65. Sacco ICN, Bacarin TA, Canettieri MG, Hennig EM. (2009) Plantar pressures during shod gait in diabetic neuropathic patients with and without a history of plantar ulceration. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, 99(4): 285-294.
66. Savelberg HH, Schaper NC, Willems PJ, de Lange TL, Meijer K. (2009) Redistribution of joint moments is associated with changed plantar pressure in diabetic polyneuropathy. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 10: 16.
67. Schmid M, Beltrami G, Zambambieri D, Verni G. (2005) Centre of pressure displacements in trans-femoral amputees during gait. *Gait and Posture*, 21(3): 255-262.
68. Shibuya N, Kitterman RT, LaFontaine J, Jupiter DC. (2014) Demographic, physical, and radiographic factors associated with functional flatfoot deformity. *Journal of Foot and Ankle Surgery*, 32(2): 168-172.
69. Son H. (2013) The effect of backpack load on muscle activities of the trunk and lower extremities and plantar foot pressure in flatfoot. *Journal of Physical Therapy Science*, 25(11): 1383-1386.
70. Stebbins JA, Harrington ME, Giacomozzi C, Thompson N, Zavatsky A, Theologis TN. (2005) Assessment of sub-division of plantar pressure measurement in children. *Gait and Posture*, 22(4): 372-376.
71. Van Gheluwe B, Dananberg HJ. (2004) Changes in plantar foot pressure with in-shoe varus or valgus wedging. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, 94(1): 1-11.
72. Villarroya MA, Casajús JA, Pérez JM. (2009) Temporal values and plantar pressures during normal walking and racewalking in a group of racewalkers. *Journal of Sport Rehabilitation*, 18(2): 283-295.
73. Waaijman R, Bus SA. (2012) The interdependency of peak pressure and pressure-time integral in pressure studies on diabetic footwear: No need to report both parameters. *Gait and Posture*, 35(1): 1-5.
74. Yan S-h, Zhang K, Tan G-q, Yang J, Liu Z-c. (2013) Effects of obesity on dynamic plantar pressure distribution in Chinese prepubescent children during walking. *Gait and Posture*, 37(1): 37-42.
75. Zhang X, Li B. (2013) Influence of in-shoe heel lifts on plantar pressure and center of pressure in the medial-lateral direction during walking. *Gait and Posture*, 34(4): 1012-1016.
76. Zhang X, Zhang Y, Gao X, Wu J, Jiao X, Zhao J, Lv X. (2014) Investigating the role of backward walking therapy in alleviating the plantar pressure of patients with diabetic peripheral neuropathy. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 95(5): 832-839.

AUTORES:

Maria Margarida Loureiro ¹

Ana Isabel Padrão ^{1,2}

José Alberto Duarte ²

Rita Ferreira ¹

¹ QOPNA, Departamento de Química, Universidade de Aveiro, Aveiro, Portugal

² CIAFEL, Faculdade de Desporto, Universidade do Porto, Porto, Portugal

<https://doi.org/10.5628/rpcd.14.02.95>

Impacto do exercício físico regular no catabolismo muscular subjacente à caquexia associada ao cancro

PALAVRAS CHAVE:

Exercício físico. Cancro. Caquexia. Revisão da literatura.

SUBMISSÃO: 6 de Maio de 2014

ACEITAÇÃO: 15 de Julho de 2014

RESUMO

A caquexia é uma síndrome multifatorial caracterizada por um conjunto de alterações metabólicas e imunológicas que culminam numa perda involuntária e excessiva de mais de 5% do peso corporal num período inferior ou igual a 12 meses. Esta condição está normalmente associada a doenças malignas e debilitantes, tais como o cancro, a insuficiência cardíaca crónica, a sépsis e a doença pulmonar obstrutiva crónica. Na caquexia associada ao cancro, o tumor promove uma resposta inflamatória em que estão envolvidas citocinas pro-inflamatórias e fatores pro-caquéticos que induzem uma reação de fase aguda com subsequente desregulação, a nível muscular esquelético, das vias de sinalização que modulam a síntese e degradação de proteínas. Entre as vias moduladas pela caquexia associada ao cancro tem sido destacada a sobre-expressão da via da ubiquitina-proteassoma e da via da miostatina bem como a repressão da via anabólica PI3K/Akt/mTOR. A prática de exercício físico regular, graças ao seu papel anti-inflamatório e anabólico, tem sido sugerida como uma medida terapêutica não farmacológica para prevenir e/ ou reverter o excessivo catabolismo muscular subjacente à caquexia por indução da sobre-expressão da via PI3K/Akt/mTOR, inibição da proteólise, particularmente da via da ubiquitina-proteassoma,

Correspondência: José Alberto Duarte. Laboratório de Bioquímica, Faculdade de Desporto, Universidade do Porto. Rua Dr. Plácido Costa, 91, 4200-450 Porto, Portugal (jarduarte@fade.up.pt).

e ainda pela modulação da apoptose. No entanto, este papel regulador da atividade física é dependente do tipo de exercício efetuado, exercício de reduzida tensão mecânica e longa duração vs. exercício de elevada tensão mecânica e curta duração, já que ambos têm repercussões diferentes a nível muscular esquelético. Na presente revisão é feita uma análise crítica das vias celulares e moleculares no músculo esquelético associadas à caquexia induzida pelo cancro, assim como do potencial terapêutico do exercício físico regular.

