



RODRIGO LUIZ VANCINI
CLAUDIO ANDRE BARBOSA DE LIRA
DILMAR PINTO GUEDES JÚNIOR
ANTONIO CARLOS DA SILVA
VIVIANE LOUISE ANDRÉE NOUAILHETAS

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

Resumo

Palavras-Chave

Exercício, Radicais Livres, Estresse Oxidativo, Peroxidação Lipídica e Antioxidantes.

Os radicais livres (RL) são compostos altamente reativos por possuírem um elétron não-pareado na órbita mais externa, que podem conduzir a uma série de danos celulares ao organismo. Estes acontecem quando há o desajuste entre a produção e a remoção dos RL pelos sistemas de defesa antioxidante do organismo. Tal condição é denominada de estresse oxidativo. O exercício físico intenso está associado com o aumento da geração de RL devido, principalmente, ao aumento do consumo de O_2 pelos tecidos ativos. Em contrapartida, o exercício de intensidade moderada altera positivamente o *status* redox de células e tecidos, por diminuir os níveis basais de danos oxidativos e aumentar a resistência ao estresse oxidativo graças ao aumento da defesa antioxidante. Os antioxidantes são substâncias capazes, em baixas concentrações, de competir com substratos oxidáveis e, conseqüentemente, inibirem ou atrasarem a oxidação desses substratos. O exercício crônico moderado e a suplementação de antioxidantes podem reduzir os danos celulares induzidos por diferentes agentes estressores aos quais o organismo é submetido, pois promovem proteção por meio de diferentes mecanismos, e quando presentes de forma combinada, providenciam proteção adicional contra a ação deletéria dos RL.

Introdução

O organismo dos mamíferos possui uma fantástica capacidade de se adaptar a variados estresses, internos e externos, aos quais é submetido. Se a exposição ao estímulo estressor for freqüente, o organismo sofre adaptações na tentativa de recuperar a dinâmica temporal dos sistemas orgânicos (MENNA-BARRETO, 2004). Por exemplo, o exercício constitui um estresse e as correspondentes adaptações incluem a melhora da função cardiovascular, as alterações da composição corporal e da pressão arterial, o aumento da tolerância à glicose e as alterações bioquímicas celulares. A despeito do grande número de adaptações positivas que ocorrem como resultado da prática habitual de atividade física, alguns pesquisadores têm postulado que o exercício pode evocar eventos danosos ao organismo, superando as adapta-

ções positivas. Dentro desse contexto, a produção de radicais livres em excesso e potenciais danos celulares é um exemplo de efeito indesejável do exercício. Radical livre é qualquer átomo, grupo de átomos ou molécula que apresenta um elétron não-pareado na órbita externa. O ânion superóxido ($O_2^{\bullet-}$), o radical hidroxila ($\bullet OH$) e o óxido nítrico ($NO\bullet$) são exemplos de radicais livres (DRÖGE, 2002). Existem, entretanto, compostos igualmente reativos, que não possuem elétron não-pareado na última camada e, portanto, não podem ser classificados como radicais livres, mas que indiretamente geram radicais livres. Estas substâncias são classificadas de maneira mais ampla como espécies reativas de oxigênio (EROs) ou espécies reativas de nitrogênio (ERNs) e incluem o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o cátion nitrosonium (NO^+), o

ânion nitroxila (NO-) e o peroxinitrito (ONOO-) (DRÖGE, 2002).

Felizmente, as células dos organismos aeróbios são dotadas de mecanismos de defesa antioxidante, cuja função é inibir ou atrasar a ação oxidativa dos radicais livres (DRÖGE, 2002). A proteção do organismo dos efeitos deletérios da utilização do O₂ no processo de respiração celular é feita através de um sistema antioxidante complexo, constituído de diversas enzimas e substâncias antioxidantes, que serão discutidos mais adiante no texto.

A maior produção de EROs/ERNs pelas células em relação à capacidade de remoção pelos sistemas de defesa antioxidante é denominado estresse oxidativo. O estresse oxidativo é uma condição celular ou fisiológica de elevada concentração de EROs/ERNs que causa danos moleculares às estruturas celulares, com conseqüente prejuízo das funções celulares (DRÖGE, 2002). O efeito deletério do estresse oxidativo varia consideravelmente de um ser vivo para o outro, de acordo com a idade, o estado fisiológico e a dieta (NIESS *et al.*, 1999). Hábitos de vida inapropriados, tais como a ingestão de álcool, fumo e dieta inadequada; condições ambientais impróprias, tais como a exposição à radiação não ionizante UV e ondas curtas; a poluição; a alta umidade relativa do ar e a temperatura elevada; os estados psicológicos que provocam estresse emocional (ELSAYED, 2001), o envelhecimento e as doenças crônico-degenerativas (DRÖGE, 2002) e o exercício intenso (ELSAYED, 2001) também estão associados ao estresse oxidativo.

O presente artigo visa discutir aspectos da produção de radicais livres quando o organismo é submetido ao exercício agudo e/ou crônico e o efeito do exercício sobre os mecanismos de defesa antioxidante.

Aspectos gerais da defesa Antioxidante

A proteção do organismo dos efeitos deletérios da utilização do O₂ no processo de respiração celular é feita por meio de um sistema antioxidante complexo, constituído de diversas substâncias antioxidantes enzimáticas ou não. As principais enzimas antioxidantes são a superóxido dismutase, a catalase, e a glutathione peroxidase. Estas enzimas atuam associadas a substâncias antioxidantes

extraídas da dieta, como as vitaminas A, C e E, como também a glutathione, convertendo os agentes oxidantes em moléculas não tóxicas (JI, 1995; MASTALOUDIS *et al.*, 2001; DRÖGE, 2002; URSO; CLARKSON, 2003). Além disso, existem compostos que tem baixa atividade antioxidante, porém quando presentes em altas concentrações podem contribuir significativamente para a remoção dos radicais livres, como os aminoácidos, os peptídeos e as proteínas (DRÖGE, 2002).

