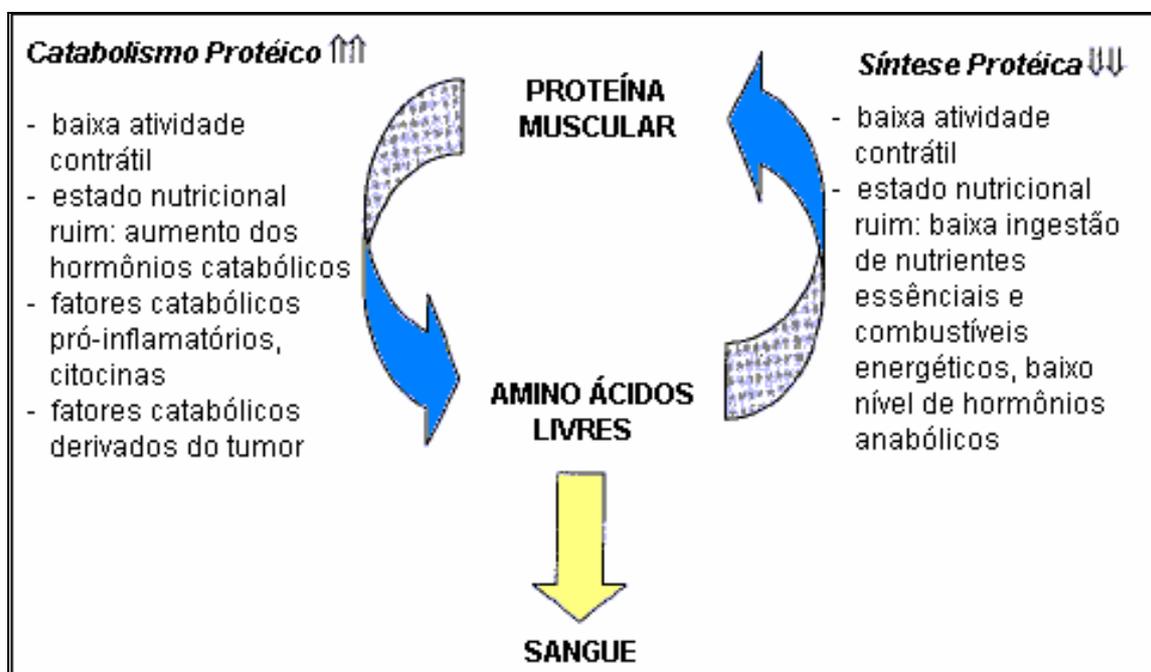


FIGURA 3 – Metabolismo protéico muscular no indivíduo caquético.

### CÂNCER versus ATIVIDADE FÍSICA

Indivíduos com câncer, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), queimaduras de grande porte, trauma ou sepse, podem apresentar caquexia (Tisdale, 2001). Uma das características apresentadas pelos portadores de caquexia é a perda de massa magra, mais relacionada à perda de tecido muscular esquelético (Dworzak e colaboradores, 1998). Terapias utilizando fármacos que estimulam a hipertrofia muscular apresentam alguns bons resultados, porém muitos fármacos, com efeito anabolizante sobre a musculatura esquelética, produzem efeitos colaterais que podem ameaçar a

fragilizada saúde do indivíduo (Stallion e colaboradores, 1993). Desta forma, muitos são os esforços para se encontrar terapias que possam retardar a perda de tecido muscular esquelético.

Desde 1980, estudos em humanos e animais, têm demonstrado que o exercício tem alguns efeitos benéficos, quando praticados por indivíduos com câncer. Dentre estes efeitos, em modelos animais, foram identificados: inibição da tumorigênese (Baracos, 1989), resistência à implantação do tumor, diminuição da taxa de crescimento tumoral, redução do aparecimento de metástases (Lee, 1995) e aumento da síntese protéica muscular (Al-Majid; McCarthy, 2001b).

Em humanos, a prática de exercício demonstrou aumentar o consumo máximo de oxigênio (McVicar e colaboradores, 1989), reduzir a sensação de náusea (Winningham e McVicar e colaboradores, 1988), diminuir a depressão (Segar e colaboradores, 1998), aumentar a qualidade de vida (Young-McCaughan e Sexton, 1991) e aumentar a força dos membros inferiores em mulheres (Nieman e colaboradores, 1995).

Bacurau e colaboradores, (2000), relatam que o efeito do exercício sobre a função do sistema imunitário deve ser levado em consideração, pois o exercício pode modular vários parâmetros da imunidade natural e adquirida (Woods e colaboradores, 1999; Ferrandez; LA Puente, 1999; Mastro e colaboradores, 1998). Esta importância é justificada pela participação das células do sistema imunitário, via linfócitos e macrófagos, na resposta contra tumorigênese (MacKinnon, 1997; Shepard e Shek, 1995).

### **EXERCÍCIO DE RESISTÊNCIA versus CÂNCER**

Quase que a totalidade dos trabalhos, envolvendo exercício e indivíduos com câncer, foram realizados utilizando-se protocolos de exercício de resistência aeróbia, com intensidade baixa a moderada. Este tipo de exercício é definido como atividade muscular com alto número de repetições, executadas por longos períodos, contra uma sobrecarga relativamente baixa (Al-Majid e McCarthy, 2001a), como, por exemplo, a natação e a caminhada ou corrida em esteira. O exercício de resistência tem a capacidade de aumentar a resistência muscular à fadiga, em indivíduos saudáveis, devido às adaptações musculares advindas deste tipo de estímulo. Dentre as adaptações estão: aumento do número de vasos sanguíneos musculares, aumento do número de mitocôndrias, aumento da atividade das enzimas mitocondriais, o que acarreta em melhora da capacidade oxidativa muscular (Holloszy e Coyle, 1984; Spina e colaboradores, 1996). Não se pode afirmar que os mecanismos responsáveis pela diminuição da sensação de fadiga, em pacientes com câncer praticantes de exercício de resistência, sejam fruto das mesmas modificações no metabolismo muscular, mas algumas evidências sugerem que isto seja possível (Al-Majid e McCarthy, 2001).