Impact of regular exercise on the muscle catabolism underlying the cachexia associated to cancer

ABSTRACT

Cachexia is a multifactorial syndrome, characterized by a set of immunological and metabolic changes that culminate in an involuntary and excessive weight loss, greater than 5% in a period of 12 months. This condition is usually associated with malignant and debilitating diseases such as cancer, heart failure, sepsis and chronic obstructive pulmonary disease. In cancer cachexia, the tumor promotes an inflammatory response in which pro-inflammatory cytokines and pro-factors are involved. At skeletal muscle, there is a down-regulation of the signaling pathways that modulate the synthesis and an up-regulation of the ones that regulate the degradation of proteins. Among the pathways modulated in cancer cachexia the over-expression of the ubiquitin-proteasome pathway and of the myostatin pathway has been highlighted as well as the suppression of the anabolic pathway PI3K/Akt/mTOR. Physical exercise, for its anti-inflammatory and anabolic role, has been suggested as a way to prevent or reverse the excessive muscle catabolism through the over-expression of PI3K/Akt/mTOR pathway, the inhibition of proteolysis, particularly ubiquitin-proteasome pathway, and the modulation of the apoptotic process. However, this regulatory role of physical activity is dependent on the type of exercise, exercise of low mechanical tension and long time-course (endurance) vs. exercise of high mechanical tension and short time-course (resistance), as both act differently on skeletal muscle fiber. The cellular and molecular pathways regulated by cancer cachexia in skeletal muscle and the therapeutic potential of regular physical exercise are critically analyzed in the present review.

KEY WORDS:

Exercise. Cancer. Cachexia. Review of literature.

INTRODUÇÃO

A caquexia é uma síndrome complexa associada a diferentes condições clínicas tais como o cancro, a insuficiência cardíaca crónica, a sépsis e a doença pulmonar obstrutiva crónica. A principal característica da caquexia é a perda de peso corporal involuntária e excessiva, superior ou igual a 5% num período inferior ou igual a 12 meses, devido à perda de massa muscular com ou sem perda de tecido adiposo subcutâneo. Esta síndrome caracteriza-se ainda por anorexia, astenia, anemia, resistência à insulina, alterações metabólicas e pelo comprometimento da função imunológica ^(3,6,7,11,13,21,22,29,41).

A caquexia constituiu uma manifestação comum em doentes oncológicos, cuja intensidade parece ser inversamente proporcional ao tempo de sobrevivência do paciente, estimando-se ser responsável por cerca de 25 a 30% dos óbitos por cancro ^(7,11,17,21,27,37). A incidência da caquexia é dependente do tipo de cancro, sendo superior nos cancros gástrico e pancreático (cerca de 83-87%), do pulmão, da próstata, col retal e da cabeça e pescoço (cerca de 48-61%), embora se manifeste em outros tipos de cancro como o da mama (cerca de 31-40%) ^(21,27,38,47). Considerando a complexidade da caquexia, foi proposto um critério de classificação que prevê quatro estádios: ligeira, moderada, severa e terminal, que permite avaliar o quão avançada se encontra a caquexia e prever qual a abordagem terapêutica mais adequada ⁽⁶⁾. Numa primeira fase da doença os pacientes apresentam perda de peso corporal pouco acentuada. No entanto, com a progressão da mesma para estádios mais avançados ocorre a depleção de reservas energéticas, catabolismo muscular esquelético acentuado e imunossupressão, podendo culminar na morte do paciente, que ocorre no estádio terminal ^(6,21). A caquexia afeta, igualmente, a qualidade de vida do doente oncológico uma vez que as alterações físicas características desta síndrome para além de incapacitantes interferem com o estado emocional e social do paciente ^(17,21).

