

EFEITOS DA ATIVIDADE FÍSICA E DO EXERCÍCIO RESISTIDO NA EXPRESSÃO DE SREBF1 EM CAMUNDONGOS C57BL/6 COM CAQUEXIA ASSOCIADA AO MODELO TUMORAL SINGÊNICO DE MELANOMA CUTÂNEO

João Victor Oliveira da Silva¹, Alex Sander Freitas^{2,3}, Aldecy Batista de Sá Júnior¹
 Vinicius Dias Rodrigues³

RESUMO

O objetivo do estudo foi verificar os efeitos da atividade física e do exercício resistido na expressão de SREBF1 em camundongos C57BL/6 com caquexia associada ao modelo tumoral singênico de melanoma cutâneo. Foram utilizados 12 camundongos C57BL/6 fêmeas, onde foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos. O primeiro grupo sendo o controle (n=3), não realizou nenhum tipo de intervenção, o segundo tratou-se do grupo controle com indução tumoral (n=3), não realizando nenhuma intervenção e sendo induzido a caquexia associada ao câncer, o terceiro grupo foi o da atividade física (n=3), realizando atividade física em ambiente enriquecido e sendo induzido a caquexia associada ao câncer, o quarto grupo executou o treinamento de escalada (n=3), realizando exercício resistido com estímulo de choque e induzido a caquexia associada ao câncer. Antes, ocorreu a realização de um experimento (n=12) para definição da caracterização da caquexia no modelo singênico de melanoma cutâneo com uso de linhagem de melanoma murino B16-F10. A análise identificou um aumento da expressão de SREBF1, no grupo controle podemos identificar o aumento desta proteína, ainda sendo identificado um aumento maior, quando o animal apresentava o tumor e ainda realizava a prática da atividade física e do exercício resistido. Considerando os dados obtidos no presente estudo, conclui-se que os grupos com intervenção após o quadro caquético tiveram aumento expressivo de SREBF1. Porém, os resultados aqui descritos, não podem direcionar ações clínicas nesse momento, pois é necessário outro estudo com diferentes modelos de intervenção no quadro caquético para elucidar as dúvidas aqui deixadas.

Palavras-chave: Melanoma cutâneo. Caquexia. Exercício resistido. SREBF1.

ABSTRACT

Effects of physical activity and resisted exercise on the expression of SREBF1 in C57BL/6 rats with cachexia associated with the singen tumoral model of cutaneous melanoma

The aim of the study was to verify the effects of physical activity and resistance exercise on the expression of SREBF1 in C57BL / 6 mice with cachexia associated with the cutaneous melanoma tumor model. Twelve female C57BL / 6 mice were used, where they were randomly divided into four groups. The first group being the control (n=3), did not perform any type of intervention, the second was the control group with tumor induction (n=3), performing no intervention and being induced cachexia associated with cancer, the third group was physical activity (n=3), performing physical activity in an enriched environment and being induced by cancer-associated cachexia, the fourth group performed climbing training (n=3), performing resistance exercises with shock stimulus and cancer-induced cachexia. Before, an experiment (n=12) was carried out to define the characterization of cachexia in the singenic model of cutaneous melanoma using a murine melanoma strain B16-F10. The analysis identified an increase in the expression of SREBF1, in the control group we can identify the increase of this protein, being identified an even greater increase, when the animal presented the tumor and still performed physical activity and resisted exercises. Considering the data obtained in the present study, it is concluded that the groups with intervention after cachexia had a significant increase in SREBF1. However, the results described here cannot guide clinical actions at this moment, since another study with different intervention models in cachexia is necessary to elucidate the doubts left here.

Key words: Cutaneous melanoma. Cachexia. Resistance exercise. SREBF1.

INTRODUÇÃO

O câncer é o nome dado para células que sofreram mutação do DNA que tem comum crescimento de forma desordenada em determinado tecido (INCA, 2019).

O melanoma cutâneo é uma das formas mais agressiva da doença, aonde os melanócitos após sofrerem alterações se tornam malignos, crescendo de forma desordenada, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2018).