### **EXERCÍCIO DE FORÇA versus CAQUEXIA**

A maioria dos trabalhos envolvendo atividade física e câncer descreve exercícios de resistência. Informações a respeito de outros tipos de atividade física em indivíduos com câncer são escassas.

A perturbação fisiológica desencadeada por uma sessão de treinamento de força, eleva as taxas de síntese protéica no tecido muscular esquelético (Farrell e colaboradores, 1999) e pode induzir ganhos significativos de força e massa magra nos indivíduos que o praticam (Kadi, 2000; Baracos, 2001). Esta observação levou alguns pesquisadores a utilizar protocolos envolvendo esse tipo de atividade em indivíduos apresentando alto índice de perda de tecido muscular. Ferrando e colaboradores, (1997) utilizaram em seu estudo, um protocolo de treinamento de força, por período de duas semanas, em indivíduos jovens, saudáveis, que deveriam ficar acamados durante o tempo de realização do experimento. Após as duas semanas, foi mensurada a síntese protéica no músculo vasto lateral da coxa nos grupos treinados e controle, não treinado. O grupo que praticou o exercício de força, enquanto estava acamado, apresentou síntese protéica 42% maior que o grupo não treinado. Em indivíduos portadores de HIV, oito semanas de treinamento de força promoveram ganhos de massa muscular, sendo os indivíduos com o mais alto grau de perda de massa magra os maiores beneficiados, atingindo um ganho de 4kg ao final das oito semanas (Roubenoff e colaboradores, 1999). Em outro trabalho a respeito desse mesmo estudo, foi evidenciado o aumento de força e funcionalidade muscular nos indivíduos, o que acarretou em melhoria da qualidade de vida dos pacientes (Roubenoff e Wilson, 2001). Mesmo que os resultados sejam animadores, certa cautela deve ser tomada, pois alguns pacientes estavam ingerindo drogas antiproteolíticas durante o período do experimento como parte do conjunto de drogas para combater a proliferação do vírus.

Nieman e colaboradores, (1995) observaram ganho de força em mulheres com câncer de mama que realizaram programa de exercícios por oito semanas. O programa consistiu de exercícios de resistência e força. As pacientes faziam caminhadas de 30

minutos a 75% da frequência cardíaca máxima e, após a caminhada, sessão de 30 minutos de treinamento de força. Devido à característica mista do protocolo empregado, é difícil relacionar o resultado positivo somente ao treinamento de força, pois trabalhos que utilizaram protocolos de resistência em pacientes com câncer, também obtiveram resultados positivos (Al-Majid e McCarthy, 2001a).

Al-MAJID e McCarthy (2001b), em estudo realizado com camundongos portadores do Adenocarcinoma de Colon-26, observaram a repercussão de oito sessões de treinamento de força, sobre o peso e a quantidade de proteína no músculo extensor longo dos dedos. As sessões eram feitas em dias alternados e compostas de dez séries de seis repetições cada. No grupo portador de tumor treinado, o músculo extensor longo dos dedos apresentou aumento de 62% no peso e de 25% no conteúdo de proteína, quando comparado ao grupo portador de tumor não treinado. Observação interessante dos autores foi a de que a intensidade de treinamento utilizada no experimento não causou hipertrofia no músculo extensor longo dos dedos do grupo treinado sem tumor. Isto pode significar que a musculatura debilitada e desgastada pode responder de maneira diferenciada a estímulos de fato, quando aplicados a indivíduos saudáveis, não produzem efeito. A literatura científica relacionada à utilização do treinamento de força para prevenir a perda de massa muscular em indivíduos com câncer é bastante pobre. Com base nestas informações ainda não é possível assumir que o treinamento de força reduz a percepção de fadiga ou possui efeitos anabólicos significativos em músculos de indivíduos com câncer (Al-Majid e McCarthy, 2001a).

### **TREINAMENTO DE FORÇA E AUMENTO DA SÍNTESE PROTÉICA MUSCULAR**

Os passos iniciais da tradução do mRNA são regulados por proteínas citosólicas conhecidas como fatores eucarióticos de iniciação (eIFs). Estes fatores facilitam a formação do complexo de tradução por uma série de reações coletivamente denominadas de "cadeia de iniciação peptídica". A alongação e a terminação da cadeia peptídica também são importantes no controle da

síntese protéica. Em muitas condições, incluindo diabetes (Kimball, Vary e Jefferson, 1994) e exercício (Baar e Esser, 1999), o controle da cadeia de iniciação peptídica pode ser o passo limitante para o início da síntese protéica (Farrell e colaboradores, 2000). Segundo Farrell e colaboradores, (1999), a estimulação da síntese protéica, após uma sessão de treinamento de força, está associada com o aumento da atividade do eIF2B. Kimball, Farrel e Jefferson (2002) relataram que os mecanismos pelos quais o treinamento de força aumenta a atividade do eIF2B ainda não são conhecidos, mas tem sido demonstrado que não existe relação com as mudanças na concentração plasmática de hormônios como insulina e corticosterona, ou com a quantidade de RNA muscular, induzidas pelo exercício em ratos.