Entre os mediadores humorais com um papel fulcral no fenómeno de caquexia associada ao cancro, as citocinas pró-inflamatórias têm sido destacadas na literatura como os principais mediadores responsáveis pelas alterações metabólicas e imunes que caracterizam esta síndrome ^(3,7,44). O fator de necrose tumoral α (TNF- α), a interleucina 1 (IL-1), a IL-6 e o interferão γ (IFN- γ) são secretados por células do sistema reticulo-endotelial do hospedeiro em resposta à infeção, dano celular, níveis elevados de espécies reativas de oxigénio (ROS) e a estímulos pró-inflamatórios com origem no próprio tumor ^(22,27,31,34,37,46,47). Estas citocinas atuam de forma sinérgica uma vez que o TNF- α induz a secreção de IL-1 e esta, por sua vez, estimula a expressão de uma série de outras citocinas incluindo a IL-6 que atuam a nível sistémico, desencadeando uma cascata de eventos que culminam na síntese hepática de proteínas de fase aguda, maioritariamente a proteína C-reativa (CRP) ^(2,3,4,7,44,47). Em vários estudos verificou-se que o aumento dos níveis de CRP em pacientes com doença maligna está diretamente relacionado com perda de peso, hipermetabolismo, anorexia e diminuição da sobrevivência ^(21,45). Apesar dos mecanismos moleculares subjacentes ainda

permanecem pouco conhecidos, alguns estudos sugerem que a depleção da reserva de aminoácidos provocada pela excessiva síntese de proteínas de fase aguda contribui para a perda de massa muscular e, consequentemente, para a perda de peso corporal ⁽⁴⁸⁾. Para além da influência do catabolismo muscular esquelético na perda de peso corporal, esta deve-se também à depleção de massa gorda que resulta da diminuição da ingestão de alimentos bem como da inibição da lipogénese e estimulação da lipólise induzida por mediadores pró-inflamatórios circulantes, nomeadamente o TNF- α . Esta citocina é capaz de inibir a lipogénese por supressão de fatores de transcrição essenciais à diferenciação de adipócitos ^(17,21,29,47). Na figura 1 encontra-se resumida a interação entre os mediadores de inflamação sistémica induzida pelo tumor e as alterações metabólicas que caracterizam a caquexia associada ao cancro, bem como a consequente perda de peso corporal nos diferentes estádios da doença.

FIGURA 1 — Influência dos mediadores pro-inflamatórios no tecido adiposo, muscular esquelético e hepático bem como o seu resultado em termos de perda de peso corporal (adaptado de Argilés et al.⁽¹⁾ e de Tsoi et al.⁽¹⁴⁾).

De entre os órgãos referidos na figura 1, os músculos esqueléticos são dos que mais sofrem alterações na caquexia associada ao cancro. São órgãos dinâmicos cuja massa aumenta ou diminui em resposta a estímulos externos que modulam o equilíbrio entre as vias de síntese proteica e de proteólise ^(7,14,36,40,42). Em resposta aos mediadores químicos induzidos pelo tumor, como por exemplo as citocinas pró-inflamatórias, ou ao *stress* oxidativo promovido pelo aumento da produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) decorrentes das alterações nutricionais, da ativação não específica do sistema imune e/ ou da diminuição da atividade dos sistemas antioxidantes, ocorre uma diminuição do conteúdo proteico muscular, da área de seção transversal das fibras bem como da capacidade de produção de energia, culminando em atrofia e perda de função muscular ^(1,7,15,27,31,41). De entre as vias de proteólise ativadas no músculo esquelético na caquexia associada ao cancro, a via da ubiquitina/ proteassoma bem como a da miostatina parecem ser das mais determinantes.

A via da ubiquitina/proteassoma é regulada por três sistemas enzimáticos chave, E1 *ubiquitin-activating enzyme*, E2 *ubiquitin-conjugated enzyme* e E3 *ubiquitin-ligated enzyme*, que catalisam a conjugação da ubiquitina ao substrato a ser degradado ^(14,42,45). Após a poliubiquitinação, a proteína é reconhecida por uma protease multicatalítica dependente de ATP, o proteassoma 26S, que degrada a proteína alvo em oligopeptídeos ^(20,45). No músculo esquelético foram descritas duas ligases E3 específicas, a MAFbx e a MuRF1, que regulam a massa muscular ⁽⁴⁵⁾. A MAFbx promove a degradação de proteínas musculares como o MyoD (fator de transcrição muscular) e o fator eIF3f (ativador da síntese proteica) enquanto a MuRF1 controla a degradação de proteínas musculares estruturais como a troponina I, actina e miosinas de cadeia pesada, de cadeia leve e de ligação à proteína C ^(14,20,24,28,42).

A miostatina ou GDF-8 é um regulador negativo da massa muscular que ao se ligar ao receptor ActRIIB promove a ativação de duas vias. Por um lado, promove a formação do complexo Smad2/3/4 que é translocado para o núcleo onde regula a expressão de genes alvo específicos tais como o *MyoD* e genes que codificam fatores miogénicos ^(8,14,22,28,30,36,40,45). Alternativamente, a ativação de ActRIIB pela miostatina pode inibir a fosforilação da proteína cinase B (PKB ou Akt) resultando numa diminuição da síntese proteica ^(8,14,22,28,30,36,40).