A superóxido dismutase (SOD) foi a primeira enzima antioxidante descoberta que metabolizava EROs (DRÖGE, 2002) e constitui a primeira linha de defesa contra o excesso de oxidantes (GATÉ *et al.*, 1999). Nas células eucarióticas, o ânion superóxido (O₂•-) pode ser metabolizado pelo peróxido de hidrogênio (H₂O₂) através de duas isoenzimas da SOD contendo metais, uma SOD dependente de manganês (Mn-SOD) presente na mitocôndria, e a SOD dependente dos íons zinco e cobre (Zn/Cu-SOD), citosólica. Nos dois casos, a reação catalisada pela enzima SOD, envolve a formação de H₂O₂ e oxigênio molecular a partir de duas moléculas de O₂•- sendo, dessa forma, uma fonte celular de H₂O₂. Uma das funções mais importantes da enzima SOD é impedir a formação do O₂•-, já que este último pode reagir com o óxido nítrico (NO•), resultando na formação do peroxinitrito (ONOO-) (GATÉ *et al.*, 1999).

A catalase (CAT) é a segunda enzima que atua na desintoxicação celular (DRÖGE, 2002). Essa enzima reduz o H₂O₂ em H₂O e O₂ (GATÉ *et al.*, 1999). A enzima CAT compartilha essa função com a glutathione peroxidase (GPx), embora a especificidade e afinidade com o substrato sejam diferentes (DRÖGE, 2002). A enzima CAT está amplamente distribuída na célula, sendo encontrada em alta concentração principalmente nos peroxissomos, vesículas ligadas à membrana plasmática, embora a mitocôndria e outras organelas celulares possam apresentar considerável atividade de CAT (DRÖGE, 2002). Além disso, a maioria dos órgãos contém a enzima CAT, com maior predominância no fígado e nos eritrócitos, enquanto que o cérebro, coração e músculo esquelético possuem quantidades menores. No entanto, a atividade desta enzima pode variar dentre os diversos músculos e até mesmo em diferentes regiões do mesmo músculo (GATÉ *et al.*, 1999).

A glutathiona peroxidase (GPx) é uma enzima que catalisa a redução de H_2O_2 e hidroperóxidos orgânicos (ROOH) em H_2O e álcool, respectivamente, usando a glutathiona reduzida (GSH) como doadora de elétrons que se transforma em glutathiona oxidada (GSSG). A GPx é encontrada tanto no citoplasma como na matriz mitocondrial da célula (DRÖGE, 2002). Além desses dois locais, existe uma forma insolúvel associada com a membrana, que atua sobre os hidroperóxidos lipídicos. A glutathiona redutase é outra enzima associada à membrana e está envolvida no metabolismo da glutathiona, pois permite a conversão de GSSG para GSH via oxidação de NADPH a $NADP^+$ (carreadores de elétrons). Esta reação é essencial para a viabilidade de GSH *in vivo* (GATÉ *et al.*, 1999).

Na **Tabela 1** estão apresentadas as classificações dos principais sistemas antioxidantes, com suas respectivas funções e localizações na célula.

Entre as substâncias antioxidantes não enzimáticas, temos a glutathiona (GSH), que representa a maior fonte não protéica de grupos tiois (-SH) no corpo. A GSH é encontrada em grandes quantidades em órgãos expostos a toxinas como os rins, o fígado, os pulmões e os intestinos (concentrações milimolares) e em pequenas quantidades nos

fluidos corporais (concentrações micromolares). Na célula, a GSH está envolvida na síntese de proteínas, no transporte de aminoácidos, na síntese de DNA e geralmente, na desintoxicação celular. Além disso, a GSH está envolvida na conversão de H_2O_2 em água, e na redução de hidroperóxidos lipídicos (GATÉ *et al.*, 1999).

Outro grupo interessante de substâncias antioxidantes são as vitaminas E (α -tocoferol) e C (ácido ascórbico). A vitamina E é um antioxidante lipofílico que pode reduzir radicais livres tais como lipoperóxidos, sendo encontrada em todas as membranas celulares, predominando na membrana interna da mitocôndria (GOHIL *et al.*, 1986). O conteúdo de vitamina E do músculo esquelético corresponde à metade daquele observado no fígado, coração e pulmões (20-30 nmol/g) (EVANS, 2000). A vitamina E oxidada pode ser reduzida pela glutathiona ou o ascorbato. No entanto, altas doses de vitamina E são responsáveis pela propagação da peroxidação lipídica, podendo inclusive diminuir a atividade das enzimas SOD e CAT (GATÉ *et al.*, 1999). Já a vitamina C é solúvel em água e tem papel metabólico essencial *in vivo*, estando presente no compartimento citosólico da célula, servindo como um doador de elétrons para os radicais da vitamina E gerados na membrana celular durante o

Tabela 1

Localizações e propriedades dos principais antioxidantes celulares. Adaptada de (POWERS; LENNON, 1999).

Antioxidantes		
Enzimáticos	Localização celular	Propriedades
Mn-SOD	Mitocôndria	Dismutação dos radicais superóxidos
Cu,Zn-SOD	Citosol	Dismutação dos radicais superóxidos
GSH peroxidase	Citosol e mitocôndria	Remoção do H_2O_2 e hidroperóxidos orgânicos
Catalase	Citosol e mitocôndria	Remoção do H_2O_2
Não-enzimáticos		
Vitamina E	Membranas celulares	Antioxidante mais atuante contra a peroxidação lipídica
Vitamina C	Citosol	Elimina uma longa variedade de EROs de fase aquosa
GSH	Citosol e mitocôndria	Remoção do H_2O_2

Mn-SOD: enzima superóxido dismutase dependente de manganês; Cu,Zn-SOD: enzima superóxido dismutase dependente de cobre e zinco; GSH peroxidase: enzima glutathiona peroxidase; H_2O_2 : peróxido de hidrogênio; GSH: glutathiona; EROs: espécies reativas de oxigênio.

estresse oxidativo (JI, 1995). É reconhecida como uma boa varredora de EROs, auxiliando na reciclagem da vitamina E *in vivo*. No entanto, na presença de metais de transição (ferro e cobre), a vitamina C pode tornar-se um pró-oxidante gerando EROs. Normalmente, como esses metais estão disponíveis em quantidades muito limitadas *in vivo*, as propriedades antioxidantes da vitamina C predominam sobre as oxidantes (HALLIWELL, 1994).