De acordo o Manual de Oncologia Clínica da UICC (2006), apresenta 4 variações do melanoma, sendo o cutâneo com o desenvolvimento mais rápido à metástase podendo resultar a 232.000 diagnósticos por ano segundo Zacarias (2009).

Segundo o INCA no biênio 2018-2019, sendo estimado 85.170 casos novos de câncer de pele não melanoma (carcinoma basocelular e espinocelular) entre homens e 80.410 nas mulheres para cada ano do biênio. Esses valores constituem um risco estimado de 82,53 novos casos a cada 100 mil homens e 75,84 para cada 100 mil mulheres (INCA, 2019).

De acordo Barnhil (2011), uma pequena pigmentação sobre a pele normal na região onde recebe maior incidência solar, pode ser sinal de um pequeno tumor do melanoma. Com o prognóstico negativo da patologia ocorre a caquexia, que é uma síndrome multifatorial que é caracterizada pela perda de tecido muscular esquelético, que pode acompanhar ou não a perda de tecido adiposo (Fearon e colaboradores, 2011).

Essa perda de peso pode ser associada à anorexia que é um dos sintomas mais frequentes do câncer avançado, e quando a desnutrição se agrava e vem acompanhada da anorexia e astenia, temos então um quadro de caquexia (Silva, 2013).

É muito comum em pacientes oncológicos encontrar a caquexia, que é caracterizada como uma progressiva depleção física decorrente principalmente de alterações do metabolismo proteico nas fibras musculares esqueléticas (Argilés e colaboradores, 2010; Fearon, Glass, Guttridge, 2012).

A prática do exercício físico regularmente, durante ou após o tratamento, acompanhado de um profissional especialista na área, com exercícios aeróbicos de no mínimo 150 minutos semanais com acréscimo de duas sessões de treino de força muscular, traz resultados notórios de benefícios aos pacientes com câncer, tanto nas vertentes

fisiológicos-funcionais, quanto na saúde psíquica e bem-estar, de acordo com a cartilha de recomendações da American Cancer Society (Rock e colaboradores, 2012).

Foi demonstrado que os SREBPs desempenham papéis importantes no acoplamento do metabolismo lipídico com nutrição, crescimento celular, estresse energético, inflamação e outros processos fisiológicos e patológicos (Bertolio e colaboradores, 2019).

Correlacionando a regulação das proteínas de ligação ao elemento regulador de esterol (SREBPs), percebe-se o importante papel no acoplamento do metabolismo lipídico com nutrição, crescimento celular, estresse energético, inflamação e outros processos fisiológicos e patológicos, deste modo mostrando a relação com o catabolismo lipídico e a má regulação dos SREBPs, associando-se a isto o possível impacto do exercício físico na regulação do catabolismo lipídico (Debose-Boyd, Russell, Jin Ye, 2018).

O objetivo deste estudo foi verificar os efeitos do exercício resistido correlacionando a expressão de SREBF1 nos camundongos C57BL/6 com caquexia associada ao modelo tumoral singênico de melanoma cutâneo.

MATERIAIS E MÉTODOS**Caracterização da amostra e aspectos éticos**

O desenho de estudo é caracterizado como experimental, prospectivo, analítico e de abordagem quantitativa. O presente estudo teve aprovação (processo 131, ano 2017) na Comissão de Ética em Experimentação e Bem-estar Animal da Universidade Estadual de Montes Claros (CEEBEA/Unimontes).

Foram utilizados 12 camundongos C57BL/6 fêmeas, no qual foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos.

O primeiro grupo foi o controle n=3 (três), que não realizou nenhum tipo de intervenção, o segundo grupo sendo o controle com indução tumoral n=3 (três), não realizou nenhum tipo de intervenção e foi induzido a caquexia associada ao câncer, o terceiro grupo foi o da atividade física n=3 (três), realizando atividade física em ambiente enriquecido e sendo induzido a caquexia associada ao câncer, o quarto grupo foi o de treinamento de escalada n=3 (três), realizando exercício resistido com estímulo de choque e sendo induzido a caquexia associada ao

câncer. Antes, houve a realização de um experimento n=12 (doze) para definição da caracterização da caquexia no modelo singênico de melanoma cutâneo com uso de linhagem de melanoma murino B16-F10.

