

Exercício físico e estresse oxidativo: mecanismos e efeitos

Exercise and oxidative stress: mechanisms and effects

PETRY ÉR, ALVARENGA ML, CRUZAT VF, TIRAPEGUI J. Exercício físico e estresse oxidativo: mecanismos e efeitos. **R. bras. Ci. e Mov** 2010;18(4):90-99.

RESUMO: Exercícios físicos associados a uma dieta balanceada são importantes fatores para a promoção da saúde. Contudo, a realização de exercícios físicos intensos e prolongados ou de caráter exaustivo podem promover inflamação crônica, *overtraining* e maior susceptibilidade de infecções. Sendo causa ou consequência, um dos fatores que contribuem para estes efeitos é o aumento exacerbado da síntese de compostos pró-oxidantes, conhecidos como espécies reativas do oxigênio (ERO). O aumento das ERO pode reduzir a capacidade antioxidante corporal, situação conhecida como estresse oxidativo. O estresse oxidativo tem sido relacionado ao aumento de lesões a diversos constituintes celulares, principalmente sobre as membranas, haja vista desencadear um processo de degeneração dos fosfolípidios, conhecido como peroxidação lipídica (PL). Dentre as fontes de síntese de ERO, induzidas pelo exercício físico estão às mitocôndrias, o processo de isquemia e reperfusão tecidual, a inflamação e a exacerbada liberação de íons metais de transição. Quando ocorrido cronicamente, o estresse oxidativo pode reduzir a massa e a força muscular, bem como, aumentar a gravidade de lesões às células, resultando em menor capacidade de recuperação. Deste modo, face essencial o conhecimento dos mecanismos e efeitos das ERO induzidas por exercícios físicos, bem como seus efeitos sobre o sistema antioxidante corporal.

Palavras-chave: Exercício exaustivo; Espécies reativas de oxigênio; Peroxidação lipídica; Sistema antioxidante.

ABSTRACT: Physical exercises associated with a balanced diet are important factors for health promotion. However intense and prolonged or strenuous exercise may promote chronic inflammation, overtraining and increased susceptibility to infections. Being cause or consequence, one of the factors that contribute to deleterious effects is exacerbated increase in the synthesis of pro-oxidant compounds, known as reactive oxygen species (ROS). The increase of ROS may reduce the body antioxidant capability, a condition known as oxidative stress. Oxidative stress has been implicated as a promoter of injuries to various cellular constituents, especially, on the membranes, due to trigger the degeneration of phospholipids, an effect known as lipid peroxidation. Among the sources for the synthesis of ROS induced by exercise is the mitochondria, the process of tissue ischemia and reperfusion, inflammation and exaggerated release of transition metal ions. When occurred chronically, oxidative stress can reduce muscle mass and strength, as well as increase the severity of injuries to the cells, resulting in lower resilience. Thus, given the essential knowledge of the mechanisms and effects of ROS induced by exercise, as well as its effects on the antioxidant system of body.

Key Words: Exhaustive exercise; Reactive oxygen species; Lipid peroxidation; Antioxidant system.

Éder R. Petry¹
Mariana L. Alvarenga²
Vinicius F. Cruzat²
Julio Tirapegui²

¹Escola de Educação Física/
UFRGS

²Departamento de Alimentos e
Nutrição
Experimental/Faculdade de
Ciências Farmacêuticas/USP

Enviado em: 09/04/2010
Aceito em: 01/06/2011

Contato: Éder Ricardo Petry - ederpetry@usp.br

Introdução

Na escala evolutiva, a capacidade de utilizar o oxigênio (O_2) para o processo de síntese de energia representa um dos principais avanços dos seres vivos. No entanto, uma vez que o O_2 também age como um acceptor universal de elétrons¹⁸, o metabolismo oxidativo constitui uma fonte de síntese de várias substâncias com propriedades tóxicas, as quais incluem os radicais livres (RL) e as espécies reativas de oxigênio (ERO)²².

As ERO fazem parte do metabolismo celular, exercendo diversas funções fundamentais tais como atividades microbicidas, sinalização e biogênese celular¹⁵. Entretanto, as ERO apresentam uma configuração eletrônica instável e são reativas, o que tem sido considerado como principal fator indutor de um processo de ativação em cadeia, conhecido como peroxidação lipídica (PL). A PL consiste em danos aos fosfolipídios de membranas celulares, oxidação de compostos tióis, cofatores enzimáticos, proteínas, nucleotídeos e DNA, tendo por consequência alteração do balanço hídrico da célula, quebra da homeostasia do cálcio (Ca^{2+}) e apoptose celular^{15,22}.