As vitaminas C e E são antioxidantes de baixo peso molecular, que facilmente penetram nas células e se acumulam em regiões específicas próximas aos alvos de ataque das EROs. São dissipadas durante reações químicas com os vários tipos de EROs e podem ser repostas por meio da dieta. Parecem ter papel vital na proteção contra os oxidantes endógenos e exógenos, sendo que, sua administração de forma combinada tem sido utilizada na tentativa de se obter resultados mais efetivos, já que a vitamina C pode regenerar a vitamina E (URSO; CLARKSON, 2003).

Produção de radicais livres e exercício

A produção de radicais livres durante o exercício depende de alguns fatores, tais como frequência, intensidade e duração do exercício e do tipo de exercício executado (aeróbico ou anaeróbico). Na maioria das vezes, os estudos que envolvem a produção de radicais livres utilizam o exercício aeróbico como protocolo de indução do estresse oxidativo, pois esta modalidade de atividade física eleva substancialmente o consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$), a condição necessária para o aumento na produção de radicais livres. De acordo com essa teoria, o exercício está associado ao aumento da geração de radicais livres principalmente devido ao dramático aumento do $\dot{V}O_2$ pelos tecidos ativos (COOPER *et al.*, 2002; CAZZOLA *et al.*, 2003). A maior parte do oxigênio molecular consumido é utilizado na mitocôndria para a fosforilação oxidativa, onde é reduzido à água. Entretanto, uma fração pequena, porém significativa, do O_2 consumido pode sofrer uma redução monovalente devido ao “escape” de elétrons da cadeia respiratória e gerar Eros, (VENDITTI; DI MEO, 1997). Estima-se que entre 2 a 5% do oxigênio total utilizado pela mitocôndria é convertido em radicais livres (URSO; CLARKSON, 2003).

Além do aumento do $\dot{V}O_2$, o exercício aeróbico pode causar aumento da produção de radicais livres, graças ao aumento da liberação de catecolaminas (MCANULTY *et al.*, 2003), à produção de lactato (ALI, 2000; KAYATEKIN; GONENC *et al.*, 2002), à elevada taxa de autooxidação da hemoglobina durante e após o exercício (MISRA; FRIDOVICH, 1972), à hipertermia induzida pelo exercício (SALO *et al.*, 1991; OSORIO *et al.*, 2003) e ao processo de isquemia-reperfusão associada ao exercício (BARON *et al.*, 1994; DRÖGE, 2002).

Diferentes tipos de resposta são desencadeadas pelo estresse oxidativo provocado pelo exercício. Estas respostas estão relacionadas com o tipo de tecido estudado e com os níveis de antioxidantes endógenos (LIU *et al.*, 2000). Alguns autores demonstraram que a quantidade de radicais livres nos tecidos biológicos está aumentada após o exercício agudo e/ou crônico e que esse aumento coincide com a presença de danos teciduais (JACKSON *et al.*, 1985; BAILEY *et al.*, 2003; BLOOMER & GOLDFARB, 2004). Além disso, os danos associados ao estresse oxidativo induzidos pelo exercício intenso estão relacionados com a diminuição do desempenho físico, a presença de fadiga muscular e danos musculares e até à síndrome do *overtraining* (KONIG *et al.*, 2001), promovendo alteração do sistema imune (VIDER *et al.*, 2001) e do estado de treinamento dos indivíduos (ALESIO *et al.*, 2000).

Em geral, os danos musculares causados pelo estresse oxidativo são mais acentuados em indivíduos menos treinados, que realizam exercícios com intensidade e duração além do estado de condicionamento físico (LAMPRECHT *et al.*, 2004). Por outro lado, a adaptação ao treinamento físico pode também ser em parte modulada pela geração de radicais livres (NIESS *et al.*, 1999; MCARDLE *et al.*, 2001), já que foi observado que o estresse oxidativo provocado pelo exercício agudo intenso pode ser minimizado pela realização prévia de treinamento com sobrecargas progressivamente ajustadas, antes dos indivíduos serem submetidos ao estresse agudo de alta intensidade (MIYAZAKI *et al.*, 2001).

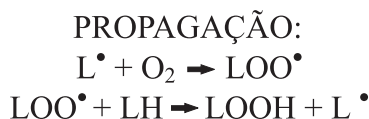
O exercício crônico de intensidade moderada altera positivamente o *status redox* de células e tecidos por diminuir os níveis basais de danos oxida-

tivos e aumentar a resistência ao estresse oxidativo (NISS *et al.*, 1999; DI MEO; VENDITTI, 2001; COOPER *et al.*, 2002) sendo benéfico à saúde. De fato o exercício moderado regular resulta em adaptações na capacidade antioxidante, as quais protegem as células contra os efeitos deletérios do estresse oxidativo, prevenindo danos celulares subsequentes (DEKKERS *et al.*, 1996; AGUILO *et al.*, 2003).

O efeito do exercício sobre a produção de radicais livres é geralmente avaliado por meio da peroxidação lipídica (DRÖGE, 2002). A peroxidação lipídica é um processo que ocorre em ácidos graxos polinsaturados da membrana plasmática e é iniciada por um radical OH• que captura um átomo de hidrogênio de um carbono metileno da cadeia polialquil do ácido graxo. Assim, este ácido graxo com um elétron desemparelhado reage com O₂ gerando um radical peroxil. Este produto é altamente reativo e pode se combinar com outros radicais semelhantes, propagando os danos às estruturas biológicas (GATÉ *et al.*, 1999). Um dos produtos da peroxidação lipídica da membrana é o malondialdeído (MDA), um dialdeído altamente reativo que eventualmente reage com o amino grupo de proteínas, fosfolipídios ou ácido nucléicos, induzindo modificações estruturais das moléculas biológicas (DRÖGE, 2002). A **figura 1** exemplifica o processo de peroxidação lipídica com produção de MDA.

Figura 1

Mecanismo de peroxidação lipídica, com consequente produção de MDA.



