

WELLINGTON LUNZ

**INTERFERÊNCIA DO TREINAMENTO EM NATAÇÃO COM
DIFERENTES INTENSIDADES NA CARCINOGENESE
EXPERIMENTAL DO CÓLON**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2006

WELLINGTON LUNZ

**INTERFERÊNCIA DO TREINAMENTO EM NATAÇÃO COM
DIFERENTES INTENSIDADES NA CARCINOGENESE
EXPERIMENTAL DO CÓLON**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 21 de julho de 2006

Prof^ª. Dr. Eveline Monteiro Cordeiro de Azeredo

Prof^ª. Dr. Rita de Cássia Gonçalves Alfenas

Prof^ª. Dr. Maria do Carmo Gouveia Peluzio
(Co-orientadora)

Prof^ª. Dr. Cristina Maria Ganns Chaves Dias
(Co-orientadora)

Prof. Dr. Antônio José Natali
(Orientador)

Dedico essa obra à minha noiva

Elaine Cristina Viana

que me incentivou a adentrar neste sonho
que financiou, em todos os sentidos, essa vivência
que assoprou fantasmas e enxugou lágrimas
que me fortaleceu quando sem força
que aguardou, embora não sem dor, meu regresso.
E assim, compreendendo que somos unidirecionados,
assevero que esta conquista
(certamente)
é tão minha quanto dela.

AGRADECIMENTOS

À minha noiva Elaine Cristina Viana, incentivadora holística dos meus sonhos, entre os quais esse projeto. A meus pais e irmãos, que têm tolerado por mais de seis anos a outra metade da dor motivada pela distância.

Aos acadêmicos Kêmeli, Luiz Henrique, Karina, Diego, Luiz Eduardo, Judson, Pedro, Marie e Rubens, que contribuíram decisivamente para a realização do extenso protocolo de exercício (nove meses). A Cyntia que, além da contribuição supracitada, participou do exaustivo processo de contagem dos focos de criptas aberrantes (FCA).

A Ana Paula Boroni Moreira, a grande amiga que (re)conheci no mestrado, com quem partilhei expectativas, trabalhos, frustrações, lágrimas e muitas alegrias. Exemplo de dedicação e envolvimento.

Ao orientador Antônio José Natali, que além da presente orientação confiou a mim duas iniciações científicas na graduação.

Ao amigo Frederico S. C. Franco, pela ajuda no sacrifício dos animais e análises da composição corporal. Mas, acima de tudo, pela disponibilidade nunca reclamada. Um trabalhador incansável.

Às minhas Co-orientadoras, professoras Maria do Carmo Gouveia Peluzio e Cristina Maria Ganns Chaves Dias que aceitaram esse desafio.

A Carina, pela ajuda na metodologia para contagem das criptas aberrantes. Ao amigo Emerson, que iniciou os trabalhos com exercício e FCA nesta instituição (UFV), e com quem permutei artigos, informações e amistosas conversas.

À funcionária Solange, pela ajuda sempre generosa nos trâmites burocráticos da instituição. Aos funcionários Ricardo, Cassiano, Geraldo, Donizete e Sebastião.

A Universidade Federal de Viçosa. A Capes, pelos fundamentais doze meses de bolsa.

Às pessoas amigas que gentilmente ajudaram no sacrifício dos animais (Monize, Angélica, André e Prof^a Céphora). Os amigos distantes (geograficamente) e novos amigos presentes que compartilharam comigo momentos extra-acadêmicos.

Enfim, a todos que me sustentaram no ombro para que eu pudesse ir mais adiante (*em analogia a uma famosa frase do genial Isaac Newton*).

ÍNDICE

RESUMO.....	v
ABSTRACT.....	vii
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	14
2.1 OBJETIVO GERAL.....	14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3. MATERIAL E MÉTODOS	15
3.1 ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO.....	15
3.2 INDUÇÃO DOS FOCOS DE CRIPTAS ABERRANTES E TUMORES COLORRETAIS	16
3.3 CARACTERIZAÇÃO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS	16
3.4 PROGRAMA DE TREINAMENTO EM NATAÇÃO.....	18
3.5 SACRIFÍCIO E COLETA DAS AMOSTRAS	18
3.6 ANÁLISES DOS MATERIAIS COLETADOS	20
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	24
4. RESULTADOS	25
4.1 GANHO DE PESO, CONSUMO E CONVERSÃO ALIMENTAR	25
4.2 COMPOSIÇÃO CORPORAL.....	27
4.3 PARÂMETROS SANGÜÍNEOS	30
4.4 FOCOS DE CRIPTAS ABERRANTES (FCA)	33
4.5 TUMORES NO INTESTINO GROSSO	44
5. DISCUSSÃO.....	52
5.1 GANHO DE PESO, CONSUMO ALIMENTAR, CONVERSÃO ALIMENTAR E COMPOSIÇÃO CORPORAL.....	52
5.2 PARÂMETROS SANGÜÍNEOS	54
5.3 FOCOS DE CRIPTAS ABERRANTES E TUMORES DO INTESTINO GROSSO	58
6. CONCLUSÕES.....	67
7. REFERÊNCIAS.....	69

RESUMO

LUNZ, Wellington. Universidade Federal de Viçosa, Julho de 2006. **Interferência do treinamento em natação com diferentes intensidades na carcinogênese experimental do cólon.** Orientador: Antônio José Natali. Co-orientadoras: Cristina Maria Ganns Chaves Dias e Maria do Carmo Gouveia Peluzio.

O estudo teve como objetivos: a) quantificar, categorizar e correlacionar focos de criptas aberrantes (FCA) e tumores em ratos Wistar com carcinogênese colorretal induzida por 1,2 dimetilhidrazina (DMH); b) verificar se o exercício regular de natação afetaria, de forma dependente da intensidade, o número de FCA, número, incidência e tamanho dos tumores, a ingestão alimentar, o ganho de peso, composição corporal (gordura, proteína e água), os níveis séricos de glicose, colesterol total (CT), triacilglicerídeos (TAG), lipoproteínas de alta, baixa e muito baixa densidade (HDL, LDL e VLDL) e proteína C reativa (PCR) nos animais com carcinogênese induzida por DMH; c) verificar se o percentual de gordura (carcaça e intra-abdominal), glicose e perfil lipídico (CT, TAG, HDL, LDL e VLDL) se associariam com o número de tumores e FCA; d) verificar se a incidência de tumores alteraria os níveis de PCR. Animais ($n=52$), com 11 semanas de idade, foram subdivididos em dois grupos sedentários, com (CE $n=10$) e sem (CD $n=6$) droga, e em três grupos exercitados: sem sobrecarga (ED1 $n=12$), com sobrecarga de 2% (ED2 $n=12$) e 4% (ED3 $n=12$) do peso corporal. Animais dos grupos ED1, ED2 e ED3 foram submetidos a um programa de treinamento progressivo de natação por 5-20 min/dia, 5 dias/semana, durante 35 semanas. Todos os animais submetidos ao exercício e o grupo CE, receberam 4 doses (40 mg.kg^{-1}) de DMH nas duas primeiras semanas de experimento. Os animais tiveram acesso livre a ração comercial e água. Os resultados mostraram que a ingestão alimentar não foi estatisticamente diferente entre os grupos. O ganho de peso corporal dos animais foi significativamente maior para o grupo CD em comparação aos animais dos grupos CE, ED1, ED2 e ED3. O percentual de gordura intra-abdominal foi estatisticamente maior nos animais do grupo CD comparado aos grupos ED1 e ED3. O percentual de gordura da carcaça no grupo CD foi significativamente superior aos dos grupos CE, ED1, ED2 e ED3. O percentual de água da carcaça foi significativamente menor nos animais do grupo CD quando comparado aos grupos CE, ED1, ED2 e ED3. Não houve diferença estatística entre os grupos para o percentual de proteína da carcaça. As concentrações séricas de CT e LDL foram maiores nos animais do grupo CD, quando comparado aos demais grupos. As concentrações séricas de TAG e VLDL foram maiores no grupo CD, comparado ao grupo ED3. A concentração sérica de HDL foi maior no

grupo CD, comparado aos grupos CE, ED1 e ED3. A concentração sérica de glicose não foi estatisticamente diferente entre os grupos. Não houve diferença estatística entre os grupos CE, ED1, ED2 e ED3 para PCR. Animais com incidência de tumores (≥ 1) não apresentaram respostas diferentes para PCR, comparados com os não incidentes. Associações negativas do número de tumores e FCA com glicose e com o percentual de gordura (carcaça e intra-abdominal) foram observadas. Houve, de maneira geral, associações positivas do número de tumores com CT, HDL, LDL, VLDL e TAG, mas não foram suficientemente fortes (r ou $r_s < 0,60$) para se acreditar numa relação de causa-efeito. Associações positivas de FCA com CT, HDL, LDL, VLDL e TAG foram encontradas, mas geralmente foram associações fracas (r ou $r_s < 0,30$) ou regulares (r ou $r_s 0,30 - 0,60$). Um maior número de FCA e tumores foram encontrados nas regiões média e distal do intestino grosso. O exercício moderado (ED2) apresentou valor estatisticamente inferior de FCA para as regiões proximal e distal, para a média de FCA e para os $FCA \leq 3$, comparado ao grupo não exercitado (CE). Não houve diferença entre os grupos para $FCA > 3$. Os índices para potência, risco relativo, percentual de redução de FCA e potência de redução do tamanho de FCA, apresentaram melhores resultados para os animais do grupo ED2, seguido pelos grupos ED1 e ED3. O número, incidência e tamanho dos tumores não foram afetados pelo exercício nas intensidades estudadas. Os FCA foram, geralmente, positivamente associados aos tumores colorretais. Os resultados permitem sugerir que: 1) FCA e tumores se localizam, com maior frequência, nas regiões média e distal do intestino grosso; 2) o exercício, nas intensidades estudadas, não afeta de forma significativa o número, incidência e tamanho de tumores, a ingestão alimentar, ganho de peso, composição corporal, perfil lipídico, glicose e PCR em animais com carcinogênese colorretal induzida por DMH; 3) o exercício moderado oferece proteção contra FCA; 4) glicose e o percentual de gordura não se associam positivamente com tumores do intestino grosso; 5) o número de tumores não apresenta associação com CT, TAG, LDL, VLDL e HDL séricos de jejum; e 6) os níveis de PCR não são afetados pela incidência de tumores colorretais.

ABSTRACT

LUNZ, Wellington. Universidade Federal de Viçosa, July, 2006. **Interference of the swimming training at different intensities with experimental colon carcinogenesis.** Adviser: Antônio José Natali. Co-advisers: Cristina Maria Ganns Chaves Dias and Maria do Carmo Gouveia Peluzio.

The aims of this study were: a) to quantify, to classify and to correlate aberrant crypts foci (ACF) and tumors, in rats with 1,2-dimethylhydrazine (DMH)-induced colorectal carcinogenesis; b) to test whether swimming training at different intensities would affect the number of ACF, number, incidence and size of the tumors, food intake, body weight gain, body composition (fat, protein and water), the levels of serum glucose, total cholesterol (CT), triacylglycerides (TAG), high, low and very low density lipoproteins (HDL, LDL and VLDL) and C-reactive protein (PCR) in animals with DMH-induced carcinogenesis; c) to verify if the fat percentual (carcass and intra-abdominal), glucose and lipidic profile (CT, TAG, HDL, LDL and VLDL) would associate with the number of tumors and ACF; d) to verify if tumor incidence would affect the levels of PCR. Wistar male rats ($n=52$), 11 week old, were divided into two sedentary groups, with (CE $n=10$) and without (CD $n=6$) drug, and three exercised groups, without overload (ED1 $n=12$), with overload of 2% (ED2 $n=12$) and 4% (ED3 $n=12$) of the animal body weight. Animals from ED1, ED2 and ED3 underwent a progressive swimming training program, 5-20 min/day, 5 days/week, for 35 weeks. All exercised animals and those from CE group, received 4 DMH injections (40 mg.kg^{-1}) at the first two weeks of experiment. All animals had free access to water and commercial chow. The results showed that food intake was not statistically different between groups. The body weight gain in animals from CD group was significantly higher than in those from CE, ED1, ED2 and ED3 groups. The percentage of intra-abdominal fat was statistically higher in CD group animals as compared to ED1 and ED3 group. The carcass fat percentage in CD group was significantly higher than in CE, ED1, ED2 and ED3 groups. The water percentage in the carcass was significantly lower in animals from CD group as compared to those in CE, ED1, ED2 and ED3 groups. The carcass protein percentage was not statistically different between groups. Total cholesterol and LDL serum concentrations were higher in CD group than in CE, ED1, ED2 and ED3 groups. Triacylglycerides and VLDL serum concentrations were higher in CD group as compared to ED3 group. The serum concentration of HDL was higher in CD group as compared to CE, ED1 and ED3 groups. The serum concentration of glucose was not statistically different between groups. There was no statistic difference

among CE, ED1, ED2 and ED3 groups for PCR. Animals with tumor incidence (≥ 1) did not present statistical difference in PCR frequency as compared to those with no incidence. Negative associations of the tumor number with carcass and intra-abdominal fat percentual and glucose were observed. There were, in a general way, positive associations of the tumor number with CT, HDL, LDL, VLDL and TAG, but not sufficiently strong (r or $r_s < 0.60$). Positive associations of ACF with CT, HDL, LDL, VLDL and TAG were found, but were usually weak (r or $r_s < 0.30$) or regular (r or $r_s 0.30 - 0.60$) associations. A higher number of ACF and tumors was found in the medial and distal regions of the large intestine in all injected animals. Moderate intensity exercise (ED2) presented a lower number of ACF in the proximal and distal regions, lower mean of ACF and lower number of ACF ≤ 3 as compared to those from CE group. There was no statistical difference between groups for the number of ACF ≥ 3 . Potency, relative risk, reduction percentual of ACF, and potency of ACF size reduction, were greater in animals from ED2, followed by ED1 and ED3 groups. The number, incidence and size of the tumors were not affected by exercise at any studied intensities. ACF number was positively associated with the number of tumors. These results suggest that: 1) ACF and tumors are located more frequently in the medial and distal regions of the large intestine; 2) exercise, at the studied intensities, do not affect the number, incidence and size of tumors, as well as food intake, body weight gain, body composition, lipidic profile, glucose and PCR in animals with DMH-induced colorectal carcinogenesis; 3) moderate intensity exercise provide protection against DMH-induced ACF; 4) The serum concentration of glucose and the fat percentage are not positively associated with the number of tumors in the large intestine; 5) the number of tumors are not associated with CT, TAG, LDL, VLDL and HDL; 6) the PCR response is not affected by the incidence of colorectal tumors.

1. INTRODUÇÃO

O câncer vem sendo considerado um conjunto de mais de 100 doenças (Louro 2000; Gibbs, 2003; INCA, 2005), que surgem de um processo evolucionário somático, envolvendo uma série de mutações ou mudanças na expressão de genes que, por sua vez, conferem posterior vantagem para o crescimento e malignidade do tumor (Gibbs, 2003; Bodmer et al., 2004).

O dano genético provocado por agentes ambientais, radiação, vírus ou herdada, tem sido sugerido como responsável pela carcinogênese. A hipótese genética, ou teoria da clonicidade tumoral, é a mais aceita para a carcinogênese. Essa teoria postula que uma massa tumoral resulta da expansão clonal de uma única célula genitora mutada. Mutações em duas classes de genes reguladores normais, os proto-oncogenes, que são promotores da proliferação e do crescimento celular, e os genes supressores de tumor, que agem na inibição do ciclo celular, seriam os responsáveis pela carcinogênese. Alterações na estrutura ou função de proto-oncogenes originam os oncogenes, ou seja, genes que sintetizam proteínas com alterações moleculares (oncoproteínas) ou hiperexpressam proteínas normais.

O c-sis, K-ras, myc, jun e fos são alguns dos principais oncogenes conhecidos (Cotti et al., 2000; Louro, 2000). Entre alguns exemplos de genes supressores de tumor estão os genes Rb, p53, *Adenomatous Polyposis Coli* (APC) e *Deleted in Colon Carcinoma* (DCC). Os genes p53, APC e DCC estão diretamente envolvidos na carcinogênese colorretal (Tomlinson et al., 1997; Montoya e Wargovich, 1997; Cotti et al., 2000; Slattery et al., 2002; Kops et al., 2005).

Entretanto, outras novas teorias para explicar a carcinogênese vêm sendo sugeridas (Gibbs, 2003). Essas novas teorias se fundamentam na aneuploidia (número inferior ou superior a 46 cromossomos), na instabilidade cromossômica, caracterizada por ganho ou perda de cromossomos, nas alterações de genes reguladores da apoptose e de genes envolvidos no reparo de DNA (Gibbs, 2003; Bodmer et al., 2004; Grady, 2004; Kops et al., 2005).

A radiação, os vírus e carcinógenos químicos são agentes que podem causar danos genéticos e induzir a transformação neoplásica nas células. Em relação à carcinogênese química, esta pode ser dividida em dois estágios: iniciação e promoção. Existem drogas capazes de agir apenas na iniciação, e outras apenas na promoção da carcinogênese. Uma droga iniciadora é capaz de promover mutações genéticas, entretanto, sem a ação de uma

droga promotora, não provoca a formação do tumor. Uma droga promotora, por outro lado, não é capaz de causar mutações no DNA. Existem drogas, entretanto, que são iniciadores e promotores concomitantemente, e por isso são chamados de “carcinógenos completos” (Cotran et al., 1996).

As drogas iniciadoras se enquadram em duas categorias: 1) compostos de ação direta, que não requerem a transformação química para evocarem a carcinogênese, ou 2) compostos de ação indireta (pró-carcinógenos), que requerem conversão metabólica *in vivo* para produzir carcinógenos (Cotran et al., 1996). A droga 1,2-dimetilhidrazina (DMH), uma das drogas mais utilizadas na carcinogênese colorretal química, se enquadra na categoria de droga “iniciadora indireta”. Essa droga tem a capacidade de promover hipermetilação do DNA das células epiteliais colônicas (Hoffman-Goetz, 2003). O azoximetano (AOM) é outra droga frequentemente usada na carcinogênese química do cólon. Este carcinógeno é um derivado da dimetilhidrazina (Corpet e Pierre, 2003). Entretanto, diferentemente da DMH, a AOM se enquadra na categoria de “iniciadora direta”, pois não precisa de conversão *in vivo* (Hoffman-Goetz, 2003).

Carcinógenos químicos têm sido úteis para o estudo da influência do exercício físico no período pós-iniciação da carcinogênese (Hoffman-Goetz, 2003), o que permite avaliar se o exercício é promotor ou protetor da carcinogênese do intestino grosso (IG).

O IG é anatomicamente dividido em ceco, cólon ascendente, cólon transverso, cólon descendente, cólon sigmóide e reto (Johnson, 2001). O corte transversal do IG permite identificar as seguintes camadas estruturais, a partir da luz do intestino: a) mucosa, a qual é constituída pelo epitélio, lâmina própria e muscular da mucosa; b) submucosa; c) muscular; e d) serosa. A superfície do IG não possui vilosidades, e é composta pelas glândulas ou criptas de Lieberkühn. As criptas de Lieberkühn são depressões revestidas por células caliciformes, células endócrinas e, em maior número, por enterócitos. As principais funções do cólon é a absorção de água e eletrólitos do quimo, e o armazenamento da matéria fecal (Guyton e Hall, 1997; Johnson, 2001). O ciclo de vida de uma célula epitelial intestinal é de cinco a seis dias (Junqueira e Carneiro, 1995; Guyton e Hall, 1997), permitindo o rápido reparo de escoriações que ocorrem na mucosa (Guyton e Hall, 1997). Por outro lado, o rápido ciclo celular do intestino o torna vulnerável a agentes que interferem com a replicação celular, e aumenta a probabilidade de alterações genéticas.

A maioria dos tumores no IG é de origem epitelial. Os adenocarcinomas, tumores malignos, são originados de células do epitélio das glândulas intestinais e representam 70% dos cânceres colorretais. O câncer colorretal (CC) pode ser classificado como: a) câncer

colorretal esporádico, que não tem origem hereditária e corresponde a, aproximadamente, 85% do total dos tumores malignos colorretais; ou b) câncer colorretal hereditário, que compreende, aproximadamente, 15% dos cânceres colorretais (Tomlinson et al., 1997; Cotti et al., 2000). É freqüente no IG a presença de tumores benignos, conhecidos como pólipos. O pólipo é uma massa tumoral que faz protrusão para dentro da luz do intestino. Geralmente tem origem dentro da mucosa (Cotran et al., 1996; Cotti et al., 2000).

O CC é um exemplo claro de como a carcinogênese ocorre em vários estágios moleculares e morfológicos (Bird 1995; Bird e Good, 2000; Bodmer et al., 2004; Grady, 2004). A Figura 1 caracteriza os estágios moleculares e morfológicos (seqüência adenoma-carcinoma) da carcinogênese colorretal. Observa-se, pela Figura 1, inativação inicial do gene APC, seguidas por hipometilação do DNA, mutação do gene ras e perda dos genes DCC e p53 (Cotran et al., 1996; Montoya e Wargovich, 1997). Esta é a ordem em que, geralmente, a carcinogênese colorretal ocorre, mas esta seqüência nem sempre é respeitada (Bodmer et al., 2004). O acúmulo de mutações se mostra, entretanto, mais importante para o aumento progressivo do tamanho, do nível de displasia e do potencial invasivo das lesões neoplásicas, do que a ordem em que elas ocorrem (Cotran et al., 1996).

O número de novos casos de CC, no Brasil, estimados para o ano de 2006 é de 11.390 e 13.970 casos para homens e mulheres, respectivamente. A incidência do CC é mais freqüente nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste. O CC é o quarto tipo de câncer mais freqüente no mundo, e o segundo mais freqüente em países desenvolvidos. A sobrevida média mundial estimada é de apenas 44% (INCA, 2005). A sobrevida não é maior pelo fato do melhor tratamento ainda ser por intervenção cirúrgica. A prevenção ainda é a melhor forma de combate do CC (Montoya e Wargovich, 1997).

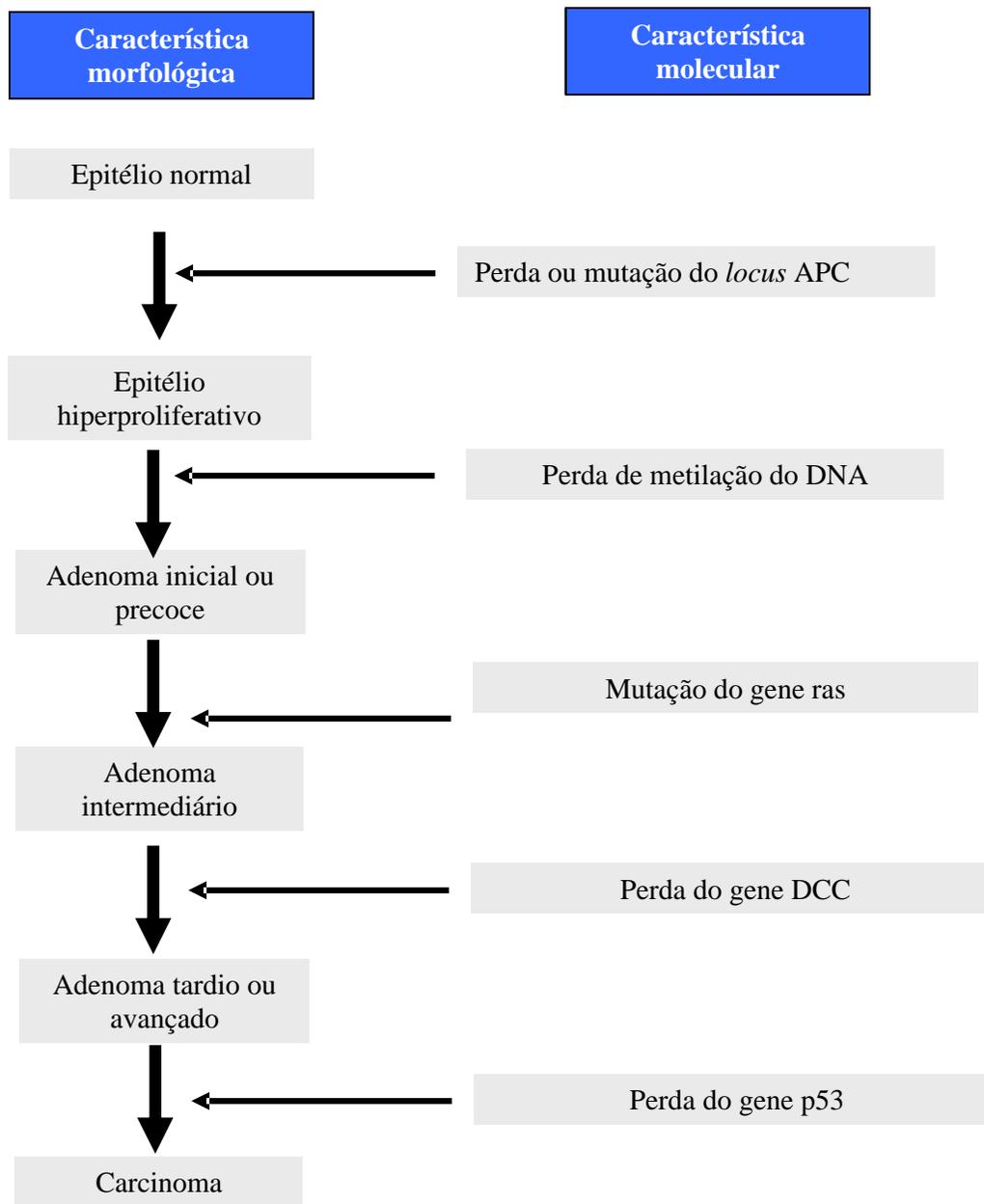


Figura 1. Estágios moleculares e morfológicos da carcinogênese colorretal (seqüência adenoma-carcinoma) (*adaptado de Cotran et al. 1996*)

Fatores como a hereditariedade, idade, obesidade, ambiente e estilo de vida estão associados ao risco de CC (Tomlinson et al., 1997; Kowalski e Nishimoto, 2003). Em relação ao estilo vida, observado-se que a inatividade física está positivamente associada ao risco aumentado de CC (Slattery et al., 2002; Hauret et al., 2004; Tsushima et al., 2005). Por outro lado, a prática de atividade física tem sido sugerida como fator de proteção (Colditz et al., 1997; Slattery et al., 2002; Kowalski e Nishimoto, 2003).