Estudos têm demonstrado que a frequente realização de exercícios físicos intensos, prolongados e exaustivos configura-se em um dos principais fatores promotores da PL^{16,27}. Isso porque, estes exercícios induzem um evento conhecido como estresse oxidativo⁽²³⁾, o qual é caracterizado pelo desequilíbrio entre a síntese de ERO e a capacidade antioxidante corporal. O estresse oxidativo tem sido associado na etiologia da síndrome do super treinamento (*overtraining*)³⁷ e de diversas situações deletérias como artrite reumatóide, câncer, doenças inflamatórias e aterosclerose¹⁶. Nesse sentido, pesquisas buscam alternativas de atenuar o estresse oxidativo induzido tanto em processos patológicos, quanto pelo exercício físico e, quando possível, melhorar a saúde ou até o desempenho atlético. Para tanto, o estudo dos efeitos e mecanismos que envolvem as ERO é essencial para a otimização da prática de exercícios físicos. Utilizando artigos disponíveis em bases de dados tais como o *Pubmed* e *HighWire*, esta

revisão procurou abordar os principais sítios de síntese de ERO e seus efeitos no exercício físico.

1. Sítios de síntese de ERO durante exercícios físicos

A síntese de ERO durante exercícios físicos pode ser induzida de diversas formas. Algumas fontes de geração de ERO podem ser mais importantes do que outras, variando de acordo com o órgão ou tecido estudado, tempo específico de análise, ou ainda, de acordo com o metabolismo predominantemente envolvido no exercício físico em questão^{15, 22}. Além disso, embora distintas, as fontes de ERO, durante exercícios físicos, podem ser ativadas simultaneamente^{15, 22}. Cabe ressaltar, entretanto, que a síntese de ERO também pode ser induzida em períodos de repouso, sobretudo após a realização de exercícios físicos, onde se observa um déficit de O_2 , processo denominado como excesso de oxigênio consumido após exercícios (*Excess Post-exercise Oxygen Consumption* - EPOC)²².

1.1. Síntese mitocondrial de ERO

Exercícios físicos de alta intensidade e longa duração, tais como maratonas, ultramaratonas e triatlon, caracterizam-se por elevar de forma acentuada o consumo de O_2 pelo organismo, bem como no nível da fibra muscular isolada, se comparado ao estado de repouso²³. Embora essencial para a síntese de energia, o metabolismo oxidativo, quando estimulado também pode desencadear ações consideradas prejudiciais às células³. Evidências experimentais têm indicado que a elevação no consumo de O_2 observado durante tais atividades induz um aumento no fluxo de elétrons na musculatura esquelética ativa, bem como favorece um maior “escape” destes elétrons, a partir da cadeia respiratória mitocondrial, resultando na síntese de ERO^{9,22,29}. Do ponto de vista molecular, o O_2 é uma molécula com dois elétrons desemparelhados na sua última camada eletrosférica. Deste modo, para ser reduzido ou consumido o O_2 necessita receber seus elétrons um a um, fato que ocorre através de uma reação de oxiredução unieletrônica, catalisada pela enzima citocromo oxidase.

Durante esta reação, a citocromo oxidase catalisa a transferência simultânea de quatro elétrons, produzindo água como produto final¹⁸. Estima-se que este processo redutor, que ocorre no interior das mitocôndrias, na cadeia respiratória mitocondrial, sob condições fisiológicas normais, contribua para a redução de cerca de 93% a 98% do O₂ inspirado. Entretanto, apesar da citocromo oxidase possuir elevada afinidade com o O₂, cerca de até 7% deste O₂ consumido pode ser desviado, no interior da cadeia respiratória mitocondrial, principalmente ao entrar em contato com a coenzima Q, nos complexos 1 e 3 da cadeia respiratória mitocondrial²². Estes desvios ou escapes de elétrons fazem com que este percentual do fluxo total de elétrons do O₂ consumido seja reduzido de forma univalente, o que aumenta a síntese de ERO e de um amplo espectro de espécies radiculares, como o ânion radical superóxido (O₂^{•-}) e o radical hidroxila (OH[•]) e não

radicais como o peróxido de hidrogênio (H₂O₂), conforme representado na figura 1.