LH: ácido graxo polinsaturado; L•: radical alquil; LOO•: radical peroxil; LOOH: lipídio hidroperóxido; LO•: radical alcoxil; MDA: malondialdeído.

A peroxidação lipídica é dependente de diversos fatores (MATAIX *et al.*, 1998) e os resultados de diversos estudos envolvendo a medida de peroxidação lipídica frente ao estresse oxidativo induzido pelo exercício em órgãos e tecidos em diferentes modelos animais são contraditórios (RADAK *et al.*, 2001; KAYATEKIN *et al.*, 2002; TURGUT *et al.*, 2003; KINNUNEN *et al.*, 2005). Os fatores que estão relacionados com o aumento da peroxidação lipídica durante e após o exercício são a intensidade do exercício, o nível de aptidão física, o *status* antioxidante dos indivíduos (BAER; AYRES, 2001), o tecido, a dieta (MATAIX *et al.*, 1998), a recuperação (LEAF *et al.*, 1997), além do sexo (GINSBURG *et al.*, 2001).

A constatação da relação dose-resposta entre a intensidade do exercício e os níveis de peroxidação lipídica só foi possível quando a mesma foi acompanhada através dos gases etano e pentano expirados durante o exercício progressivo. Foi observado aumento da peroxidação lipídica do estado de repouso até a carga de exercício correspondente ao limiar de lactato, e desta para a carga máxima correspondente ao VO₂máx, retornando rapidamente ao nível de repouso com a interrupção do exercício. Tais resultados demonstram que há remoção dos produtos da peroxidação lipídica na recuperação após o exercício de carga progressiva (LEAF *et al.*, 1997).

3.1. Suplementação com antioxidantes e exercício

O exercício crônico e a suplementação de antioxidantes podem reduzir os danos celulares induzidos por diferentes fatores estressores ao organismo. A ação protetora é feita por meio de diferentes mecanismos e quando presentes de forma combinada atenuam a ação deletéria dos radicais livres (HAMILTON *et al.*, 2003).

Os primeiros estudos com o exercício e a suplementação de vitamina C, iniciados na década de 70, demonstraram que a suplementação de 1000 mg/dia de vitamina C por 12 semanas durante o treinamento de soldados não melhorou o desempenho no teste de caminhada/corrida comparado ao grupo de soldados que não ingeriu vitamina C (GEY *et al.*, 1970). HOWALD *et al.*

(1975) demonstraram que a capacidade de trabalho a uma frequência cardíaca de 170 bpm é significativamente maior nos indivíduos que ingeriram 100 mg/dia de vitamina C quando comparados ao placebo, entretanto, não houve diferença entre os grupos com relação ao trabalho total desempenhado. Nos anos 80, (KEREN; EPSTEIN, 1980) e (KEITH; MERRILL, 1983) não demonstraram o benefício da suplementação de vitamina C sobre o desempenho anaeróbio.

A vitamina C parece estar relacionada com a capacidade aeróbia, entretanto, a associação entre o desempenho no exercício aeróbio e a suplementação de vitamina C é mais evidente nos indivíduos com níveis plasmáticos de vitamina C iniciais mais baixos, sugerindo que o aumento do desempenho proporcionado pela sua suplementação está presente nos indivíduos com deficiência da mesma (BUZINA; SUBOTICANEC, 1985). Entretanto tal suposição não foi confirmada por (VAN DER BEEK *et al.*, 1990) que não observaram uma queda da potência aeróbia em indivíduos submetidos à restrição de vitamina C por 7 semanas, assim como a concentração plasmática de vitamina C medida em corredores altamente treinados permaneceu inalterada após uma maratona (LIU *et al.*, 1999). Isto nos mostra que há grande variabilidade nos resultados da suplementação de vitamina C, o que dificulta análises e conclusões definitivas.

Mais recentemente, os estudos da suplementação de vitamina C têm sido feitos sobre a resposta imunológica frente ao exercício, na tentativa de conter os danos musculares induzidos pelo mesmo. A concentração de vitamina C é alta nos neutrófilos e provavelmente necessária para a sua função na resposta imune (URSO; CLARKSON, 2003). Por exemplo, (PETERS, 1997) demonstrou que a suplementação de vitamina C reduz a incidência de infecções do trato respiratório superior, como também da dor muscular tardia após o exercício (KAMINSKI; BOAL, 1992). Contudo, (THOMPSON *et al.*, 2001) verificaram que a administração de dose única de 1000 mg de vitamina C não evitou a manifestação de dor muscular tardia após o exercício. A dor muscular tardia é uma manifestação de danos musculares causada pelo exercício intenso, caracterizada por uma sensação de desconforto e/ou dor na musculatura estriada esquelética que

ocorre algumas horas após o exercício (24 a 72 horas) (CHEUNG *et al.*, 2003). Parte da resposta aos danos induzidos é decorrente da infiltração de macrófagos, que liberam radicais livres e acentuam os danos iniciais (URSO; CLARKSON, 2003).

A vitamina E parece proteger a membrana celular da peroxidação lipídica, sendo uma importante substância varredora de radicais peróxil (MASTALLOUDIS *et al.*, 2001). Os estudos com a suplementação de vitamina E têm se concentrado na sua habilidade de reduzir o aumento do estresse oxidativo e/ou danos musculares causados pelo exercício (URSO; CLARKSON, 2003). Por exemplo, o exercício moderado aumenta a susceptibilidade de animais de laboratório com deficiência de vitamina E aos danos induzidos pelos radicais livres, resultando em exaustão prematura (DILLARD *et al.*, 1978). Sua suplementação ameniza o prejuízo da defesa antioxidante e confere proteção contra o estresse oxidativo durante o envelhecimento e o exercício (ASHA DEVI *et al.*, 2003)). A execução de séries de exercício agudo associadas à suplementação de vitamina E, melhora a defesa antioxidante de equinos, diminuindo os níveis de peroxidação lipídica (AVELLINI *et al.*, 1999). Em corredores altamente treinados, a concentração plasmática de vitamina E permanece inalterada após uma corrida de maratona (LIU *et al.*, 1999), entretanto, jogadores de futebol apresentam níveis maiores de vitamina E que indivíduos sedentários, demonstrando que treinamento pode favorecer o *status* antioxidante (CAZZOLA *et al.*, 2003).