A busca por marcadores biológicos que possam prever a incidência do CC tem motivado muitos trabalhos científicos. Atualmente, o marcador do CC mais conhecido é o antígeno carcinoembrionário (CEA). O CEA é uma glicoproteína oncofetal, que é expressa normalmente em tecidos embrionários. Entretanto, determinadas células cancerosas (ex: células cancerosas colorretais) expressam essa proteína. O CEA, apesar de poder ser medido no sangue, não apresenta valor no rastreamento populacional (Moraes et al., 2003). Além disso, o CEA é um marcador mais eficaz na monitoração da reincidência de tumores colorretais e para metástases (Moraes et al., 2003; Polycarpo et al., 2003). A avaliação de sangue nas fezes, sangue oculto, também tem sido usado como marcador na detecção de tumores localizados, mas não tem sensibilidade e especificidade suficiente para sua implantação no rastreamento populacional (INCA, 2005). Os focos de criptas aberrantes (FCA), adenomas e pólipos, também podem ser considerados marcadores do risco de CC, uma vez que podem evoluir a carcinomas, mas ainda não podem ser avaliados sem técnicas invasivas. Biomarcadores genéticos também têm sido estudados, mas ainda não apresentam potencial como marcadores clínicos do CC (Srivastava et al., 2001). Até o momento nenhum biomarcador que possa ser considerado padrão ouro foi descoberto para o CC (Corpet e Pierre, 2003).

Alguns estudos têm sugerido que a proteína C reativa (PCR), que é uma proteína sintetizada pelos hepatócitos em resposta a danos teciduais ou infecções, seja um marcador do CC. Níveis aumentados de PCR no soro (Gunter et al., 2006) e plasma (Otani et al., 2006) foram positivamente associados com o CC, mas os resultados não são consensuais (Zhang et al., 2005). Com a inflamação ou infecção severa, os níveis sanguíneos de PCR podem alcançar valores acima de 500 vezes do normal. Sabe-se que a PCR tem papel importante na ativação do sistema complemento agindo, desta forma, na fagocitose de células invasoras (Woodhouse 2002). Entretanto, no câncer, ainda não se sabe se a PCR é causa ou efeito, porém, pela facilidade de determinação da sua concentração sérica, esta proteína tem recebido grande interesse como marcador inflamatório (Santos et al., 2003).

Outros componentes encontrados na circulação sanguínea têm sido investigados para a avaliação do seu potencial como marcadores do risco de CC. Tem-se encontrado associações entre o risco de desenvolvimento do CC com os níveis aumentados de glicose (Schoen et al., 1999; Marugame et al., 2002), colesterol total (CT) (Jacobs et al., 1992; Eichholzer et al., 1999), lipoproteínas de baixa densidade (LDL), de muito baixa densidade (VLDL) e de alta densidade (HDL) (Bayerdorffer et al., 1993) e triacilglicerídeos (TAG) (Yamada et al., 1998). Entretanto, os resultados não são consensuais. Além disso, em humanos, o estudo das associações destes parâmetros com o CC tem sido prejudicado por variáveis intervenientes. Por exemplo, dietas ricas em alimentos com alto índice glicêmico e gorduras saturadas, obesidade, alta ingestão alcoólica, uso contínuo de cigarros, inatividade física, doenças, entre outros fatores, interferem nos resultados. Devido a isso, o modelo experimental (ratos ou camundongos) de carcinogênese colorretal é uma alternativa para se avaliar com maior precisão as possíveis associações entre CC vs PCR, glicose, CT, LDL, VLDL, HDL e TAG. O efeito do exercício físico aeróbico, em diferentes intensidades, nos parâmetros supracitados de animais com carcinogênese experimental do cólon, ainda não é conhecido.

Entre os marcadores discutidos, os FCA vêm sendo amplamente utilizados para avaliar se determinadas intervenções (ex: exercício físico) agem na promoção ou proteção do CC (Bird, 1995). Uma população de células com expansão clonal, mas ainda sem características de malignidade, é denominada de lesão pré-neoplásica ou pré-cancerosa. Os FCA se enquadram neste conceito (Bird, 1995; Bird e Good, 2000), e representam as primeiras alterações epiteliais na seqüência adenoma-carcinoma (Montoya e Wargovich, 1997). A Figura 2 ilustra os FCA como lesões precursoras de adenomas e adenocarcinomas. O modelo proposto (Figura 2), adaptado de Bird (1995), sugere que a vantagem de crescimento seletiva para algumas lesões precursoras (FCA), em determinado momento da carcinogênese, resultaria na presença de lesões pré-cancerosas, em diferentes estágios de desenvolvimento.

O estudo dos estágios pré-cancerosos no cólon de roedores, tratados com carcinógenos específicos, tem sido possível pela identificação e enumeração dos FCA, que são específicos para a carcinogênese colorretal (Bird, 1995; Bird e Good, 2000). A metodologia que permitiu postular os FCA como lesões pré-neoplásicas envolveu exame microscópico da mucosa colônica (corada com azul de metileno) de camundongos tratados com o carcinógeno AOM. O exame revelou criptas de Lieberkuhn com morfologia aberrante apenas nos animais tratados com o carcinógeno químico (Bird, 1987). As criptas

aberrantes são reconhecidas por apresentarem aberturas luminais irregulares, sendo mais elípticas que circulares, e dilatadas. Também apresentam revestimento epitelial e zona pericriptal espessas (Bird e Good, 2000). Uma cripta aberrante é, ao menos, duas vezes maior que criptas vizinhas normais (Cheng e Lai, 2003).

As criptas aberrantes já podem ser encontradas, em toda a extensão do cólon, duas semanas após aplicação de carcinógeno químico. Inicialmente surgem como criptas isoladas e, com o tempo, FCA com mais de uma cripta por foco são observados. As novas criptas, geralmente, derivam de criptas aberrantes formadas anteriormente (Bird e Good, 2000). Assim, o número de criptas por FCA, denominado de "multiplicidade de cripta", é um parâmetro importante para avaliar a progressão dos FCA (Cheng e Lai, 2003). Entretanto, os FCA podem evoluir ou regredir em número (Bird e Good, 2000).

Estudos têm apresentado resultados que permitem acreditar que os FCA sejam lesões pré-neoplásicas. Em nível morfológico se verifica que adenomas são encontrados geralmente juntos a FCA, sugerindo um crescimento acelerado de uma ou mais criptas presentes no foco. A densidade de FCA, que é o número de FCA por centímetro quadrado da superfície da mucosa, é mais alta no sigmóide e reto, o que corresponde com o local de maior incidência de CC (Cheng e Lai, 2003). O aumento na multiplicidade das criptas aberrantes associa-se com lesões pré-neoplásicas de características avançadas, e criptas aberrantes apresentam maior atividade proliferativa que criptas normais (Bird, 1995). FCA exibem displasia e anomalias genotípicas e proliferativas comuns às encontradas no câncer de cólon (Bird, 1995). Em nível molecular, tem sido observado nos FCA elevada transcrição do ácido ribonucléico mensageiro das proteínas c-fos e ras, mutações no gene APC, no gene K-ras e aumento de p53 alteradas (Bird, 1995; Yuan et al., 2001; Cheng e Lai, 2003)

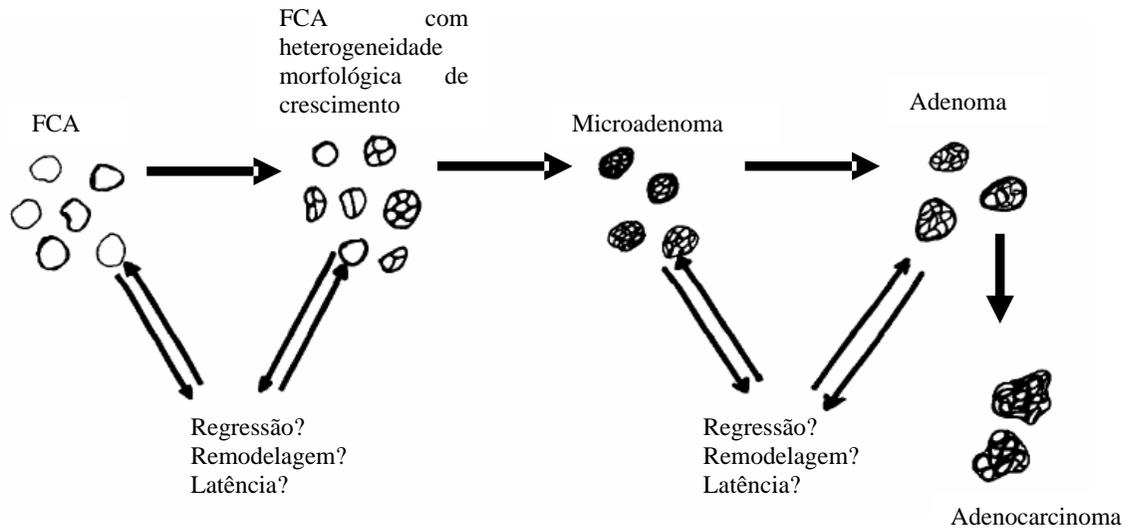


Figura 2. Focos de criptas aberrantes (FCA) como lesões precursoras de adenomas e adenocarcinomas (*Adaptado de Bird, 1995*).

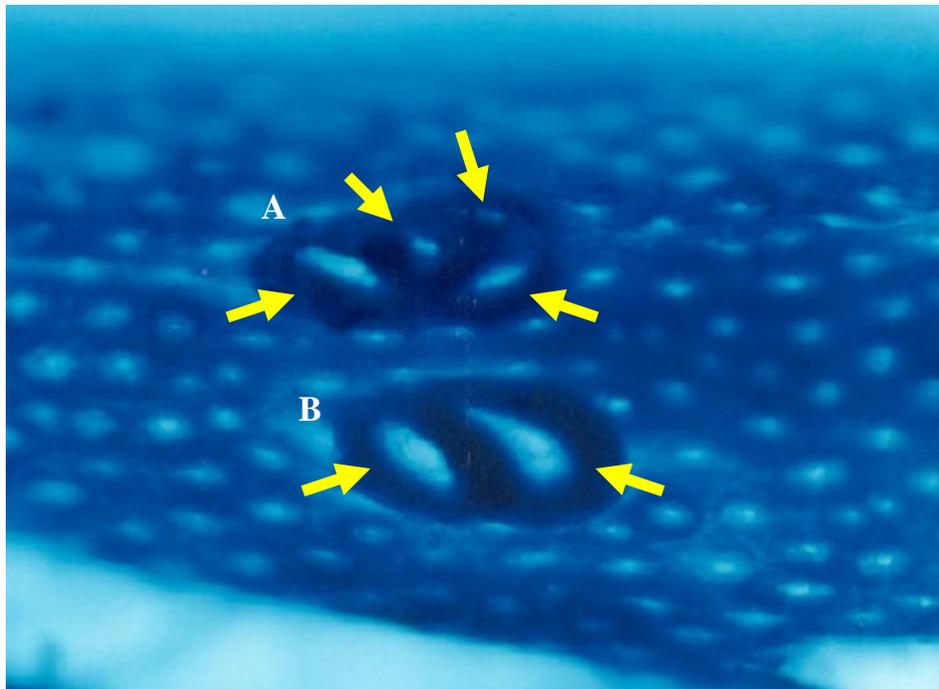


Figura 3. Focos de criptas aberrantes (FCA) observadas na superfície da mucosa colônica com microscópio óptico de luz (100X) depois de corada com azul de metileno (0,1%). Um FCA contendo quatro criptas aberrantes (A), e um FCA contendo duas criptas aberrantes (B) (*Oliveira e Chaves-Dias, 2003*).

Anteriormente à apresentação dos efeitos da atividade física (AF) e exercício físico sobre a carcinogênese colorretal, torna-se necessário conceituar essas nomenclaturas. Entende-se por AF o movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos, que resulta em gasto energético maior que o de repouso. E por exercício físico toda atividade física planejada, estruturada e repetitiva que objetiva a melhoria e manutenção de um ou mais componentes da aptidão física (ACSM, 2003).

Dezenas de estudos observacionais têm mostrado uma relação inversa entre AF e o risco de desenvolver CC. Em estudo prospectivo, foi observada redução de 46% no risco de câncer de cólon em mulheres que apresentavam o maior gasto energético semanal pela AF (Martinez et al., 1997). Em estudos caso-controle, observou-se que maiores níveis de AF reduziam o risco de adenomas no cólon em 40 a 50% (Hauret et al., 2004) e o risco de câncer de cólon em 40% (Hou et al., 2004), e quanto menor o nível de AF maior era o risco de câncer de cólon (Slattery et al., 2002). Colditz et al. (1997) mostraram redução do risco de CC em, aproximadamente, 50% para quem praticava maiores níveis de AF. De 51 estudos encontrados até o ano 2001 nas bases Medline e PubMed relacionando AF, exercício e câncer de cólon e reto, 43 demonstraram alta redução no risco de CC para homens e mulheres mais fisicamente ativos, com redução média do risco de 40 a 50% (Friedenreich e Orenstein, 2002). As evidências de proteção do CC pela AF são tidas como “convincentes” (Friedenreich, 2001; Friedenreich e Orenstein, 2002).

Entretanto, as limitações dos estudos observacionais não têm permitido tirar conclusões reais do efeito da AF no CC. Friedenreich (2001) e Friedenreich e Orenstein (2002) discutem que falta padronização dos métodos para avaliar a AF e sua associação com a incidência de cânceres. Parâmetros como o tipo de AF (ocupacional ou lazer), frequência, duração e intensidade da AF não têm sido mensurados de forma padronizada e, em alguns estudos, estes parâmetros não têm sido avaliados (Friedenreich e Orenstein, 2002). Além disso, a forma de obtenção dos dados é, geralmente, realizada por questionário, o que torna subjetiva a informação coletada, uma vez que dependem da memória, sinceridade e capacidade de resposta do voluntário.

A intensidade da AF, por exemplo, é geralmente estimada pelo gasto energético. O gasto energético, por sua vez, é calculado em função da duração e frequência, que são obtidas subjetivamente. O equivalente metabólico (MET), taxa metabólica de uma pessoa em repouso que é igual a 3,5 ml O₂/kg/min ou 1 kcal/kg/hora para um adulto de 70 kg, tem sido usado para estimar o gasto energético da AF nos estudos observacionais (Martinez et al., 1997; Hauret et al., 2004). Quanto mais duradoura e/ou intensa uma atividade maior

será o MET, o que tem justificado seu uso. No estudo prospectivo de Martinez et al. (1997), em que os dados sobre a AF foram auto-reportados, a intensidade da atividade foi estimada pela quantidade de tempo gasto em atividades de baixa, moderada e alta intensidade, as quais corresponderam a <3, 3-6 e >6 METs-horas por semana, respectivamente. No estudo de Hou et al. (2004), os pontos de corte para AF de lazer de baixa, moderada e alta intensidade, foram <9,2, 9,2–13,6 e >13,6 MET-horas por semana, respectivamente. Ou seja, para atividades de mesma “intensidade” os estudos estabeleceram valores muito diferentes de METs. Além disso, no estudo de Martinez et al. (1997), o maior gasto energético foi de 21 MET-horas por semana em AF de lazer. Por outro lado, no estudo de Hou et al. (2004), o ponto de corte para níveis de AF comunitária, considerado baixo, médio e alto foi <48,3, 48,3–94,3, e >94,3 MET-horas por semana, respectivamente. Ou seja, o menor gasto energético semanal deste último estudo poderia ser até duas vezes superior ao maior gasto energético semanal dos participantes do estudo de Martinez et al. (1997).

Os estudos supracitados permitem avaliar a subjetividade da informação sobre intensidade da AF e constatar as ausências de medidas exatas na mensuração da intensidade e de padronização nos pontos de corte para intensidade da AF.

Além disso, acredita-se que a AF possa ter efeito diferente sobre o organismo dependendo, entre outros fatores, do sexo, idade, raça, ingestão energética e peso corporal (Friedenreich, 2001). Os estudos observacionais também não têm conseguido responder se existe diferença na proteção do câncer para diferentes tipos de AF (ex: natação e corridas) (Colditz et al., 1997). Outra questão importante refere-se às variáveis intervenientes em estudos observacionais envolvendo AF. Praticantes de AF apresentam, geralmente, melhores hábitos alimentares e comportamentais (Simon, 1992; Martinez et al., 1997). Embora técnicas estatísticas permitam isolar os efeitos da AF dos efeitos de variáveis intervenientes (Simon, 1992; Colditz et al., 1997; Friedenreich e Orenstein, 2002), não se pode afastar a possibilidade de que determinados hábitos dos subgrupos que praticam AF possam contribuir para a proteção do CC (Friedenreich e Orenstein, 2002).

A partir desses questionamentos, compreende-se que os estudos intervencionais são fundamentais para que progressos adicionais sejam conseguidos nesta área do conhecimento (Batty e Thune, 2000; Friedenreich e Orenstein, 2002). Entretanto, poucos estudos experimentais têm avaliado o efeito do exercício físico sobre a carcinogênese colorretal. Ressalta-se que, nesses estudos, ratos e camundongos são os animais mais utilizados. Algumas das razões para a escolha desses animais se devem: 1) a semelhança

da carcinogênese colorretal com a dos humanos (Colbert et al., 2003); e 2) a caracterização dos tumores e a farmacocinética da exposição de carcinógenos químicos serem bem conhecidas nesses animais (Hoffman-Goetz, 2003). Devido à baixa incidência de tumores colorretais esporádicos nesses animais, a indução de tumores, seja por carcinógenos ou manipulação genética, é necessária (Corpet e Pierre, 2003; Hoffman-Goetz, 2003). O uso de carcinógenos químicos tem sido mais comum.

Os modelos de exercício mais comumente usados são as corridas voluntária e forçada. O exercício voluntário durante 26 semanas foi capaz de reduzir a incidência de tumores (número de animais com ao menos um tumor) em ratos com carcinogênese do cólon induzida por DMH (20 mg/kg) (Andrianopoulos et al., 1987). Em outro estudo com exercício voluntário, por 38 semanas, foi observada inibição na incidência e multiplicidade (tumor/animal) de adenocarcinomas no cólon de ratos com carcinogênese induzida por AOM (15 mg/kg) (Reddy et al., 1988).

Ratos com carcinogênese induzida por AOM (15 mg/kg), submetidos ao exercício forçado em esteira, por 38 semanas (2 km/dia; 5 vezes/sem), apresentaram redução significativa no número de adenocarcinomas no cólon (Thorling et al., 1994). Um programa de treinamento com corrida forçada em esteira durante 19 semanas (20 m/min; 5 dias/sem) apresentou redução de 50% no risco de desenvolvimento dos FCA em ratos com carcinogênese colorretal induzida por DMH (Oliveira e Chaves-Dias, 2003). Camundongos conhecidos como APC^{min} mouse ou *Min mouse* (MIN - *multiple intestinal neoplasia*) também têm sido submetidos ao exercício de corrida forçada em esteira. Esses animais têm alteração genética no gene APC, o que permite o desenvolvimento de múltiplos adenomas intestinais. Observou-se em camundongos APC^{min} exercitados progressivamente (10-21 m/min, 15-60 min/dia, 5 dias/sem) durante 7 semanas apenas uma tendência para um menor número de pólipos no cólon (Colbert et al., 2000). Em estudo posterior, camundongos APC^{min} foram submetidos a 8 semanas de exercício misto (roda livre e esteira), mas nenhum efeito do exercício sobre o número de pólipos foi observado (Colbert et al., 2003). Usando o mesmo modelo animal, o exercício moderado em esteira (18 m/min; 60 min/dia; 6 dias/sem) e o exercício voluntário, ambos por 9 semanas, reduziram significativamente o número total de pólipos intestinais, mas não na região do cólon (Mehl et al., 2005).

Demarzo e Garcia (2004) submeteram ratos a uma única sessão de natação, até a exaustão, seguida da aplicação de DMH, e quinze dias após a sessão de exercício observaram aumento significativo no número de FCA. Esse resultado sugere que o

exercício de alta intensidade pode contribuir para a carcinogênese colorretal. Entretanto, nenhum estudo que tenha avaliado o efeito do exercício de natação a longo prazo, em diferentes intensidades, sobre a carcinogênese experimental do cólon foi encontrado.

Parece, portanto, que os estudos experimentais com estes modelos de exercício (roda livre, esteira e natação) não apresentam resultados consensuais quanto ao efeito protetor do exercício físico na carcinogênese colorretal induzida por carcinógenos químicos. As diferenças de resultados entre os estudos podem ser atribuídas a vários fatores como protocolo de exercício, duração do experimento, tipo de carcinógeno usado, modelo experimental (ex: manipulado geneticamente), via de administração da droga, linhagem de ratos, dose, duração e frequência de administração da droga. Mais estudos experimentais envolvendo exercício físico, modelos animais e carcinogênese são necessários para permitir que possíveis mecanismos biológicos sejam encontrados (Hoffman-Goetz, 2003).

A partir dos resultados obtidos de estudos experimentais e, principalmente, de estudos observacionais, vários mecanismos envolvidos na prevenção do CC pelo exercício e AF têm sido sugeridos (Colditz et al., 1997; Friedenreich, 2001; Friedenreich e Orenstein, 2002; Westerlind, 2003).

Sugere-se que o exercício e AF protejam contra a carcinogênese colorretal por: a) reduzir a concentração de insulina e fatores de crescimento semelhantes à insulina, os quais são fatores de crescimento para células da mucosa colônica (Colditz et al., 1997; Friedenreich, 2001; Westerlind 2003), embora não haja consenso (Colbert et al., 2003; Nemet et al., 2004); b) aumentar a motilidade do IG, reduzindo o tempo de trânsito gastrointestinal e, conseqüentemente, o tempo de exposição da mucosa à carcinógenos (Colditz et al., 1997; Batty e Thune, 2000; Friedenreich, 2001); c) diminuir a razão entre prostaglandinas E_2 e F_2 (PGE_2 / PGF_2), aparentemente por aumentar os níveis de prostaglandinas F_2 (Colditz et al., 1997). As prostaglandinas E_2 suprimem células NK (Mazzeo, 1994), agem na proliferação de células colônicas, têm ação anti-apoptótica, ação inflamatória e agem na redução da motilidade intestinal (Colditz et al., 1997). As prostaglandinas F_2 possuem ações contrárias as PGE (Colditz et al., 1997); d) aumentar o gasto energético, produzindo um balanço energético negativo e, desta forma, protegendo contra o CC (Kritchevsky, 1990; Westerlind, 2003; Hauret et al., 2004), possivelmente pelo fato do balanço energético negativo promover redução do peso corporal (Kritchevsky, 1990); e) melhorar a função imunológica (Hoffman-Goetz, 1994; Mazzeo, 1994; Woods e Davis, 1994; Friedenreich, 2001; Westerlind, 2003). A imunossupressão é positivamente

associada ao CC (Friedenreich, 2001; Westerlind, 2003). Ressalta-se, entretanto, que o exercício intenso suprime o sistema imune (Mazzeo, 1994; Woods e Davis, 1994); f) melhorar o sistema enzimático de defesa antioxidante (Powers et al., 1998; Navarro et al., 2004), reduzindo o excesso de radicais livres, os quais poderiam causar danos potenciais ao DNA (Westerlind, 2003). O exercício exaustivo, entretanto, pode aumentar a produção de radicais livres (Schneider e Oliveira, 2004); e g) reduzir a obesidade. A obesidade está positivamente associada com o CC e com vários outros tipos de cânceres (The Cancer Council Australia, 2004; Mctiernan, 2003). Acredita-se que a massa de gordura abdominal, por promover resistência insulínica e hiperinsulinemia, esteja implicada em maior grau na carcinogênese (Colditz et al., 1997; Friedenreich, 2001; Westerlind, 2003). Entretanto, alguns estudos sugerem que a proteção contra o CC ocorra por mecanismos independentes do controle do peso corporal (Batty e Thune, 2000; Westerlind, 2003; The Cancer Council Australia, 2004). Estudos experimentais que tenham avaliado se o efeito protetor do exercício físico contra o CC seja pela modulação do peso ou da gordura corporal não têm sido encontrados.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral:

Avaliar os efeitos do treinamento em natação com diferentes intensidades sobre a carcinogênese experimental do cólon, sobre a composição corporal e parâmetros sanguíneos e suas possíveis inter-relações com a carcinogênese colorretal induzida por DMH em ratos.