Considerando o fato das mitocôndrias serem o local de consumo de O₂ nos organismos aeróbios, este compartimento intracelular, sobretudo a cadeia respiratória mitocondrial, tem sido apontado, como principal sítio de síntese de ERO. Além disso, em organismos aeróbios, a coenzima Q é apontada como a enzima chave para a síntese mitocondrial de espécies reativas²². Tal afirmação, entretanto, ainda é controversa, visto que estudos indicam que a síntese de ERO durante exercícios físicos diminui rapidamente, de um a dois minutos após o término da contração muscular²³. Adicionalmente, a cadeia respiratória mitocondrial não é a única fonte de ERO, seja em estado de repouso ou durante o exercício¹⁵. Desta forma, a verdadeira taxa de síntese de ERO, durante exercícios físicos ainda permanece pouco elucidada.

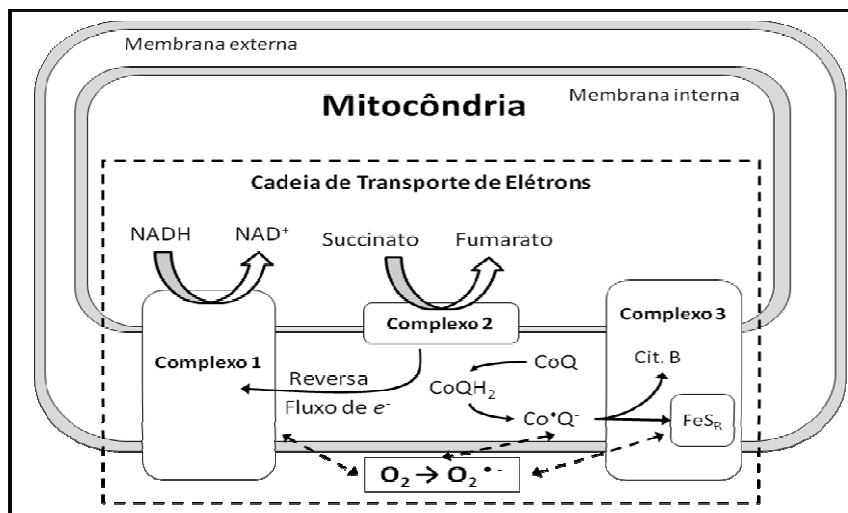


Figura 1. Representação esquemática da síntese mitocondrial de ERO

NADH – nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzida; NAD⁺ - nicotinamida adenina dinucleotídeo oxidada; CoQ – coenzima Q; CoQH₂ – coenzima Q₁₀ reduzida; Co[•]Q⁻ - coenzima Q₁₀ oxidada; Cit. B – Citocromo B; FeS_R – proteína ferro-enxofre; O₂^{•-} - ânion radical superóxido; O₂ – oxigênio. Adaptado de FINAUD, LAC, FILAIRE¹⁵

1.2 Processo de isquemia e reperfusão tecidual

O processo conhecido como isquemia e reperfusão representa uma potencial fonte de ERO⁶. Este mecanismo ocorre normalmente após intervenções cirúrgicas, choques ou em indivíduos com hipoperfusão sanguínea. Durante exercícios físicos, o processo de isquemia e reperfusão também ocorre em atividades esportivas de metabolismo predominantemente anaeróbio, misto, com contrações do tipo isométricas ou ainda de explosão¹¹.

Durante exercícios físicos, o fluxo sanguíneo aumenta no tecido muscular ativo, ao mesmo tempo em outras células ou tecidos o fluxo sanguíneo torna-se reduzido, o que cria uma situação de hipóxia, também denominada isquemia tecidual¹⁵. Imediatamente após o processo isquêmico muscular, os tecidos em estado de hipóxia recebem grandes quantidades de O₂, momento que é conhecido como estado de reperfusão tecidual do O₂⁴⁹. Em tecidos em estado de hipóxia a enzima xantina desidrogenase possui papel central na síntese de ácido

úrico a partir da degradação de trifosfato de adenosina (ATP), difosfato de adenosina (ADP) e monofosfato de adenosina (AMP), devido à elevada demanda por energia pelo tecido muscular. Uma vez que a disponibilidade de O_2 durante o processo isquêmico é reduzida, um desequilíbrio na homeostasia do cálcio (Ca^{2+}) ocorre, ativando proteases intracelulares as quais convertem a enzima xantina desidrogenase para sua forma oxidada, denominada xantina oxidase²¹. Durante a reperfusão, a reação entre O_2 e hipoxantina, catalizada pela enzima xantina oxidase, promove a síntese de O_2^{\bullet} e H_2O_2 ³⁰. Posteriormente, a esta reação, a hipoxantina é convertida a xantina e em seguida a ácido úrico⁶.