A síntese proteica ao nível do músculo esquelético é regulada pela via de sinalização Akt/mTOR e a sua estimulação envolve, primeiramente, a interação de IGF-1 com o seu recetor tirosina cinase com consequente fosforilação da IRS-1 que, por sua vez, ativa a via de sinalização PI3K/Akt. A PI3K, uma vez ativada, fosforila o fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato a fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato criando um local de ligação lipídica para o Akt, facilitando a fosforilação/ ativação desta pelo PDK-1. Esta cinase uma vez ativada fosforila o mTOR que por sua vez fosforila o p70S6K ativando-o, fosforila ainda a 4E-BP1

inibindo-a e a GSK3- β que atua como repressor do eIF-2B por diminuição da capacidade de reciclagem ribossomal ^(28,35,40,43). A ativação da cinase Akt para além de ativar a síntese proteica, também bloqueia a degradação de proteínas musculares através da inibição da transcrição dos atrogenes MAFbx e MuRF1 por fosforilação dos fatores de transcrição FoxO ^(5,14,25,28,35,40,43). Assim, quando fosforilados pela Akt estes fatores são translocados do núcleo para o citoplasma não mediando a transcrição de genes ^(35,40,43,45). Estudos recentes demonstraram que a diminuição da fosforilação de IRS-1, PI3K, Akt, mTOR e p70S6K bem como níveis baixos de IGF-1 traduzem-se em atrofia muscular ^(24,25) e têm sido relacionadas com doenças como o cancro ^(20,45). Na figura 2 estão representadas as principais vias moleculares envolvidas na caquexia associada ao cancro.

FIGURA 2 — Representação das principais vias de sinalização anabólica (via Akt/mTOR) e catabólica (via da ubiquitina/proteassoma, da miostatina e apoptótica) envolvidas na caquexia associada ao cancro (adaptado de Skipworth et al. ⁽²²⁾ e de Padrão et al. ⁽¹⁰⁾).

A apoptose também contribui para a atrofia muscular associada à caquexia via fragmentação do DNA. De um modo geral, a maquinaria molecular e vias de ativação da apoptose no músculo esquelético são semelhantes às dos restantes tecidos. No entanto, a natureza multinucleada das miofibras bem como a flexibilidade do número de mionúcleos em fenómenos de hipertrofia e atrofia são os fatores que distinguem este tecido de todos os outros. Neste contexto surgiu o conceito de “domínio mionuclear” que se define como uma porção de citoplasma que é controlada por um único núcleo. Assim, quando uma fibra muscular entra em atrofia em resposta a uma série de condições, ocorre “apoptose mionuclear”, ou seja, eliminação seletiva de alguns mionúcleos individuais e respetivos domínios e não de toda a fibra muscular ^(12,14,28,39,43). As caspases, proteases aspartato-específicas dependentes de cisteína, são um dos reguladores mais importantes no processo de apoptose. Na caquexia associada ao cancro, a apoptose parece ser iniciada pela ligação de um ligando a um recetor de morte celular (Fas ou recetor de TNF (TNFR)), resultando no recrutamento de proteínas adaptadoras, com formação de um complexo de sinalização intracelular e ativação da caspase -8. Por outro lado, o citocromo c é libertado pela mitocôndria mediante estímulos pro-apoptóticos e promove, entre outros efeitos, a ativação da caspase -9. A ativação de caspases iniciadoras como as caspases -8, -9 e -12 levam à proteólise e ativação de caspases executoras tais como as caspases -3, -6 e -7, culminando na clivagem de actomiosinas e actina em fragmentos que são reconhecidos pelo proteassoma, com consequente degradação de substratos miofibrilares, e na fragmentação do DNA ⁽¹²⁾.

O EXERCÍCIO FÍSICO COMO ABORDAGEM TERAPÊUTICA NÃO FARMACOLÓGICA

De entre as abordagens terapêuticas não farmacológicas, o exercício físico regular afigura-se como uma estratégia com potencial aplicação na prevenção e/ou tratamento da atrofia muscular característica da caquexia associada ao cancro, atendendo ao seu potencial papel anabólico no músculo esquelético ⁽²⁷⁾. Alguns estudos têm sugerido que o exercício de reduzida tensão mecânica e longa duração (correntemente designado de exercício de *endurance*) parece ter efeitos benéficos em doentes oncológicos dado que diminui a inflamação crónica, melhora a função endotelial e a sensibilidade à insulina para além de evitar a fadiga e melhorar a capacidade física destes sujeitos ^(27,46). Este tipo de exercício atua a vários níveis, por um lado é conhecido por despoletar uma resposta inflamatória com produção pouco significativa de citocinas pro-inflamatórias e elevada produção de citocinas anti-inflamatórias (IL-10) e de antagonistas de IL-1 e TNF- α (IL-1ra, sTNF-r1 e sTNF-r2), inibindo assim a inflamação promovida pelo tumor ^(20,27,46). O exercício físico de reduzida tensão mecânica e longa duração aumenta a sensibilidade à insulina em pacientes com caquexia, onde geralmente se apresenta comprometida. A insulina promove a translocação