2.2 Objetivos específicos:

- a) Verificar se o treinamento em natação afeta, de forma dependente da intensidade, o número de focos de criptas aberrantes e tumores dos animais submetidos ao protocolo de carcinogênese induzida por DMH;
- b) Verificar se os focos de criptas aberrantes se associam com o número de tumores dos animais submetidos ao protocolo de carcinogênese induzida por DMH;
- c) Quantificar e categorizar os focos de criptas aberrantes e tumores dos animais submetidos ao protocolo de carcinogênese induzida por DMH;
- d) Verificar se o treinamento em natação, em diferentes intensidades, altera a incidência e tamanho dos tumores colorretais induzidos por DMH;
- e) Verificar se o treinamento em natação, em diferentes intensidades, afeta a ingestão alimentar, o ganho de peso, o percentual de gordura (carcaça e intra-abdominal) e os percentuais de proteína e água da carcaça de animais submetidos ao protocolo de carcinogênese induzida por DMH;
- f) Verificar se existe associação do percentual de gordura (carcaça e intra-abdominal) com o número de focos de criptas aberrantes e tumores de animais submetidos ao protocolo de carcinogênese induzida por DMH;
- g) Verificar se o treinamento em natação, em diferentes intensidades, afeta os níveis séricos de glicose, colesterol total, triacilglicerídeos, lipoproteínas de alta, baixa e muita baixa densidade, e se estes parâmetros se associam com o número de focos de criptas aberrantes e tumores de animais submetidos ao protocolo de carcinogênese induzida por DMH;
- h) Verificar se o treinamento em natação, em diferentes intensidades, e a incidência de tumores altera os níveis séricos da proteína C reativa de animais submetidos ao protocolo de carcinogênese induzida por DMH.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Animais de experimentação

Foram utilizados 52 ratos da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus*), com 11 semanas de idade, adquiridos do Biotério Central da Universidade Federal de Viçosa. Todos os animais receberam ração comercial (Quadro 1) e água *ad libitum*, e foram mantidos em condições de luminosidade com fotoperíodo de 12/12 h durante todo o experimento. A sala de experimento foi mantida em temperatura de $23,7 \pm 1,6$ (Média \pm DP) e umidade relativa do ar de $70,2 \pm 7,5$. Os animais foram alojados em gaiolas coletivas (3 ou 4 animais por gaiola). O peso corporal foi monitorado semanalmente e o consumo de ração quinzenalmente. Todos os procedimentos experimentais empregados em relação aos cuidados e uso dos animais de laboratório foram realizados de acordo com os princípios éticos nacionalmente aceitos (COBEA, 1991).

Composição da ração	Carbonato de cálcio, milho integral moído, farelos de arroz, soja e trigo, fosfato bicálcico, melação, cloreto de sódio, óleo de soja degomado, Premix mineral vitamínico.
Níveis de garantia (por kg do produto)	Umidade máxima (12,50%), proteína bruta mínima (22,00%), extrato etéreo mínimo (4,00%), matéria fibrosa máxima (8,00%, matéria mineral máxima (10,00%), cálcio máximo (1,40%), fósforo mínimo (0,80%)
Enriquecimento (por kg do produto)	Antioxidante (100,0 mg), Colina (600,0 mg), Cobre (10,0 mg), Cobalto (1,5 mg), Ferro (50,0 mg), Iodo (2,0 mg), Manganês (60,0 mg), Selênio (0,05 mg), Zinco (60,0 mg), Vit A (12000 UI), Vit B12 (20,0 mcg), Vit D3 (18,0 UI), Vit B1 (5,0 mg), Vit B6 (7,0 mg), Vit K3 (3,0 mg), Niacina (60,0 mg), Vit B2 (6,0 mg), Biotina (0,05 mg), Ácido pantotênico (20,0 mg), Ácido fólico (1,00 mg), Metionina (300,0 mg), Lisina (100 mg)

Quadro 1. Composição da ração comercial (Socil[®]), em 20 kg, disponibilizada para os animais durante o experimento. Vit = vitamina. Todas as informações foram obtidas do rótulo do produto.

3.2 Indução dos focos de criptas aberrantes e tumores colorretais

Quatro aplicações subcutâneas de DMH (dose de 40 mg.kg⁻¹) foram realizadas, sendo duas aplicações na primeira semana e duas na segunda semana de experimento, em dias não consecutivos (Figura 4). A DMH foi preparada imediatamente antes do uso, dissolvida em NaCl (0,9%) contendo EDTA (1,5%) como veículo, e o pH final foi ajustado para 6,5%.

3.3 Caracterização dos grupos experimentais

Os animais foram aleatoriamente divididos em 5 grupos, a saber:

- a) Grupo Exercício com intensidade 1 + Droga (ED1) (n=12) - recebeu as aplicações de DMH, e foi submetido ao treinamento em natação, sem sobrecarga externa;
- b) Grupo Exercício com intensidade 2 + Droga (ED2) (n=12) - recebeu as aplicações de DMH, e foi submetido ao treinamento em natação, com sobrecarga de 2% do peso corporal;
- c) Grupo Exercício com intensidade 3 + Droga (ED3) (n=12) - recebeu as aplicações de DMH, e foi submetido ao treinamento em natação, com sobrecarga de 4% do peso corporal;
- d) Grupo Controle do Exercício (CE) (n=10) - recebeu as aplicações de DMH, mas não foi submetido ao exercício. Esse grupo foi mantido em um tanque com água (10 cm de profundidade) durante o mesmo tempo de exercício dos grupos supracitados;
- e) Grupo Controle da Droga (CD) (n=6) - recebeu aplicações de solução salina (placebo) e não foi submetido ao exercício.

As sobrecargas para os grupos ED2 e ED3 foram atadas ao corpo dos animais na região torácica (ANEXO 1).

Ressalta-se que o limiar anaeróbico de ratos Wistar é alcançado com a sobrecarga de 4,9±0,1% (média±DP) do peso corporal (Voltarelli et al., 2002). Desta forma, abaixo deste limiar o exercício é considerado aeróbico. As sobrecargas de 0%, 2% e 4% do peso corporal no presente estudo foram estabelecidas para preservar a característica aeróbica do exercício. Além disso, o percentual do consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}) de ratos que nadam sem sobrecarga externa é de 45-65%, e de animais que nadam com 4% do peso corporal é de 65-70% (*American Physiological Society*, 2006). Esses intervalos de intensidades, em humanos, poderiam ser considerados como exercício aeróbico de baixa e

alta intensidade, respectivamente. Neste sentido, para facilitar a compreensão do presente estudo, os exercícios com sobrecargas de 0%, 2% e 4% foram didaticamente denominados de leve, moderado e intenso, respectivamente. A Tabela 1 apresenta as características do delineamento experimental.

Tabela 1. Caracterização dos grupos experimentais.

Grupos	<i>n</i>	Exercício	Droga	Intensidades	% PC
CD	6	não	não	-	-
CE	10	não	sim	-	-
ED 1	12	leve	sim	1	0
ED 2	12	moderado	sim	2	2
ED 3	12	intenso	sim	3	4

PC = percentual do peso corporal (parâmetro usado para definição das sobrecargas). Para demais siglas consultar lista de abreviaturas.

3.4 Programa de treinamento em natação

O programa de exercício foi realizado com o modelo de natação (ANEXO 2). Para sua realização foram utilizados dois tanques retangulares de alvenaria. A profundidade da água foi de 45 cm, com temperatura mantida entre 28 e 30° C.

O programa de treinamento foi dividido em duas etapas, sendo a primeira chamada Progressão do Exercício (PE), cuja intensidade e duração do exercício foram aumentadas gradualmente durante as cinco primeiras semanas, e a segunda etapa chamada Manutenção do Exercício (ME), onde os animais foram submetidos ao exercício sempre com a mesma intensidade e duração, a partir da sexta semana.

A Progressão do Exercício foi subdividida em duas fases. A fase 1 ocorreu nas duas primeiras semanas de experimento, onde os animais exercitaram sem sobrecarga adicional, e apenas a duração do exercício foi aumentada a cada sessão. A fase 2 ocorreu nas três semanas seguintes, onde os animais, além de terem a duração do exercício aumentada diariamente, exercitaram com sobrecarga adicional. Nos dias de aplicação da droga os animais não exercitaram. (Figura 4).

3.5 Sacrifício dos animais e coleta das amostras

Na 34ª semana, contada a partir da última semana de aplicação da droga, os animais foram sacrificados por asfixia com gás carbônico após 12 horas de jejum. Para evitar o efeito agudo do exercício, nenhum animal exercitou nas 72 h anteriores ao sacrifício.

Amostras sanguíneas foram coletadas no momento do sacrifício e, após coletadas, foram imediatamente centrifugadas por 10 min (5.000 rpm) para a coleta do soro. O soro foi transferido para Ependorffs, armazenado brevemente em gelo e, em seguida, tiveram o CT, HDL, LDL, VLDL, TAG, glicose e PCR analisados.

O intestino grosso foi removido da cavidade abdominal, aberto longitudinalmente pela margem contramesentérica, lavado em solução salina fisiológica e fixado em solução tamponada de formol a 10%. A fixação do intestino grosso no formol foi realizada conforme Oliveira e Chaves-Dias (2003), onde após a identificação dos intestinos, os mesmos foram presos por alfinetes a uma placa de cera e parafina, e permaneceram submersos em solução de formol por 48 horas.

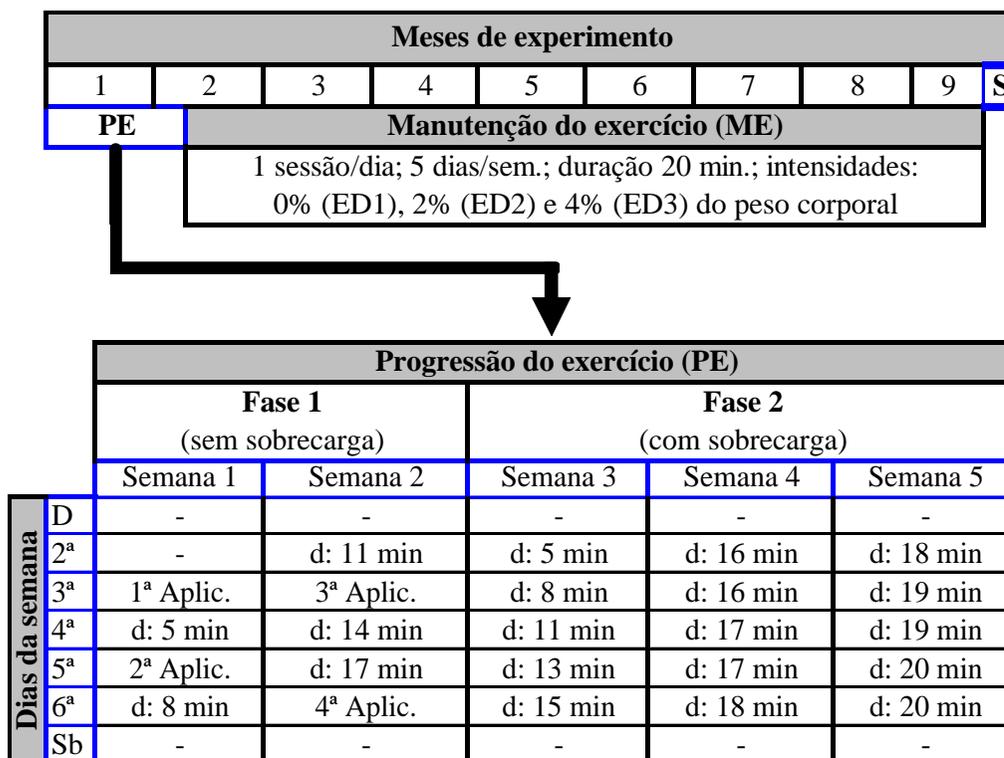


Figura 4. Delineamento experimental.

PE = progressão do exercício; S = sacrifício dos animais; Aplic. = aplicação da droga; d = duração do exercício; D = domingo; Sb = sábado; 2^a a 6^a = segunda a sexta feira, respectivamente;

Logo após a fixação do intestino à placa de cera e parafina, um fragmento de aproximadamente 1 cm² foi retirado da região médio-distal, armazenado a -80°C para análises futuras.

O tecido adiposo intra-abdominal de cada animal foi retirado, pesado, armazenado em saco plástico e congelado a -4°C. A pele, demais vísceras, cabeça e rabo dos animais foram descartados. A carcaça vazia (músculos e ossos) foi armazenada em saco plástico e posteriormente congelada ($\pm 5^\circ\text{C}$). Toda a coleta foi realizada de forma cega por profissionais habituados aos procedimentos realizados.

3.6 Análises dos materiais coletados

3.6.1 Quantificação e categorização dos focos de criptas aberrantes e tumores

Depois de fixados por 48 horas em formol, o intestino grosso de cada animal foi medido e dividido em três fragmentos de igual tamanho, denominados de região proximal, média e distal, em relação ao ceco. As regiões foram coradas em azul de metileno a 0,1% por, aproximadamente, 2 minutos e lavados em tampão fosfato. Em seguida, toda a extensão da superfície mucosa de cada região do intestino foi observada com auxílio de microscópio óptico de luz, com aumento de 100 vezes (10X), para identificação dos FCA. Os FCA foram quantificados, de forma cega, por dois pesquisadores. A média das contagens dos pesquisadores foi utilizada para cálculos e comparações, uma vez que não houve diferença estatística ($P > 0,05$; teste t para amostras independentes) entre as duas contagens. Os FCA foram agrupados e denominados, conforme Thorup (1997), em função dos tamanhos (número de criptas por foco): pequeno (FCA 1-3), médio (FCA 4-6), grande (FCA 7-9) e extra grande (FCA ≥ 10). O número de FCA com mais de 3 criptas por foco (FCA > 3) também foi contabilizado para posterior comparação da “multiplicidade de criptas”, conforme Corpet e Pierre (2003). O número total de FCA nas diferentes regiões (proximal, média e distal) e a média de FCA por animal também foram contabilizados.

Além das comparações por testes estatísticos específicos (tópico 3.7), os seguintes cálculos propostos por Corpet e Pierre (2003) (também encontrados *on line*: <http://www.inra.fr/reseau-nacre/sci-memb/corpet/legend.html>) foram realizados:

a) Potência (P):

$P = (\text{Média do número de FCA do grupo CE} / \text{Média do n}^\circ \text{ de FCA do respectivo grupo com exercício})$

b) Risco Relativo (RR):

$RR = (1 / \text{Potência})$

c) Percentual de Redução de FCA (% R):

$\%R = (100 - 100 / \text{Potência})$

d) Potência de Redução do Tamanho de FCA (PRT):

$PRT = (\text{Média do número de FCA com número superior a 3 criptas por foco do grupo CE} / \text{Média do número de FCA com número superior a 3 criptas por foco do respectivo grupo exercício});$

e) Potência de Redução do Número de Criptas por Foco (PRN):

$PRN = (\text{número de criptas totais do grupo CE} / \text{número de FCA do grupo CE}) / (\text{número de criptas totais do respectivo grupo com exercício} / \text{número de FCA do respectivo grupo com exercício}).$

Os tumores, por sua vez, foram identificados (ANEXO 3) e quantificados. A altura, o menor e o maior diâmetro de todos os tumores foram medidos com o uso de um paquímetro. Um índice, a partir do somatório dessas medidas, foi realizado como estimativa do tamanho dos tumores.

3.6.2 Parâmetros sanguíneos: CT, HDL, TAG, LDL, VLDL, glicose e PCR

CT - determinado por método enzimático colorimétrico, utilizando o kit Bioclin[®] (Belo Horizonte, MG). Em 10 µL da amostra de soro foi adicionado 1 mL do reagente de trabalho, o qual é obtido da mistura de solução tampão (tampão Pipes 50 mmol/L, fenol 24 mmol/L e colato de sódio 0,5 mmol/L) com reagente enzimático (aminoantipirina 0,5 mmol/L, colesterol esterase < 300U/L, colesterol oxidase < 300U/L, peroxidase <

1000U/L, ázida sódica 15,38 mmol/L), na proporção de 19/1. Em seguida a amostra contendo o reagente de trabalho, foi homogeneizada e levada a banho-maria (37°C) por 5 minutos. A absorbância foi determinada por espectrofotometria a 500 nm. A concentração de CT foi obtida ao comparar a amostra com o padrão de colesterol (200mg/dL).

HDL – determinado pelo método enzimático colorimétrico, utilizando o kit Bioclin[®]. Para a separação da partícula de HDL adicionou-se reagente precipitante (ácido fosfotúngstico 1,5 mmol/L, cloreto de magnésio 100 mmol/L), em quantidades equitativas, a 250 µL de soro. Em seguida foi agitado manualmente por 1 minuto. A amostra, contendo o reagente precipitante, foi centrifugada a 3500 rpm por 15 minutos para obtenção do sobrenadante. Posteriormente, procedeu-se à determinação do HDL pelo método enzimático, sendo que 1,0 mL do reagente enzimático foi adicionado a 50 µL do sobrenadante.

TAG - determinado por método enzimático utilizando o kit Bioclin[®]. Em 10 µL de soro foi adicionado 1,0 mL de reagente de trabalho, preparado misturando-se o reagente enzimático 1 (Tampão Pipes 100 mmol/L, cloreto de magnésio 15 mmol/L, 4-cloro fenol 5 mmol/L, lipase de lipoproteína 2500 U/L, glicerol quinase e ≥1500U/L, peroxidase ≥ 1000U/L, surfactantes e estabilizantes) ao reagente enzimático 2 (4 aminoantipirina 0,9 mmol/L, ATP 1,5 mmol/L, ázida sódica 15,38 mmol/L, glicerol-3-fosfato oxidase ≥4000 u/L, surfactantes e estabilizantes) na proporção 9/1. A concentração de TAG foi obtida a partir do padrão (100mg/dL).

LDL e VLDL - As frações LDL e VLDL foram determinadas utilizando-se a fórmula de Friedewald:

$$VLDL = TAG/5$$

$$LDL = CT - HDL - TAG/5$$

Glicose – determinada por método enzimático colorimétrico, utilizando o kit Bioclin[®]. Nesse método a glicose é oxidada pela ação da glicose-oxidase a ácido glicônico, com formação de H₂O₂. Em presença de uma peroxidase, a H₂O₂ é cindida em água e O₂. Este oxigênio oxida substâncias específicas (ex: O-dianisidina), formando um composto corado que é medido fotometricamente.

Proteína C reativa (PCR) - foi utilizado o método semi quantitativo de aglutinação de partículas de látex (soroaglutinação), recobertas com Gama-globulina anti-PCR, tratadas para evitar aglutinações inespecíficas. Neste método, a aglutinação é visível em amostras com concentração de PCR igual ou superior a 6 mg/L. Considerou-se “positivo” para PCR quando se verificava nítidas aglutinações. A ausência de nítidas aglutinações foi considerada como “negativo” para PCR. Em caso de aglutinações positivas eram realizadas diluições, conforme o fabricante (Bioclin[®]), para estimar a concentração (mg/L) de PCR.

3.6.3 Determinação da composição corporal (gordura, proteína e água), ganho de peso e conversão alimentar

O percentual hídrico da carcaça vazia foi avaliado por método gravimétrico com emprego de calor (estufa a 105°C, Fanem-Brasil) por 24 horas, para evaporação da água da carcaça. O percentual de gordura da carcaça foi determinada com emprego do aparelho de Soxhlet, o qual utiliza éter etílico como solvente na extração de gordura por 8 horas. O percentual de proteína foi calculado em triplicata pelo método indireto de determinação do nitrogênio [Conteúdo de proteína (g) = conteúdo de nitrogênio (g) x 6,25] através do método Kjeldahl.

O ganho de peso corporal foi determinado através da diferença entre o peso aferido no último dia de experimento pelo peso aferido no primeiro dia de experimento.

A conversão alimentar foi obtida dividindo-se o consumo de ração de cada grupo, durante todo experimento, pelo ganho de peso do grupo. Os valores foram dados em gramas.

$$\text{Conversão alimentar} = \frac{\text{Ração total consumida (g)}}{\text{Ganho de peso (g)}}$$

3.7 Análise estatística

Testes paramétricos foram usados quando os dados apresentavam distribuição normal (método Kolmogorov-Smirnov) e igualdade de variância (método de Levene), e testes não paramétricos foram usados quando os dados não apresentavam distribuição normal e/ou igualdade de variância.

O teste paramétrico de análise de variância para um fator (one way ANOVA) foi usado para comparações envolvendo 3 ou mais grupos com apenas um fator. O teste não paramétrico Kruskal Wallis foi usado quando o teste one way ANOVA era contra indicado, ou seja, quando não cumpria as exigências para uso de teste paramétrico. O teste de comparações múltiplas de Tukey foi utilizado quando o teste one way ANOVA detectava diferença estatística. Para situações em que o teste Kruskal Wallis detectava diferença estatística, utilizou-se o teste de comparações múltiplas de Dunn's.

Os resultados foram apresentados como “Média±Desvio Padrão (DP)” quando apenas o teste one way ANOVA foi exigido. Quando o teste não paramétrico Kruskal Wallis foi exigido, os resultados (valores) foram apresentados como “Mediana (Média±DP)”.

O teste não paramétrico χ^2 quadrado (Qui quadrado) foi usado para comparações de frequências. Para situações em que mais de 20% das frequências esperadas na tabela de contingência foi menor que cinco, o que poderia prejudicar a acurácia do teste Qui-quadrado, utilizou-se o teste exato de Fisher como auxiliar. Quando o resultado estatístico do Qui-quadrado foi igual ao do teste exato de Fisher, manteve-se apenas o Qui-quadrado como teste padrão. O teste paramétrico de correlação de Pearson foi usado para correlacionar variáveis. O teste não paramétrico de correlação de Spearman foi usado nas situações em que o teste de correlação de Pearson não era recomendado, ou seja, quando os dados não apresentavam distribuição normal e/ou igualdade de variância.

Para todos os testes utilizados, o erro máximo permitido para assumir a existência de diferença entre os grupos foi de 5% ($p=0,05$). Todos os testes foram bi-caudais. O programa estatístico usado para todas as análises foi o Sigma Stat 3.0.

4. RESULTADOS

Os resultados são apresentados em cinco tópicos: 1) Ganho de peso, consumo e conversão alimentar; 2) Composição corporal; 3) Parâmetros sanguíneos; 4) Focos de criptas aberrantes; e 5) Tumores no intestino grosso.

Ressalta-se que durante o experimento, um animal do grupo ED2 e dois animais do grupo ED3 morreram por afogamento. O intestino grosso de um animal do grupo ED1 foi perdido no momento da coleta e não pode ser utilizada na contagem de criptas e tumores. Das 169 (100%) sessões de exercício previstas, 162 (95,86%) sessões foram realizadas. Todas as sessões de exercício não realizadas foram em dias não consecutivos.

4.1 Ganho de peso, consumo e conversão alimentar

Não houve diferença estatística ($p > 0,05$; one way ANOVA) para o consumo alimentar mensal (em gramas) entre os grupos CD ($555,7 \pm 192,4$), CE ($534,9 \pm 122,3$), ED1 ($548,1 \pm 92,0$), ED2 ($524,1 \pm 90,5$) e ED3 ($513,9 \pm 99,5$). O consumo alimentar mensal dos grupos experimentais está apresentado na Figura 5.

O ganho de peso corporal foi significativamente superior para o grupo CD ($248,2 \pm 36,1$) em comparação aos grupos CE ($162,1 \pm 60,8$), ED1 ($173,4 \pm 46,0$), ED2 ($162,4 \pm 26,8$) e ED3 ($141,7 \pm 39,7$) ($p < 0,05$; one way ANOVA). A Figura 6 apresenta os resultados do ganho de peso nos cinco grupos experimentais.

A conversão alimentar, que reflete a quantidade de alimento consumido (em grama) necessário para promover uma unidade de ganho de peso (em grama), mostrou-se mais eficiente para o grupo CD (20,09 g), seguido dos grupos ED1 (29,51 g), ED2 (30,05 g), CE (30,45 g) e, por último, ED3 (34,67 g). Entre os grupos exercitados, verificou-se menor eficiência de conversão alimentar em função da intensidade ($ED3 > ED2 > ED1$). Os resultados da conversão alimentar estão apresentados na Tabela 2.

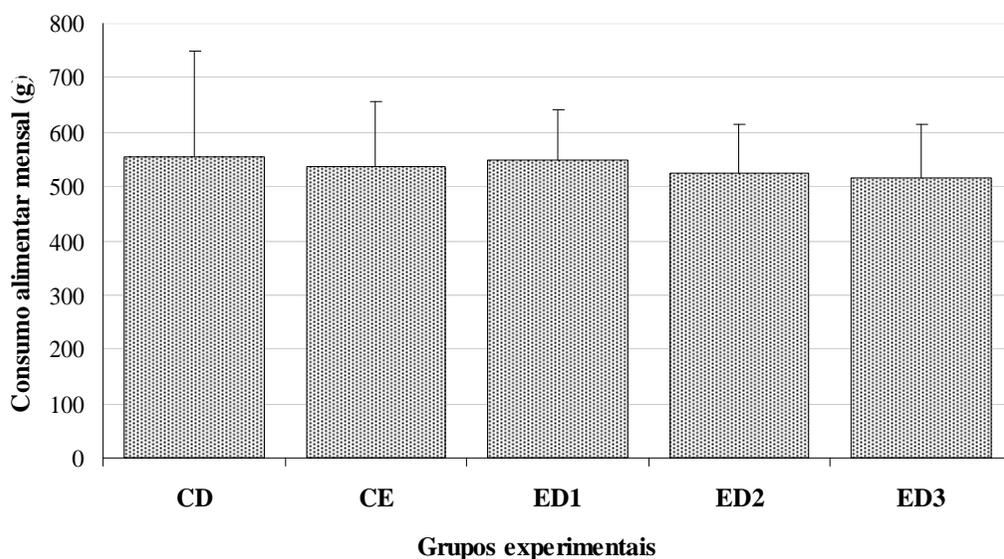


Figura 5. Consumo alimentar mensal dos grupos experimentais.