Como já foi comentado, o TNF- $\alpha$  pode estar envolvido no aumento da proteólise muscular. Em trabalho com indivíduos idosos Creiwe e colaboradores, (2001), constataram que o exercício de força diminui a quantidade de TNF- $\alpha$  produzido pelo músculo e aumentou a taxa de síntese protéica. Outra observação sobre o TNF- $\alpha$ , é que este está inversamente relacionado com a expressão da enzima lipase-lipoprotéica (LPL) (Kern e colaboradores, 1995). A LPL é abundantemente expressada na musculatura esquelética sadia e esta expressão é bastante regulada pelo exercício (Seip, Angelopoulos e Semenkovich, 1995; Seip e colaboradores, 1997). O exercício de força, por aliviar o efeito inibitório do TNF- $\alpha$  sobre a expressão de LPL e sobre a síntese protéica, pode permitir a síntese de novas proteínas e provir o músculo com importante recurso energético, os ácidos graxos (Creiwe e colaboradores, 2001).

Outro fator que pode influenciar o turnover protéico muscular é a ação das prostaglandinas. Estas são sintetizadas por vários tipos celulares, entre estes a célula muscular (Palmer, 1990; Vanderburgh, 1995). Especificamente, a PGF $2\alpha$  estimula, enquanto a PGE $2$  tem efeito inibitório sobre síntese protéica muscular (Vanderburgh, 1995). A produção de prostaglandinas é regulada em dois níveis: 1) pelo controle da atividade de várias lipases como as: A2, C e D (Vanderburgh, 1993), que liberam o ácido araquidônico, precursor de prostaglandinas, dos fosfolípidos de membrana e 2) pelo controle da atividade das enzimas que

convertem o ácido araquidônico em prostaglandinas, as ciclooxigenases (Hersh e colaboradores, 2000). Trappe e colaboradores, (2001) demonstraram que o treinamento de força excêntrico provoca aumento na produção de PGF<sub>2</sub> $\alpha$  e também da síntese proteica em tecido muscular esquelético humano. Estes efeitos foram atenuados quando inibidores de ciclooxigenase foram administrados.

Tem-se demonstrado que o exercício e a sobrecarga ativam uma cascata de sinalizações na musculatura esquelética (Aronson e colaboradores, 1998; Fluck e colaboradores, 1999). Carson e Wei (2000), em uma revisão, focaram a participação da sinalização desenvolvida pelas integrinas mediando a expressão gênica no processo de hipertrofia muscular estimulada pela sobrecarga e estiramento. As integrinas são conhecidas por trabalharem como sensores primários para a retransmissão de sinais físicos e mecânicos do ambiente circundante para o interior da célula, o que permite então uma resposta celular apropriada. A função sensitiva da família das integrinas pode ser cumprida, porque estas são proteínas associadas à membrana envolvidas na manutenção das interações célula-célula e célula-matriz extracelular (Ingber, 1997). As integrinas são uma família de glicoproteínas heterodiméricas constituídas de subunidades  $\alpha$  e  $\beta$ . Múltiplas isoformas das subunidades e a ocorrência de splicing alternativos do mRNA, dão grande diversidade a esta família (Clark e Brugge, 1995). Segundo Carson e Wei (2000) o estiramento e a sobrecarga imposta às células musculares esqueléticas gera uma cascata de sinalizações envolvendo integrinas, outras proteínas e fatores que como resultado final, estimulam a síntese proteica. A FIGURA 4 apresenta alguns dos mecanismos citados.

Sessão de treinamento de força pode aumentar significativamente a secreção de testosterona e do hormônio do crescimento (GH) em indivíduos do sexo masculino e apenas a secreção de GH nos do sexo feminino (Kraemer e colaboradores, 1991). Baracos (2001) afirma que estes são fatores que podem favorecer muito o anabolismo proteico muscular.

O aumento da sensibilidade à insulina é observado na musculatura exercitada, o que não acontece no músculo inativo (Wojtaszewski e colaboradores, 2002). Fluckey, Enevolden e Galbo (2001)

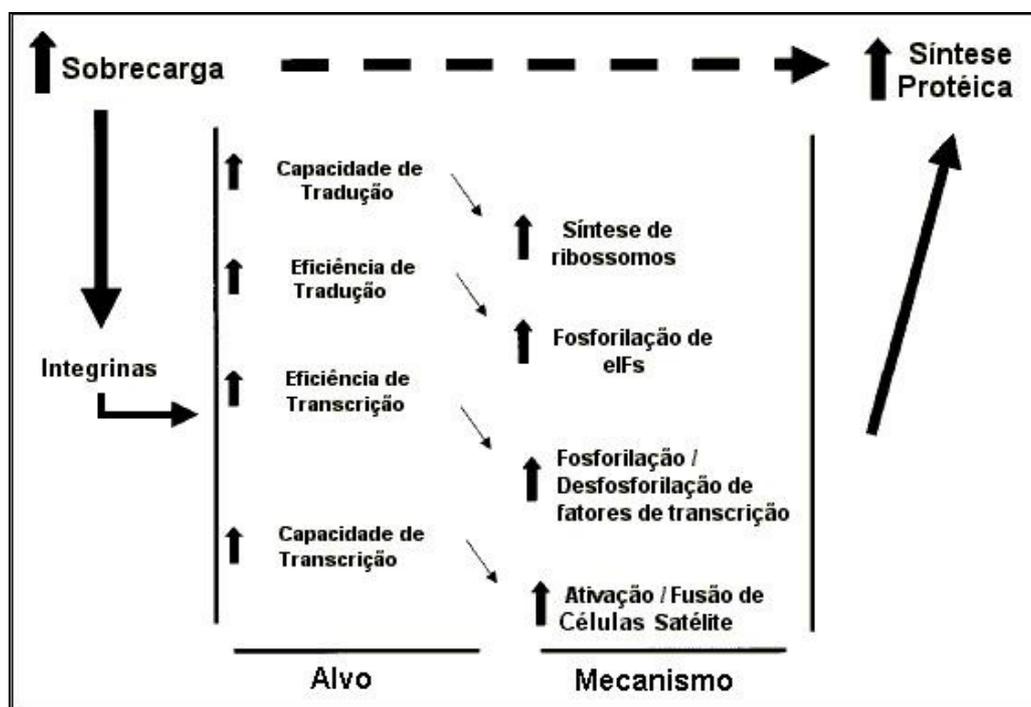
demonstraram que a sensibilidade à ação da insulina, sobre a taxa de síntese proteica, está aumentada na musculatura submetida ao exercício de força excêntrico.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Aproximadamente a metade dos pacientes com câncer apresenta a síndrome da caquexia (Bruera, 1997). Estes apresentam fadiga e fraqueza (Dimeo, Rumberger e Keul, 1998), frequentemente acompanhadas da perda de tecido muscular, sendo isto, um fator contribuinte para a morbidade e mortalidade no câncer (Al-Majid e McCarthy, 2001a). Desta forma, intervenções que atenuem a perda muscular, têm importância clínica significativa (Al-Majid e McCarthy, 2001a). Durante o tratamento, pacientes com câncer apresentam, freqüentemente, prolongada inatividade física devido aos efeitos colaterais das terapias utilizadas (MacVicar e Winningham, 1986). Tendo em vista que a etiologia da caquexia seja pouco conhecida, vários parâmetros, que estão modificados em indivíduos caquéticos, vem sendo responsabilizados pelo aparecimento da síndrome. Entre esses parâmetros estão: citocinas e hormônios circulantes, neuropeptídeos, neurotransmissores e fatores produzidos pelos tumores (Plata-Salaman, 1996).