Formato experimental do estudo

O desenho experimental iniciou-se com a utilização de uma escada com 110 cm de altura, 18 cm de largura, dois centímetros entre os degraus e 80 graus de inclinação.

O exercício resistido baseia-se na subida e descida dos camundongos, na plataforma de saída aplicava-se um choque elétrico como estímulo para subir as escadas, nesta etapa foi aplicada o choque nas quatro patas do animal com uma tensão elétrica de 20 volts a uma frequência de 45 Hertz durante seis séries de oito repetições, cada uma com noventa segundos de intervalo entre as séries.

Não havendo a sobrecarga externa no andamento do treinamento (Rodrigues e colaboradores, 2019). Ocorreu sete sessões com intervalos de 48 horas.

Formato experimental da atividade física

A atividade física foi organizada em um ambiente enriquecido de 60 cm de comprimento, 30 cm de largura e 45 cm de altura. Esse ambiente era composto por gangorra, rodas, bolas e túneis (Rodrigues e colaboradores, 2019), os animais ficaram 30 minutos por sessão. Ocorreram sete sessões com intervalos de 48 horas.

Instrumentos e procedimentos para exercício resistido

A variável independente desse estudo foi o exercício físico resistido (RE), o qual foi organizado em um ambiente.

Esse ambiente era composto por uma escada 110 cm de altura, 18 cm de largura, dois centímetros entre os degraus e 80 graus de inclinação.

O exercício resistido baseia-se na subida e descida dos camundongos, na plataforma de saída aplicava-se um choque elétrico como estímulo para subir as escadas, nesta etapa era aplicada o choque nas quatro patas do animal com uma tensão elétrica de 20 volts a uma frequência de 45 Hertz durante seis séries de oito repetições, cada uma com noventa segundos de intervalo entre as séries. Não terá a sobrecarga externa no andamento

do treinamento (Rodrigues e colaboradores, 2019). Ocorreu sete sessões com intervalos de 48 horas.

Instrumentos e procedimentos para avaliação do peso corporal

Os animais foram pesados com utilização de uma balança analítica (Bonther®) (Hansen e colaboradores, 1997).

Cultura de células

Os animais C57Bl/6 foram indicados para experimentos para implante de tumores, com destaque para o modelo singênico de melanoma cutâneo com uso de linhagem de melanoma murino B16-F10.

Primeiramente, os camundongos C57Bl/6 foram imobilizados e submetidos à tricotomia da região dorsal, próxima ao pescoço.

Em seguida foi verificada a ausência de sensibilidade dolorosa reflexa. Após assepsia com álcool iodado, os animais foram inoculados com 5×10^5 células de melanoma murino B16-F10, ressuspensas em 50 μ L, na região subcutânea dorsal, próxima à base do pescoço (flanco).

A inoculação dessa quantidade de células viáveis na região subcutânea tem a capacidade de concluir um ciclo mitótico em 24h e de desenvolver o tumor no prazo de três a quatro dias (Berkelhammer e colaboradores, 1982; Trunova e colaboradores, 2011).

Diagnóstico de caquexia

A caquexia relacionada à melanoma cutâneo (MC) foi estabelecida assim que os camundongos portadores do modelo MC singênico mostraram uma perda de pelo menos 5-10% do peso corporal (desconsiderando o peso do tumor) durante a progressão do tumor (Voltarelli e colaboradores, 2017).

Uma equação de regressão linear sendo usada para definir a relação entre o volume do tumor e o peso do tumor. As medições foram realizadas em 12 dias após a inoculação de células tumorais em uma amostra de 12 animais, a fim de calcular o peso do tumor durante todo o experimento. A cada dia, um camundongo será sacrificado e o volume do tumor (mm³) e a massa (g) foram medidos para se obter tumores com volume diferente (Honors, Kinzig, 2014).