Teste one way ANOVA; Colunas = médias; Barras de erro = desvio padrão. CD = grupo controle da droga; CE = grupo controle do exercício; ED1 = grupo exercício com 0% do peso corporal; ED2 = grupo exercício com 2% do peso corporal; ED3 = grupo exercício com 4% do peso corporal. Os grupos CE, ED1, ED2 e ED3 foram submetidos à droga 1,2 dimetilhidrazina ($40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) nas duas primeiras semanas de experimento.

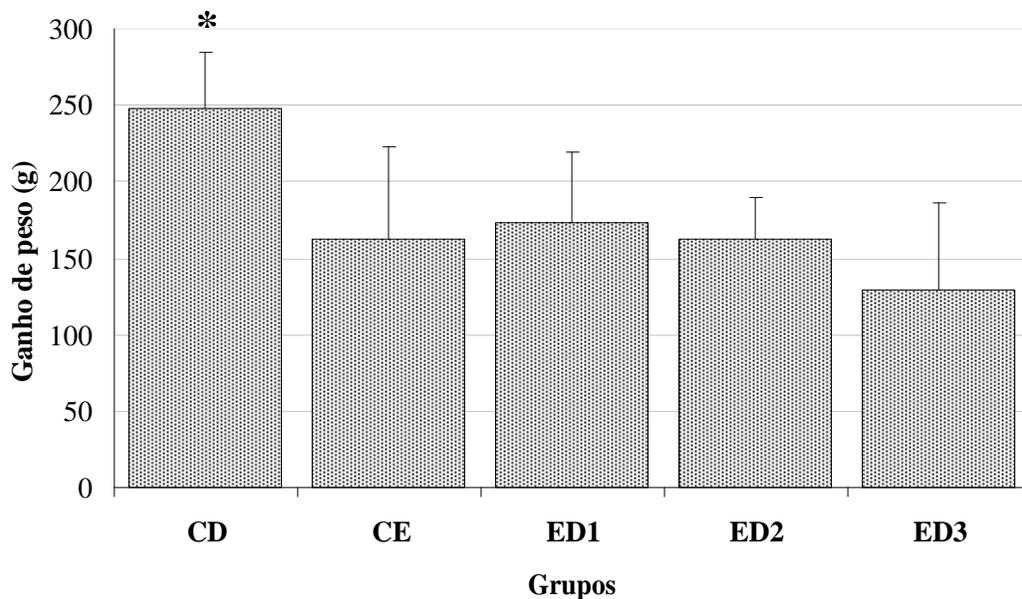


Figura 6. Ganho de peso dos animais nos respectivos grupos experimentais.

* = $p < 0,05$, CD vs demais grupos; one way ANOVA complementado pelo teste de Tukey; Colunas = médias; Barras de erro = desvio padrão. CD = grupo controle da droga; CE = grupo controle do exercício; ED1 = grupo exercício com 0% do peso corporal; ED2 = grupo exercício com 2% do peso corporal; ED3 = grupo exercício com 4% do peso corporal. Os grupos CE, ED1, ED2 e ED3 foram submetidos à droga 1,2 dimetilhidrazina ($40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) nas duas primeiras semanas de experimento.

Tabela 2. Conversão alimentar dos grupos experimentais.

Grupos	Conversão alimentar (g)
CD	20,09
CE	30,45
ED1	29,51
ED2	30,05
ED3	34,67

CD = grupo controle da droga; CE = grupo controle do exercício; ED1 = grupo exercício com 0% do peso corporal; ED2 = grupo exercício com 2% do peso corporal; ED3 = grupo exercício com 4% do peso corporal. Os grupos CE, ED1, ED2 e ED3 foram submetidos à droga 1,2 dimetilhidrazina (40 mg.kg^{-1}) nas duas primeiras semanas de experimento.

4.2 Composição corporal

O percentual de gordura intra-abdominal se mostrou estatisticamente superior ($p < 0,05$; Kruskal Wallis) no grupo CD, comparado aos grupos ED1 e ED3. O percentual de gordura da carcaça foi significativamente maior ($p < 0,05$; one way ANOVA) para o grupo CD, comparado aos demais grupos. O percentual de água da carcaça, contrariamente, foi significativamente menor ($p < 0,05$; one way ANOVA) no grupo CD quando comparado aos demais grupos. O percentual de proteína da carcaça, por sua vez, não apresentou diferença estatística ($p > 0,05$; one way ANOVA) entre os cinco grupos experimentais. A Tabela 3 apresenta os resultados referentes à composição corporal dos cinco grupos experimentais.

Tabela 3. Composição corporal dos animais nos respectivos grupos experimentais.

Grupos	Parâmetros (%)			
	GIA	Gordura C.	Proteína C.	Água C.
CD n=6	4,5 (4,0±1,3) ^{ab}	31,9 (28,2±6,4) ^{cdef}	83,6 (83,1±3,0)	62,0 (62,7±2,1) ^{ghij}
CE n=10	1,7 (2,3±1,8)	16,4 (15,4±7,2) ^c	79,8 (80,4±3,6)	67,3 (67,4±1,6) ^g
ED1 n=12	1,3 (1,6±0,9) ^a	15,9 (16,8±5,1) ^d	79,0 (79,5±1,7)	67,9 (67,4±1,9) ^h
ED2 n=11	1,8 (2,2±1,5)	17,7 (18,1±3,1) ^e	80,5 (80,7±1,9)	66,4 (66,5±1,2) ⁱ
ED3 n=10	1,4 (1,3±0,6) ^b	13,7 (13,6±3,2) ^f	80,8 (80,6±2,4)	68,0 (68,1±0,9) ^j

abcdehghij = $p < 0,05$ para letras iguais (entre grupos); one way Anova ou Kruskal Wallis, complementados pelos testes de Tukey ou Dunn's, respectivamente. Valores dados em "mediana (média±DP)". GIA = gordura intra-abdominal; Gordura C. = gordura da carcaça; Proteína C. = proteína da carcaça; Água C. = água da carcaça. CD = grupo controle da droga; CE = grupo controle do exercício; ED1 = grupo exercício com 0% do peso corporal; ED2 = grupo exercício com 2% do peso corporal; ED3 = grupo exercício com 4% do peso corporal. Os grupos CE, ED1, ED2 e ED3 foram submetidos à droga 1,2 dimetilhidrazina (40 mg.kg⁻¹) nas duas primeiras semanas de experimento.

Associações entre os parâmetros relacionados à composição corporal, e destes com o ganho de peso são apresentadas na Tabela 4.

No grupo CD, houve associação positiva ($p < 0,05$) do percentual de gordura intra-abdominal vs ganho de peso e percentual de gordura da carcaça, e associação negativa do percentual de gordura intra-abdominal vs água da carcaça.

No grupo CE, o ganho de peso se associou positivamente ($p < 0,05$) com o percentual de gordura (carcaça e intra-abdominal) e percentual de proteína da carcaça. Houve associação positiva ($p < 0,05$) entre o percentual de gordura da carcaça vs percentual de gordura intra-abdominal e percentual de proteína da carcaça. Houve associação negativa entre o percentual de água da carcaça vs percentual de gordura (carcaça e intra-abdominal) e ganho de peso.

No grupo ED1, o ganho de peso se associou positivamente ($p < 0,05$) com o percentual de gordura (carcaça e intra-abdominal). Houve associação positiva ($p < 0,05$) entre percentual de gordura da carcaça vs percentual de gordura intra-abdominal. Associações negativas ($p < 0,05$) foram encontradas entre o percentual de água da carcaça vs percentual de gordura (carcaça e intra-abdominal) e ganho de peso.

No grupo ED2, o ganho de peso se associou positivamente ($p < 0,05$) com o percentual de gordura intra-abdominal, e houve associação positiva ($p < 0,05$) do percentual de gordura da carcaça com o percentual de gordura intra-abdominal. Associações negativas

($p < 0,05$) ocorreram entre o percentual de água da carcaça vs percentual de gordura (carcaça e intra-abdominal).

No grupo ED3, não houve associações positivas entre os parâmetros avaliados. Associação negativa ($p < 0,05$) foi encontrada entre o percentual de água da carcaça vs percentual de gordura (carcaça e intra-abdominal).

Ao se utilizar todos os dados, independente do grupo experimental (Total), apenas o percentual de gordura intra-abdominal vs percentual de proteína da carcaça não apresentou associação estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

Resumidamente, observa-se que os percentuais de gordura da carcaça e intra-abdominal apresentaram associações positivas entre si. Por outro lado o percentual de água da carcaça apresentou associações negativas com o percentual de gordura (carcaça e intra-abdominal) e com o ganho de peso.

Tabela 4. Associações entre parâmetros da composição corporal e ganho de peso nos grupos experimentais.

Associações	Coeficiente de correlação (r ou rs)					
	CD n=6	CE n=10	ED1 n=12	ED2 n=11	ED3 n=10	Total
GP vs % GIA	0,82 *	0,64 *	0,80 *	0,60 *	-0,04	0,66 *
GP vs % Gord. C.	0,71	0,87 *	0,64 *	0,48	-0,39	0,62 *
GP vs % Prot. C.	0,03	0,66 *	-0,16	0,33	-0,04	0,28 *
GP vs % Água C.	-0,72	-0,74 *	-0,70 *	-0,31	0,33	-0,71 *
% GIA vs % Gord. C.	0,98 *	0,87 *	0,79 *	0,76 *	0,53	0,88 *
% GIA vs % Água C.	-0,91 *	-0,87 *	-0,81 *	-0,84 *	-0,84 *	-0,86 *
% GIA vs % Prot. C.	0,35	0,44	-0,45	-0,17	-0,05	0,17
% Gord. C. vs % Prot. C.	0,66	0,69 *	-0,54 #	0,10	0,34	0,29 *
% Gord. C. vs % Água C.	-0,71	-0,86 *	-0,97 *	-0,75 *	-0,77 *	-0,90 *

* = $p < 0,05$, # = tendência ($p \geq 0,05$ a $p \leq 0,09$); Correlação de Pearson (r), para dados paramétricos, ou Spearman (rs), para dados não paramétricos. Total = todos os dados, independente do grupo experimental; GP = ganho de peso; % GIA = percentual de gordura intra-abdominal; % Prot. C. = percentual de proteína da carcaça; % Água C. = percentual de água da carcaça; % Gord. C. = percentual de gordura da carcaça. Para demais siglas, consultar lista de abreviaturas. CD = grupo controle da droga; CE = grupo controle do exercício; ED1 = grupo exercício com 0% do peso corporal; ED2 = grupo exercício com 2% do peso corporal; ED3 = grupo exercício com 4% do peso corporal. Os grupos CE, ED1, ED2 e ED3 foram submetidos à droga 1,2 dimetilhidrazina ($40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) nas duas primeiras semanas de experimento.

4.3 Parâmetros sanguíneos

Para o parâmetro sanguíneo glicose não se verificou diferença estatística entre os cinco grupos experimentais ($p < 0,05$; Kruskal Wallis). Para o HDL, o grupo CD apresentou maiores níveis séricos ($p < 0,05$; Kruskal Wallis) comparado aos grupos CE, ED1 e ED3. Para o CT e LDL, maiores níveis séricos ($p < 0,05$; one way ANOVA) foram observados no grupo CD quando comparado aos demais grupos. Para os parâmetros sanguíneos VLDL e TAG, maiores níveis séricos ($p < 0,05$; one way ANOVA) foram observados no grupo CD quando comparado ao grupo ED3. A Tabela 5 apresenta os resultados referentes aos parâmetros sanguíneos supracitados dos cinco grupos experimentais.

Para as análises estatísticas referentes à PCR, desconsiderou-se o grupo CD devido erros na análise clínica das amostras deste grupo. Não houve diferença estatística ($p > 0,05$; teste Qui quadrado) entre os grupos experimentais submetidos à DMH (CE, ED1, ED2 e ED3) para a frequência de resposta positiva ou negativa para PCR. A Tabela 6 apresenta estes resultados. O percentual de animais incidentes com PCR positivo (46,0%) foi maior que o percentual de animais incidentes com PCR negativo (37,8%), entretanto, não houve associação estatística ($p > 0,05$; teste Qui quadrado) entre incidência de tumores e positividade de PCR. Esses resultados estão apresentados na Tabela 7.

Tabela 5. Perfil lipídico e glicose séricos de jejum dos grupos experimentais.

Parâmetros sanguíneos (mg/dL)	Grupos				
	CD	CE	ED1	ED2	ED3
Glicose	197,0 (188,7±54,5)	146,0 (156,1±47,5)	169,0 (188,7±54,5)	159,0 (168,2±28,7)	155,0 (162,7±41,7)
CT	123,5 (131,0±22,9) ^{abcd}	85,5 (81,9±14,3) ^a	74,0 (76,6±11,5) ^b	73,0 (76,9±10,9) ^c	75,0 (71,3±11,2) ^d
HDL	40,0 (40,2±3,0) ^{efg}	25,5 (27,7±8,5) ^e	28,0 (26,3±4,0) ^f	29,5 (27,9±4,4)	26,0 (24,7±4,6) ^g
LDL	63,8 (63,6±9,4) ^{hijL}	40,0 (41,8±10,1) ^h	42,2 (38,2±9,3) ⁱ	34,3 (35,1±7,4) ^j	40,8 (37,6±9,3) ^l
VLDL	22,0 (27,3±14,7) ^m	12,0 (12,3±3,0)	12,2 (13,8±5,6)	13,3 (13,1±4,9)	9,7 (9,7±1,9) ^m
TAG	110,0 (136,3±73,5) ⁿ	60,0 (61,4±15,2)	54,0 (67,7±27,1)	67,0 (63,4±21,5)	47,1 (45,5±13,1) ⁿ

abcdefghijlmn = p<0,05 para letras iguais (entre grupos); one way Anova ou Kruskal Wallis, complementados pelo teste de Tukey ou Dunn's, respectivamente. Valores dados em “mediana (média±DP)”. CT = colesterol total; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; VLDL = lipoproteína de muito baixa densidade; TAG = triacilglicerídeos. CD = grupo controle da droga; CE = grupo controle do exercício; ED1 = grupo exercício com 0% do peso corporal; ED2 = grupo exercício com 2% do peso corporal; ED3 = grupo exercício com 4% do peso corporal. Os grupos CE, ED1, ED2 e ED3 foram submetidos à droga 1,2 dimetilhidrazina (40 mg.kg⁻¹) nas duas primeiras semanas de experimento.

CD = (n = 6 para todos os parâmetros sanguíneos);

CE = (n = 8 para todos os parâmetros sanguíneos)

ED1 = (n = 11 para glicose, CT e TAG; n = 10 para VLDL; n = 9 para HDL e LDL);

ED2 = (n = 9 para glicose, CT e TAG; n = 8 para HDL, LDL e VLDL);

ED3 = (n = 10 para glicose, CT, VLDL e TAG; n = 9 para HDL e LDL).

Tabela 6. Proteína C Reativa nos animais dos grupos tratados com a droga 1,2 dimetilhidrazina.

Grupos	Proteína C Reativa (mg/L)		Total
	Positivo	Negativo	
CE n=8	4 (50,0)	4 (50,0)	8 (100,0)
ED1 n=11	5 (45,4)	6 (54,6)	11 (100,0)
ED2 n=9	4 (44,4)	5 (55,6)	9 (100,0)
ED3 n=10	7 (70,0)	3 (30,0)	10 (100,0)
Total	20 (52,6)	18 (47,4)	38 (100,0)

Teste Qui-quadrado; () entre parênteses = percentual (%) referente ao total da linha. CE = grupo controle do exercício; ED1 = grupo exercício com 0% do peso corporal; ED2 = grupo exercício com 2% do peso corporal; ED3 = grupo exercício com 4% do peso corporal. Os grupos CE, ED1, ED2 e ED3 foram submetidos à droga 1,2 dimetilhidrazina (40 mg.kg^{-1}) nas duas primeiras semanas de experimento.

Tabela 7. Proteína C Reativa em animais tratados com a droga 1,2 dimetilhidrazina, com ou sem incidência de tumores.

Incidência tumores	Proteína C Reativa (mg/L)		Total
	Positivo	Negativo	
≥ 1 tumor	17 (46,0)	14 (37,8)	31 (83,8)
Sem tumor	2 (5,4)	4 (10,8)	6 (16,2)
Total	19 (51,4)	18 (48,6)	37 (100,0)

Teste Qui quadrado; () entre parênteses = percentual (%) referente ao total; Incidência = número de tumores ≥ 1 . droga.

Associações do perfil lipídico (CT, HDL, LDL, VLDL, TAG) e glicose com o ganho de peso e com o percentual de gordura (carcaça e intra-abdominal) foram realizadas, e são apresentados na Tabela 8.

No grupo CD, verificou-se associação positiva ($p < 0,05$) entre ganho de peso vs VLDL e TAG. No grupo CE, houve associação positiva ($p < 0,05$) entre glicose vs percentual de gordura da carcaça. No grupo ED1, houve associação positiva ($p < 0,05$) entre percentual de gordura intra-abdominal vs VLDL, TAG e glicose. Houve associação positiva ($p < 0,05$) entre o percentual de gordura da carcaça vs VLDL, TAG e glicose. O ganho de peso também se associou positivamente ($p < 0,05$) com o parâmetro glicose, neste grupo. No grupo ED2, houve associação positiva ($p < 0,05$) entre percentual de gordura da carcaça vs CT, VLDL e TAG. No grupo ED3, apenas houve associação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre percentual de gordura intra-abdominal vs TAG. Ao se agrupar todos os dados (Total), independente do grupo experimental, verificou-se associação positiva e estatisticamente significativa ($p < 0,05$) para todas as associações (exceto HDL vs percentual de gordura intra-abdominal).

De maneira geral, percebe-se que a maioria das associações entre CT, HDL, LDL, VLDL, TAG e glicose vs ganho de peso e percentual de gordura (carcaça e intra-abdominal) foi positiva.

4.4 Focos de criptas aberrantes (FCA)

O grupo CD não foi utilizado para comparações dos FCA, uma vez que não tem sido encontrado FCA em animais (ratos e camundongos) não tratados com carcinógeno químico (Bird 1987; Jia e Han, 2000).

Os grupos exercitados (ED1, ED2 e ED3) apresentaram menor número de FCA que o grupo não exercitado (CE), nas regiões proximal, média e distal do intestino. Entretanto, apenas o grupo ED2 apresentou diferença estatística ($p < 0,05$; one way ANOVA) para as regiões proximal e distal comparado ao grupo CE. A comparação de FCA entre regiões do intestino, apresentou maior número de FCA ($p < 0,05$; one way ANOVA) para a região distal vs região proximal (em todos os grupos), e entre a região média vs proximal (exceto no grupo CE). Não houve, entretanto, diferença estatística ($p > 0,05$; one way ANOVA) entre o número de FCA na região distal vs região média em nenhum dos grupos. Os resultados dos FCA entre os grupos e entre as diferentes regiões do intestino são apresentados na Tabela 9.

Tabela 8. Associações entre glicose, perfil lipídico, composição corporal e ganho de peso nos grupos experimentais.

Associação	Coeficiente de correlação (r ou rs)					
	CD	CE	ED1	ED2	ED3	Total
CT vs GP	0,77 #	0,07	0,13	0,55	0,28	0,52 *
CT vs % GIA	0,60	0,19	0,14	0,35	-0,54	0,35 *
CT vs % Gord. C.	0,26	-0,13	0,23	0,82 *	-0,31	0,37 *
HDL vs GP	0,59	0,06	-0,15	0,38	0,01	0,35 *
HDL vs % GIA	0,65	0,02	0,29	-0,44	-0,59 #	0,16
HDL vs % Gord. C.	0,50	-0,11	0,55	0,34	-0,29	0,41 *
LDL vs GP	0,48	0,57	0,17	0,25	0,12	0,61 *
LDL vs % GIA	0,22	0,43	0,05	0,59	-0,45	0,38 *
LDL vs % Gord. C.	-0,37	0,33	-0,25	0,54	-0,20	0,49 *
VLDL vs GP	0,78 *	-0,05	0,53	0,58	0,43	0,61 *
VLDL vs % GIA	0,67	0,09	0,66 *	0,43	0,38	0,58 *
VLDL vs % Gord. C.	0,49	-0,14	0,86 *	0,74 *	0,07	0,62 *
TAG vs GP	0,78 *	-0,05	0,54 #	0,51	0,24	0,59 *
TAG vs % GIA	0,67	0,09	0,65 *	0,40	0,69 *	0,61 *
TAG vs % Gord. C.	0,49	-0,14	0,85 *	0,70 *	0,32	0,65 *
Glicose vs GP	0,77 #	0,61 #	0,77 *	0,40	0,32	0,61 *
Glicose vs % GIA	0,64	0,67 #	0,80 *	0,12	-0,35	0,44 *
Glicose vs % Gord. C.	0,77	0,83 *	0,79 *	-0,09	-0,30	0,50 *

* = $p < 0,05$; # = tendência ($p \geq 0,05$ a $p \leq 0,09$); Correlação de Pearson (r), para dados paramétricos, ou Spearman (rs), para dados não paramétricos. Total = associação utilizando todos os dados, independente do grupo; GP = ganho de peso; % GIA = percentual de gordura intra-abdominal; % Gord. C. = percentual de gordura da carcaça. CT = colesterol total; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; VLDL = lipoproteína de muito baixa densidade; TAG = triacilglicerídeos. CD = grupo controle da droga; CE = grupo controle do exercício; ED1 = grupo exercício com 0% do peso corporal; ED2 = grupo exercício com 2% do peso corporal; ED3 = grupo exercício com 4% do peso corporal. Os grupos CE, ED1, ED2 e ED3 foram submetidos à droga 1,2 dimetilhidrazina (40 mg.kg^{-1}) nas duas primeiras semanas de experimento.

CD (n= 6 para todas as associações);

CE (n= 8 para todas as associações);

ED1 (n= 11 para glicose, CT e TAG; n= 10 para VLDL; n= 9 para HDL e LDL);

ED2 (n= 9 para glicose, CT e TAG; n= 8 para HDL, LDL e VLDL);

ED3 (n= 10 para glicose, CT, VLDL e TAG; n= 9 para HDL e LDL).

Tabela 9. Focos de criptas aberrantes nas regiões do intestino grosso dos grupos experimentais tratados com a droga 1,2 dimetilhidrazina.

Grupos	Regiões do intestino grosso		
	Proximal	Média	Distal
CE n=10	26,1±8,3 * ^a	36,5±13,8	46,5±8,1 * ^a
ED1 n=11	18,2±12,6 ^{bc}	28,4±9,7 ^b	39,5±9,1 ^c
ED2 n=11	13,3±7,9 * ^{de}	33,0±16,2 ^d	32,3±11,6 * ^e
ED3 n=10	17,4±6,0 ^{fg}	41,3±15,9 ^f	40,9±10,8 ^g

* = $p < 0,05$ para CE vs ED2 (mesma coluna); ^{abcdefg} = $p < 0,05$ para letras iguais (entre regiões do intestino); one way ANOVA, complementado pelo teste de Tukey. Valores dados em média±DP. CE = grupo controle do exercício; ED1 = grupo exercício com 0% do peso corporal; ED2 = grupo exercício com 2% do peso corporal; ED3 = grupo exercício com 4% do peso corporal. Os grupos CE, ED1, ED2 e ED3 foram submetidos à droga 1,2 dimetilhidrazina (40 mg.kg⁻¹) nas duas primeiras semanas de experimento.

Embora a média de FCA tenha sido menor para os grupos exercitados, comparado ao grupo CE, apenas o grupo ED2 (26,2±9,9) apresentou estatisticamente ($p < 0,05$; one way ANOVA) menor quantidade de FCA comparado ao grupo CE (36,4±4,8). Entre os grupos exercitados, o grupo ED2 (26,2±9,9) apresentou menor média de FCA que o grupo ED1 (28,7±6,8) e ED3 (33,2±9,1), mas não houve diferença estatística ($p > 0,05$; one way ANOVA) (Figura 7).

Para as regiões do intestino, a região distal (37,7±12,0) e região média (35,9±15,4) apresentaram valores estatisticamente maiores ($p < 0,05$; one way ANOVA) que a região proximal (17,3±9,0) para a média de FCA. Não houve diferença estatística ($p > 0,05$; one way ANOVA) entre a região distal e região média (Figura 8).

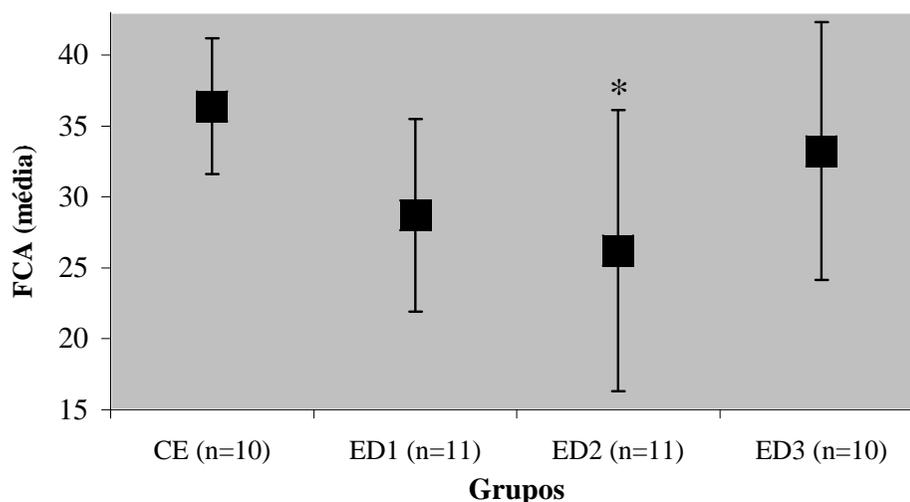


Figura 7. Focos de criptas aberrantes nos grupos experimentais tratados com a droga 1,2 dimetilhidrazina, independente das regiões do intestino.