Uma visão comum é a de que a caquexia é causada predominantemente por citocinas produzidas tanto pelo sistema imunitário do hospedeiro, quanto pelo próprio tumor (Plata-Salaman, 1996; Tisdale, 1997; Bruera, 1997; Hirai e colaboradores, 1998). O exercício é capaz de alterar a funcionalidade imunitária de indivíduos saudáveis, uma resposta que pode estar ligada a alterações nas concentrações de algumas citocinas. Desta maneira, a atividade física pode ser um tipo de intervenção a ser utilizada associada ao tratamento de algumas enfermidades, tais como o câncer (Pedersen e colaboradores, 2000; Colbert e colaboradores, 2001; Sugiura e colaboradores, 2002).

Resultados de alguns trabalhos demonstraram que o exercício pode reduzir a sensação de fadiga, ansiedade, e aumentar a disposição, contrapondo-se a algumas conseqüências negativas da recuperação e tratamento contra o câncer, aumentando a qualidade de vida (Friedenreich e Courneya,



**FIGURA 4** – Integrinas e outras proteínas nas cascatas de sinalizações desencadeadas pela aplicação de sobrecarga à célula muscular (Carson e Wei, 2000).

1996; Dimeo e colaboradores, 1997; Durak e Lilly, 1998; Burnham e Wilcox, 2002).

A atividade física pode induzir mudanças tanto na via de síntese, quanto na de degradação protéica, sendo que anormalidades em ambas as vias têm sido relacionadas à perda de tecido muscular em indivíduos com câncer (Al-Majid e McCarthy, 2001a). Trabalhos em animais demonstraram que o exercício pode prolongar a vida dos indivíduos treinados e diminuir o crescimento tumoral (Bacurau e colaboradores, 2000).

O exercício de força aumenta a massa muscular de indivíduos saudáveis e atenua a perda muscular associada a uma variedade de condições hipercatabólicas. Levando em consideração estes efeitos anabólicos em indivíduos saudáveis e doentes, este tipo de exercício deve ser examinado como intervenção com grande potencial para retardar a perda de tecido muscular esquelético causada pelo câncer, o que poderia aumentar, em muito, a qualidade de vida do indivíduo (Al-Majid e McCarthy, 2001a). Contudo, a literatura científica atual é bastante deficiente em relação aos efeitos do treinamento de força em indivíduos com câncer.

Um fator que pode contribuir para a complexidade da discussão do tema é a carência do total conhecimento sobre os mecanismos responsáveis pelas adaptações metabólicas e funcionais ao exercício, e mais especificamente ao treinamento de força. Quando os aspectos relacionados ao exercício e também ao estado caquético forem melhor entendidos, os progressos poderão certamente ser conseguidos com maior velocidade.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alberts, B. e colaboradores. Fundamentos de biologia celular: uma introdução à biologia molecular da célula. Artmed, Porto Alegre, 1999.
2. Alberts, B. e colaboradores. Biologia molecular da célula. 3ªed., Artmed, Porto Alegre, 1997.
3. Al-Majid, S. e McCarthy, D.O. Cancer-induced fatigue and skeletal muscle wasting: The role of exercise. *Biolog. Res. Nurs.* 2(3): 186-197, 2001a.
4. Al-Majid, S. e McCarthy, D.O. Resistance exercise attenuates wasting of the Extensor

# Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício

ISSN 1981-9900 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

w w w . i b p e f e x . c o m . b r

- Digitorum Longus Muscle in mice bearing the Colon-26 Adenocarcinoma. *Biolog. Res. Nurs.* 2(3):155-166, 2001b.
5. Argilés, J.M.; Alvarez, B. e Lopes-Soriano, F.J. The metabolism basis of cancer cachexia. *Med. Res. Rev.* 17(5):477-98, 1997.
6. Argilés, J.M. e colaboradores. Tumor growth and nitrogen metabolism in host. *Inst. J. Oncol.* 14(3):479-86, 1999.
7. Argilés, J.M. e Lopez-Soriano, F.J. The role of cytokines in cancer cachexia. *Med. Res. Rev.* 19:223-248, 1999.
8. Aronson, D. e colaboradores. Exercise stimulates c-Jun NH2 kinase activity and c-Jun transcriptional activity in human skeletal muscle. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 251:106-110, 1998.
9. Baar, K. e Esser, K.; Phosphorylation of p70(S6k) correlates with increased skeletal muscle mass following resistance exercise. *Am. J. Physiol.* 276(1 Pt 1):C120-C127, 1999.
10. Bacurau, R.F.P. e colaboradores. Effect of a moderate intensity exercise training protocolo n the metabolism of macrophages and lymphocytes of tumour-bearing rats. *Cell Biochem. Funct.* 18:249-258, 2000.
11. Baracos, V.E. Exercice inhibits progressive growth of the Morris hepatoma 7777 in male and female rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 67:864-870, 1989.
12. Baracos, V.E. Management of muscle wasting in cancer-associated cachexia. *Cancer.* 92:1669-1677, 2001.
13. Barber, M.D.; Ross, J.A. e Fearon, K.C.H. Cancer cachexia. *Surg. Oncol.* 8:133-141, 1999.
14. Bruera, E. Anorexia, cachexia and nutrition. *Br Med. J.* 315:1219-1222, 1997.
15. Burnham, T.R. e Wilcox, A. Effects of exercise on physiological and psychological variables in cancer survivors. *Med. Sci. Sports Exerc.* 34:1863-1867, 2002.
16. Carson, J.A.; Wei, L. Integrin signaling's potential for mediating gene expression in hypertrophying skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 88:337-343, 2000.
17. Chance, W.T. e colaboradores. Hypothalamic concentration and release of neuropeptide Y into microdialysates is reduced in anorectic tumor-bearing rats. *Life Sci.* 54(24):1869-74, 1994.
18. Chance, W.T. e colaboradores. Assessment of feeding response of tumor-bearing rats to hypothalamic injection and infusion of neuropeptide Y. *Peptides.* 17(5):797-801, 1996.
19. Chance, W.T. e colaboradores. Refractory hypothalamic adenylate cyclase in anorectic tumour bearing rats. Implications for NPY-induced feeding. *Brain Res.* 11;691(1-2):180-4, 1995
20. Clark, E.A. e Brugge, J.S. Integrins and signal transduction pathways: the road taken. *Science.* 268-233-239, 1995.
21. Colbert, L.H. e colaboradores. Tissue expression and plasma concentrations of TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 following treadmill exercise in mice. *Int. J. Sports. Med.* 22:261-267, 2001.
22. Costelli, P. e colaboradores. Alterations of lipid and cholesterol metabolism in cachectic tumor-bearing rats are prevented by insulin. *J. Nutr.* 129:700-706, 1999.
23. Courneya, K.S. e Friedenreich, C.M. Physical exercise and quality of life following cancer diagnosis: a literature review. *Ann. Behav. Med.* 21:171-9, 1999.
24. De Wys, W.D. e Walkers, K. Abnormalities of taste sensation in cancer patients. *Cancer* 36:1888, 1975.
25. Dimeo, F.C.; Rumberger, B.G. e Keul, J. Aerobic exercise as a therapy for cancer fatigue. *Med Sci. Sports Exerc.* 30: 475-477, 1998.
26. Dimeo, F.C. e colaboradores. Aerobic exercise in the rehabilitation of cancer patients after high dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation. *Cancer.* 79:1717-1722, 1997.
27. Dunlop, R.J. e Campbell, C.W. Cytokines and advanced cancer. *J. Pain Symptom Manage.* 20:214-232, 2000.
28. Durak, E.P. e Lilly, P.C. The application of an exercise and wellness program for cancer patients: a preliminary

# Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício

ISSN 1981-9900 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

www.ibpex.com.br

- outcomes report. *J. Strength Condit. Res.* 12:3-6, 1998.
29. Dworzak, F. e colaboradores. Effects of cachexia due to câncer on whole body and skeletal muscle protein turnover. *Cancer.* 82:42-48, 1998.
30. Eden, E. e colaboradores. Glucose flux in relation to energy expenditure in malnourished in patients with and without cancer during periods of fasting and feeding. *Cancer Res.* 44:1718-1724, 1984.
31. Evans, W.J.; Roubenoff, R. e Hevitz, A. Exercise and the treatment of wasting: aging and human immunodeficiency virus infection. *Semin Oncol.* 25(suppl 6):112-122, 1998.
32. Evans, W.K. e colaboradores. Limited impact of total parenteral nutrition on nutritional status during treatment for small cell lung cancer. *Cancer Res.* 45:3347-3353, 1985.
33. Farrell, P.A. e colaboradores. Regulation of protein synthesis after acute resistance exercise in diabetic rats. *Am J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 276:E721-E727, 1999.
34. Farrell, P.A. e colaboradores. Eukaryotic initiation factors and protein synthesis after resistance exercise in rats. *J. Appl. Physiol.* 88:1036-1042, 2000.
35. Fernandes, L.C. e colaboradores. Improvement of cancer cachexia and inhibition of tumour growth by insulin administration in rats. *Cancer Ther. Control.* 1:259-268, 1991.
36. Fernandes, L.C. e colaboradores. Insulin secretion in Walker 256 tumor cachexia. *Am. J. Physiol.* 258(6Pt1):E1033-1036, 1990.
37. Ferrandez, M.D. e La Fente, M. Effects of age, sex and physical exercise on the phagocytic process of murine peritoneal macrophages. *Acta Physiol. Scand.* 16:47-53, 1999.
38. Ferrando, A.A.; Tipton, K.; Bamman, N.M.; Wolfe, R.R. Resistance exercise maintains skeletal muscle protein synthesis during bed rest. *J Appl. Physiol.* 82:807-810, 1997.
39. Fluck, M.; Carson, J.A.; Gordan, S.E.; Ziemiecki, A.; Booth, F.W. Focal adhesion proteins FAK and paxillin increase in hypertrophied skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 277:C152-C162, 1999.
40. Fluckey, J.D.; Asp, S.; Enevoldsen, L.H.; Galbo, H. Insulin action on rates of muscle protein synthesis following eccentric, muscle-damaging contractions. *Acta Physiol Scand.* 173:379-384, 2001.
41. Friedenreich, C.M.; Courneya, K.S. Exercise as rehabilitation for cancer patients. *Clin. J. Sport Med.* 6:237-244, 1996.
42. Goll, D.E.; Thompson, V.F.; Taylor, R.G.; Christiansen, J.A. Role of the calpain system in muscle growth. *Biochemie.* 74:225, 1992.
43. Greiwe, J.S.; Cheng, B.; Rubin, D.C.; Yarasheski, K.E.; Semenkovich, C.F. Resistance exercise decreases skeletal muscle tumor necrosis factor  $\alpha$  in frail elderly humans. *FASEB J.* 15:475-482, 2001.
44. Grune, T.; Blasig, I.E.; Sitte, N.; Roloff, B.; Haseloff, R.; Davies, K. Peroxynitrite increases the degradation of aconitase and other cellular proteins by proteasome. *J. Biol. Chem.* 273(18):10857-10862, 1998.
45. Guttridge, D.C.; Mayo, M.W.; Madrid, L.V.; Wang, C.Y.; Baldwin, A.S. Jr. NF-kappaB-induced loss of MyoD messenger RNA: possible role in muscle decay and cachexia. *Science.* 289:2363-2366, 2000.
46. Heber, D.; Byerly, C.O.; Chlebowski, R.T. Medical abnormalities in the cancer patient. *Cancer.* 55:225-229, 1985.
47. Hellerstein, M.K.; Meydani, S.; Meydani, M.; Wu, K.; Dinarello, C.A. Interleukin-1-induced anorexia in the rat: Influence of prostaglandins. *J Clin Invest.* 84:228, 1989.
48. Hersh, E.V.; Moore, P.A.; Ross, G.L. Over-the-counter analgesics and anti-pyretics: a critical assessment. *Clin. Ther.* 22:500-548, 2000.
49. Hirai, K.; Hussey, H.J.; Barber, M.D.; Price, S.A.; Tisdale, M.J. Biological evaluation of a lipid-mobilizing factor isolated from the urine of cancer patients. *Cancer Res.* 58:2359-2365, 1998.
50. Holloszy, J.O.; Coyle, E.F. Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. *J. Appl. Physiol.* 56:831-838, 1984.
51. Ingber, D.E. Tensegrity: the architectural basis of cellular mechanotransduction. *Annu. Rev. Physiol.* 59:575-599, 1997.

# Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício

ISSN 1981-9900 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

www.ibpex.com.br

52. Jurimae, J.; Abernethy, P.J.; Blake, K.; McEniery, M.T. Changes in the myosin heavy chain isoform profile of the triceps brachii muscle following 12 weeks of resistance exercise training. *Eur. J. Physiol.* 74:287-292, 1996.
53. Kadi, F. Adaptation of human skeletal muscle to training and anabolic steroids. *Acta Physiol. Scand.* 168 suppl 646, 2000.
54. Kalra, P.S.; Edwards, T.G.; Xu, B.; Jain, M.; Kalra, S.P. The anti-gonadotropic effects of cytokines: the role of neuropeptides. *Domest Anim Endocrinol.* 15(5):321-332, 1998.
55. Kern, P.A.; Saghizadeh, M.; Ong, J.M.; Bosch, R.J.; Deem, R.; Simsolo, R.B. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue: regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J. Clin. Invest.* 95:2111-2119, 1995.
56. Kimball, S.R.; Farrell, P.A.; Jefferson, L.S. Invited review: role of insulin in translational control of protein synthesis in skeletal muscle by amino acids or exercise. *J. Appl. Physiol.* 93:1168-1180, 2002.
57. Kimball, S.R.; Vary, T.C.; Jefferson, L.S. Regulation of protein synthesis by insulin. *Annu. Rev. Physiol.* 56:321-348, 1994.
58. King, P.J.; Williams, G. Role of ARC NPY neurons in energy homeostasis. *Drugs News Perspect.* 11:420-410, 1998.
59. Kraemer, W.J.; Gordon, S.E.; Fleck, S.J.; Marchitelli, L.J.; Mello, R.; Dziados, J.E.; Friedl, K.; Harman, E.; Maresh, C.; Fry, A.C. Endogenous anabolic hormonal and growth factors responses to heavy resistance exercise in males and females. *Int J. Sports Med.* 12:228-35, 1991.
60. Laviano, A.; Meguid, M.M.; Yang Z.J.; Gleason, J.R.; Cangiano, C.; Fanelli, F.R. Cracking the riddle of cancer anorexia. *Nutrition.* 12(10):706-10, 1996.
61. Lecker, S.H.; Solomon, V.; Mitch, W.E.; Goldberg, A.L. Muscle protein breakdown and the critical role of the Ubiquitin-Proteasome pathway in normal and disease states. *J. Nutr.* 129:227S-237S, 1999.
62. Lee I-Min. Exercise and physical health: cancer and immune function. *Res. Q. Exerc. Sport.* 66:286-291, 1995.
63. Linderman, J.K.; Gosselink, K.L.; Booth, F.W.; Mukku, V.R.; Grindeland, R.E. Resistance exercise and growth hormone as counter-measures for skeletal muscle atrophy in hindlimb-suspended rats. *Am. J. Physiol.* 267:R365-R371, 1994.
64. Llovera, M.; Carbó, N.; López-Soriano, J.; Garcia-Martínez, C.; Busquets, S.; Alvarez, B.; Agell, N.; Costelli, P.; López-Soriano, F.J.; Celada, A.; Argilés, J.M. Different cytokines modulate ubiquitin gene expression in rat skeletal muscle. *Cancer Letters.* 133:83-87, 1998a.
65. Llovera, M.; Garcia-Martínez, C.; López-Soriano, J.; Carbó, N.; Agell, N.; López-Soriano, F.J.; Argilés, J.M. Role of TNF receptor 1 in protein turnover during cancer cachexia using gene knockout mice. *Mol. Cell. Endocrinol.* 142:183-189, 1998b.
66. Lorite M.J, Thompson M.G, Drake J.L, Carling G, Tisdale M.J. Mechanism of muscle protein degradation induced by a cancer cachectic factor. *Br J Cancer.* 78:850-856, 1998.
67. MacKinnon, L.T. Immunity in athletes. *Int. J. Sports Med.* 18:S62-S68, 1997.
68. MacVicar, M., Winningham, M.L. Promoting the functional capacity of cancer patients. *Cancer Bull.* 38:235-239, 1986.
69. MacVicar, M.G., Winningham, M.L.; Nickel, J.L. Effect of aerobic interval training on cancer patients: functional capacity. *Nurs. Res.* 38:348-351, 1989.
70. Mastro, A.M.; Schlosser, D.A.; Grove, D.S.; Lincoski, C.; Pishak, S.A., Gordon, S.; Kraemer, W.J. Lymphocyte subpopulations in lymphoid organs of rats after acute resistance exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 31:74-81, 1999.
71. Megeney, L.A.; Kablar, B.; Garrett, K.; Anderson, J.E.; Rudnicki, M.A. MyoD is required for myogenic stem cell function in adult skeletal muscle. *Genes Dev.* 15:1173-1183 1996.
72. Morley, J.E. Anorexia, Sarcopenia, and Aging. *Nutrition.* 17:660-663, 2001.
73. Nieman, D.C.; Cook, V.D.; Henson, D.A.; Suttles, J.; Rejeski, W.J.; Ribisl, P.M.; Fagoaga, OR.; Nehlsen-Cannarella, SL.

# Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício

ISSN 1981-9900 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

www.ibpex.com.br

Moderate exercise training and natural killer cell cytotoxic activity in breast cancer patients. *Int J Sports Med.* 16:334-337, 1995.

74. Noguchi, Y.; Makino, T.; Yoshikawa, T.; Nomura, K.; Fukuzawa, K.; Matsumoto, A.; Yamada, T. The possible role of TNF-alpha and IL-2 in inducing tumor associated metabolic alterations. *Surg. Today.* 26:36-41, 1996.

75. Palmer, R.M. Prostaglandins and the control of muscle proteinsynthesis and degradation. *Prostaglandins Leukotrienes Essent Fatty Acids.* 39:95-104, 1990.

76. Pedersen, B.K.; Bruunsgaard, H.; Ostrowski, K.; Krabbe, K.; Hansen, H.; Krzywkowski, K.; Toft, A.; Sondergaard, S.R.; Petersen, E.; Ibfelt, T.; Schjerling, P. Cytocines in aging and exercise. *Int. J. Sports Med.* 21 Suppl. 1:S4-S9, 2000.

77. Phillips, S.M.; Tipton, K.D.; Ferrando, A.A.; Wolfe, R.R. Resistance training reduces the acute exercise-induced increase in muscle protein turnover. *Am. J. Physiol. Endocrinol Metab.* 276:E118-E124, 1999.

78. Plata-Salaman, C.R. Anorexia during acute and chronic disease. *Nutrition.* 12:67-78, 1996.

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

80. Reid, M.B.; Li, Y.P. Cytokines and oxidative signalling in skeletal muscle. *Acta Physiol Scand.* 171:225-232, 2001.

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

82. Roubenoff, R.; McDermott, A.; Weiss, L.; Suri, J.; Wood, M.; Bloch, R.; Gorbach, S. Short-term progressive resistance training increases strength and lean body mass in adults infected with human immunodeficiency virus. *AIDS.* 13:231-239, 1999.

83. Roubenoff, R.; Wilson, I.B. Effect of resistance training on self-reported physical functioning in HIV infection. *Med Sci. Sports Exerc.* 33:1811-1817, 2001.

84. Sattler, F.R.; Jaque, V.; Schroeder, T.; Olson, C.; Dube, M.P.; Martinez, C.; Briggs, L.

Horton, R.; Azen, S. Effects of pharmacological doses of nandrolone decanoate and progressive resistance training in immunodeficient patients infected with human immunodeficiency virus. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 84:1268-1276, 1999.

85. Schwartz, A.L.; Mori, M.; Gao, R.; Nail, L.M.; King, M.E. Exercise reduces daily fatigue in women with breast cancer receiving chemotherapy. *Med. Sci. Sports Exerc.* 33:718-723, 2001.

86. Segar, M.L.; Katch, V.L.; Roth, R.S.; Garcia, A.W.; Portner, T.I.; Glickman, S.G.; Haslanger, S.; Wilkins, E.G. The effect of aerobic exercise on self-esteem and depressive and anxiety symptoms among breast cancer survivors. *Oncol. Nurs. Forum.* 25:107-113, 1998.

87. Seip, R.L.; Angelopoulos, T.J.; Semenkovich, C.F. Exercise induces human lipoprotein lipase gene expression in eskeletal muscle but not adipose tissue. *Am. J. Physiol.* 268:E229-E236, 1995.

88. Seip, R.L.; Mair, K.; Cole, T.G.; Semenkovich, C.F. Induction of human skeletal muscle lipoprotein lipase gene expression by short-term exercise is transient. *Am. J. Physiol.* 272:E255-E261, 1997.

89. Shepard, R.J.; Shek, P.N. Cancer, immune function, and physical activity. *Can J Appl. Physiol.* 20:1-25, 1995.

90. Spina, R.J.; Chi, M.M.Y.; Hopkins, M.G.; Nemeth, P.M.; Lowry, O.H.; Holloszy, J.O. Mitochondrial enzymes increase in muscle in response to 7-10 days of cycle exercise. *J. Appl. Physiol.* 80:2250-2254, 1996.