Ao final do experimento, os dados foram obtidos de diferentes estágios tumorais e a relação entre massa e volume foi definida através de uma equação linear. Uma vez definida a medida do peso do tumor, esses valores foram subtraídos da medida do peso corporal de cada animal por dia.

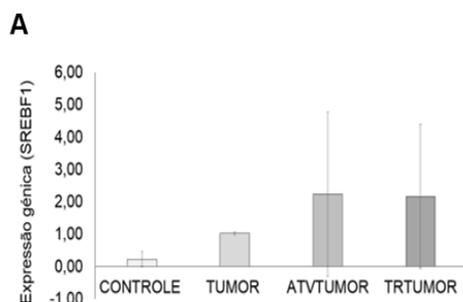
Tratamento dos dados

Todos os dados coletados foram analisados estatisticamente no software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 20.0. O nível de confiança adotado em todas as análises será fixado em 95% ($p < 0.05$). Realizou-se o teste de Shapiro-Wilk

para verificação da normalidade, posteriormente foi realizado o Teste de Kruskal-Wallis.

RESULTADOS

A análise identificou um aumento da expressão de SREBF1, o grupo controle podemos identificar um aumento dessa proteína, como também no caso dos animais que apresentavam o tumor, este aumento também foi demonstrado, ainda sendo identificado um aumento ainda maior quando o animal apresentava o tumor e ainda fazia a prática da atividade física e do exercício resistido.



B

Tamanho do efeito (Hopkins, 2009)	
Controle vs. TUMOR	5,71 (Perfeito)
Controle vs. ATVTUMOR	1,63 (Grande)
Controle vs. TRTUMOR	1,58 (Grande)
TUMOR vs. ATVTUMOR	0,94 (Moderado)
TUMOR vs. TRTUMOR	1 (Moderado)
ATVTUMOR vs. TRTUMOR	0,03 (Trivial)

Figura 01 - Análise inferencial da expressão genica da SREBF1 nos grupos Controle, Tumor (com tumor; não realizou intervenção), ATVTUMOR (Com tumor; realizou atividade física) e TRTUMOR (Com tumor; realizou exercício resistido). No gráfico A foi realizado o Teste de Kruskal-Wallis onde não apresentou diferença significativa ($p=1,00$). No quadro B é apresentado o tamanho do efeito entre os grupos estudados.

No gráfico A, demonstra a análise inferencial da expressão gênica de SREBF1 para os grupos, sendo eles: Controle, TUMOR, ATVTUMOR (atividade física com inoculação do tumor) e TRTTUMOR (exercício resistido com inoculação do tumor). sendo realizado o teste de kruskall-wallis, onde não se constatou uma diferença significativa ($p=1,00$).

O gráfico apresenta a relação de cada grupo com o aumento da expressão genica de SREBF1 na expressão genica. Ao correlacionarmos os dados apresentados, o grupo Controle ($<1,00$), o grupo TUMOR apresentando resultado ($=1,00$); além do grupo ATVTUMOR que apresentou resultado a expressão genica de SREBF1 ($=2,00$), assim como mostrado também na relação entre os grupos TRTTUMOR que apresentou o resultado de ($=2,00$).

Já no quadro B, o tamanho do efeito segundo Hopkins e colaboradores (2009), comparamos os grupos apresentados e o

efeito sendo considerado perfeito (5,71), ao compararmos Controle com o grupo TUMOR, efeito considerado grande (1,63) como também, ao comparar o Controle com ATVTUMOR, também sendo considerado grande (1,58), e na comparação dos grupos TUMOR e ATVTUMOR efeito moderado (0,94), TUMOR em comparação a TRTTUMOR sendo considerado moderado (1,00) e por fim na comparação de ATVTUMOR com TRTTUMOR, o efeito foi considerado trivial (0,03).