das vesículas com as moléculas transportadoras de glucose, as proteínas GLUT-4, para a membrana celular, permitindo a entrada de glucose na fibra muscular ⁽²⁷⁾. Por outro lado, o exercício de reduzida tensão mecânica e longa duração tem a capacidade de aumentar a expressão e a atividade de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase (SOD) e glutathione peroxidase (GPx), bem como dos níveis de glutathione (GSH), protegendo as biomoléculas do músculo esquelético do dano oxidativo provocado pelo aumento da produção de ROS ^(15,27,49). A atenuação dos níveis de ROS está também relacionada com a diminuição da atividade da via da ubiquitina/ proteassoma e, consequentemente, com a atenuação da atrofia muscular (figura 3) ^(15,27,39,49). Tem sido sugerido que os doentes oncológicos que praticam regularmente este tipo de exercício apresentam tumores mais pequenos do que os doentes sedentários, embora os mecanismos moleculares subjacentes não estejam completamente esclarecidos ^(27,31). Este tipo de exercício tem ainda sido associado a um aumento da síntese proteica, uma melhoria da razão massa de músculo/ peso corporal e parece promover um fenótipo muscular mais resistente à fadiga ^(9,16,31). Efetivamente, em fibras musculares de rato submetidas a estimulação elétrica de baixa frequência (3h a 10Hz), que mimetiza o exercício de *endurance*, foi descrito um aumento da fosforilação do p70S6K, uma cinase envolvida na síntese proteica ⁽¹⁶⁾. No entanto, este aumento não foi significativo para incrementar a síntese proteica como acontece no exercício de elevada tensão mecânica e curta duração ^(9,10).

O exercício de elevada tensão mecânica e curta duração (usualmente designado de exercício de resistência) estimula a síntese de proteínas musculares tais como miosina e actina, resultando num aumento da área de secção transversal das fibras musculares esqueléticas, da massa muscular (em cerca de 1%), da força muscular (em cerca de 41.3%) e da *performance* física. Esta ação parece ser mediada pelo IGF-1, via PI3K/Akt/mTOR (figura 3). Em alguns estudos verificou-se um aumento significativo de IGF-1, da fosforilação de mTOR e p70S6K e aumento dos níveis de MyoD após 48h da prática de exercício de elevada tensão mecânica e curta duração ^(10,12,27,31,32,33,49). Mais ainda, este tipo de exercício físico parece modular positivamente os níveis de hormonas como a leptina e a adiponectina que se encontram diminuídas em pacientes com caquexia e estão associadas ao desenvolvimento de resistência à insulina, ao aumento dos níveis de lípidos séricos bem como ao aumento de citocinas pro-inflamatórias como o TNF- α ⁽¹⁸⁾. Recentemente foi sugerido que a prática simultânea dos dois tipos de exercício, de reduzida tensão mecânica e longa duração e de elevada tensão mecânica e curta duração, atua sinergicamente e promove um aumento da fosforilação de mTOR e p70S6K, e supressão da expressão da miostatina. A hipertrofia resultante parece ser superior à verificada com a prática de apenas exercício de elevada tensão mecânica e curta duração ⁽³²⁾. Num estudo realizado com indivíduos submetidos a 10 semanas de treino de elevada tensão mecânica e curta duração numa das pernas e 10 semanas de treino de reduzida tensão mecânica e longa duração na outra perna, verificou-

-se um aumento da síntese de proteínas miofibrilares e não de proteínas mitocondriais com o exercício de elevada tensão mecânica e curta duração, enquanto no músculo da perna submetida a exercício de reduzida tensão mecânica e longa duração observou-se o contrário. Estes resultados sugerem diferentes efeitos dos distintos tipos de exercício ao nível de síntese de proteínas. Enquanto o treino de elevada tensão mecânica e curta duração promove hipertrofia muscular, o de reduzida tensão mecânica e longa duração induz a biogénese mitocondrial ⁽¹⁰⁾.

FIGURA 3 — Representação esquemática dos mecanismos que medeiam a síntese proteica e a proteólise na caquexia associada ao cancro e o papel do exercício físico regular, de reduzida tensão mecânica e longa duração (ERTMLD) e de elevada tensão mecânica e curta duração (EETMCD), na regulação dos mesmos (adaptado de Gould et al. ⁽¹¹⁾).