* = $P < 0,05$ ED2 vs CE; one way ANOVA, complementado pelo teste de Tukey; Barras de erro = desvio padrão. CE = grupo controle do exercício; ED1 = grupo exercício com 0% do peso corporal; ED2 = grupo exercício com 2% do peso corporal; ED3 = grupo exercício com 4% do peso corporal. Os grupos CE, ED1, ED2 e ED3 foram submetidos à droga 1,2 dimetilhidrazina (40 mg.kg^{-1}) nas duas primeiras semanas de experimento.

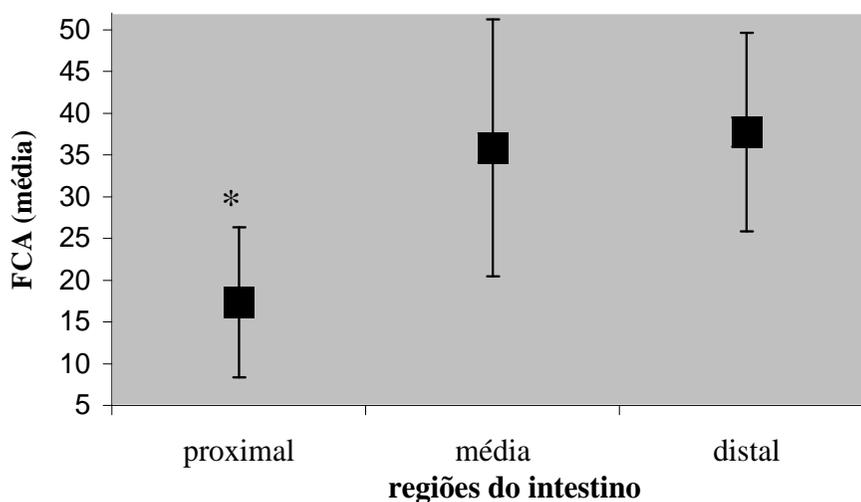


Figura 8. Focos de criptas aberrantes nas regiões do intestino, independente do grupo experimental tratado com a droga 1,2 dimetilhidrazina.

* = $P < 0,05$ região proximal vs regiões média e distal; one way ANOVA, complementado pelo teste de Tukey; Barras de erro = desvio padrão. CE = grupo controle do exercício; ED1 = grupo exercício com 0% do peso corporal; ED2 = grupo exercício com 2% do peso corporal; ED3 = grupo exercício com 4% do peso corporal. Os grupos CE, ED1, ED2 e ED3 foram submetidos à droga 1,2 dimetilhidrazina (40 mg.kg^{-1}) nas duas primeiras semanas de experimento.

De forma geral, o maior número de FCA obedeceu a seguinte ordem de tamanhos: FCA 1-3 (pequeno) > FCA 4-6 (médio) > FCA 7-9 (grande) > FCA \geq 10 (extra grande). O número de FCA de tamanho pequeno foi estatisticamente ($p < 0,05$; one way ANOVA ou Kruskal Wallis) maior que os tamanhos grande e extra grande, para todos os grupos experimentais. O número de FCA de tamanho médio foi estatisticamente ($p < 0,05$; Kruskal Wallis) maior que o tamanho extra grande para os grupos CE e ED1. Na comparação entre FCA \leq 3 (FCA 1-3) com a multiplicidade de criptas (FCA > 3), que é um parâmetro comumente usado para avaliar a progressão das criptas aberrantes, não foi observado diferença estatística ($p > 0,05$; Kruskal Wallis) dentro do mesmo grupo experimental.

Os grupos exercitados apresentaram menor número de FCA que o grupo CE, para todos os tamanhos de FCA. Entretanto, apenas houve diferença estatística ($p < 0,05$; one way ANOVA) entre o grupo ED2 comparado ao grupo CE, para o tamanho pequeno (FCA 1-3). Entre os grupos exercitados, o grupo ED2 sempre apresentou menor ocorrência de FCA que os grupos ED1 e ED3, entretanto, não houve diferença estatística ($p > 0,05$; one way ANOVA ou Kruskal Wallis) para qualquer tamanho de FCA.

Embora as médias dos grupos exercitados tenham sido menores que o grupo CE para a multiplicidade de criptas aberrantes (FCA > 3), não se verificou diferença estatística ($p > 0,05$; Kruskal Wallis) entre os grupos. Entre os grupos exercitados, o grupo ED2 foi o que apresentou menor multiplicidade de criptas aberrantes, mas, novamente, não houve diferença estatística ($p > 0,05$; Kruskal Wallis) comparado aos grupos ED1 e ED3. Os tamanhos e a multiplicidade dos FCA estão apresentados na Tabela 10.

Os resultados referentes à Potência (P), Risco Relativo (RR), Percentual de Redução de FCA (% R), Potência de Redução do Tamanho de FCA (PRT) e Potência de Redução do Número de Criptas por Foco (PRN) estão apresentados na Tabela 11. Em relação a P, % R, RR e PRT, os melhores índices foram para o grupo ED2, seguido do grupo ED1 e, por último, o grupo ED3. Para o PRN, entretanto, apenas o grupo ED1 apresentou melhor índice que o grupo controle.

Tabela 10. Tamanhos e multiplicidade dos focos de criptas aberrantes (FCA) no intestino grosso dos grupos experimentais tratados com a droga 1,2 dimetilhidrazina.

Grupos	Tamanhos e multiplicidade dos FCA				
	Pequeno (FCA 1-3)	Médio (FCA 4-6)	Grande (FCA 7-9)	Extra grande (FCA ≥10)	Multiplicidade (FCA >3)
CE n=10	82,5 (85,0±15,0) * ^{ab}	17,2 (17,4±6,3) ^c	3,2 (3,4±1,1) ^{ad}	2,7 (3,2±1,8) ^{bce}	22,5 (24,1±7,1) ^{de}
ED1 n=11	64,0 (68,3±17,6) ^{fgh}	14,5 (12,0±5,5) ^{fi}	3,5 (3,5±2,1) ^{gi}	1,5 (2,3±2,2) ^{hil}	16,5 (17,8±8,2) ^{jl}
ED2 n=11	52,0 (61,0±19,8) * ^{mn}	9,0 (10,9± 6,6)	1,5 (3,2±4,7) ^{mo}	2,0 (3,5± 4,7) ⁿ	12,5 (17,6±15,1) ^o
ED3 n=10	72,7 (77,1±18,9) ^{pqr}	13,0 (14,1±6,3) ^p	3,0 (5,1±5,1) ^{qs}	3,0 (3,3±1,5) ^{rt}	18,0 (22,5±11,5) st
Média	70,2 (72,5±19,6) ^{uvyx}	13,2 (13,5±6,5) ^{uzε}	3,0 (3,8±3,6) ^{vzδ}	2,5 (3,1±2,7) ^{yεφ}	16,5 (20,4±11,0) ^{xδφ}

* = p<0,05 CE vs ED2 (mesma coluna); abcdefghijklmnopqrstuvwxyzεδφ = p<0,05 para letras iguais (entre os tamanhos de FCA); Testes one way ANOVA ou Kruskal Wallis complementados pelos testes de Tukey e Dunn's, respectivamente. Valores dados em “mediana (média±DP)”. CE = grupo controle do exercício; ED1 = grupo exercício com 0% do peso corporal; ED2 = grupo exercício com 2% do peso corporal; ED3 = grupo exercício com 4% do peso corporal. Os grupos CE, ED1, ED2 e ED3 foram submetidos à droga 1,2 dimetilhidrazina (40 mg.kg⁻¹) nas duas primeiras semanas de experimento. Os tamanhos dos FCA foram determinados seguindo o critério de Thorup (1997), e a multiplicidade seguindo o critério de Corpet e Pierre (2003).

Tabela 11. Potência (P), Risco Relativo (RR), Percentual de Redução de FCA (%R), Potência de Redução do Tamanho de FCA (PRT) e Potência de Redução do Número de Criptas por Foco (PRN) dos animais submetidos à droga 1,2 dimetilhidrazina.

Parâmetros	ED1	ED2	ED3
P	1,27	1,39	1,10
RR	0,79	0,72	0,91
% R	21,15	27,99	8,71
PRT	1,36	1,37	1,07
PRN	1,12	0,93	0,98

ED1 = grupo exercício com 0% do peso corporal; ED2 = grupo exercício com 2% do peso corporal; ED3 = grupo exercício com 4% do peso corporal. Os grupos ED1, ED2 e ED3 foram submetidos à droga 1,2 dimetilhidrazina (40 mg.kg⁻¹) nas duas primeiras semanas de experimento.

Associações dos FCA com parâmetros sanguíneos (glicose, CT, HDL, LDL, VLDL e TAG), com os percentuais de gordura (carcaça e intra-abdominal) e proteína (carcaça) e com o ganho de peso foram realizadas, e estão apresentadas na Tabela 12. As associações foram realizadas intra-grupo (CE, ED1, ED2 e ED3) e utilizando todos os dados, independente do grupo experimental (Total).

Para FCA total houve associação ($p < 0,05$) positiva com o CT no grupo ED1 e Total, e associação negativa com o percentual de proteína da carcaça no grupo ED2, e com o percentual de gordura intra-abdominal no grupo ED3.

Para FCA ≤ 3 , verificou-se associação ($p < 0,05$) positiva com o percentual de gordura intra-abdominal no grupo ED1, e associações inversas com o percentual de proteína da carcaça no grupo ED2, com o percentual de gordura intra-abdominal e TAG no grupo ED3.

Para FCA > 3 , verificou-se associações positivas ($p < 0,05$) com HDL, no grupo ED1 e Total, com CT, com LDL e com VLDL, no Total.

Resumidamente, a maioria das associações dos FCA com o percentual de gordura (carcaça e intra-abdominal), com proteína da carcaça e glicose, foi negativa. Por outro lado, a maioria das associações dos FCA com os demais parâmetros sanguíneos (CT, HDL, LDL, VLDL e TAG) foi positiva.

Tabela 12. Associações dos focos de criptas aberrantes (FCA) com glicose, perfil lipídico, ganho de peso e percentuais de gordura e proteína nos grupos experimentais tratados com a droga 1,2 dimetilhidrazina.

Associação	Coeficiente de correlação (r ou rs)				
	CE	ED1	ED2	ED3	Total
FCA total vs % Prot. C.	-0,45	-0,55 [#]	-0,62 *	0,12	-0,26
FCA total vs % Gord. C.	-0,46	0,15	0,17	-0,45	-0,23
FCA total vs % GIA	-0,42	0,52 [#]	0,04	-0,70*	-0,03
FCA total vs GP	-0,58 [#]	0,08	0,24	0,45	0,01
FCA total vs Glicose	-0,62 [#]	-0,03	-0,14	0,40	-0,06
FCA total vs CT	0,01	0,65 *	0,19	0,54	0,33 *
FCA total vs HDL	-0,10	0,50	0,13	0,57	0,30 [#]
FCA total vs LDL	-0,33	0,38	0,07	0,39	0,23
FCA total vs VLDL	0,33	0,39	0,55	-0,10	0,20
FCA total vs TAG	0,33	0,39	0,47	-0,46	0,10
FCA ≤ 3 vs % Prot. C	-0,28	-0,50	-0,64 *	0,02	-0,27 [#]
FCA ≤ 3 vs % Gord. C.	-0,35	0,17	0,05	-0,58 [#]	-0,25
FCA ≤ 3 vs % GIA	-0,16	0,65 *	0,07	-0,78 *	-0,08
FCA ≤ 3 vs GP	-0,59 [#]	0,26	-0,07	0,37	-0,06
FCA ≤ 3 vs Glicose	-0,54	-0,10	-0,35	0,44	-0,06
FCA ≤ 3 vs CT	-0,21	0,17	-0,06	0,49	0,19
FCA ≤ 3 vs HDL	0,23	0,19	-0,05	0,58	0,22
FCA ≤ 3 vs LDL	-0,49	-0,06	-0,06	0,35	0,12
FCA ≤ 3 vs VLDL	0,16	0,36	0,27	-0,30	0,08
FCA ≤ 3 vs TAG	0,16	0,38	0,15	-0,68 *	-0,03
FCA >3 vs % Prot. C.	-0,31	-0,29	-0,38	0,27	-0,21
FCA >3 vs % Gord. C.	-0,20	-0,01	0,26	-0,36	-0,09
FCA >3 vs % GIA	0,10	-0,11	0,11	-0,36	-0,08
FCA >3 vs GP	0,05	-0,36	0,25	0,46	0,10
FCA >3 vs Glicose	-0,34	-0,37	-0,14	0,22	-0,14
FCA >3 vs CT	0,46	0,62 [#]	0,28	0,47	0,51 *
FCA >3 vs HDL	0,41	0,69 *	-0,09	0,39	0,36 *
FCA >3 vs LDL	0,30	0,47	0,52	0,35	0,43 *
FCA >3 vs VLDL	0,53	0,22	0,67 [#]	0,25	0,39 *
FCA >3 vs TAG	0,53	0,15	0,50	0,04	0,30 [#]

* = $p < 0,05$; [#] = tendência ($p \geq 0,05$ a $p \leq 0,09$); Correlação (r) de Pearson, para dados paramétricos, ou Spearman (rs), para dados não paramétricos; GP = ganho de peso; % GIA = percentual de gordura intra-abdominal; % Gord. C. = percentual de gordura da carcaça; % Prot. C. = percentual de proteína da carcaça. CT = colesterol total; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; VLDL = lipoproteína de muito baixa densidade; TAG = triacilglicerídeos. CE = grupo controle do exercício; ED1 = grupo exercício com 0% do peso corporal; ED2 = grupo exercício com 2% do peso corporal; ED3 = grupo exercício com 4% do peso corporal. Os grupos CE, ED1, ED2 e ED3 foram submetidos à droga 1,2 dimetilhidrazina (40 mg.kg^{-1}) nas duas primeiras semanas de experimento.s.

CE (n= 8 para todas as associações); **ED1** (n= 11 para glicose, CT e TAG; n= 10 para VLDL; n= 9 para HDL e LDL); **ED2** (n= 9 para glicose, CT e TAG; n= 8 para HDL, LDL e VLDL); **ED3** (n= 10 para glicose, CT, VLDL e TAG; n= 9 para HDL e LDL); **Total** = (todos os dados, independente do grupo experimental).

Segundo Callegari-Jacques (2003), associações com coeficiente de correlação $|\leq 30|$, $|30 - 60|$ e $|\geq 60|$ entre módulos podem ser consideradas associações fracas, regulares e fortes, respectivamente. A partir desta classificação, uma avaliação da frequência das associações entre FCA com parâmetros da composição corporal e glicose foi realizada e está apresentada na Tabela 13. Percebe-se, pela Tabela 13, o predomínio de associações negativas entre FCA, independente do tamanho ou grupo, com o percentual de proteína da carcaça (80,0%), com os percentuais de gordura da carcaça (70,0%) e intra-abdominal (60,1%) e glicose (70,0%).

Para anular uma possível influência dos tumores nas associações dos FCA com os parâmetros supracitados, o número total de FCA e suas diferentes classificações de tamanho foram associados com o ganho de peso, o percentual de proteína da carcaça, os percentuais de gordura da carcaça e intra-abdominal e glicose, naqueles animais submetidos à DMH que não apresentaram incidência de tumores. Os resultados dessas associações são apresentados na Tabela 14. Embora o número de animais que não apresentou incidência de tumor tenha sido pequeno ($n = 7$), a maioria das associações, diferentemente da análise anterior, foi positiva (92,8%; 26 associações de 28 realizadas), embora sem diferença estatística para qualquer associação ($p > 0,05$). Das associações positivas, 35,7% (10 associações), 39,3% (11 associações) e 17,8% (5 associações) foram fracas, regulares e fortes, respectivamente. Apenas duas (7,2%) associações, de 28 realizadas, foram negativas, e as duas foram associações fracas ($r < 30$).

Uma avaliação da frequência das associações entre FCA com CT, HDL, LDL, VLDL e TAG, é apresentada na Tabela 15. Observou-se predomínio de associações positivas dos FCA, independente do tamanho ou grupo, com o CT (90,0%), HDL (83,4%), LDL (83,3%), VLDL (86,7%) e TAG (76,7%).

As associações dos FCA com os parâmetros relacionados ao perfil lipídico podem ter sido influenciadas pelo número de tumores. Uma forma de anular a possível influência de tumores para associações envolvendo FCA com o perfil lipídico, seria realizar testes de correlação nos animais submetidos à DMH que não apresentaram incidência de tumores. Entretanto, devido ao pequeno número de animais não incidentes, somado a perdas amostrais (perda de soro) não foi possível realizar tais associações.

Tabela 13. Frequência das associações dos focos de criptas aberrantes (FCA) com glicose, percentuais de gordura e proteína nos animais tratados com a droga 1,2 dimetilhidrazina.

Parâmetros (em %)	Coefic. de correlação (r ou rs)	Associações com FCA	
		Negativa (-)	Positiva (+)
Prot. C.	< 30	13 (43,3)	3 (10,0)
	30 - 60	9 (30,0)	3 (10,0)
	>60	2 (6,7)	0 (0,0)
Total		24 (80,0)	6 (20,0)
Gord. C.	< 30	11(36,7)	8 (26,7)
	30 - 60	10 (33,3)	1(3,3)
	>60	0 (0,0)	0 (0,0)
Total		21 (70,0)	9 (30,0)
GIA	< 30	11(36,7)	10 (33,3)
	30 - 60	5 (16,7)	1 (3,3)
	>60	2 (6,7)	1 (3,3)
Total		18 (60,1)	12 (39,9)
Glicose	< 30	10 (33,4)	6 (20,0)
	30 - 60	7 (23,3)	3 (10,0)
	>60	4 (13,3)	0 (0,0)
Total		21 (70,0)	9 (30,0)

() entre parênteses = percentual referente ao total das associações; Correlação (r) de Pearson, para dados paramétricos, ou Spearman (rs), para dados não paramétricos; GIA = gordura intra-abdominal; Prot. C. = proteína da carcaça; Gord. C. = gordura da carcaça.

Tabela 14. Frequência das associações dos focos de criptas aberrantes (FCA) com glicose, ganho de peso e percentuais de gordura e proteína nos animais tratados com droga 1,2 dimetilhidrazina sem incidência de tumores.

Parâmetros	Coefic. de correlação (rs)	Associação com FCA	
		Negativa (-)	Positiva (+)
% Gord. C., GP	< 30	2 (7,2)	10 (35,7)
% GIA, % Prot. C., e Glicose	30 - 60	0 (0,0)	11 (39,3)
	>60	0 (0,0)	5 (17,8)
Total		2 (7,2)	26 (92,8)

p>0,05; Correlação (rs) de Spearman; () entre parênteses = percentual do total das associações; % Gord. C. = percentual de gordura da carcaça; GP = ganho de peso; % GIA = percentual de gordura intra-abdominal; % Prot. C. = percentual de proteína da carcaça.

Tabela 15. Frequência das associações entre focos de criptas aberrantes com o perfil lipídico nos animais tratados com a droga 1,2 dimetilhidrazina.

Parâmetros (mg/dL)	Coefic. de correlação (r ou rs)	Associações com FCA	
		Negativa (-)	Positiva (+)
CT	< 30	2 (6,7)	9 (30,0)
	30 - 60	1(3,3)	13 (43,3)
	>60	0 (0,0)	5 (16,7)
	Total	3 (10,0)	27 (90,0)
HDL	< 30	4 (13,3)	9 (30,0)
	30 - 60	0 (0,0)	14 (46,7)
	>60	1 (3,3)	2 (6,7)
	Total	5 (16,6)	25 (83,4)
LDL	< 30	3 (10,0)	9 (30,0)
	30 - 60	2 (6,7)	15 (50,0)
	>60	0 (0,0)	1 (3,3)
	Total	5 (16,7)	25 (83,3)
VLDL	< 30	3 (10,0)	12 (40,0)
	30 - 60	1 (3,3)	11 (36,7)
	>60	0 (0,0)	3 (10,0)
	Total	4 (13,3)	26 (86,7)
TAG	< 30	5 (16,7)	11 (36,7)
	30 - 60	1 (3,3)	10 (33,3)
	>60	1 (3,3)	2 (6,7)
	Total	7 (23,3)	23 (76,7)

() entre parênteses = percentual do total das associações; Correlação (r) de Pearson, para dados paramétricos, ou Spearman (rs), para dados não paramétricos. CT = colesterol total; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; VLDL = lipoproteína de muito baixa densidade; TAG = triacilglicerídeos.

4.5 Tumores no intestino grosso

Embora a região distal tenha apresentado maior número de tumores, seguida pela região média, em todos os grupos experimentais (CE, ED1, ED2 e ED3), não houve diferença estatística ($p>0,05$; Kruskal Wallis) entre as regiões avaliadas, para comparações intra grupo. Para comparações entre grupos, os exercitados (ED1, ED2 e ED3) apresentaram, geralmente, menor número de tumores que o CE nas três regiões estudadas, e o grupo ED2 apresentou o menor número de tumores entre os grupos exercitados. Entretanto, não houve diferença estatística ($p>0,05$; one way ANOVA ou Kruskal Wallis) para número de tumores entre os grupos para qualquer região do intestino (Tabela 16).

Tabela 16. Tumores colorretais nos grupos experimentais tratados com a droga 1,2 dimetilhidrazina e nas regiões do intestino grosso.

Região	Grupos			
	CE n=10	ED1 n=11	ED2 n=11	ED3 n=10
Proximal	0 (0,4±0,7)	0 (0,4±0,7)	0 (0,2±0,4)	0 (0,2±0,4)
Média	0 (0,6±0,8)	0 (0,5±0,8)	0 (0,4±0,7)	0 (0,5±0,8)
Distal	1 (1,3±1,0)	1 (1,2±1,1)	1 (0,6±0,7)	1 (0,8±1,0)

One way ANOVA para dados paramétricos e Kruskal Wallis para dados não paramétricos. Valores dados em “mediana (média±DP)”. CE = grupo controle do exercício; ED1 = grupo exercício com 0% do peso corporal; ED2 = grupo exercício com 2% do peso corporal; ED3 = grupo exercício com 4% do peso corporal. Os grupos CE, ED1, ED2 e ED3 foram submetidos à droga 1,2 dimetilhidrazina (40 mg.kg⁻¹).

A multiplicidade de tumores (tumor/animal), independente da região do intestino, apesar de ter sido menor nos grupos exercitados (ED2 = $1,3 \pm 0,6$; ED3 = $1,5 \pm 1,5$; ED1 = $2,1 \pm 1,4$) comparado ao grupo não exercitado (CE = $2,3 \pm 1,8$), não apresentaram diferença estatística ($p > 0,05$; one way ANOVA) (Figura 9).

A multiplicidade de tumores, independente do grupo experimental, foi estatisticamente ($p < 0,05$; Kruskal Wallis) menor na região proximal ($0; 0,3 \pm 0,5$) (mediana; média \pm DP) quando comparada a região distal ($1; 1,0 \pm 0,9$). A região média ($0; 0,5 \pm 0,8$) não apresentou diferença ($p > 0,05$; Kruskal Wallis) quando comparada as regiões distal e proximal (Figura 10).

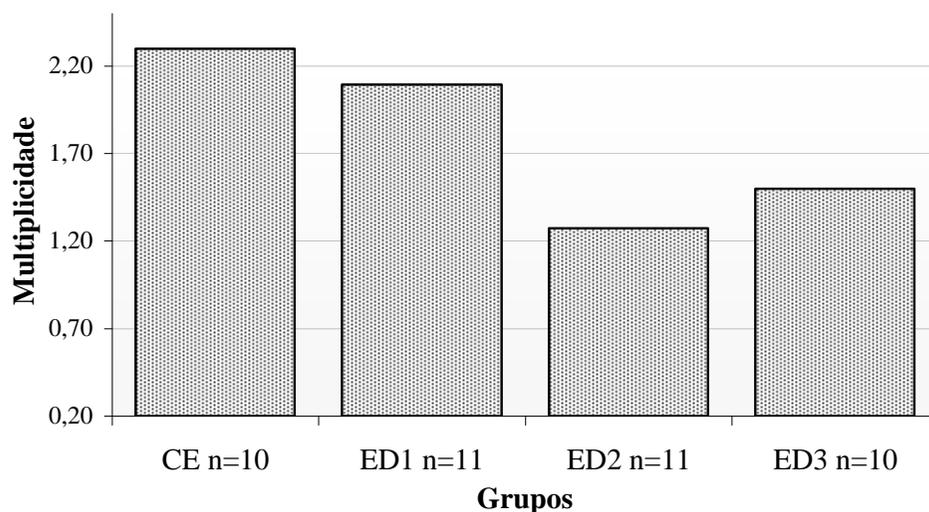


Figura 9. Multiplicidade de tumores nos grupos experimentais tratados com a droga 1,2 dimetilhidrazina, independente das regiões do intestino grosso.

Multiplicidade = tumor/animal (conforme Reddy et al.,1988). Teste one way ANOVA. CE = grupo controle do exercício; ED1 = grupo exercício com 0% do peso corporal; ED2 = grupo exercício com 2% do peso corporal; ED3 = grupo exercício com 4% do peso corporal. Os grupos CE, ED1, ED2 e ED3 foram submetidos à droga 1,2 dimetilhidrazina (40 mg.kg^{-1}).