DISCUSSÃO

A contribuição da atividade física na regulação do fator de transcrição genica, fornecem evidências experimentais diretas, demonstrando que o exercício aeróbico regula e reduz os lipídios hepáticos na obesidade, mesmo sem a ausência de redução do peso corporal. Por outro lado estudos afirmam que o

treinamento resistido provoca uma maior absorção de glicose em nível celular, reduzindo a hiperglicemia (Eves, Plotnikoff, Ronald, 2006).

Achados de Musial e colaboradores, (2019), demonstram que exercício físico induz alterações em proteínas específicas da sinalização da insulina e nas vias metabólicas dos lipídios em mães camundongos obesos, havendo também um aumento da abundância de proteínas lipogênicas, incluindo as SREBPs, particularmente no fígado, de mães obesas sedentárias e exercitadas.

Corroborando a isto estudos de Salatta (2019), demonstraram que o gene SREBF1 não foi diferencialmente expresso entre os grupos divergentes analisados para a característica de conteúdo de lipídios.

Ademais, estudos mostraram que a SREBP-1 está envolvida no acúmulo de triglicerídeos no fígado, por meio da regulação dos níveis de proteínas lipogênicas. Tal fato é explicado por Lima (2019), citando que no fígado, a hiperinsulinemia induz a expressão de SREBP-1c, levando a ativação transcricional de todos os genes lipogênicos.

Considerando o aumento da expressão SREBF1 no grupo com tumor no presente estudo, achados de Morais (2019) explicam esse fenômeno afirmando que o aumento da produção de lipídeos é essencial para a sobrevivência das células cancerígenas e para o desenvolvimento do câncer. Dessa forma, demonstrando que o aumento dessa expressão pode ser considerado negativo no processo de verificação do grupo com tumor.

Ademais, estudos realizados com camundongos com grupos controles com cânceres de sangue, pulmões, rins e fígados revelaram que esses tumores foram altamente dependentes da síntese de ácidos graxos, ou seja, aumentando a expressão de SREBP1, colaborando para impulsionar a síntese lipídica para níveis mais altos (Gouw e colaboradores, 2019).

Com relação ao aumento da expressão SREBP1 após a prática de atividade física, achados de Fernandes e colaboradores (2019) resultantes de estudos feitos com atividade física e treinamento resistido, encontraram após análise com camundongos, maior quantidade relativa dessa expressão no grupo que foi treinado, em comparação ao grupo não treinado, apesar dos testes não demonstrarem resultados significativos.

Da mesma forma, em um estudo prévio de Rosa-Caldwell e colaboradores (2016), foi encontrado que a atividade física moderada em camundongos C57BL/6 foi capaz de melhorar a autofagia basal do fígado, além da atividade mitocondrial e produção de uma sobrecarga de lipídeos intra-hepáticos, o que garantiu uma maior proteção contra lesões no fígado em diferentes níveis.

Entendendo melhor essa relação apresentada no nosso estudo, o SREBP-1 é ativado em diversos cânceres, pois as células tumorais solicitam lipídios para as membranas celulares (Guo e colaboradores, 2014), fato que potencializar a ação geral do tumor, os resultados aqui apresentados mostram que a atividade física e o exercício físico após o quadro caquético podem ter impacto negativo nessa interação, pois a expressão gênica da SREBF1 foi maior nos animais que fariam tais intervenções.

CONCLUSÃO

Considerando os dados obtidos no presente estudo, conclui-se que os grupos com intervenção após o quadro caquético tiveram aumento expressivo de SREBF1.

Porém, os resultados aqui descritos, não podem direcionar ações clínicas nesse momento, pois é necessário outro estudo com diferentes modelos de intervenção no quadro caquético para elucidar as dúvidas aqui deixadas.