A prática aguda ou crónica de exercício físico regula ainda a massa muscular por inibir a apoptose no músculo esquelético. São três os principais mecanismos pelos quais o exercício físico parece inibir este processo de morte celular no músculo esquelético: i) alterações na expressão de proteínas associadas à apoptose; ii) aumento do número e funciona-

lidade das mitocôndrias e iii) aumento do *status* antioxidante e diminuição da produção de ROS ⁽³⁹⁾. Os efeitos benéficos do exercício físico praticado de forma regular verificam-se, sobretudo, na modulação da expressão de proteínas anti- e pro-apoptóticas. Num estudo realizado com estimulação crónica do músculo esquelético de ratos saudáveis durante 7 dias observou-se um aumento do conteúdo total de proteínas anti-apoptóticas (AIF e citocromo c) sem alterações aparentes dos níveis das proteínas Bcl-2 e Bax. Também tem sido sugerido que diferentes programas de exercício físico promovem um aumento do conteúdo em Hsp70 no músculo esquelético, inibindo a apoptose. Sendo a mitocôndria um organelo chave na sinalização da apoptose, alterações no seu número e função influenciam este processo no músculo esquelético. A atividade contráctil crónica reduz a produção mitocondrial de ROS e aumenta os níveis de MnSOD, efeitos que têm sido associados à diminuição do teor de proteínas apoptóticas bem como à menor fragmentação de DNA ⁽³⁹⁾.

Apesar dos potenciais benefícios do exercício físico praticado de forma regular na atenuação da perda de massa muscular e, consequentemente, de massa corporal dos pacientes oncológicos, quando o exercício físico é praticado de forma aguda e descontinuada tende a induzir alterações orgânicas deletérias, nomeadamente o aumento da produção de espécies oxidativas e consequentemente do dano oxidativo das biomoléculas da fibra muscular esquelética ^(23,26). Estudos indicaram uma diminuição acentuada das concentrações de GSH e de vitamina E no músculo esquelético após a prática de exercício físico agudo, ao contrário do exercício físico praticado de forma regular e continuada que promove um aumento das defesas antioxidantes, conferindo proteção contra danos oxidativos ^(23,26).

CONCLUSÕES

A caquexia associada ao cancro é um fenómeno complexo, secundário à resposta inflamatória sistêmica crónica, a qual que se manifesta, sobretudo, por alterações na síntese e degradação proteica no fígado e no tecido muscular esquelético. Apesar dos diversos estudos que têm sido realizados com o objetivo de desenvolver abordagens terapêuticas específicas para a caquexia associada ao cancro, esta continua a ser responsável por cerca de 25 a 30% dos óbitos em doentes oncológicos. A atrofia do músculo esquelético, característica da caquexia associada ao cancro, deve-se sobretudo a uma perda excessiva do teor proteico do músculo esquelético por aumento da proteólise em detrimento da síntese proteica. Por modular estes processos celulares, o exercício físico regular, tanto de reduzida tensão mecânica e longa duração como de elevada tensão mecânica e curta duração, tem a capacidade de preservar a massa muscular. Enquanto o exercício de reduzida tensão mecânica e longa duração promove o aumento de citocinas anti-inflamatórias e o aumento da atividade de sistemas antioxidantes com consequente inibição da produção de ROS e inibição da via da ubiquitina/ proteassoma, o exercício de elevada tensão mecânica e curta

duração promove, essencialmente, a ativação da via hipertrófica Akt/mTOR. Para além do seu papel na regulação do teor proteico, o exercício físico também modula negativamente a apoptose por alterar a expressão de proteínas associadas a este processo de morte celular, por aumentar o número e função de mitocôndrias e o *status* antioxidante e diminuir a produção de ROS. Estudos futuros serão importantes para estabelecer uma relação direta entre diferentes programas de exercício físico e a resposta de doentes oncológicos com diferentes estadios de caquexia.

AGRADECIMENTOS

O presente estudo foi apoiado pela Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT), União Europeia, QREN, FEDER e COMPETE por financiarem a unidade de investigação QOPNA (projeto PEst-C/QUI/UI0062/2013), o projeto de investigação com a referência PTDC/DES/114122/2009, COMPETE, FCOMP-01-0124-FEDER-014707 e a bolsa de pós-doutoramento de A.I.P. (SFRH/BPD/94312/2013).