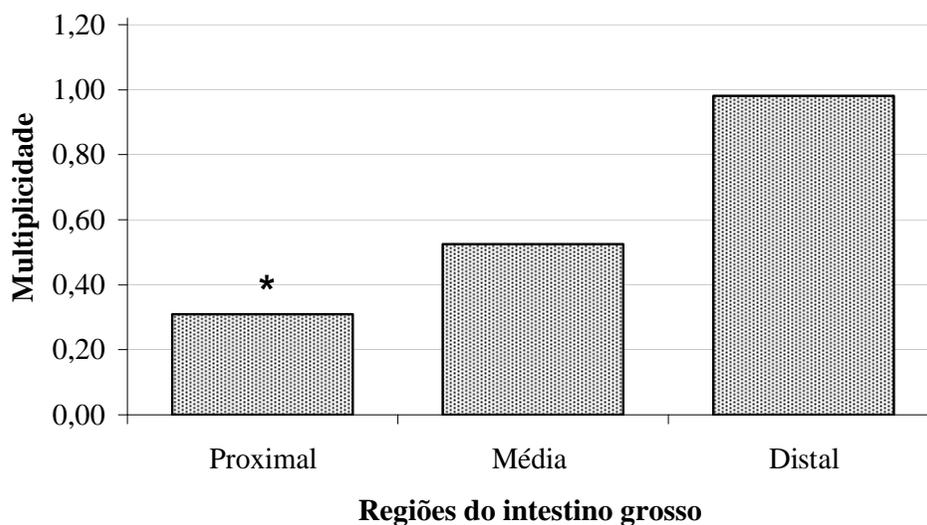


Figura 10. Multiplicidade de tumores nas regiões do intestino grosso de animais tratados com a droga 1,2 dimetilhidrazina, independente dos grupos experimentais.

* = $P < 0,05$ proximal vs distal; Kruskal-Wallis complementado pelo teste de Dunn's. Multiplicidade = tumor/animal (conforme Reddy et al., 1988).

Em relação à incidência de tumores (animais com número de tumor ≥ 1), não houve diferença estatística ($p > 0,05$; teste Qui quadrado) entre os grupos CE (90,0%), ED1 (72,7%), ED2 (90,9%) e ED3 (80,0%) (Tabela 17).

Tabela 17. Incidência de tumores nos grupos experimentais tratados com a droga 1,2 dimetilhidrazina.

Grupos	Incidência		
	≥ 1	sem tumor	Total
CE n=10	9 (90,0)	1 (10,0)	10 (100)
ED1 n=11	8 (72,7)	3 (27,3)	11 (100)
ED2 n=11	10 (90,9)	1 (9,1)	11 (100)
ED3 n=10	8 (80,0)	2 (20,0)	10 (100)
Total	35 (83,3)	7 (16,7)	42 (100)

Incidência = animais com número de tumor ≥ 1 (conforme Reddy et al., 1988 e Andrianopoulos et al., 1987). Teste Qui quadrado; () entre parênteses = percentual referente ao total da linha. CE = grupo controle do exercício; ED1 = grupo exercício com 0% do peso corporal; ED2 = grupo exercício com 2% do peso corporal; ED3 = grupo exercício com 4% do peso corporal. Os grupos CE, ED1, ED2 e ED3 foram submetidos à droga 1,2 dimetilhidrazina (40 mg.kg^{-1}).

Em relação aos tamanhos dos tumores, não houve diferença estatística ($p > 0,05$; one way ANOVA) entre os grupos CE ($1,8 \pm 1,1 \text{ cm}$), ED1 ($1,8 \pm 0,7 \text{ cm}$), ED2 ($1,5 \pm 0,8 \text{ cm}$) e ED3 ($2,2 \pm 0,8 \text{ cm}$) (Figura 11). Semelhantemente, não houve diferença estatística ($p > 0,05$; Kruskal Wallis) entre as regiões do intestino proximal ($1,3; 1,7 \pm 0,9 \text{ cm}$) (mediana; média \pm DP), média ($1,8; 2,0 \pm 1,1 \text{ cm}$) e distal ($1,6; 1,7 \pm 0,7 \text{ cm}$) (Figura 12).

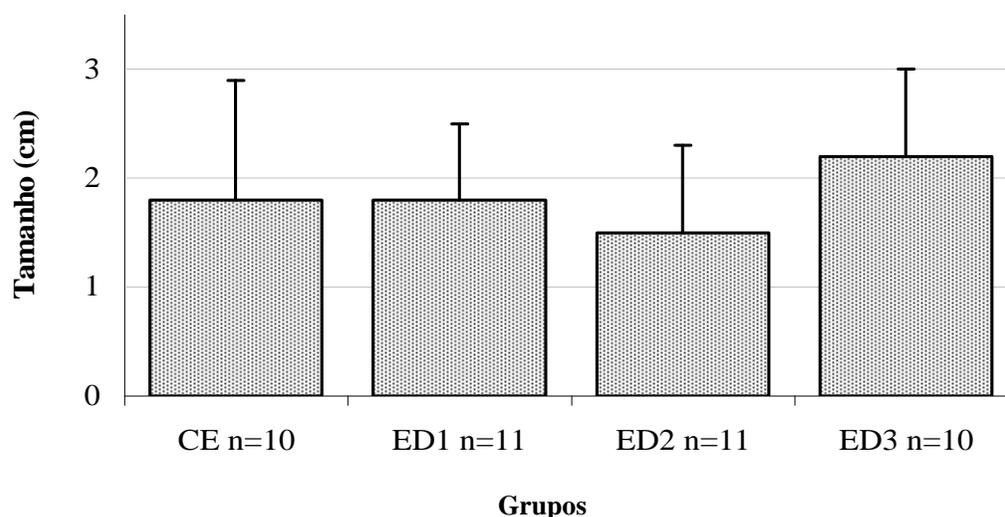


Figura 11. Tamanho dos tumores nos grupos experimentais tratados com a droga 1,2 dimetilhidrazina, independente das regiões do intestino grosso.

Tamanho (estimado) = Altura (cm) + Maior diâmetro (cm) + Menor diâmetro (cm). Teste one way ANOVA; Coluna = média; Barras de erro = desvio padrão. CE = grupo controle do exercício; ED1 = grupo exercício com 0% do peso corporal; ED2 = grupo exercício com 2% do peso corporal; ED3 = grupo exercício com 4% do peso corporal. Os grupos CE, ED1, ED2 e ED3 foram submetidos à droga 1,2 dimetilhidrazina (40 mg.kg^{-1}).

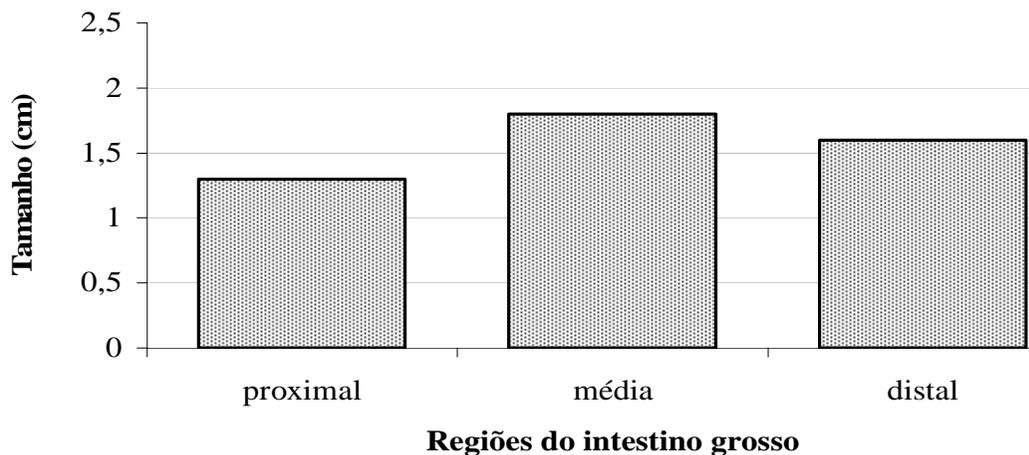


Figura 12. Tamanho dos tumores nas regiões do intestino grosso de animais tratados com a droga 1,2 dimetilhidrazina, independente dos grupos experimentais.

Tamanho (estimado) = Altura (cm) + Maior diâmetro (cm) + Menor diâmetro (cm). Teste Kruskal Wallis; Colunas = mediana.

As associações do número total de tumores (NT Total) com FCA, glicose, CT, LDL, HDL, VLDL, TAG, percentual de proteína da carcaça, percentual de gordura (carcaça e intra-abdominal) e ganho de peso, além de associações do número de tumores com FCA para cada região (proximal, média e distal), foram realizadas e os resultados estão apresentados na Tabela 18. As associações foram realizadas intra-grupo e utilizando-se todos os dados, independente do grupo experimental (coluna Total; Tabela 18).

No grupo CE, houve associação negativa ($p < 0,05$) do NT Total com glicose e percentual de gordura (carcaça e intra-abdominal). No grupo ED1, houve associação positiva ($p < 0,05$) do NT total com FCA da região distal. No grupo ED2, verificou-se associação positiva ($p < 0,05$) do NT total com FCA > 3 .

Associações envolvendo todos os dados (Total) foram positivas ($p < 0,05$) para o NT total com FCA total, FCA ≤ 3 e FCA da região distal. Entretanto, houve associação negativa ($p < 0,05$) entre o NT total com os percentuais de proteína e gordura da carcaça e glicose.

Houve associação positiva ($p < 0,05$) entre o número de tumores da região média com o número de FCA da região média no grupo CE, grupo ED2 e Total. Houve, também, associação positiva ($p < 0,05$) entre o número de tumores da região distal com o número de FCA da região distal no grupo ED3 e Total.

Uma avaliação da frequência das associações entre NT total com FCA, glicose, CT, LDL, HDL, VLDL, TAG, percentual de proteína da carcaça, percentual de gordura (carcaça e intra-abdominal) e ganho de peso, independente do grupo experimental, foi realizada e os resultados estão apresentados na Tabela 19. Observou-se que a maioria das associações (80,0%) do NT total com os percentuais de proteína da carcaça e gordura (carcaça e intra-abdominal), com ganho de peso e glicose, foi negativa. Contrariamente, a maioria (64,0%) das associações do NT total com os demais parâmetros sanguíneos (CT, HDL, LDL, VLDL e TAG) foi positiva. Houve, também, um predomínio de associações positivas (79,5%) entre o NT total com FCA (independente do tamanho ou região dos FCA).

Tabela 18. Associação do número de tumores com focos de criptas aberrantes (FCA), glicose, perfil lipídico, ganho de peso e percentuais de proteína e gordura nos animais tratados com a droga 1,2 dimetilhidrazina.

Associação	Coeficiente de correlação (r ou rs)				
	CE	ED1	ED2	ED3	Total
NT total vs % Prot. C.	-0,61 [#]	-0,21	-0,10	-0,21	-0,31 *
NT total vs % Gord. C.	-0,74 *	-0,15	0,27	-0,58 [#]	-0,41 *
NT total vs % GIA	-0,73 *	-0,02	0,28	-0,31	-0,28 [#]
NT total vs GP	-0,59	0,06	0,34	-0,08	-0,09
NT total vs FCA total	0,46	0,38	0,31	0,06	0,31 *
NT total vs FCA ≤3	0,34	0,41	0,31	0,12	0,30 *
NT total vs FCA >3	0,23	0,20	0,80 *	-0,06	0,30 [#]
NT total vs Glicose	-0,90 *	-0,28	0,10	-0,35	-0,41 *
NT total vs CT	0,03	0,17	0,07	-0,36	0,14
NT total vs HDL	-0,07	0,09	-0,06	-0,48	0,02
NT total vs LDL	-0,11	-0,05	0,51	-0,24	0,05
NT total vs VLDL	0,25	0,48	0,28	-0,10	0,20
NT total vs TAG	0,25	0,42	0,24	-0,31	0,13
NT total vs FCA região proximal	-0,03	-0,40	0,18	-0,26	-0,06
NT total vs FCA região médio	0,44	0,46	0,51	-0,07	0,28 [#]
NT total vs FCA região distal	0,12	0,70 *	0,31	0,40	0,47 *
NT região prox. vs FCA região prox.	0,34	-0,14	-0,07	0,00	0,01
NT região média vs FCA região média	0,69 *	0,02	0,71 *	0,21	0,34 *
NT região distal vs FCA região distal	0,04	0,54 [#]	-0,25	0,63 *	0,34 *

* = $p < 0,05$; [#] = tendência ($p \geq 0,05$ a $p \leq 0,09$); Correlação (r) de Pearson, para dados paramétricos, ou Spearman (rs), para dados não paramétricos; NT total = número total de tumores; prox. = proximal; GP = ganho de peso; % GIA = percentual de gordura intra-abdominal; % Prot. C. = percentual de proteína da carcaça; % Gord. C. = percentual de gordura da carcaça. CT = colesterol total; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; VLDL = lipoproteína de muito baixa densidade; TAG = triacilglicerídeos. CE = grupo controle do exercício; ED1 = grupo exercício com 0% do peso corporal; ED2 = grupo exercício com 2% do peso corporal; ED3 = grupo exercício com 4% do peso corporal. Os grupos CE, ED1, ED2 e ED3 foram submetidos à droga 1,2 dimetilhidrazina (40 mg.kg⁻¹).

CE (n= 8 para todas as associações);

ED1 (n= 11 para glicose, CT e TAG; n= 10 para VLDL; n= 9 para HDL e LDL);

ED2 (n= 9 para glicose, CT e TAG; n= 8 para HDL, LDL e VLDL);

ED3 (n= 10 para glicose, CT, VLDL e TAG; n= 9 para HDL e LDL);

Total = (todos os dados, independente do grupo experimental).

Tabela 19. Frequência das associações do número total de tumores com focos de criptas aberrantes (FAC), glicose, perfil lipídico, ganho de peso e percentuais de proteína e gordura dos animais tratados com a droga 1,2 dimetilhidrazina.

	Coefic. de correlação (r ou rs)	Associação com NT total	
		Negativa (-)	Positiva (+)
% Prot. C.,	< 30	9 (36,0)	4 (16,0)
% Gord. C., GP	30 - 60	7 (28,0)	1 (4,0)
% GIA e Glicose	>60	4 (16,0)	0 (0,0)
	Total	20 (80,0)	5 (20,0)
CT, HDL,	< 30	6 (24,0)	13 (52,0)
LDL, VLDL	30 - 60	3 (12,0)	3 (12,0)
e TAG	>60	0 (0,0)	0 (0,0)
	Total	9 (36,0)	16 (64,0)
FCA #	< 30	8 (18,2)	12 (27,3)
	30 - 60	1 (2,3)	20 (45,4)
	>60	0 (0,0)	3 (6,8)
	Total	9 (20,5)	35 (79,5)

() entre parênteses = percentual referente ao total de associações; Correlação (r) de Pearson, para dados paramétricos, ou Spearman (rs), para dados não paramétricos;

= as associações envolvendo FCA foram independente do tamanho, região do intestino ou grupo experimental. NT total = número total de tumores; GP = ganho de peso; % GIA = percentual de gordura intra-abdominal; % Prot. C. = percentual de proteína da carcaça; % Gord. C. = percentual de gordura da carcaça. CT = colesterol total; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; VLDL = lipoproteína de muito baixa densidade; TAG = triacilglicerídeos.

5. DISCUSSÃO

A discussão dos resultados foi subdividida em três tópicos: 1) Ganho de peso, consumo alimentar, conversão alimentar e composição corporal; 2) Parâmetros sanguíneos; 3) Focos de criptas aberrantes e tumores do intestino grosso.

5.1 Ganho de peso, consumo alimentar, conversão alimentar e composição corporal.

No presente estudo, o ganho de peso corporal (Figura 6) foi significativamente superior no grupo CD, comparado aos demais grupos (CE, ED1, ED2 e ED3). O exercício, nas diferentes intensidades, não foi capaz de interferir no ganho de peso. O percentual de gordura da carcaça também foi estatisticamente superior no grupo CD, em comparação aos demais grupos, e o percentual de gordura intra-abdominal foi estatisticamente maior para no grupo CD em comparação aos grupos ED1 e ED3. Um menor percentual de água da carcaça foi observado para o grupo CD, em comparação aos demais grupos. Os grupos submetidos as diferentes intensidades de exercício não apresentaram diferença estatística em relação aos parâmetros da composição corporal (Tabela 3). Os resultados referentes à conversão alimentar (Tabela 2) mostraram que os grupos submetidos à droga apresentaram menor eficiência em converter o alimento em ganho de peso, comparados ao grupo CD.

Estes resultados sugerem que animais submetidos à droga adquirem menor ganho de peso e menor percentual de gordura (carcaça e intra-abdominal). O maior volume hídrico nos animais submetidos à droga, por sua vez, deve-se possivelmente ao menor percentual de gordura, uma vez que o volume hídrico e gordura corporal são parâmetros inversamente associados (Tabela 4). A possível explicação para os menores ganho de peso e percentual de gordura nos animais submetidos à droga é a “Síndrome da Caquexia-Anorexia do Câncer”.

A caquexia do câncer leva à perda excessiva de peso, principalmente perda de tecido gorduroso e músculo esquelético (Inui, 2002; Rubin 2003). Essas perdas teciduais se tornam mais nocivas devido a anorexia, ou seja, a ausência da ingestão alimentar compensatória (Rubin 2003). No presente estudo, apesar da conversão alimentar (Tabela 2) ter apresentado menor eficiência nos grupos submetidos à droga, não houve diferença estatística entre nenhum dos cinco grupos experimentais para a ingestão alimentar (Figura 5), sugerindo que os animais submetidos à droga não foram capazes de realizar uma ingestão alimentar compensatória. Em indivíduos normais a perda de peso gera sinais que

promovem o aumento da ingestão alimentar, entretanto, em animais ou humanos com câncer este mecanismo não funciona normalmente (Inui, 2002).

Testes de correlação (Tabela 18 e 19) mostraram que as associações do número de tumores com o ganho de peso, percentuais de proteína da carcaça e de gordura (carcaça e intra-abdominal) foram, em sua maioria, negativas ou inversas (Tabela 19), sugerindo um efeito dos tumores nos menores ganhos de peso e gordura observados dos animais submetidos à droga. Associações semelhantes foram encontradas para FCA (Tabelas 12 e 13), entretanto, os resultados das associações para FCA devem ser interpretados com cautela, uma vez que podem ter sido confundidos pelo número de tumores. Quando se realizou teste de correlação dos FCA com os percentuais de proteína da carcaça e gordura (carcaça e intra-abdominal), com o ganho de peso e com glicose, apenas nos animais não incidentes de tumores, verificou-se que a maioria das associações foi positiva (92,8%; 26 associações) (Tabela 14).

As associações negativas do número de tumores com os percentuais de gordura da carcaça e intra-abdominal (Tabelas 19 e 20) foram inesperadas, uma vez que estudos epidemiológicos têm sugerido que a gordura corporal e gordura abdominal estão positivamente associadas ao CC (Martinez et al., 1997; Slattery et al., 2002; Mctiernan, 2003; Hou et al., 2004; The Cancer Council Australia, 2004), possivelmente por promover hiperinsulinemia e resistência insulínica (Colditz et al., 1997; Friedenreich, 2001; Westerlind, 2003; Hauret et al., 2004).

Dessa forma, associações entre gordura corporal e tumores colorretais devem ser interpretadas com cautela em modelo experimental de carcinogênese. É possível que a adiposidade esteja envolvida em fases iniciais da carcinogênese, porém, não parece ter envolvimento na progressão e promoção da carcinogênese. No presente estudo, as associações positivas encontradas entre FCA e os percentuais de gordura da carcaça e intra-abdominal (Tabela 14) nos animais que não apresentavam tumores, não descarta a possibilidade de uma associação causal dos níveis elevados de gordura corporal sobre lesões pré-neoplásicas. Entretanto, a ausência de associações estatisticamente significativas não permite fazer afirmações.

Em relação ao exercício físico, as diferentes intensidades estudadas não interferiram no ganho de peso, conversão alimentar e composição corporal (gordura, proteína e água) de animais submetidos à droga, sugerindo que o exercício não prejudica parâmetros relacionados à composição corporal em animais com incidência de tumores. Esses resultados diferem dos encontrados em animais e humanos saudáveis. Em humanos

saudáveis submetidos a treinamento aeróbico observa-se frequentemente redução do peso corporal (Jakicic et al., 2003) e da massa de gordura corporal (Couillard et al., 2001). Animais respondem ao exercício aeróbico de forma similar (Wilcox, 1985; Christopherson et al., 1999; Cunha et al., 2005; Burneiko et al., 2006). O ganho de massa muscular, que é fortemente influenciado pela incorporação protéica, é mais comumente observado em animais (Tamaki et al., 1992) e humanos (Banz et al., 2003) submetidos a treinamento de força.

5.2 Parâmetros sanguíneos

No presente estudo, apesar da glicemia de jejum ter sido menor nos grupos submetidos à droga, não houve diferença estatística comparados ao grupo CD, e não houve diferença entre os grupos exercitados (Tabela 5). Sabe-se que a glicemia sanguínea de animais e humanos é influenciada pelo efeito agudo do exercício (Farrel et al., 1991; Oakes et al., 1997; Hernandez et al., 2000; Tomás et al., 2002; Araújo, 2003). Quanto ao efeito crônico do exercício, entretanto, frequentemente não se observa redução da glicose sanguínea em animais (Cunha et al., 2005) ou em humanos (Banz et al., 2002). Os resultados do presente estudo sugerem que a glicemia de jejum de animais com carcinogênese colorretal também não é influenciada pela resposta crônica do exercício.

Com relação ao perfil lipídico (CT, LDL, VLDL, HDL e TAG), de maneira geral, o grupo não submetido à droga, grupo CD, apresentou maiores níveis comparado aos grupos submetidos à droga, grupos CE, ED1, ED2 e ED3. Não se observou qualquer diferença estatística entre os grupos submetidos às diferentes intensidades de exercício (Tabela 5).

A literatura científica tem mostrado que o exercício físico, geralmente, reduz os níveis de CT, LDL, VLDL e TAG (Terao et al., 1989; Burneiko et al., 2006) e eleva os níveis de HDL de ratos (Yu et al., 1999; Fletcher et al., 2005) ou humanos (Banz et al., 2002). As possíveis explicações para os menores níveis do perfil lipídico observados nos animais submetidos à droga, em comparação ao grupo CD, é o menor ganho de peso e de gordura corporal, ao menos para o CT, LDL, VLDL e TAG que são parâmetros positivamente associados ao peso e gordura corporais (Zamboni et al., 1994; Hu et al., 2000; Couillard et al., 2001; Francischi et al., 2001; Fletcher et al., 2005), ou possíveis efeitos dos tumores no metabolismo do perfil lipídico (Bayerdorffer et al., 1993; Iribarren et al., 1995).

Estudos observacionais têm mostrado associações da glicose, CT, LDL, VLDL, TAG, HDL com o risco de câncer.

No estudo aqui apresentado, associações negativas foram encontradas entre glicose e o número total de tumores (CE e Total; Tabela 18). Em outros estudos, os maiores níveis de glicose de jejum (Schoen et al., 1999) e a tolerância à glicose prejudicada (Marugame et al., 2002) foram positivamente associados com o risco aumentado de CC, possivelmente refletindo os efeitos da hiperinsulinemia (Modan et al., 1985; Schoen et al., 1999; Marugame et al., 2002). Entretanto, no estudo prospectivo de Tsushima et al. (2005) níveis de glicose séricos não foram associados com CC, e apenas se observou um aumento modesto no risco de carcinoma colorretal no estudo caso controle realizado por Yamada et al. (1998). As associações negativas encontradas entre glicose e tumores, no presente estudo, devem ser interpretadas com cautela, uma vez que o substrato glicose é necessário para o desenvolvimento do tumor. O *turnover* e a taxa de oxidação da glicose são aumentados em função do número de tumores. Em tumores do trato gastrointestinal, os menores níveis de glicose são causados, geralmente, pelo excessivo consumo de glicose pelas células tumorais e inibição da gliconeogênese hepática (Montagnini e Perini, 2003). Percebe-se, neste caso, uma possível inversão da relação causa-efeito, ou seja, o número de tumores pode ter sido o agente causal dos menores níveis de glicose.

Associações de FCA com glicose apenas nos animais submetidos à DMH que não desenvolveram tumores, mostraram associações, em sua maioria, positivas (Tabela 14). Embora as associações não tenham sido estatisticamente significativas, estes resultados não permitem descartar a possibilidade de associações positivas entre glicose e o risco aumentado de CC, sugerido por alguns estudos epidemiológicos (Schoen et al., 1999; Marugame et al., 2002).

No presente estudo, de maneira geral, o CT se mostrou positivamente associado com FCA (Tabelas 12 e 15). Associações positivas do CT com o número de tumores também foram observadas, entretanto, os resultados não permitem acreditar numa relação de causa-efeito (Tabela 18). Os resultados também não permitem afirmar se as associações entre CT vs FCA e tumores tenham sido influenciadas pelo fator exercício. Tem sido sugerida a existência de associações inversas do CT com o risco de vários tipos de cânceres (Jacobs et al., 1992), entre os quais o CC (Eichholzer et al., 1999). Discute-se, entretanto, que as associações negativas entre CT e câncer possam ser atribuídas a efeitos metabólicos do câncer, ou seja, o câncer seria a causa dos menores valores de CT e não o inverso (Bayerdorffer et al., 1993). A existência de associação positiva do CT com lesões

que precedem o câncer metastático (ex: adenomas colorretais e carcinomas colorretais *in situ*), por outro lado, têm sido observadas (Bayerdorffer et al., 1993; Yamada et al., 1998).