REFERÊNCIAS

- 1-Argilés, J. M.; Olivan, M.; Busquets, S.; López-Soriano, F. J. Optimal management of cancer anorexia-cachexia syndrome. *Cancer Management and Research*. Vol. 2. p.27-38. 2010.
- 2-Berkelhammer, J.; Oxenhandler, R. W.; Hook, R. R.; Hennessy, J. M. Development of a new melanoma model in C57BL/6 mice. *Cancer research*. Vol. 42. Núm. 8. p. 3157-3163. 1982.
- 3-Bertolio, R.; Napolitano, F.; Mano, M.; Maurer-Stroh, S.; Fantuz, M.; Zannini, A.; Del Sal, G. Del Sal. Sterol regulatory element binding protein 1 couples mechanical cues and lipid metabolism. *Nature communications*. Vol. 10. Núm. 1. p. 1-11. 2019.

- 4-Debose-Boyd, Russell A.; Ye, J. SREBPs in lipid metabolism, insulin signaling, and beyond. *Trends in biochemical sciences*. Vol. 43. Núm. 5. p. 358-368. 2018.
- 5-Eves, N. D.; Plotnikoff, R. C. Resistance training and type 2 diabetes: considerations for implementation at the population level. *Diabetes care*. Vol. 29. Núm. 8. p.1933-1941. 2006.
- 6-Fearon, K.; Strasser, F.; Anker, S. D.; Bosaeus, I.; Bruera, E.; Fainsinger, R. L.; Davis, M. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The lancet oncology*. Vol. 12. Núm. 5. p. 489-495. 2011.
- 7-Fearon, K. C. H.; Glass, D. J.; Guttridge, D. C. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell Metabolism*. Vol. 16. Núm. 2. p. 153-166. 2012.
- 8-Fernandes, M. S. D. S. Efeitos do treinamento físico na doença hepática gordurosa não alcoólica em camundongos: aspectos relacionados à biogênese mitocondrial, estresse oxidativo hepático e muscular. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2019.
- 9-Guo, D.; Hlavin Bell, E.; Mischel, P.; Chakravarti, A. Targeting SREBP-1-driven lipid metabolism to treat cancer. *Current pharmaceutical design*. Vol. 20. Núm. 15. p. 2619-2626. 2014.
- 10-Gouw, A. M.; Margulis, K.; Liu, N. S.; Raman, S. J.; Mancuso, A.; Toal, G. G.; Stine, Z. E. The MYC oncogene cooperates with sterol-regulated element-binding protein to regulate lipogenesis essential for neoplastic growth. *Cell Metabolism*. Vol. 30. Núm. 3. p. 556-572. 2019.
- 11-Hansen, P.A.; Han, D.H.; Nolte, L.A.; Chen, M.; Holloszy, J.O. Dhea protects against visceral obesity and muscle insulin resistance in rats fed a high-fat diet. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. Vol. 273. Núm. 5. 1997. p. R1704-R1708.
- 12-Honors, M. A.; Kinzig, K. P. Chronic exendin-4 treatment prevents the development of cancer cachexia symptoms in male rats bearing the Yoshida sarcoma. *Hormones and Cancer*. Vol. 5. Núm. 1. p.33-41. 2014.
- 13-Hopkins, W.; Marshall, S.; Batterham, A.; Hanin, J. Progressive statistics for studies in sports medicine and exercise science. *Medicine Science in Sports Exercise*. V. 41. n. 1. 2009. p. 3-12.
- 14-INCA. Instituto Nacional do Câncer. Estima que haverá cerca de 600 mil casos novos de câncer em 2018. 2018. Available in: <https://www.inca.gov.br/imprensa/inca-estima-que-havera-cerca-de-600-mil-casos-novos-de-cancer-em-2018#:~:text=Portugu%C3%AAs,INCA%20estima%20que%20haver%C3%A1%20cerca%20de%20600,novos%20de%20c%C3%A2ncer%20em%202018&text=O%20Instituto%20Nacional%20de%20C%C3%A2ncer,c%C3%A2ncer%20no%20Brasil%20em%202018>. Acesso em: 20/05/2020.
- 15-INCA. Instituto Nacional do Câncer. ABC of câncer: basic approaches to câncer control. 2019. Available in: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/abc-do-cancer-abordagens-basicas-para-o-controle-do-cancer>. Acesso em 20/05/2020.
- 16-Lima, R. P. Efeito preventivo dos triterpenos α , β -amirina na doença hepática gordurosa não-alcoólica induzida por dieta em camundongos. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Ceará. Fortaleza. 2019.
- 17-Morais, P. F. Análise celular e molecular do miRNA-149-3p no processo de migração e adesão em células de carcinoma hepatocelular e sua correlação com o metabolismo de lipídeos. Dissertação de Mestrado. Instituto de Biociências do Campus de Rio Claro, Universidade Estadual Paulista. Rio Claro. 2019.
- 18-Musial, B.; Fernandez-Twinn, D. S.; Duque-Guimaraes, D.; Carr, S. K.; Fowden, A. L.; Ozanne, S. E.; Sferruzzi-Perri, A. N. Exercise alters the molecular pathways of insulin signaling and lipid handling in maternal tissues of obese pregnant mice. *Physiological reports*. Vol. 7. Núm. 16. p. e14202. 2019.
- 19-Rock, C. L.; Doyle, C.; Demark-Wahnefried, W.; Meyerhardt, J.; Courneya, K. S.; Schwartz, A. L. Nutrition and physical activity guidelines