REFERÊNCIAS

1. Alamdari N, Aversa Z, Castellero E, Hasselgren PO (2013). Acetylation and deacetylation-novel factors in muscle wasting. *Metabolism Clinical and Experimental* 62: 1-11.
2. Argilés JM, Busquets S, Felipe A, López-Soriano FJ (2005). Molecular mechanisms involved in muscle wasting in cancer and ageing: cachexia versus sarcopenia. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 37: 1084-104.
3. Argilés JM, Busquets S, García-Martínez C, López-Soriano FJ (2005). Mediators involved in the cancer anorexia-cachexia syndrome: past, present, and future. *Nutrition* 21: 977-85.
4. Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ (2005). The pivotal role of cytokines in muscle wasting during cancer. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 37: 1609-19.
5. Argilés JM, López-Soriano FJ, Busquets S (2008). Apoptosis signalling is essential and precedes protein degradation in wasting skeletal muscle during catabolic conditions. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 40: 1674-78.
6. Argilés JM, López-Soriano FJ, Toledo M, Betancourt A, Serpe R, Busquets S (2011). The cachexia score (CASCO). A new tool for staging cachectic cancer patients. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2:87-93.
7. Argilés JM, Moore-Carrasco R, Fuster G, Busquets S, López-Soriano FJ (2003). Cancer cachexia: the molecular mechanisms. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 35:405-09.
8. Argilés JM, Orpí M, Busquets S, López-Soriano FJ (2012). Myostatin: more than just a regulator of muscle mass. *Drug Discovery Today* 17: 702-09.
9. Atherton PJ, Babraj J, Smith K, Singh J, Rennie MJ, Wackerhage H (2005). Selective activation of AMPK-PGC-1 or PKB-TSC2-mTOR signaling can explain specific adaptive responses to endurance or resistance training-like electrical muscle stimulation. *The FASEB Journal* 19: 786:88.
10. Atherton PJ, Smith K (2012). Muscle protein synthesis in response to nutrition and exercise. *The Journal of Physiology* 1049-57.
11. Bartosch-Härlid A, Andersson R (2009). Cachexia in pancreatic cancer-mechanisms and potential intervention. *E-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*: 337-43.
12. Bloch W, Zopf E, Zimmer P, Baumann FT (2013). Role of physical activity in tumor patients and possible underlying mechanisms. *European Review of Aging and Physical Activity* 10: 25-32.
13. Blum D, Omlin A, Baracos VE, Solheim TS, Tan BHL, Stone P, aasa S, Fearon K, Strasser F (2011). European Palliative Care Research Collaborative. Cancer cachexia: A systematic literature review of items and domains associated with involuntary weight loss in cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 80: 114-44.
14. Bonaldo P, Sandri M (2013). Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy. *Disease Models & Mechanisms* 6: 25-39.
15. Bonetto A, Penna F, Muscaritoli M, Minero VG, Fanelli FR, Baccino FM, Costelli P (2009). Are antioxidants useful for treating skeletal muscle atrophy?. *Free Radical Biology & Medicine* 47: 906-16.
16. Chen GQ, Mou CY, Yang YQ, Wang S, Zhao ZW (2011). Exercise training has beneficial anti-atrophy effects by inhibiting oxidative stress-induced MuRF1 upregulation in rats with diabetes. *Life Sciences* 89: 44-9.
17. Der-Torossian H, Asher SA, Winnike JH, Wysong A, Yin X, Willis MS, O'Connell TM, Couch ME (2013). Cancer cachexia's metabolic signature in a murine model confirms a distinct entity. *Metabolomics* 9: 730-39.
18. Donatto FF, Neves RX, Rosa FO, Camargo RG, Ribeiro H, Matos-Neto EM, Seelaender M (2013). Resistance exercise modulates lipid plasma profile and cytokine content in the adipose tissue of tumour-bearing rats. *Cytokine* 61: 426-32.
19. El-Kader SMA (2011). Aerobic versus resistance exercise training in modulation of insulin resistance, adipocytokines and inflammatory cytokine levels in obese type 2 diabetic patients. *Journal of Advanced Research* 2: 179-83.
20. Fanzani A, Conraads VM, Penna F, Martinet W (2012). Molecular and cellular mechanisms of skel-