Outro processo que pode ocorrer durante a reperfusão sanguínea é a geração simultânea de outras ERO, tais como o OH^{\bullet} e o óxido nítrico (NO^{\bullet})⁶. Estes radicais reagem entre si, formando peroxinitrito ($ONOO^{\bullet}$), que é um potente oxidante. O $ONOO^{\bullet}$ se decompõe em outras ERO, as quais podem reagir com resíduos de tirosina para formar nitrotirosina e promovem a oxidação de proteínas e lipídeos⁶.

O estresse oxidativo promovido pelo exercício físico, em parte pode ser induzido pelo processo de isquemia e reperfusão. Entretanto, cabe salientar que, apesar da enzima xantina oxidase estar envolvida na síntese de ERO durante exercícios físicos, os músculos esqueléticos apresentam baixa quantidade desta enzima⁶. Não está claro o quanto este processo representa na síntese total de ERO induzidas pela realização de exercícios físicos.

Resposta inflamatória

Tanto por meio do impacto das extremidades corporais com a superfície quanto pelo movimento mecânico de contração e relaxamento muscular^{11,47}, a realização de exercícios físicos promove microlesões em fibras musculares e em tecidos conectivos. Este efeito induz a ativação de células do sistema imunológico, desencadeando uma resposta inflamatória⁴⁷. O processo de lesão muscular promove a síntese e liberação de fatores quimiotáticos, incluindo prostaglandinas, fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-1 β (IL-1 β) e

interleucina-6 (IL-6), os quais estimulam a ativação de células inflamatórias circulantes¹². Desta forma, após exercícios físicos, tais como maratona ou ciclismo é comum à observação de leucocitose e neutrofilia⁴⁴. Inicialmente, neutrófilos³² e posteriormente, monócitos e linfócitos são recrutados para o local de inflamação, onde produzem enzimas proteolíticas, chamadas lisozimas e ERO, para limpar e reparar o tecido lesado⁴⁶. Após uma maratona, por exemplo, a concentração de neutrófilos pode aumentar em mais de 4 vezes a de repouso e de 1,4 vezes a capacidade de geração de radicais de oxigênio por neutrófilos³².

Lisozimas estão envolvidas na remoção de proteínas lesadas e restos celulares. Já o O_2^{\bullet} é formado pela atividade das enzimas nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH) e mieloperoxidase (MPO), a partir da redução univalente do O_2 ⁴⁷. Os neutrófilos, por exemplo, também sintetizam H_2O_2 por ação da enzima superóxido dismutase (SOD), utilizando 2 moléculas de O_2^{\bullet} ¹⁹. A MPO está presente nos grânulos azurófilos intracelulares dos neutrófilos e é uma enzima que compõem o sistema conhecido como “peróxido de hidrogênio-MPO-hialida”, convertendo o H_2O_2 , em presença de uma hialida, tal como o cloreto (Cl) em hipocloreto ($HOCl$). O $HOCl$ é um poderoso oxidante e agente antibactericida. Além disso, a MPO isolada pode usar nitrito como substrato para nitrar resíduos de tirosina de proteínas e iniciar a PL⁴⁷.

Estes mecanismos garantem a eliminação de bactérias, uma vez que oxidam sua membrana plasmática. Entretanto, uma vez que esta resposta não ocorre de maneira específica pode acarretar em lesão de células normais adjacentes ao local lesado. Considerada secundária, pois acontece durante o período de recuperação após exercícios físicos, a lesão tecidual em células adjacentes ocorre por meio do processo de PL. Normalmente um agravamento ou aumento da extensão da lesão promovida pela resposta inflamatória é observada durante 24-72 horas após a sessão de exercício físico¹². Este efeito pode comprometer uma segunda produção de força pelo músculo esquelético, bem como

suas funções fisiológicas, retardando o processo de recuperação^{11,34}.

Outro mecanismo de síntese de espécies reativas que é estimulado pela resposta inflamatória, é o óxido nítrico (NO[•]). Este radical livre é formado por meio da ação de uma família de enzimas denominadas óxido nítrico sintases (NOS), as quais catalisam a oxidação de um nitrogênio guanidínico do aminoácido L-arginina para formar NO[•] e citrulina⁴⁰. A NOS induzível (iNOS) é amplamente distribuída em muitos tipos de células incluindo macrófagos, células musculares lisas, miócitos cardíacos, hepatócitos e megacariócitos. A ativação da iNOS ocorre quando células são estimuladas, por exemplo, por citocinas. O NO[•] produzido por esta enzima protege o hospedeiro contra o agente agressor através da sua ação citotóxica e citostática⁴⁰. Em estados de elevado processo inflamatório crônico, contudo, a demasiada síntese de iNOS pode promover a oxidação de proteínas essenciais a homeostasia celular, PL e, conseqüentemente estresse oxidativo^{34,40}.