for cancer survivors. CA: A cancer journal for clinicians. Vol. 62. Núm. 4. p. 242-74. 2012.

20-Rodrigues, V. D.; Moraes Pimentel, D.; Souza Brito, A.; Vieira, M. M.; Santos, A. R.; Machado, A. S.; Souza, L. R. Methodological validation of a vertical ladder with low intensity shock stimulus for resistance training in C57BL/6 mice: Effects on muscle mass and strength, body composition, and lactate plasma levels. *Journal of Human Sport and Exercise*. 2019.

21-Rosa-Caldwell, M. E.; Lee, D. E.; Brown, J. L.; Brown, L. A.; Perry Jr, R. A.; Greene, E. S.; Greene, N. P. Moderate physical activity promotes basal hepatic autophagy in diet-induced obese mice. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. Vol. 42. Núm. 2. p. 148-156. 2016.

22-Salatta, B. M. Expressão de genes e proteínas relacionados à deposição de gordura intramuscular em bovinos nelore. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias. UNESP. Jaboticabal. 2019.

23-Silva, C. F. N.; Melo, G. P.; Bernardes, S. S.; Cecchini, A. A. Modelos experimentais de melanoma murino in vivo. *Biosaúde*. Vol. 15. Núm. 2. p. 73-80. 2013.

24-Trunova, G. V.; Makarova, O. V.; Diatropov, M. E.; Bogdanova, I. M.; Mikchailova, L. P.; Abdulaeva, S. O. Morphofunctional characteristic of the immune system in BALB/c and C57BL/6 mice. *Bulletin of experimental biology and medicine*. Vol. 151. Núm. 1. p. 99-102. 2011.

25-Voltarelli, F. A.; Frajacomo, F. T.; Padilha, C. D. S.; Testa, M. T.; Cella, P. S.; Ribeiro, D. F. Deminice, R. Syngeneic B16F10 Melanoma Causes Cachexia and Impaired Skeletal Muscle Strength and Locomotor Activity in Mice. *Frontiers in physiology*. Núm. 8. p. 715. 2017.

26-Zacarias, D. P. M. Si. Melanoma Cutâneo. In: Meléga, J. M. In: *Cirurgia plástica fundamentos e arte: princípios gerais*. Guanabara. 2009. p. 361-370.

1 - Graduação em Educação Física Bacharelado da Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes), Minas Gerais, Brasil.

2 - Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes), Minas Gerais, Brasil.

3 - Professor do Dep. de Educação Física e do Desporto da Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes), Minas Gerais, Brasil.

E-mail dos autores:

joaovic35@hotmail.com

alexanderfreitas3@gmail.com

aldecyjuniior2011@gmail.com

vinciuslabex@hotmail.com

Recebido para publicação em 05/01/2021

Aceito em 17/03/2021