- etal muscle atrophy: na update. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 3: 163-79.
21. Fearon KCH (2008). Cancer cachexia: Developing multimodal therapy for a multidimensional problem. *European Journal of Cancer* 44: 1124-32.
 22. Fearon KCH, Glass DJ, Guttridge DC (2012). Cancer cachexia: Mediators, Signaling, and Metabolic Pathways. *Cell Metabolism* 16: 153-66.
 23. Ferreira F, Ferreira R, Duarte JA (2007). Stress oxidativo e dano oxidativo muscular esquelético: Influência do exercício agudo inabitual e do treino físico. *Revista Portuguesa das Ciências do Desporto* 7(2): 267-75.
 24. Glass DJ (2003). Molecular mechanisms modulating muscle mass. *Trends in Molecular Medicine* 9 (8): 344-50.
 25. Glass DJ (2005). Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signalling pathways. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 37: 1974-84.
 26. Gomez-Cabrera MC, Ferrando B, Brioché T, Sanchez-Gomar F, Viña J (2013). Exercise and antioxidant supplements in the elderly. *Journal of Sport and Health Science* 2: 94-100.
 27. Gould DW, Lahart I, Carmichael AR, Koutedakis Y, Metsios GS (2013). Cancer cachexia prevention via physical exercise: molecular mechanisms. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 4: 111-24.
 28. Gundersen K (2011). Excitation-transcription coupling in skeletal muscle: the molecular pathways of exercise. *Biological Reviews* 86: 564-600.
 29. Inui A (2002). Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 52: 72-91.
 30. Klimek MEB, Aydogdu T, Link MJ, Pons M, Koniaris LG, Zimmers TA (2010). Acute inhibition of myostatin family proteins preserves skeletal muscle in mouse models of cancer cachexia. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 391: 1548-54.
 31. Lenk K, Schuler G, Adams V (2010). Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 1: 9-21.
 32. Lundberg TR, Fernandez-Gonzalo R, Gustafsson T, Tesch PA (2013). Aerobic exercise does not compromise muscle hypertrophy response to short-term resistance training. *Journal of Applied Physiology* 114: 81-9.
 33. Miyazaki M, Esser KA (2009). Cellular mechanisms regulating protein synthesis and skeletal muscle hypertrophy in animals. *Journal of Applied Physiology* 106: 1367-73.
 34. Mourtzakis M, Bedbrook M (2009). Muscle atrophy in cancer: a role for nutrition and exercise. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* 34: 950-56.
 35. Nader GA (2005). Molecular determinants of skeletal muscle mass: getting the "AKT" together. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 37: 1985-96.
 36. Otto A, Patel K (2010). Signalling and the control of skeletal muscle size. *Experimental Cell Research* 316: 3059-66.
 37. Padrão AI, Oliveira P, Vitorino R, Colaço B, Pires MJ, Márquez M, Castellanos E, Neuparth MJ, Teixeira C, Costa C, Moreira-Gonçalves D, Cabral S, Duarte JA, Santos LL, Amado F, Ferreira R (2013). Bladder cancer-induced skeletal muscle wasting: Disclosing the role of mitochondria plasticity. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 45: 1399-1409.
 38. Penet MF, Gadiya MM, Krishnamachary B, Nimmagadda S, Pomper MG, Artemov D, Bhujwalla ZM (2011). Metabolic Signatures Imaged in Cancer-Induced Cachexia. *Cancer Research* 71(22): 6948-56.
 39. Quadriatero J, Alway SE, Dupont-Versteegden EE (2011). Skeletal muscle apoptotic response to physical activity: potential mechanisms for protection. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism* 36: 608-17.
 40. Romanick M, Thompson LV, Brown-Borg HM (2013). Murine models of atrophy, cachexia and sarcopenia in skeletal muscle. *Biochimica et Biophysica Acta* 1832: 1410-20.
 41. Salomão EM, Toneto AT, Silva GO, Gomes-Marcundes MCC (2010). Physical Exercise and a Leucine-Rich diet modulate the muscle protein metabolism in walker tumor-bearing rats. *Nutrition and Cancer* 62(8):1095-104.
 42. Schiaffino S, Dyar KA, Ciciliot S, Blaauw B, Sandri M (2013). Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. *FEBS Journal* 280: 4294-4314.
 43. Sitt TN, Drujan D, Clarke BA, Panaro F, Timofeyeva M, Yancopoulos GD, Glass DJ (2004). The IGF-1/PI3K/Akt Pathway Prevents Expression of Muscle Atrophy-Induced Ubiquitin Ligases by Inhibiting FOXO Transcription Factors. *Molecular Cell* 14: 395-403.
 44. Skipworth RJE, Stewart GD, Dejong CHC, Preston T, Fearon KCH (2007). Pathophysiology of cancer cachexia: Much more than host-tumour interaction?. *Clinical Nutrition* 26: 667-76.
 45. Skipworth RJE, Stewart GD, Ross JA, Guttridge DC, Fearon KCH (2006). The molecular mechanisms of skeletal muscle wasting: Implications for therapy. *Surgeon* 4 (5): 273-83.
 46. Suzuki H, Asakawa A, Amitani H, Nakamura N, Inui A (2013). Cancer cachexia-pathophysiology and management. *Journal of Gastroenterology* 48: 574-94.
 47. Tsoli M, Robertson G (2013). Cancer cachexia: malignant inflammation, tumorkines, and metabolic mayhem. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 24(4): 174-83.
 48. Vaughan VC, Martin P, Lewandowski PA (2013). Cancer cachexia: impact, mechanisms and emerging treatments. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 4: 95-109.
 49. Wang L, Mascher H, Psilander N, Blomstrand E, Sahlin K (2011). Resistance exercise enhances the molecular signaling of mitochondrial biogenesis induced by endurance exercise in human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology* 111: 1335-44.