Íons Metais de Transição

Íons metais de transição, tais como ferro (Fe) e cobre (Cu) são essenciais para a manutenção da homeostasia celular, desempenhando funções tais como a síntese de enzimas e proteínas e transporte de O₂. Em reações redox, contudo, também se caracterizam como agentes pró-oxidantes⁴⁰. Tal fato está vinculado à capacidade destes metais poderem transferir ou doar elétrons e catalisarem reações de oxiredução ou de auto-oxidação, o que origina potentes oxirradicais, como o radical OH⁻¹⁵. Além disso, íons metais de transição, com exceção do zinco³⁵, possuem valências variáveis, já que apresentam um elétron não pareado em sua última camada de valência, o que os permite interagir com outras moléculas, abstraindo elétrons e os qualifica como RL¹⁸.

Sob condições fisiológicas normais, íons metais de transição, sobretudo o Fe e o Cu são armazenados e transportados ligados a proteínas específicas, as quais atuam minimizando a participação destes metais em reações de oxiredução. Atividades como exercícios físicos intensos e prolongados, no entanto, desencadeiam

processos bioquímicos que levam a desestruturação destas proteínas³⁴. Este efeito tem sido apontado como principal fator de contribuição para o aumento da liberação destes metais, a partir destas proteínas, o que por sua vez, tem se vinculado a um aumento na síntese de ERO¹⁵.

A acidose metabólica provocada pelo exercício físico intenso é outro fator de relevante contribuição para a liberação de íons metais de transição, como o Fe de seus depósitos intracelulares⁴². Íons Fe também podem ser mobilizados pela ação da enzima xantina oxidase, provavelmente pela ação do O₂^{•-}, sintetizado a partir da reação catalisada por esta enzima. O O₂^{•-} auxilia na redução de quelatos de Fe³⁺ a Fe²⁺, favorecendo a liberação de Fe²⁺, das proteínas que o armazenam e o transportam. A maior liberação do Fe a partir da degradação de proteínas como a hemoglobina, mioglobina e a ferritina, durante exercícios físicos intensos pode ampliar a resposta inflamatória e subsequentemente à síntese de ERO¹⁵. Além disso, o Fe livre intramuscular pode se difundir através da membrana celular e interagir com o ácido ascórbico ou com compostos tióis e assim dar início ao processo de PL².

Efeitos do exercício físico sobre o sistema antioxidante

O estresse oxidativo está envolvido na etiologia tanto da síndrome do super treinamento (*overtraining*)³⁷ quanto de diversas doenças¹⁵. Nesse sentido, pesquisas tem tentado investigar diversas formas de atenuar o estresse oxidativo, o que inclui a utilização de fármacos e suplementos alimentares, principalmente vitaminas e minerais²⁸. Entretanto, estes métodos têm apresentado resultados contraditórios e dependentes da posologia, combinação de mais de um nutriente e nível de treinamento da população estudada¹⁵. Por outro lado, a indução gradativa do próprio estresse oxidativo, por meio da realização de exercícios físicos crônicos e de intensidade individualizada representa o método mais eficaz de aumentar a concentração de antioxidantes corporais^{14,15}. Este paradoxo pode ser explicado pelo papel das ERO no aumento da atividade antimicrobiana, sinalização e biogênese celular³⁹, detoxificação de drogas

e xenobióticos⁴ e ativação de enzimas envolvidas com a glicogênese²⁶.

Svensson *et al.*⁴⁵ ao submeterem indivíduos treinados a um protocolo de exercícios aeróbios e anaeróbios em cicloergômetro verificaram aumento na concentração de glutatona (GSH) no estado de repouso. Cabe salientar que a GSH é o antioxidante não enzimático mais importante e em maior concentração nas células. Em outro estudo, com indivíduos tanto atletas, quanto treinados e sedentários, a atividade de antioxidantes enzimáticos, tais como a Catalase (CAT) e a Glutaciona Peroxidase (GPx) em eritrócitos foi analisada após uma partida de Rúgbi. Os resultados demonstraram que os três grupos analisados apresentaram aumento nas enzimas antioxidantes decorrentes da sessão aguda de exercício⁸. Corroborando com estes resultados, estudos como o de Cazzola *et al.*⁷ verificaram aumento na concentração plasmática de antioxidantes tais como o ácido ascórbico, o ácido úrico e o alfa tocoferol, bem como aumento na atividade da SOD em atletas profissionais de futebol.