No presente estudo, de maneira geral, LDL se mostrou positivamente associada com FCA (Tabelas 12 e 15) e com tumores colorretais (Tabela 18). As associações de LDL com número de tumores, entretanto, não apresentaram qualquer associação que permitisse acreditar numa relação de causa-efeito (Tabela 18). O exercício não parece ter influência sobre estas associações. Níveis aumentados de LDL têm sido positivamente associados com a maior frequência de adenomas colorretais (Bayerdorffer et al., 1993), possivelmente devido a formação de LDLs oxidadas (Suzuki et al., 2004), as quais podem agir como agentes oxidantes (Fyrnys et al., 1997).

No presente estudo, de maneira geral, os níveis de HDL se mostraram positivamente associados com FCA (Tabelas 12 e 15) e com tumores colorretais (Tabela 18). O teste de correlação de HDL com o número de tumores não apresentou associação que permitisse acreditar numa relação de causa-efeito (Tabela 18). Também não é possível afirmar que essas associações sejam influenciadas pelo exercício. Associações inversas dos níveis de HDL com a frequência de adenomas colorretais (Bayerdorffer et al., 1993) e associações positivas (Moorman, et al., 1998) e negativas (Furberg et al., 2004) dos níveis de HDL com o câncer de mama têm sido observadas.

De maneira geral, no presente estudo, os níveis séricos de TAG se mostraram positivamente associados com FCA (Tabelas 12 e 15) e com os tumores colorretais (Tabela 18). As associações entre TAG e tumores, entretanto, não permitem acreditar numa relação de causa-efeito (Tabela 18), e os resultados não permitem afirmar se essas associações são influenciadas pelo exercício. Os resultados das associações entre TAG e CC por outros estudos são controversos. Em estudo de caso-controle foi observada associação positiva entre os níveis séricos de TAG e o risco de carcinoma colorretal *in situ* (Yamada et al., 1998), enquanto que em estudo prospectivo com casos incidentes de CC não foi verificado qualquer associação com os níveis de TAG séricos (Tsushima et al., 2005). A hiperinsulinemia, conhecida de longa data por estar positivamente associada com a hipertrigliceridemia (Topping e Mayes, 1972), é o possível mecanismo de explicação para a sugerida associação positiva entre TAG e CC.

No presente estudo, os níveis séricos de VLDL se mostraram, geralmente, positivamente associados com FCA (Tabelas 12 e 15) e com os tumores colorretais (Tabela 18), entretanto, as associações com os tumores não parece ter relação causal. Pelos resultados encontrados, não foi possível afirmar se as associações de VLDL com FCA e

número de tumores sejam influenciadas pelo fator exercício. Maiores níveis de VLDL foram associados com a maior frequência de adenomas colorretais (Bayerdorffer et al., 1993). Além disso, foi encontrado recentemente dois subtipos de receptores de VLDL (VLDLR-I e VLDLR-II) em adenocarcinomas do tecido gastro-entérico (10 carcinomas gástricos e 21 carcinomas do intestino grosso). O VLDLR-II foi expresso predominantemente em carcinomas gastro-entéricos com pobre ou moderada diferenciação, enquanto o VLDLR-I foi detectado predominantemente nos carcinomas intestinais bem diferenciados, sugerindo que a VLDL possa contribuir para o desenvolvimento do tumor oferecendo, por exemplo, substratos para a célula tumoral (Chen et al., 2005).

Resumidamente, apesar da maioria das associações entre o número de tumores com o perfil lipídico ter sido positiva (Tabela 18 e 19), as associações não foram fortes suficientes para se acreditar numa relação de causa-efeito entre tumores colorretais com CT, LDL, HDL, VLDL e TAG. As associações positivas entre perfil lipídico e FCA, por outro lado, apresentaram associações mais significativas para alguns parâmetros (ex: FCA total vs CT; FCA >3 vs CT, LDL, HDL e VLDL), não permitindo descartar uma possível relação causal entre perfil lipídico e lesões pré-neoplásicas. Entretanto, é preciso considerar que estas associações entre FCA com o perfil lipídico podem ter sido influenciadas por alterações metabólicas provocadas pelos tumores. Infelizmente, no presente estudo, não foi possível associar o perfil lipídico com FCA nos animais sem tumores, devido ao pequeno número de animais não incidentes, somado às perdas amostrais de soro. Desta forma, estudos que utilizem apenas animais com lesões pré-neoplásicas podem ser necessários para avaliar a real associação entre o perfil lipídico e carcinogênese.

No presente estudo, não houve diferença entre os grupos experimentais submetidos à DMH quanto aos níveis séricos de PCR, sugerindo que o exercício, nas intensidades estabelecidas, não seja capaz de alterar o nível sérico de PCR (Tabela 6). A ausência do grupo CD (devido erro nas análises clínicas) e ausência de um grupo “exercício sem droga” (não realizado) não permitiram avaliar o efeito dos fatores droga e exercício, ou a interação droga x exercício. A associação da frequência de animais incidentes com a frequência de resposta positiva ou negativa para PCR, foi realizada como alternativa para mensurar a magnitude de correlação entre tumores e PCR. Embora o percentual de animais incidentes com PCR positivo tenha sido maior que o percentual de animais incidentes com

PCR negativo (Tabela 7), não é possível afirmar que animais com incidência de tumores apresentam positividade para PCR em maior frequência.

Diferentemente dos resultados aqui apresentados, tem sido observado maiores níveis séricos e plasmáticos de PCR em indivíduos com adenomas e carcinomas colorretais (Stamatiadis et al., 1990; Gunter et al., 2006; Otani et al., 2006), embora nem sempre se observe associação entre PCR com o risco aumentado de CC (Zhang et al., 2005). E tem sido observada redução dos níveis de PCR em indivíduos submetidos ao treinamento com exercício (Lakka et al, 2005) e em mulheres fisicamente ativas (Zhang et al., 2005).

Algumas limitações metodológicas em relação à análise de PCR, entretanto, devem ser consideradas. As determinações de PCR no presente estudo foram realizadas por soro-aglutinação em partículas de látex, que expressa o resultado de forma semiquantitativa, e a interpretação é subjetiva. Esse método tem sido criticado por oferecer sensibilidade reduzida para detecção de baixos níveis de inflamação. Concentrações séricas a partir de 0,072 mg/dL já conferem risco aumentado para eventos cardiovasculares em humanos (Santos et al., 2003). Segundo Woodhouse (2002), para se detectar níveis de PCR abaixo de 0,3 mg/dL são necessários métodos de alta sensibilidade, como ensaios que utilizam anticorpos para o epítipo da PCR. Este tipo de ensaio pode detectar até 0,01 mg/dL de PCR. No método usado no presente estudo, a aglutinação apenas era visível em amostras com concentração de PCR igual ou superior a 0,6 mg/dL (6 mg/L). No estudo de Gunter et al. (2006), onde níveis significativamente maiores de PCR nos casos de CC (25%) foram observados, a mediana de PCR para os casos de CC foi 0,34 mg/dL (3,4 mg/L), e para os controles foi de 0,26 mg/dL (2,6 mg/L). Ou seja, estes níveis de PCR não seriam detectados no presente estudo, sugerindo que a análise por soro-aglutinação pode não ser indicada para estudos envolvendo PCR e carcinogênese colorretal.

5.3 Focos de criptas aberrantes e tumores do intestino grosso

Neste estudo, o menor número de FCA foi encontrado na região proximal, comparado com as regiões média e distal (Figura 8). A avaliação intra-grupo, mostrou que o número de FCA foi sempre menor na região proximal, quando comparado com a região distal para todos os grupos experimentais submetidos à DMH (CE, ED1, ED2 e ED3) e quando comparado com a região média, exceto para o grupo CE (Tabela 9). Para a multiplicidade de tumores (tumor/animal), semelhantemente, a região proximal apresentou menor valor estatístico que a região distal (Figura 10). A avaliação intra-grupo, mostrou

que o número de tumores também foi menor na região proximal, embora sem diferença estatística, comparado com as regiões distal e média para todos os grupos experimentais (Tabela 16).

Estudos anteriores mostraram que FCA se localizam mais frequentemente nas regiões média e distal e, menos frequentemente, na região proximal do cólon (Yuan et al., 2001; Rodrigues et al., 2002; Cheng e Lai, 2003), seja em animais tratados apenas com carcinógeno químico (ex: DMH) (Bird 1995; Rodrigues et al., 2002) ou submetidos à carcinógeno e exercício físico, concomitantemente (Demarzo e Garcia, 2004). A maior frequência de CC, igualmente, tem sido encontrada na região distal do cólon quando comparada à região proximal (Rodrigues et al., 2002; Cheng e Lai, 2003).

A explicação das diferenças do número de FCA e tumores, entre as regiões do intestino, não está clara. Uma possível explicação deve-se ao fato da região distal do intestino grosso ter função prioritária no armazenamento do bolo fecal, enquanto o cólon proximal tem função absorptiva (Guyton e Hall, 1997). Desta forma, a mucosa intestinal na região distal fica mais exposta a substâncias cancerígenas e a agressões físicas provocadas pelo enrijecimento fecal, o que não ocorre na região proximal.

No presente estudo, o maior número de FCA foi, geralmente, para os menores tamanhos (pequeno > médio > grande > extra grande) (Tabela 10). Estes resultados foram semelhantes aos observados por Magnuson et al. (2000) em ratos Sprague Dawley com carcinogênese induzida por AOM, por Jia e Han (2000) e Rodrigues et al. (2002) em ratos Wistar com carcinogênese colorretal induzida por DMH, que verificaram que os menores tamanhos de FCA ocorreram com maior frequência.

A multiplicidade de criptas (FCA >3), que tem sido utilizada para avaliação da progressão de criptas aberrantes (Corpet e Pierre, 2003) não apresentou diferença estatística com FCA ≤3 (tamanho pequeno) em nenhum grupo experimental (Tabela 10), sugerindo alta progressão dos FCA. Apesar dos grupos submetidos ao exercício apresentarem menores valores para a multiplicidade de criptas (ED2 < ED1 < ED3) em relação ao grupo não exercitado (CE), não houve diferença estatística entre nenhum dos grupos experimentais, sugerindo progressão dos FCA de forma similar para os grupos experimentais (Tabela 10).

No presente estudo, embora tenha se constatado que, de maneira geral, o grupo não exercitado (CE) apresentou maior média de tumores nas diferentes regiões do intestino, comparado aos exercitados (ED1, ED2 e ED3) (Tabela 16), e o mesmo tenha ocorrido em relação à multiplicidade de tumores, independente da região avaliada (Figura 9), a

diferença encontrada não foi suficiente para confirmar um efeito protetor de tumores colorretais pelo exercício.

Muitos estudos epidemiológicos têm mostrado uma relação inversa da AF e CC (Simon, 1992; Colditz et al., 1997; Martinez et al., 1997; Friedenreich, 2001; Friedenreich e Orenstein, 2002; Slattery et al., 2002; Hauret et al., 2004; Hou et al., 2004), com redução média do risco de CC entre 40 a 50% (Colditz et al., 1997; Friedenreich, 2001; Friedenreich e Orenstein, 2002). Estudos experimentais envolvendo exercício e CC são realizados com muito menos frequência e têm apresentado resultados controversos. Em um dos estudos experimentais, verificou-se que ratos com carcinogênese induzida por AOM (15 mg/kg) e submetidos ao exercício voluntário por 38 semanas, apresentaram inibição significativa na multiplicidade de adenocarcinomas no cólon (Reddy et al., 1988). O exercício forçado em esteira (2 km/dia; 5 vezes/sem; intensidade não relatada) por 38 semanas, contadas a partir da última aplicação de AOM (15 mg/kg), também promoveu redução significativa no número de adenocarcinomas no cólon de ratos (Thorling et al., 1994).

Outros estudos experimentais, no entanto, não foram capazes de mostrar efeito significativo do exercício na proteção de tumores colorretais. Por exemplo, em ratos com carcinogênese de cólon induzida por DMH (20 mg/kg) submetidos ao exercício voluntário por 26 semanas, apenas se observou uma tendência para o menor número de tumores colônicos e total (intestino grosso + delgado) (Andrianopoulos et al., 1987). Outros dois estudos em que camundongos APC^{min} foram submetidos ao exercício forçado em esteira (Colbert et al., 2000) e ao exercício voluntário (roda livre) seguido de exercício forçado (Colbert et al., 2003), não se verificou efeito do treinamento sobre o número de pólipos intestinais. No primeiro estudo, em que os animais exercitaram progressivamente (10-21 m/min, 15-60 min/dia, 5 dias/sem, 5% inclinação) por 7 semanas, observou-se apenas uma tendência para um menor número de pólipos no cólon e total (intestino delgado + cólon). No segundo estudo, em que os animais exercitaram voluntariamente por 3 semanas e em esteira por mais 5 semanas (20 m/min; 45 min/dia; 5 dias/sem; 5% inclinação), os autores não verificaram qualquer efeito do exercício na redução do número de pólipos. Mehl et al. (2005) verificaram redução significativa do número total de pólipos intestinais (29%) em camundongos APC^{min} submetidos ao exercício moderado em esteira (18 m/min; 60 min/dia; 6 dia/sem) por 9 semanas, porém, no cólon não se observou diferença estatística.

Além dos estudos não serem consensuais quanto ao efeito do exercício sobre a carcinogênese colorretal, outros fatores como a baixa frequência de tumores, a alta variabilidade e o baixo poder estatístico dos testes realizados podem ter influenciado a

ausência de diferença estatística entre os grupos submetidos ao exercício comparados com o grupo não exercitado no presente estudo.

No estudo aqui apresentado, o exercício moderado (grupo ED2) apresentou, de maneira geral, menor média de tumores nas diferentes regiões do intestino (Tabela 16) e menor multiplicidade de tumores que os grupos de exercício leve e intenso, no entanto as diferenças não foram significativas (Figura 9).

Estudos observacionais têm sugerido que a proteção do CC pela AF é positivamente associada à intensidade da atividade (Simon, 1992; Friedenreich, 2001; Friedenreich e Orenstein, 2002; Hou et al., 2004; The Cancer Council Austrália, 2004), entretanto, a maioria dos estudos epidemiológicos avalia a AF de lazer, que são realizados voluntariamente e, geralmente, são de baixa intensidade.

Por outro lado, discute-se que o exercício de alta intensidade poderia contribuir para a maior incidência de CC por causar imunodepressão e aumento de radicais livres. Após sessões de exercício intenso têm se observado leucocitose, linfocitose, redução da proliferação de células T, redução da resposta e proliferação de linfócitos, redução da produção de interleucina-2 (IL-2) e seus receptores, supressão de células *T-helper*, supressão de Mo/M ϕ , atrofia do baço e timo (Mazzeo, 1994; Woods e Davis, 1994). O exercício de intensidade moderada e longa duração (*endurance*), por sua vez, promove liberação de citocinas derivadas de macrófagos, as quais têm propriedades antitumorais, aumenta a citotoxicidade antitumoral de macrófagos, a atividade e/ou número de Mo/M ϕ , a proliferação e resposta de linfócitos, o número e atividade de células NK, a produção de IL-2 e a atividade de LAK (Hoffman-Goetz, 1994; Mazzeo, 1994; Woods e Davis, 1994; Westerlind, 2003). A produção de radicais livres pelo exercício físico intenso pode ser superior a capacidade de combate desses agentes pelo organismo (Schneider e Oliveira, 2004), enquanto que o exercício moderado promove melhoria do sistema enzimático de defesa antioxidante (ex: superóxido dismutase, glutathiona peroxidase e catalase) (Powers et al., 1998; Navarro et al., 2004).

Estudos com modelo animal que tenham avaliado o efeito de diferentes intensidades de exercício sobre CC induzido por carcinógeno químico, não foram encontrados. Um estudo, entretanto, que submeteu ratos com carcinogênese de cólon induzida por DMH (20 mg/kg) ao exercício voluntário (26 semanas), encontrou uma tendência para associação positiva entre o volume de exercício e o número de tumores no cólon esquerdo (região proximal) (Andrianopoulos et al., 1987). Um número significativamente maior de FCA (de aproximadamente 3 vezes) foi encontrado em ratos

Wistar machos 15 dias após uma sessão exaustiva de natação e aplicação de DMH (Demarzo e Garcia, 2004). Embora este último estudo não tenha avaliado os possíveis mecanismos que poderiam explicar esse resultado, os autores acreditam que o maior número de FCA possa ter sido ocasionado por imunossupressão e aumento dos radicais livres em função do exercício exaustivo. Em outro estudo, em que camundongos APC^{min} foram submetidos ao exercício moderado em esteira (18 m/min; 60 min/dia; 6 dia/sem) e ao exercício voluntário (roda livre) por 9 semanas, observou-se redução significativa do número total de pólipos intestinais (29%) apenas nos animais submetidos ao exercício forçado, sugerindo efeitos distintos para exercícios com intensidades diferentes. Além disso, o estudo verificou que apenas os animais submetidos ao exercício em esteira apresentaram valores inferiores para marcadores inflamatórios (ex: redução da interleucina-6 e do peso do baço), o que poderia explicar a menor frequência de pólipos no exercício moderado (Mehl et al., 2005).

Novamente, a baixa frequência de tumores, a alta variabilidade e o baixo poder estatístico dos testes realizados, são possíveis explicações para inexistência de resultados significativos no presente estudo. Além disso, os intervalos de intensidades utilizadas no estudo (leve, moderada e intensa) foram muito próximos, o que também pode ter contribuído para a ausência de resultados com diferença significativa. Somado a isso, sabe-se que o exercício de natação produz menor estresse que o exercício forçado em esteira (*American Physiological Society*, 2006), o que poderia interferir nos resultados.

Para os FCA, os grupos exercitados (ED1, ED2 e ED3) apresentaram menor média de FCA (Figura 7) e, geralmente, menor quantidade de FCA nas diferentes regiões do intestino (Tabela 9), comparados com o grupo não exercitado (CE). Entretanto, apenas o grupo de exercício moderado (ED2) apresentou valor estaticamente inferior de FCA nas regiões proximal e distal (Tabela 9), para a média de FCA (Figura 7) e para os FCA 1-3 (tamanho pequeno) (Tabela 10) quando comparado ao grupo não exercitado (CE). Em estudo anterior, a corrida em esteira com intensidade moderada (20 m/min; 15 min/dia; 5 dias/sem; 1% de inclinação) por 19 semanas, também promoveu redução do número de FCA em animais com carcinogênese colorretal induzida por DMH (40 mg/kg) (Oliveira e Chaves-Dias, 2003).

O mecanismo de proteção de lesões pré-neoplásicas pelo exercício de intensidade moderada ainda não está claro. As possíveis explicações são os efeitos positivos do exercício de intensidade moderada sobre parâmetros imunológicos (Hoffman-Goetz, 1994;

Mazzeo, 1994; Woods e Davis, 1994; Friedenreich, 2001; Westerlind, 2003) e sobre o sistema enzimático de defesa antioxidante (Powers et al., 1998; Navarro et al., 2004).

Acredita-se, também, que a proteção contra a carcinogênese colorretal pelo exercício ocorra devido à redução do tecido adiposo, em particular a massa de gordura intra-abdominal (Friedenreich, 2001; Friedenreich e Orenstein, 2002). Os menores valores de FCA para o grupo ED2 em comparação ao grupo CE, no estudo aqui apresentado, não parecem ser explicados por este mecanismo, uma vez que ambos os grupos não apresentaram diferença para o ganho de peso (Figura 6) e percentuais de gordura da carcaça e intra-abdominal (Tabela 3). Estes resultados concordam com a sugestão de que o efeito do exercício na proteção do CC ocorra por mecanismos independentes do controle de peso corporal (Batty e Thune, 2000; Westerlind, 2003; The Cancer Council Australia, 2004). Por exemplo, em estudo com ratos submetidos ao exercício voluntário por 38 semanas, com carcinogênese induzida por AOM, observou-se inibição significativa na incidência e multiplicidade de adenocarcinomas do intestino e, apesar desse resultado, não se verificou diferença do peso corporal entre os grupos exercício e sedentário, e não se verificou associação entre o peso corporal com a incidência e multiplicidade de adenocarcinomas (Reddy et al., 1988). Assim, os resultados de Reddy et al. (1988), somado aos resultados do presente estudo, sugerem que o efeito protetor de adenocarcinomas e lesões pré-neoplásicas do intestino grosso pelo exercício, respectivamente, não sejam explicados pelo controle do peso corporal.

Entre as diferentes intensidades, o grupo de exercício moderado (ED2) apresentou, geralmente, menor número de FCA nas diferentes regiões do intestino (Tabela 9) e menor média de FCA (Figura 7). Semelhantemente, para FCA com tamanhos pequeno, médio, grande e multiplicidade de criptas, o grupo de exercício moderado sempre apresentou menor número de FCA que o exercício leve (ED1) e intenso (ED3) (Tabela 10). Apesar da consistência fisiológica de resultados em favor ao exercício moderado, estatisticamente os resultados não foram diferentes dos observados nas intensidades leve e intensa.

As possíveis explicações para ausência de resultados significativos entre os grupos ED1, ED2 e ED3 para o número de FCA são a alta variabilidade dos dados, o baixo poder estatístico e os pequenos intervalos de intensidades.

É possível que intensidades maiores de exercício possam contribuir para o maior número de lesões pré-neoplásicas. Por exemplo, ratos Wistar, 15 dias após terem realizado uma única sessão exaustiva de natação seguido da aplicação de DMH, apresentaram número significativamente maior de FCA comparado ao grupo não exercitado (Demarzo e

Garcia, 2004), sugerindo que a intensidade do exercício seja importante na modulação da carcinogênese colorretal. Além disso, as diferenças significativas para FCA encontradas apenas no grupo de exercício moderado (ED2) comparado ao grupo não exercitado, no presente estudo, sugerem a existência de um nível ótimo de intensidade de exercício para proteção de lesões pré-neoplásicas no intestino grosso.

Por outro lado, o fato de nenhum grupo exercitado ter apresentado número significativamente menor para a multiplicidade de criptas (FCA >3) e para os tamanhos de FCA maiores (FCA 4-6, FCA 7-9 e FCA \geq 10), sugere que o exercício possa ter influência apenas em FCA de tamanho pequeno, ou seja, possa afetar apenas o processo inicial da carcinogênese colorretal. Uma vez que a multiplicidade das criptas é um indicativo de lesões pré-neoplásicas avançadas (Bird, 1995; Bird e Good, 2000), é possível que com o aumento do tamanho e multiplicidade os FCA adquiram alterações que não possam ser revertidas pelo exercício.

Pela avaliação descritiva, sugerida por Corpet e Pierre (2003), os grupos exercitados apresentaram melhores índices para Potência, Risco Relativo, Percentual de Redução de FCA e Potência de Redução do Tamanho de FCA. Para a Potência de Redução do Número de Criptas por Foco (PRN), entretanto, apenas o grupo ED1 apresentou melhor índice que o CE. Entre os grupos exercitados, os melhores índices para Potência, Risco Relativo, Percentual de Redução de FCA e Potência de Redução do Tamanho de FCA (Tabela 11) foram para o exercício moderado, seguido pelo exercício leve e, por último, o exercício intenso. No estudo de Oliveira e Chaves-Dias (2003), os animais submetidos ao exercício moderado por 19 semanas também apresentaram melhores índices para Potência (1,90), Risco Relativo (0,53) e Percentual de Redução de FCA (47,37%). Estes resultados semelhantes indicam um efeito protetor do exercício forçado, em esteira ou natação, para lesões pré-neoplásicas.

Por outro lado, a ausência de um melhor índice para a Potência de Redução do Número de Criptas por Foco dos animais exercitados, tanto no estudo de Oliveira e Chaves-Dias (2003) quanto no presente estudo (exceção ao grupo ED1), reforça a sugestão de que o exercício possa ter influência apenas em FCA de tamanho pequeno.

Em relação à incidência de tumores, o presente estudo encontrou frequência de 83,3% de tumores, considerando todos os animais tratados com DMH (Tabela 17). Incidência de tumores semelhante (80%) foi observada em ratos wistar com carcinogênese induzida por DMH, utilizando-se concentração de droga (40 mg/kg), número e frequência

de aplicação da droga iguais a do presente estudo, além de duração experimental similar (32 semanas) (Rodrigues et al., 2002).

No estudo aqui apresentado, entretanto, a incidência de tumores não foi diferente entre os grupos experimentais submetidos à DMH (Tabela 17). Este resultado diverge de estudos anteriores, onde ratos com carcinogênese do cólon induzida por DMH (20 mg/kg) submetidos ao exercício voluntário por 26 semanas apresentaram redução da incidência de tumores no cólon (Andrianopoulos et al., 1987), e de ratos com carcinogênese induzida por AOM (15 mg/kg) submetidos ao exercício voluntário por 38 semanas, onde se verificou inibição significativa na incidência de adenocarcinomas no cólon, embora o mesmo não tenha ocorrido para incidência de adenomas (Reddy et al., 1988). Os estudos de Andrianopoulos et al. (1987) e Reddy et al. (1988) foram realizados com exercício voluntário, que é menos estressante que o exercício forçado (natação ou esteira). Acredita-se que o estresse provocado pelo exercício forçado possa confundir respostas fisiológicas do exercício físico (Hoffman-Goetz, 2003), o que poderia explicar os resultados diferentes do estudo aqui apresentado.