A administração conjunta de vitamina C e E tem sido utilizada na tentativa de se obter resultados mais efetivos, já que a vitamina C pode regenerar a vitamina E. Tal efeito foi demonstrado pela redução de danos musculares em maratonistas que receberam a suplementação combinada das duas vitaminas (ROKITZKI *et al.*, 1994).

A suplementação com a vitamina C e/ou E aumenta a resistência à peroxidação lipídica induzida pelo exercício em indivíduos saudáveis (EVANS, 2000), como também em indivíduos altamente treinados, ultramaratonistas que completaram 50 km de corrida. No entanto, não afetou os marcadores de inflamação, que aumentaram dramaticamente ao final da prova (MASTALLOUDIS *et al.*,

2004). O exercício exaustivo induz modificações no *turnover* de vitamina C e E, demonstrados por diferentes níveis de vitamina C plasmática e de vitamina E hepática após a execução do mesmo (BENDERITTER *et al.*, 1996).

Entretanto, os estudos com a suplementação das vitaminas C e E têm sido inconclusivos, pois ora diminuem (ALESSIO *et al.*, 1997), ora não tem efeito (KANTER *et al.*, 1993) e ainda ora aumentam os níveis de peroxidação lipídica (SACHECK *et al.*, 2003). As possíveis explicações para isto seriam diferenças quanto ao tipo, intensidade e duração do exercício, idade e aptidão física dos indivíduos avaliados, bem como diferenças metodológicas para a quantificação do estresse oxidativo induzido pelo exercício (MASTALLOUDIS *et al.*, 2004).

Outra maneira de se avaliar o estresse oxidativo induzido pelo exercício é mensurar a atividade das enzimas antioxidantes. As enzimas mais comumente examinadas são a SOD, a CAT, a GPx e a glutatona redutase (URSO; CLARKSON, 2003).

A atividade muscular total e mitocondrial da enzima SOD em repouso foi mais alta em atletas de voleibol (ORTENBLAD *et al.*, 1997) e de futebol (BRITES *et al.*, 1999), quando comparados a indivíduos não treinados, como também foi mais alta nos eritrócitos de velocistas e maratonistas, imediatamente após o exercício (URSO; CLARKSON, 2003). Entretanto, nem todos os estudos demonstraram aumento da atividade da SOD após o exercício, como por exemplo, ao término de um programa de treinamento de oito semanas de ciclismo de intensidade moderada em indivíduos não treinados (TIIDUS *et al.*, 1996) e em indivíduos treinados para competir em provas de *duathlon* (TAULER *et al.*, 1999). HUBNER-WOZNIAK *et al.* (1994) demonstraram que um teste de carga progressiva até a exaustão em esquiadores de longa distância diminuiu os níveis de SOD eritrocitária.

Corredores de longa distância apresentam uma relação positiva entre o exercício e a atividade sanguínea da CAT em repouso (ROBERTSON *et al.*, 1991). Entretanto, outros trabalhos não mostraram aumento da CAT com o exercício. Por exemplo, oito semanas de treinamento aeróbio não alterou a atividade muscular da CAT (TIIDUS *et al.*, 1996),

como também não foi observada diferença nos níveis de atividade da catalase eritrocitária após uma maratona (ROKITZKI *et al.*, 1994) e após tiros de velocidade realizados por corredores velocistas (MAZARTICO *et al.*, 1997). Entretanto, houve diminuição de 20% na atividade da CAT eritrocitária em ciclistas treinados, após uma série de exercício submáximo de 90 minutos (AGUILO *et al.*, 2000) e aumento em corredores de longa distância 24 e 48 horas após a execução do exercício (MAZARTICO *et al.*, 1997). Também foi verificado que em indivíduos que realizavam altos volumes de treinamento, o aumento da produção de H₂O₂ pode exceder a capacidade da enzima GPx, quando então a catalase entra em ação para compensar a incapacidade da GPx em “varrer” todo o H₂O₂ (URSO; CLARKSON, 2003).

O maior consumo de O₂ durante o exercício ativa a enzima GPx para remover o H₂O₂ e os hidroperóxidos orgânicos da célula (TIIDUS *et al.*, 1996). Durante o funcionamento normal do sistema de defesa antioxidante, a glutatona reduzida (GSH) é utilizada pela GPx para detoxificar o H₂O₂. Além disso a enzima glutatona redutase converte o H₂O₂ à GSH, contribuindo também para a detoxificação do H₂O₂ (DRÖGE, 2002). Velocistas e maratonistas, após o exercício, apresentaram maior atividade da enzima GPx no repouso que indivíduos não treinados (MAZARTICO *et al.*, 1997). ROBERTSON *et al.* (1991) encontraram maiores níveis de glutatona total e GSH em corredores pouco treinados (17-43 km semanais) do que em indivíduos sedentários. O conteúdo total de glutatona, GSH e GSSG em corredores altamente treinados (80-147 km semanais) foram maiores do que em indivíduos sedentários. A atividade muscular destas enzimas parece ser mais elevada em indivíduos treinados (ORTENBLAD *et al.*, 1997), sendo observada correlação positiva entre a atividade de GPx e a distância de treinamento semanal percorrida em corredores (ROBERTSON *et al.*, 1991). O exercício agudo de alta intensidade aumentou a atividade plasmática da glutatona redutase (HUBNER-WOZNIAK *et al.*, 1994). No entanto, existe grande variabilidade nos resultados e na metodologia utilizada nos diferentes estudos que mensuraram a atividade da GPx e da glutatona redutase, assim como de outras enzimas antioxidantes. Isto torna difícil a comparação dos resul-

tados (JENKINS, 2000), dificultando o estabelecimento de marcadores de estresse oxidativo em resposta ao exercício e treinamento (MIYAZAKI *et al.*, 2001).