91. Stallion, A; Foley-Nelson, T; Chance, W.T.; Fisher, J.E. Effects of increased  $\beta$ 2-Agonist dose in tumor-bearing animals. *Nutrition and Cancer.* 20(3):251-260, 1993.

92. Sugiura, H.; Nishida, H.; Sugiura, H.; Mirbod, S.M. Immunomodulatory action of chronic exercise on macrophage and lymphocyte cytokine production in mice. *Acta Physiol. Scand.* 174:247-256, 2002.

93. Tamaki, T.; Shuichi, U.; Nakano, S. A weight-lifting exercise model for inducing hypertrophy in the hindlimb muscles of rats. *Med. Sci. Sports Exerc.* 24:881-886, 1992.

# Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício

ISSN 1981-9900 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

www.ibpex.com.br

94. Tayek, A.J. A review of cancer cachexia and abnormal glucose metabolism in humans with cancer. *J. Am. Coll. Nutr.* 4:445-446, 1992.
95. Thompson, M.P.; Koons, J.E.; Tan, E.T.H.; Grigor, M.R. Modified lipoprotein lipase activities, rate of lipogenesis, and lipolysis as factors leading to lipid depletion in C57BL mice bearing the preputial gland tumour ESR-586. *Cancer Res.* 41:3228-32232, 1981.
96. Tisdale, M.J. Biology of cachexia. *J. Natl. Cancer Inst.* 89:1763-1773, 1997.
97. Tisdale, M.J. Cancer anorexia and cachexia. *Nutrition.* 17:438-442, 2001.
98. Tisdale, M.J. Protein loss in cancer cachexia. *Science.* 289:2293-2295, 2000.
99. Todorov, P.T.; Field, W.N.; Tisdale, M.J. Role of a proteolysis-inducing factor (PIF) in cachexia induced by a human melanoma (G361). *Br J Cancer.* 80(11):1734-1737, 1999.
100. Todorov, P.T.; Mcdevitt, T.M.; Cariuk, P.; Coles, B.; Deacon, M.; Tisdale, M.J. Induction of muscle protein degradation and weight loss by a tumor product. *Cancer Res.* 15:56(6):1256-1261, 1996.
101. Torti, F.M.; Diekmann, B.; Beutler, B.; Cerami, A.; Ringold, G.M. A macrophage factor inhibits adipocyte gene expression: an "in vitro" model of cachexia. *Science.* 229:867-869, 1985.
102. Trappe, T.A.; Fluckey, J.D.; White, F.; Lambert, C.P.; Evans, W.J. Skeletal muscle PGF2 $\alpha$  and PGE2 in response to eccentric resistance exercise: Influence of Ibuprofen and Acetaminophen. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 86:5067-5070, 2001.
103. Vanderburgh, H.H.; Shansky, J.; Karlisch, P.; Solerssi, R. Mechanical stimulation of skeletal muscle generates lipid-related second messengers by phospholipase activation. *J Cell Physiol.* 155:63-71, 1993.
104. Vanderburgh, H.H.; Shansky, J.; Solerssi, R.; Chromiak, J. Mechanical stimulation of skeletal muscle increases prostaglandin F2 $\alpha$  production, cyclooxygenase activity, and cell growth by a pertussis toxin sensitive mechanism. *J Cell Physiol.* 163:285-294, 1995.
105. Vlassara, H.; Spiegel, R.J.; San Doval, D.; Cerami, A. Reduced plasma lipoprotein lipase activity in patients with malignancy-associated weight loss. *Horm. and Met. Res.* 18:698-703, 1986.
106. Wagner, G.; Rabkin, J.; Rabkin, R. Exercise as a mediator of psychological and nutritional effects of testosterone therapy in HIV+ men. *Med. Sci. Sports Exerc.* 30:811-817, 1998.
107. Waterhouse, C. Lactate metabolism in patients with cancer. *Cancer,* 33:66-71, 1974.
108. Whitehouse, A.S.; Smith, H.J.; Drake, J.L.; Tisdale, M.J. Mechanism of attenuation of skeletal muscle protein catabolism in cancer cachexia by Eicosapentanoic Acid. *Cancer Res.* 61:3604-3609, 2001.
109. Wilmore, J.K.; Costill, D.L. Fisiologia do Esporte e do Exercício. 1ª ed., Manole, Barueri-SP, 2001, 709p.
110. Winett, R.A.; Carpinelli, R.N. Potential health-related benefits of resistance training. *Prev. Med.* 33:503-513, 2001.
111. Winningham, M.L.; Macvicar, M.G. The effect of aerobic exercise on patient reports of nausea. *Oncol. Nurs. Forum,* 15:447-450, 1988.
112. Wojtaszewski, J.F.P.; Nielsen, J.N.; Richter, E.A. Invited Review: Effect of acute exercise on insulin signaling and action in humans. *J Appl Physiol.* 93:384-392, 2002.
113. Woods, J.A.; Davis, J.M.; Smith, J.A.; Nieman, D.C. Exercise and cellular innate immune function. *Med. Sci. Sports Exerc.* 31:57-66, 1999.
114. Yarasheski, K.E.; Pak-Loduca, J.; Hasten, D.L.; Obert, K.A.; Brown, M.B.; Sinacore, D.R. Resistance exercise training increases mixed muscle protein synthesis rate in frail women and men > or = 76 yr old. *Am. J. Physiol.* 277(1 pt 1):E118-E125, 1999.
115. YOUNG-McCaughan, S.; SEXTON, D.L. A retrospective investigation of the relationship between aerobic exercise and quality of life in women with breast cancer. *Oncol. Nurs. Forum.* 18:751-757, 1991.