O tamanho dos tumores, no estudo aqui apresentado, não diferiu entre as regiões estudadas (Figura 12), e não diferiu entre os grupos experimentais (Figura 11). Em animais com carcinogênese do cólon induzida por DMH, Andrianopoulos et al. (1987) também não verificaram diferença para o tamanho dos tumores entre o grupo exercitado comparado ao sedentário. Nove semanas de exercício aeróbico de intensidade moderada em esteira, foi capaz de reduzir o tamanho de pólipos nos intestinos (delgado + grosso) de camundongos APC^{min} , entretanto, quando se isolou as análises apenas para o cólon, não foi verificado efeito do exercício sobre o tamanho dos tumores (Mehl et al., 2005). Estes resultados sugerem que o tamanho do tumor no intestino grosso não seja afetado pelo exercício físico. Mutações genéticas essenciais para o desenvolvimento do tumor são vistas mais frequentemente em adenomas de maior tamanho (Cotti et al., 2000). Por exemplo, mutações de ambos os alelos do gene DCC são encontradas em mais de 70% dos cânceres colorretais e em grandes adenomas colônicos (Cotti et al., 2000; Cotran et al., 1996), mutações no gene k-ras são encontradas mais frequentemente nos adenomas superiores a 1 cm (Tomlinson et al., 1997). Dessa forma, é provável que o exercício não possa reverter alterações moleculares de tumores em estágio avançado.

A maioria das associações entre FCA e número de tumores foi positiva (Tabelas 18 e 19) neste estudo. O número total de tumores se associou mais fortemente com a região distal (ex: grupo ED1 e Total). O número de tumores das regiões média e distal também foi

mais fortemente associado com o número de FCA das regiões média e distal, respectivamente (Tabela 18). Estes resultados concordam com os de outros estudos, os quais têm mostrado que tumores (Yuan et al., 2001; Rodrigues et al., 2002) e FCA (Cheng e Lai, 2003) são localizados mais freqüentemente na parte distal do cólon. Geralmente, adenomas são encontrados juntos a FCA, sugerindo um crescimento acelerado de uma ou mais criptas presentes no foco (Bird, 1995).

6. CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo, dentro das condições metodológicas estabelecidas, permitem fazer as seguintes suposições:

a) O efeito protetor do exercício moderado para FCA, comparado ao grupo sedentário, e a ausência de efeito protetor das intensidades leve e intensa, indicam a existência de um nível de intensidade ótima de exercício para proteção contra lesões pré-neoplásicas. Os resultados favoráveis ao exercício moderado não parecem ser explicados por modificações do tecido adiposo, e sugerem uma influência mais efetiva em lesões pré-neoplásicas iniciais. O treinamento em natação, nas diferentes intensidades estudadas, não oferece proteção contra tumores colorretais em animais com carcinogênese induzida por DMH.

b) Associações dos FCA com tumores indicam que FCA são precursores de tumores colorretais;

c) Um maior número de FCA e tumores se localizam nas regiões média e distal e, menos frequentemente, na região proximal do intestino grosso. E os menores tamanhos de FCA ocorrem com maior frequência nos animais com carcinogênese induzida por DMH;

d) treinamento em natação, nas diferentes intensidades estudadas, não afeta a incidência e tamanho dos tumores de animais com carcinogênese induzida por DMH;

e) treinamento em natação, nas intensidades estudadas, não interfere na ingestão alimentar, no peso corporal, nos percentuais de gordura da carcaça e intra-abdominal e nos percentuais de proteína e água da carcaça, de animais com carcinogênese colorretal induzida por DMH;

f) Os percentuais de gordura da carcaça e intra-abdominal não demonstram associação causal com a incidência tumores na região colorretal de animais com carcinogênese induzida por DMH.

g) O treinamento em natação, nas diferentes intensidades, não interfere nos níveis séricos de glicose, CT, TAG, LDL, VLDL e HDL de animais com carcinogênese induzida por DMH. Sugere associação negativa do número de tumores com a glicose sérica, e ausência de associações do número de tumores com CT, TAG, LDL, VLDL e HDL séricos, e sugere associações positivas dos FCA com glicose, CT, TAG, LDL, VLDL e HDL séricos. Ressalta-se que os menores valores para o perfil lipídico, glicose, ganho de peso e gordura em animais com carcinogênese colorretal, somado a possíveis influências

dos tumores no metabolismo destes parâmetros, pode ter prejudicado os resultados das associações supracitadas. Estes resultados, portanto, devem ser interpretados com cautela e essas limitações devem ser corrigidas em futuros estudos.

h) Os níveis de PCR não são afetados por qualquer nível de intensidade de exercício avaliado, e não são modificados em função da incidência de tumores, em animais com carcinogênese colorretal induzida por DMH.

7. REFERÊNCIAS

1. ACSM. **Diretrizes do ACSM para os testes de esforço e sua prescrição**. 6ª ed. Ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2003.
2. American Physiological Society. **Resource book for the design of animal exercise protocols (2006)**. Disponível em: <<http://www.the-aps.org/pa/action/exercise/book.pdf>>[Acessado em maio 2006].
3. Andrianopoulos G, Nelson RI, Bombeck CL, Souza G. The influence of physical activity in 1,2 dimethylhydrazine induced colon carcinogenesis in the rat. **Anticancer res**, 7: 849-52, 1987.
4. Araújo CGS. **Exercício físico no tratamento do paciente diabético**. In: Diabetes Melito Tipo 2: terapêutica clínica prática. Ed. Medline: Rio de Janeiro, 2003.
5. Banz WJ, Maher MA, Thompson WG, Bassett DR, Moore W, Ashraf M *et al*. Effects of resistance versus aerobic training on coronary artery disease risk factors. **Exp Biol Med**, 228:434-40, 2003
6. Batty D, Thune I. Does physical activity prevent cancer? **BMJ**, 321:1424-5, 2000.
7. Bayerdorffer E, Mannes GA, Richter WO, Ochsenkuhn T, Seeholzer G, Kopcke W *et al*. Decreased high-density lipoprotein cholesterol and increased low-density cholesterol levels in patients with colorectal adenomas. **Ann Intern Med**, 118: 481-7, 1993.
8. Bird RP, Good CK. The significance of aberrant crypt foci in understanding the pathogenesis of colon cancer. **Toxicol Lett**, 15: 395-402, 2000.
9. Bird RP. Observation and quantification of aberrant crypts in the murine colon treated with a colon carcinogen: preliminary findings. **Cancer Lett**, 37: 147-51 1987.
10. Bird RP. Role of aberrant crypt foci in understanding the pathogenesis of colon cancer. **Cancer Lett**, 93: 55-71, 1995.
11. Bodmer WF, Wilding J, Fearnhead NS. Molecular genetics of colorectal cancer. **Acta Oncologica Brasileira**, 24, 2004.
12. Burneiko RC, Diniz YS, Galhardi CM, Rodrigues HG, Ebaid GM, Faine LA *et al*. Interaction of hypercaloric diet and physical exercise on lipid profile, oxidative stress and antioxidant defenses. **Food Chem Toxicol**, March, 2006 (abstract).
13. Chen T, Wu F, Chen FM, Tian J, Qu S. Variations of very low-density lipoprotein receptor subtype expression in gastrointestinal adenocarcinoma cells with various differentiations. **World J Gastroenterol**, 11:2817-21, 2005.

14. Cheng L, Lai MD. Aberrant crypt foci as microscopic precursors of colorectal cancer. **World J Gastroenterol**, 9: 2642-9, 2003.
15. Christopherson J, Sumer V, Kirkendall D, Jones MA. Effects of exercise detraining on lipid storage in rats. **Transactions of the Illinois State Academy of Science**, 92: 203-9, 1999.
16. Colbert LH, Davis JM, Essig DA, Ghaffar A, Mayer EP. Exercise and tumor development in a mouse predisposed to multiple intestinal adenomas. **Med Sci Sports Exerc**, 32: 1704-8, 2000.
17. Colbert LH, Mam V, Perkins SN, Berrigan D, Lavigne JA, Wimbrow HH *et al.* Exercise and intestinal polyp development in APC^{min} Mice. **Med Sci Sports Exerc**, 35: 1662-9, 2003.
18. Colditz GA, Cannuscio CC, Frazier L. Physical activity and reduced risk of colon cancer: implications for prevention. **Cancer Causes Control**. 8: 649-67, 1997.
19. COBEA – Colégio Brasileiro de Experimentação Animal. Princípios éticos na experimentação animal (1991). Disponível em: [<http://www.cobea.org.br/ética>].
20. Corpet DE, Pierre F. Point: From animal models to prevention of colon cancer. systematic review of chemoprevention in Min Mice and choice of the model system. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, 12: 391-400, 2003.
21. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. **Patologia estrutural e funcional**. 5ª edição. Ed Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1996.
22. Cotti GCC, Santos FPS, Sebastianes FM, Habr-Gama A, Seid VE, Martino RB. Genética do câncer colorretal. **Rev Med**, 79: 45-64, 2000.
23. Couillard C, Després JP, Lamarche B, Bergeron J, Gagnon J, Leon AS *et al.* Effects of endurance exercise training on plasma HDL cholesterol levels depend on levels of triglycerides: evidence from men of the health, risk factors, exercise training and genetics (HERITAGE) family study. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 21: 1226-32, 2001.
24. Cunha TS, Tanno AP, Moura MJCS, Marcondes FK. Relação entre a administração de esteróide anabólico androgênico, treinamento físico aeróbio e supercompensação do glicogênio, **Rev Bras Med Esporte**, 11: 187-92, 2005.
25. Demarzo MMP, Garcia SB. Exhaustive physical exercise increases the number of colonic preneoplastic lesions in untrained rats treated with a chemical carcinogen. **Cancer Lett**, 216: 31-4, 2004.

26. Eichholzer M, Stähelin HB, Gutzwiller F, Lüdin E, Bernasconi F. Association of low plasma cholesterol with mortality for cancer at various sites in men: 17-y follow-up of the prospective Basel study. **Am J Clin Nutr**, 71: 569-74, 2000.
27. Farrell PA, Caston AL, Rodd D. Changes in insulin response to glucose after exercise training in partially pancreatectomized rats. **J Appl Physiol**, 70: 1563-8, 1991 (*abstract*).
28. Fletcher B, Berra K, Braun LT, Durstine JL, Fletcher GF, Miller NH, Stone N. Managing abnormal blood lipids: a collaborative approach. **Circulation**, 112: 3184-209, 2005.
29. Francischi RP, Pereira LO, Lancha Junior AH. Exercício, comportamento alimentar e obesidade: revisão dos efeitos sobre a composição corporal e parâmetros metabólicos. **Rev Paul Educ Fís**, 15:117-40, 2001.
30. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. **J Nutr**, 132: 3456S-64S, 2002.
31. Friedenreich CM. Physical activity and cancer prevention: from observational to intervention research. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, 10: 287-301, 2001.
32. Furberg AS, Veierød MB, Wilsgaard T, Bernstein L, Thune I. Serum high-density lipoprotein cholesterol, metabolic profile, and breast cancer risk. **J Natl Cancer Inst**, 96: 1152-60, 2004.
33. Fyrnys B, Claus R, Wolf G, Deigner HP. Oxidized low density lipoprotein stimulates protein kinase C (PKC) activity and expression of PKC-isotypes via prostaglandin-H-synthase in P388D1 cells. **Adv Exp Med Biol**, 407:93-8, 1997 (*abstract*).
34. Gibbs BWW. Roots of cancer: What causes cancer? **Scientific American**, 289: 56-65, 2003.
35. Grady, WM. Genomic instability and colon cancer. **Cancer Metastasis Rev**, 23: 11-27, 2004.
36. Gunter MJ, Stolzenberg-Solomon R, Cross AJ, Leitzmann MF, Weinstein S, Wood RJ *et al*. A Prospective study of serum C-reactive protein and colorectal cancer risk in men. **Cancer Res**, 66: 2483-7, 2006 (*abstract*).
37. Guyton AC, Hall JE. **Tratado de fisiologia médica**. 9ª edição. Ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1997.
38. Hauret KG, Bostick RM, Matthews CE, Hussey JR, Fina MF, Geisinger KR, Roufail WM. Physical activity and reduced risk of incident sporadic colorectal adenomas: observational

- support for mechanisms involving energy balance and inflammation modulation. **Am J Epidemiol**, 159: 983-92, 2004.
39. Hernandez JM, Fedele MJ, Farrell PA. Time course evaluation of protein synthesis and glucose uptake after acute resistance exercise in rats. **J Appl Physiol**, 88: 1142-9, 2000.
40. Hoffman-Goetz L. Exercise, natural immunity, and tumor metastasis. **Med Sci Sports Exerc**, 26: 157-63, 1994.
41. Hoffman-Goetz L. Physical activity and cancer prevention: animal-tumor models. **Med Sci Sports Exerc**, 35: 1828-33, 2003.
42. Hou L, Ji B, Blair A, Dai Q, Gao YT, Chow W. Commuting physical activity and risk of colon cancer in shanghai, China. **Am J Epidemiol**, 160: 160: 860-7, 2004.
43. Hu D, Hannah J, Gray RS, Jablonski KA, Henderson JA, Robbins DC *et al.* Effects of obesity and body fat distribution on lipids and lipoproteins in nondiabetic American Indians: The Strong Heart Study. **Obes Res**, 8: 411-21, 2000.
44. INCA - Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2006: Incidência de câncer no Brasil**. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br>> [Acessado em 01 dezembro de 2005].
45. Inui A. Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome: current issues in research and management. **CA Cancer J Clin**, 52: 72-91, 2002.
46. Iribarren C, Reed DM, Chen R, Yano K, Dwyer JH. Low serum cholesterol and mortality which is the cause and which is the effect? **Circulation**, 92: 2396-403, 1995.
47. Jacobs D, Blackburn H, Higgins M, Reed D, Iso H, McMillan G *et al.* Report of the conference on low blood cholesterol: mortality associations. **Circulation**, 86: 1046-60, 1992.
48. Jakicic JM, Marcus BH, Gallagher KI, Napolitano M, Lang W. Effect of exercise duration and intensity on weight loss in overweight, sedentary women: A randomized trial. **JAMA**, 290:1323-30, 2003.
49. Jia XD, Han C. Chemoprevention of tea on colorectal cancer induced by dimethylhydrazine in Wistar rats. **World J Gastroenterol**, 6: 699-703, 2000.
50. Johnson LR. **Gastrointestinal physiology**. 6ª edição. Ed Mosby-Year Book, 2001.
51. Junqueira LC, Carneiro J. **Histologia Básica**. 8ª edição. Ed Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1995.
52. Kops GJPL, Weaver BAA, Cleveland DW. On the road to cancer: aneuploidy and the mitotic checkpoint. **Nat Rev Cancer**, 5: 773-85, 2005.

53. Kowalski LP, Nishimoto IN. **Epidemiologia do Câncer**. In: Ikemori EHA *et al.* Nutrição em Oncologia. Ed Marina e Tecmedd: São Paulo, 2003.
54. Krichevsky D. Influence of caloric restriction and exercise on tumorigenesis in rats. **Proc Soc Exp Biol Med**, 193: 35-8, 1990.
55. Lakka TA, Lakka HM, Rankinen T, Leon AS, Rao DC, Skinner JS *et al.* Effect of exercise training on plasma levels of C-reactive protein in healthy adults: the HERITAGE Family Study. **Eur Heart J**, 26: 2018-25, 2005 (*abstract*).
56. Louro ID. Oncogenética – parte 1. **Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia**, 11: 36-45, 2000.
57. Magnuson BA, South EH, Exon JH, Dashwood RH, Xu M, Hendrix K, Hubele S. Increased susceptibility of adult rats to azoxymethane-induced aberrant crypt foci. **Cancer Lett**, 161: 185-93, 2000.
58. Martinez ME, Giovannucci E, Spiegelman D, Hunter DJ, Walter CW, Colditz GA. Leisure-time physical activity, body size, and colon cancer in women. **J Natl Cancer Inst**, 89: 948-55, 1997.
59. Marugame T, Lee K, Eguchi H, Oda T, Shinchi K, Kono S. Relation of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus to colorectal adenomas in Japan. **Cancer Causes Control**, 13: 917-21, 2002 (*abstract*).
60. Mazzeo RS. The influence of exercise and aging on immune function. **Med Sci Sports Exerc**, 26: 586-92, 1994.
61. Mctiernan, A. Physical activity, exercise, and cancer: prevention to treatment - Symposium overview. **Med Sci Sports Exerc**, 1821-2. 2003.
62. Mehl KA, Davis JM, Clements JM, Berger FG, Pena MM, Carson JA. Decreased intestinal polyp multiplicity is related to exercise mode and gender in Apc Min/+ mice. **J Appl Physiol**, 98:2219-25, 2005.
63. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M *et al.* Hyperinsulinemia: A link between hypertension obesity and glucose intolerance. **J Clin Invest**, 75: 809-17, 1985.
64. Montagnini AL, Perini MV. **Alterações metabólicas do câncer**. In: Ikemori EHA *et al.* Nutrição em Oncologia. Ed Marina e Tecmedd: São Paulo, 2003.
65. Montoya RG, Wargovich MJ. Chemoprevention of gastrointestinal cancer. **Cancer Metastasis Rev**, 16: 405-19, 1997.

66. Moorman PG, Hulka BS, Hiatt RA, Krieger N, Newman B, Vogelman JH, Orentreich N. Association between High-Density Lipoprotein Cholesterol and breast cancer varies by menopausal status. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, 7: 483-8, 1998.
67. Moraes SP; Amstalden Neto A; Sanches FL; Quilici FA. Valor da dosagem do antígeno carcinoembrionário, da fosfatase alcalina e da gama-glutamil transpeptidase no seguimento de pacientes com câncer de cólon e de reto. **Rev bras Coloproct**, 23: 163-7, 2003.
68. Navarro A, Gomez C, Lopez-Cepero JM, Boveris A. Beneficial effects of moderate exercise on mice aging: survival, behavior, oxidative stress, and mitochondrial electron transfer. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**; 286: R505-R11, 2004.
69. Nemet D, Connolly PH, Pescatello AMP, Gottron CR, Larson JK, Galassetti P, Cooper DM. Negative energy balance plays a major role in the IGF-I response to exercise training. **J Appl Physiol**, 96: 276-82, 2004.
70. Oakes ND, Bell KS, Furler SM, Camilleri S, Saha AK, Ruderman NB *et al.* Diet-induced muscle insulin resistance in rats is ameliorated by acute dietary lipid withdrawal or a single bout of exercise: parallel relationship between insulin stimulation of glucose uptake and suppression of long-chain fatty acyl-CoA. **Diabetes**, 46: 2022-8, 1997.
71. Oliveira EC, Chaves-Dias CMG. **Efeito do exercício físico moderado em modelo de carcinogênese de cólon em ratos Wistar**. Viçosa; 2003. [Monografia apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do curso de Educação Física].
72. Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S. Plasma C-reactive protein and risk of colorectal cancer in a nested case-control study: Japan public health center-based prospective study. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, 15: 690-5, 2006 (*abstract*).
73. Polycarpo A, Topciu FR, Neto JZA, Lopes LS, Catelani LGC, Zerwes MHT *et al.* Determinação do antígeno carcinoembrionário biliar na detecção das metástases hepáticas do carcinoma colorretal. **Acta Cirúrgica Brasileira**, 18, 4-9 (Supl. 4), 2003.
74. Powers SK, Demirel HA, Vincent HK, Coombes JS, Naito H, Hamilton KL, Shanely RA, Jessup J. Exercise training improves myocardial tolerance to in vivo ischemia-reperfusion in the rat. **Am J Physiol**, 275: 1468-77, 1998.
75. Reddy BS, Sugie S, Lowenfels A. Effect of voluntary exercise on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats. **Cancer Res**, 48, 7079-7081, 1988.
76. Rodrigues MAM, Silva LAG, Salvadori DMF, Camargo JLV, Montenegro MR. Aberrant crypt foci and colon cancer: comparison between a short- and medium-term bioassay for

- colon carcinogenesis using dimethylhydrazine in Wistar rats **Braz J Med Biol Res**, 35: 351-5, 2002.
77. Rubin H. Cancer cachexia: Its correlations and causes. **PNAS**, 100: 5384–9, 2003.
78. Santos WB, Mesquita ET, Vieira RMR, Olej B, Coutinho M, Avezum A. Proteína-C-reativa e doença cardiovascular. As bases da evidência científica. **Arq Bras Cardiol**, 80: 452-6, 2003.
79. Schneider CD, Oliveira AR. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. **Rev Bras Med Esporte**; 10: 308-13, 2004.
80. Schoen RE, Tangen CM, Kuller LH, Burke GL, Cushman M, Tracy RP *et al.* Increased blood glucose and insulin, body size, and incident colorectal cancer. **J Natl Cancer Inst**, 91: 1147-54, 1999.
81. Simon HB. Can you run away from cancer? **Harv Health Lett**, 17: 1-3, 1992.
82. Slattery ML, Curtin K, Ma K, Edwards S, Schaffer D, Anderson K, Samowitz W. Diet, activity, and lifestyle associations with p53 mutations in colon tumors. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, 11: 541-8, 2002.
83. Srivastava S, Verma M, Henson DE. Biomarkers for Early Detection of Colon Cancer. **Clin Cancer Res**, 7: 1118–26, 2001.
84. Stamatidis AP, St Toumanidou M, Vyssoulis GP, Manouras AJ, Apostolidis NS. Value of serum acute-phase reactant proteins and carcinoembryonic antigen in the preoperative staging of colorectal cancer. A multivariate analysis. **Cancer**, 65: 2055-7, 1990 (*abstract*).
85. Suzuki K, Ito Y, Wakai K, Kawado M, Hashimoto S, Toyoshima H, *et al.* Serum oxidized low-density lipoprotein levels and risk of colorectal cancer: A Case-Control Study Nested. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, 13: 1781–7, 2004.
86. Tamaki T, Uchiyama S, Nakano S. A weight-lifting exercise model for inducing hypertrophy in the hindlimb muscles of rats. **Med Sci Sports Exerc**, 24: 881-6, 1992.
87. Terao T, Fujise T, Uchiyama S, Yamashita Y, Nakano S. Effects of swimming exercise at two different water temperature on hepatic lipid and lipoprotein levels in experimental fatty liver rats. **Tokai J Exp Clin Med**, 14: 139-45, 1989 (*abstract*)
88. The Cancer Council Australia. Preventable risk factors: Physical activity. National cancer prevention policy 2004-06. **Journal of the HEIA**, 11: 50-63, 2004.

89. Thorling EB, Jacobsen NO, Overvad K. Effect of exercise on intestinal tumor development in the male Fischer rat after exposure to azoxymethane. **Eur J Cancer Prev**, 2: 31-41, 1994 (*abstract*).
90. Tomás E, Zorzano A, Ruderman NB. Exercise effects on muscle insulin signaling and action: exercise and insulin signaling: a historical perspective. **J Appl Physiol**, 93: 765-72, 2002.
91. Tomlinson I, Ilyas M, Novelli M. Molecular genetics of colon cancer. **Cancer Metastasis Rev**, 16: 67-79, 1997.
92. Topping DL, Mayes PA. The immediate effects of insulin and fructose on the metabolism of the perfused liver. Changes in lipoprotein secretion, fatty acid oxidation and esterification, lipogenesis and carbohydrate metabolism. **Biochem J**, 126: 295-311, 1972.
93. Thorup. I. Histomorphological and immunohistochemical characterization of colonic aberrant crypt foci in rats: relationship to growth factor expression. **Carcinogenesis**, 18: 465-72, 1997.
94. Tsushima M, Nomura AMY, Lee J, Stemmermann GN. Prospective study of the association of serum triglyceride and glucose with colorectal cancer. **Dig Dis Sci**, 50: 499-505, 2005 (*abstract*).
95. Voltarelli FA, Gobato CA, Mello MAR. Determination of anaerobic threshold in rats using the lactate minimum test. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, 35: 1389-94, 2002.
96. Westerlind KC. Physical Activity and Cancer Prevention-Mechanisms. **Med Sci. Sports Exerc**, 35: 1834-40, 2003.
97. Wilcox AR. Effects of caffeine and exercise on body fat levels of the rat. **Int J Sports Med**, 6: 322-4, 1985 (*abstract*)
98. Woodhouse S. C-reactive protein: From acute phase reactant to cardiovascular disease risk factor - Cover Story (2002). Disponível em : <http://www.findarticles.com/p/articles/mi_m3230/is_3_34/ai_84560055/> [Acessado em maio de 2006].
99. Woods JA, Davis JM. Exercise, monocyte/macrophage function, and cancer. **Med Sci Sports Exerc**, 26: 147-57, 1994.

100. Yamada K, Araki S, Tamura M, Sakai I, Takahashi Y, Kashihara H, Kono S. Relation of serum total cholesterol, serum triglycerides and fasting plasma glucose to colorectal carcinoma in situ. **Int J Epidemiol**, 27: 794-8, 1998.
101. Yu HH, Ginsburg GS, O'Toole ML, Otvos JD, Douglas PS, Rifai N. Acute changes in serum lipids and lipoprotein subclasses in triathletes as assessed by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 19: 1945-9, 1999.
102. Yuan P, Sun MH, Zhang JS, Zhu XZ, Shi DR. APC and K-ras gene mutation in aberrant crypt foci of human colon. **World J Gastroenterol**, 7: 352-6, 2001.
103. Zamboni M, Armellini F, Cominacini L, Turcato E, Todesco T, Bissoli L, *et al.* Obesity and regional body-fat distribution in men: separate and joint relationships to glucose tolerance and plasma lipoproteins. **Am J Clin Nutr**, 60: 682-7, 1994.
104. Zhang M, Buring JE, Lee IM, Cook NR, Ridker PM. C-Reactive Protein levels are not associated with increased risk for colorectal cancer in women. **Ann Intern Med**, 142: 425-32, 2005.

ANEXO 1

Anexo 1. Ilustração fotográfica do posicionamento torácico para a sobrecarga.



ANEXO 2

Anexo 2. Ilustração fotográfica do modelo de natação.



ANEXO 3

Anexo 3. Ilustração fotográfica dos tumores no intestino grosso dos animais tratados com a droga 1,2 dimetilhidrazina.



This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.