Conclusões

A literatura especializada atual sugere fortemente que a produção de radicais livres está aumentada pela execução de um exercício aeróbio intenso. Os mecanismos responsáveis por este aumento incluem principalmente a elevação do consumo de oxigênio. Os radicais livres causam danos aos lipídios de membranas, proteínas, ácidos nucleicos e em outros constituintes celulares. Em contrapartida, o exercício moderado crônico parece proteger o organismo dos efeitos deletérios dos

radicais livres, pois aumenta a capacidade antioxidante celular sendo, portanto, benéfico à saúde.

O referido aumento provocado pelo exercício intenso poderia ser revertido pela suplementação de antioxidantes, entretanto, é difícil chegar a uma conclusão definitiva, dadas às diferenças na quantidade, no tipo de suplemento utilizado, tempo de utilização e a variabilidade metodológica para sua administração e mensuração nos estudos realizados.

O interesse na relação entre o estresse oxidativo e o exercício é crescente, principalmente porque o exercício vem sendo considerado como uma “atitude” positiva no combate ao sedentarismo e às doenças crônico-degenerativas, que tanto afetam a qualidade de vida da população, principalmente com o avançar da idade.

Referências Bibliográficas

- ALI MA, YASUI F, MATSUGO S, KONISHI T. Participation of blood cells in the changes of blood amino acid concentrations during maximal exercise. **J Nutr Biochem**, v.11, n.2, p.81-6. 2000.
- AGUILO A, TAULER P, PILAR GUIX M, VILLA G, CORDOVA A, TUR JA, PONS A. Effect of exercise intensity and training on antioxidants and cholesterol profile in cyclists. **J Nutr Biochem**, v.14, n.6, p.319-25. 2003.
- ALESSIO HM, GOLDFARB AH, CAO G. Exercise-induced oxidative stress before and after vitamin C supplementation. **Int J Sport Nutr**, v.7, n.1, p.1-9. 1997.
- ALESSIO HM, HAGERMAN AE, FULKERSON BK, AMBROSE J, RICE RE, WILEY RL. Generation of reactive oxygen species after exhaustive aerobic and isometric exercise. **Med Sci Sports Exerc**, v.32, n.9, p.1576-81. 2000.
- ASHADEVIS, PRATHIMAS, SUBRAMANYAM MV. Dietary vitamin E and physical exercise: II. Antioxidant status and lipofuscin-like substances in aging rat heart. **Exp Gerontol**, v.38, n.3, p.291-7. 2003.
- AVELLINI L, CHIARADIA E, GAITI A. Effect of exercise training, selenium and vitamin E on some free radical scavengers in horses (*Equus caballus*). **Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol**, v.123, n.2, p.147-54. 1999.
- BAER JT; AYRES SA. Estrogen levels and lipid peroxidation following exercise. **Prev Cardiol**, v.4, n.2, p.85-87. 2001.
- BAILEY DM, DAVIES B, YOUNG IS, JACKSON MJ, DAVISON GW, ISAACSON R, RICHARDSON RS. EPR spectroscopic detection of free radical outflow from an isolated muscle bed in exercising humans. **J Appl Physiol**, v.94, n.5, p.1714-8. 2003.
- BARON P, TRABER LD, TRABER DL, NGUYEN T, HOLLYOAK M, HEGGERS JP, HERNDON DN. Gut failure and translocation following burn and sepsis. **J Surg Res**, v.57, n.1, p.197-204. 1994.

- BENDERITTER M, HADJ-SAAD F, LHUIS-SIER M, MAUPOIL V, GUILLAND JC, ROCHETTE L. Effects of exhaustive exercise and vitamin B6 deficiency on free radical oxidative process in male trained rats. **Free Radic Biol Med**, v.21, n.4, p.541-9. 1996.
- BLOOMER R J; AH GOLDFARB. Anaerobic exercise and oxidative stress: a review. **Can J Appl Physiol**, v.29, n.3, p.245-63. 2004.
- BRITES FD, EVELSON PA, CHRISTIANSEN MG, NICOL MF, BASILICO MJ, WIKINSKI RW, LLESUY SF. Soccer players under regular training show oxidative stress but an improved plasma antioxidant status. **Clin Sci (Lond)**, v.96, n.4, p.381-5. 1999.
- BUZINA R & K SUBOTICANEC. Vitamin C and physical working capacity. **Int J Vitam Nutr Res Suppl**, v.27, p.157-66. 1985.
- CAZZOLA R, RUSSO-VOLPE S, CERVATO G, CESTARO B. Biochemical assessments of oxidative stress, erythrocyte membrane fluidity and antioxidant status in professional soccer players and sedentary controls. **Eur J Clin Invest**, v.33, n.10, p.924-30. 2003.
- CHEUNG K, HUME P, MAXWELL L Delayed onset muscle soreness: treatment strategies and performance factors. **Sports Med**, v.33, n.2, p.145-64. 2003.
- COOPER CE, VOLLAARD NB, CHOUEIRI T, WILSON MT. Exercise, free radicals and oxidative stress. **Biochem Soc Trans**, v.30, n.2, p.280-5. 2002.
- DEKKERS JC, VAN DOORNEN LJ, KEMPER HC. The role of antioxidant vitamins and enzymes in the prevention of exercise-induced muscle damage. **Sports Med**, v.21, n.3, p.213-38. 1996.
- DILLARD CJ, LITOV RE, SAVIN WM, DUMELIN EE, TAPPEL AL Effects of exercise, vitamin E, and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation. **J Appl Physiol**, v.45, n.6, p.927-32. 1978.
- DI MEO S; VENDITTI P. Mitochondria in exercise-induced oxidative stress. **Biol Signals Recept**, v.10, n.1-2, p.125-140, 2001.
- DRÖGE W. Free radicals in the physiological control of cell function. **Physiol Rev**, v.82, n.1, p.47-95. 2002.
- ELSAYED NM. Antioxidant mobilization in response to oxidative stress: a dynamic environmental-nutritional interaction. **Nutrition**, v.17, n.10, p.828-34. 2001.
- EVANS WJ. Vitamin E, vitamin C, and exercise. **Am J Clin Nutr**, v.72, n.2 Suppl, p.647-52. 2000.
- GATE L, PAUL J, BA GN, TEW KD, TAPIERO H. Oxidative stress induced in pathologies: the role of antioxidants. **Biomed Pharmacother**, v.53, n.4, p.169-80. 1999.
- GEY GO, COOPER KH, BOTTENBERG RA. Effect of ascorbic acid on endurance performance and athletic injury. **Jama**, v.211, n.1, p.105. 1970.
- GINSBURG GS, O'TOOLE M, RIMM E, DOUGLAS PS, RIFAI N. Gender differences in exercise-induced changes in sex hormone levels and lipid peroxidation in athletes participating in the Hawaii Ironman triathlon. Ginsburg-gender and exercise-induced lipid peroxidation. **Clin Chim Acta**, v.305, n.1-2, p.131-9. 2001.
- GOHIL K, PACKER L, DE LUMEN B, BROOKS GA, TERBLANCHE SE. Vitamin E deficiency and vitamin C supplements: exercise and mitochondrial oxidation. **J Appl Physiol**, v.60, n.6, p.1986-91. 1986.
- HALLIWELL B. Free radicals and antioxidants: a personal view. **Nutr Rev**, v.52, n.8, p.253-65. 1994.
- HAMILTON KL, STAIB JL, PHILLIPS T, HESS A, LENNON SL, POWERS SK. Exercise, antioxidants, and HSP72: protection against myocardial ischemia/reperfusion. **Free Radic Biol Med**, v.34, n.7, p.800-9. 2003.
- HOWALD H, SEGESSER B, KORNER WF. Ascorbic acid and athletic performance. **Ann NY Acad Sci**, v.258, p.458-64. 1975.
- HUBNER-WOZNIAK E, PANCZENKO-KRESOWSKA B *et al.* Effects of graded treadmill exercise on the activity of blood antioxidant

- enzymes, lipid peroxides and non-enzymatic antioxidants in long-distance skiers. **Biology-of-Sport-(Warsaw)**, v.11, p.217-226. 1994.
- JACKSON MJ, EDWARDS RH, SYMONS MC. Electron spin resonance studies of intact mammalian skeletal muscle. **Biochim Biophys Acta**, v.847, n.2, p.185-90. 1985.
- JENKINS RR. Exercise and oxidative stress methodology: a critique. **Am J Clin Nutr**, v.72, n.2 Suppl, p.670-4. 2000.
- JI LL. Oxidative stress during exercise: implication of antioxidant nutrients. **Free Radic Biol Med**, v.18, n.6, p.1079-86. 1995.
- KAMINSKI M; BOAL R. An effect of ascorbic acid on delayed-onset muscle soreness. **Pain**, v.50, n.3, p.317-21. 1992.
- KANTER MM, NOLTE LA, HOLLOSZY JO. Effects of an antioxidant vitamin mixture on lipid peroxidation at rest and postexercise. **J Appl Physiol**, v.74, n.2, p.965-9. 1993.
- KAYATEKIN BM, GONENC S, ACIKGOZ O, UYSAL N, DAYI A. Effects of sprint exercise on oxidative stress in skeletal muscle and liver. **Eur J Appl Physiol**, v.87, n.2, p.141-4. 2002.
- KEITH RE; MERRILL E. The effects of vitamin C on maximum grip strength and muscular endurance. **J Sports Med Phys Fitness**, v.23, n.3, p.253-6. 1983.
- KEREN G & EPSTEIN Y. The effect of high dosage vitamin C intake on aerobic and anaerobic capacity. **J Sports Med Phys Fitness**, v.20, n.2, p.145-8. 1980.
- KINNUNEN S, HYYPPA S, LAPPALAINEN J, OKSALA N, VENOJARVI M, NAKAO C, HANNINEN O, SEN CK, ATALAY M. Exercise-induced oxidative stress and muscle stress protein responses in trotters. **Eur J Appl Physiol**, v.93, n.4, p.496-501. 2005.
- KONIG D, WAGNER KH, ELMADFA I, BERG A. Exercise and oxidative stress: significance of antioxidants with reference to inflammatory, muscular, and systemic stress. **Exerc Immunol Rev**, v.7, p.108-33. 2001.
- LAMPRECHT M, GREILBERGER J, OETTL K. Analytical aspects of oxidatively modified substances in sports and exercises. **Nutrition**, v.20, n.7-8, p.728-30. 2004.
- LEAF DA, KLEINMAN MT, HAMILTON M, BARSTOW TJ. The effect of exercise intensity on lipid peroxidation. **Med Sci Sports Exerc**, v.29, n.8, p.1036-9. 1997.
- LIU J, YEO HC, OVERVIK-DOUKI E, HAGEN T, DONIGER SJ, CHYU DW, BROOKS GA, AMES BN. Chronically and acutely exercised rats: biomarkers of oxidative stress and endogenous antioxidants. **J Appl Physiol**, v.89, n.1, p.21-8. 2000.
- LIU ML, BERGHOLM R, MAKIMATTILA S, LAHDENPERA S, VALKONEN M, HILDEN H, YKI-JARVINEN H, TASKINEN MR. A marathon run increases the susceptibility of LDL to oxidation in vitro and modifies plasma antioxidants. **Am J Physiol**, v.276, n.6, p.1083-91. 1999.
- MARZATICO F, PANSARASA O, BERTORELLI L, SOMENZINI L, DELLA VALLE G. Blood free radical antioxidant enzymes and lipid peroxides following long-distance and lactacidemic performances in highly trained aerobic and sprint athletes. **J Sports Med Phys Fitness**, v.37, n.4, Dec, p.235-9. 1997.
- MASTALOUDIS A, LEONARD SW, TRABER MG. Oxidative stress in athletes during extreme endurance exercise. **Free Radic Biol Med**, v.31, n.7, p.911-22. 2001.
- MASTALOUDIS A, MORROW JD, HOPKINS DW, DEVARAJ S, TRABER MG. Antioxidant supplementation prevents exercise-induced lipid peroxidation, but not inflammation, in ultramarathon runners. **Free Radic Biol Med**, v.36, n.10, May 15, p.1329-41. 2004.
- MATAIX J, QUILES JL, HUERTAS JR, BATTINO M, MANAS M. Tissue specific interactions of exercise, dietary fatty acids, and vitamin E in lipid peroxidation. **Free Radic Biol Med**, v.24, n.4, p.511-21. 1998.
- MCANULTY SR, MCANULTY LS, NIEMAN DC, MORROW JD, UTTER AC, HENSON DA, DUMKE CL, VINCI DM. Influence of carbohydrate ingestion on oxidative stress and plasma antioxidant potential following a

- 3 h run. **Free Radic Res**, v.37, n.8, p.835-40. 2003.
- MCARDLE A, PATTWELL D, VASILAKI A, GRIFFITHS RD, JACKSON MJ. Contractile activity-induced oxidative stress: cellular origin and adaptive responses. **Am J Physiol Cell Physiol**, v.280, n.3, p.621-7. 2001.
- MENNA-BARRETO L. Homeostasia: uma revisão necessária? Revista **Neurociências**, v.1, p.105-7. 2004.
- MISRA HP; FRIDOVICH I. The generation of superoxide radical during the autoxidation of hemoglobin. **J Biol Chem**, v.247, n.21, p.6960-2. 1972.
- MIYAZAKI H, OH-ISHI S, OOKAWARA T, KIZAKI T, TOSHINAI K, HA S, HAGA S, JILL, OHNO H. Strenuous endurance training in humans reduces oxidative stress following exhausting exercise. **Eur J Appl Physiol**, v.84, n.1-2, p.1-6. 2001.
- NIESS AM, DICKHUTH HH, NORTHOFF H, FEHRENBACH E. Free radicals and oxidative stress in exercise--immunological aspects. **Exerc Immunol Rev**, v.5, p.22-56. 1999.
- ORTENBLAD N, MADSEN K, DJURHUUS MS. Antioxidant status and lipid peroxidation after short-term maximal exercise in trained and untrained humans. **Am J Physiol**, v.272, n.4, p.1258-63. 1997.
- OSORIO RA, CHRISTOFANI JS, D'ALMEIDA V, RUSSO AK, PICARRO IC. Reactive oxygen species in pregnant rats: effects of exercise and thermal stress. **Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol**, v.135, n.1, p.89-95. 2003.
- PETERS EM. Exercise, immunology and upper respiratory tract infections. **Int J Sports Med**, v.18 Suppl 1, p.S69-77. 1997.
- POWERS SK; LENNON SL. Analysis of cellular responses to free radicals: focus on exercise and skeletal muscle. **Proc Nutr Soc**, v.58, n.4, p.1025-33. 1999.
- RADAK Z, TAYLOR AW, OHNO H, GOTO S. Adaptation to exercise-induced oxidative stress: from muscle to brain. **Exerc Immunol Rev**, v.7, p.90-107. 2001.
- ROBERTSON JD, MAUGHAN RJ, DUTHIE GG, MORRICE PC. Increased blood antioxidant systems of runners in response to training load. **Clin Sci (Lond)**, v.80, n.6, p.611-8. 1991.
- ROKITZKIL, LOGEMANNE, SAGREDOS AN, MURPHY M, WETZEL-ROTH W, KEUL J. Lipid peroxidation and antioxidative vitamins under extreme endurance stress. **Acta Physiol Scand**, v.151, n.2, p.149-58. 1994.
- SACHECK JM, MILBURY PE, CANNON JG, ROUBENOFF R, BLUMBERG JB. Effect of vitamin E and eccentric exercise on selected biomarkers of oxidative stress in young and elderly men. **Free Radic Biol Med**, v.34, n.12, p.1575-88. 2003.
- SALO DC, DONOVAN CM, DAVIES KJ. HSP70 and other possible heat shock or oxidative stress proteins are induced in skeletal muscle, heart, and liver during exercise. **Free Radic Biol Med**, v.11, n.3, p.239-46. 1991.
- TAULER P, GIMENO I, AGUILO A, GUIX MP, PONS A. Regulation of erythrocyte antioxidant enzyme activities in athletes during competition and short-term recovery. **Pflugers Arch**, v.438, n.6, p.782-7. 1999.
- THOMPSON D, WILLIAMS C, KINGSLEY M, NICHOLAS CW, LAKOMY HK, MCARDLE F, JACKSON MJ. Muscle soreness and damage parameters after prolonged intermittent shuttle-running following acute vitamin C supplementation. **Int J Sports Med**, v.22, n.1, p.68-75. 2001.
- TIIDUS PM, PUSHKARENKO J, HOUSTON ME. Lack of antioxidant adaptation to short-term aerobic training in human muscle. **Am J Physiol**, v.271, n.4, p.832-6. 1996.
- TURGUT G, DEMIR S, GENÇ O, KARABULUT I, AKALIN N. The effect of swimming exercise on lipid peroxidation in the rat brain, liver and heart. **Acta Physiol Pharmacol Bulg**, v.27, n.2-3, p.43-5. 2003.
- URSO ML; CLARKSON PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. **Toxicology**, v.189, n.1-2, p.41-54. 2003.

VAN DER BEEK EJ, VAN DOKKUM W, SCHRIJVER J, WESSTRA A, KISTEMAKER C, HERMUS RJ. Controlled vitamin C restriction and physical performance in volunteers. **J Am Coll Nutr**, v.9, n.4, p.332-9. 1990.

VENDITTI P; DI MEO S. Effect of training on antioxidant capacity, tissue damage, and endurance of adult male rats. **Int J Sports Med**, v.18, n.7, p.497-502. 1997.

VIDER J, LEHTMAA J, KULLISAAR T, VIHALLEMM T, ZILMER K, KAIRANE C, LANDOR A, KARU T, ZILMER M. Acute immune response in respect to exercise-induced oxidative stress. **Pathophysiology**, v.7, n.4, p.263-270. 2001.

Endereço

Rua Botucatu, 862 - 5º andar - Ed. de Ciências Biomédicas
Vila Clementino - CEP - 04023-900
Fone/Fax (11) 5571-0171 / 5083-8740 / 5549-4595
São Paulo - SP