Efeitos do exercício físico sobre o aumento da expressão dos membros de uma família de proteínas denominadas de proteínas de choque térmico (*heat shock proteins* – HSPs) têm sido estudados¹⁷. A ativação das HSPs corresponde a uma das principais vias de sinalização que contribuem para o aumento da capacidade da célula de sobreviver a eventos lesivos e apoptóticos, mantendo sua integridade estrutural e funcional, durante períodos de estresse^{10,17}. Assim como o sistema antioxidante, as HSPs se contrapõem as reações oxidativas promovidas pelas ERO, tais como a PL⁴¹.

Peroxidação lipídica e exercício físico

A PL caracteriza-se como um processo de oxidação dos fosfolipídios de membranas celulares e subcelulares. Este processo faz parte do metabolismo celular, pois exerce importante função na regulação do processo de renovação das membranas¹⁸. Em situações de estresse oxidativo, entretanto, a PL induz alteração de permeabilidade e fluxo iônico das membranas, o que promove a perda da seletividade para a entrada e saída de nutrientes e substâncias tóxicas à célula, além de

comprometer componentes da matriz extracelular⁽⁴⁸⁾. Deste modo, o processo de PL representa um evento citotóxico primário que desencadeia diversas injúrias às células, ocasionando destruição da estrutura da membrana e de mecanismos de troca de metabólitos, o que leva a apoptose celular⁵.

Em sistemas biológicos a PL pode ocorrer de duas formas: 1) Forma enzimática - decorre a partir da ação das ciclooxigenases e lipooxigenases, que realizam a oxigenação dos ácidos graxos poliinsaturados de membranas; 2) Forma não enzimática - série de eventos iniciados pelo ataque de ERO e íons metais de transição a fosfolipídios de membrana²⁰. O processo de PL é dividido em três etapas: iniciação, propagação e terminação (Figura 2).

A etapa de iniciação representa a fase onde os fosfolipídios de membrana são atacados por um composto oxidante, geralmente com elevado poder radicalar, tal como o OH[•]. Este ataque tem por objetivo abstrair um íon H⁺ dos carbonos metílenos de ácidos graxos das membranas celulares, a fim de que o OH[•] se estabilize. A partir deste processo, contudo, os fosfolipídios de membrana passam a apresentar um elétron desemparelhado em sua última camada eletrônica, fato que origina um radical lipídico. Uma vez formado, o radical lipídico sofre reestruturação molecular em dienos conjugados, ganhando maior potencial reativo. Tal fato o torna mais suscetível a reagir, por exemplo, com o O₂¹⁸ e, através de um processo autocatalítico, originar uma série de outros agentes radicalares. Ao fim desta reação, a maioria dos ácidos graxos das membranas celulares e subcelulares serão convertidos em hidroperóxidos lipídicos⁵. Este processo corresponde à segunda etapa da cascata da PL, ou fase de propagação (Figura 2).

Na terceira e última etapa da reação de PL, fase de terminação, os radicais formados nas etapas anteriores sofrem dismutação ou clivagem, dando origem a produtos finais, os quais podem ser classificados em primários (hidroperóxidos lipídicos e peróxidos cíclicos) e em secundários (aldeídos de baixo peso molecular)^{20,42}. A concentração tecidual ou plasmática destes produtos finais da PL, tal como a concentração de malondialdeído

(MDA), 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina (8-OHdG) e de proteínas carboniladas, tem sido utilizada como biomarcadores de dano oxidativo em sistemas biológicos.

Estudos, tanto em animais^{12,25,31} quanto em humanos^{1,27,29,43}, têm apontado que períodos de sobrecarga de treinamento ou de trabalho físico extenuante elevam o risco de danos oxidativos a importantes estruturas celulares, por meio do processo de PL. Nikolaidis *et al.*³³, ao submeterem homens

fisicamente ativos a dois protocolos de exercício exaustivo, em esteira rolante, sendo um de longa e outro de curta duração, verificaram que ambos os protocolos de exercício induziram aumento na concentração plasmática de MDA. Em atletas submetidos a outros tipos de corrida de longa duração, Machefer *et al.*²⁷ observaram aumento na concentração plasmática de MDA, por até 72 horas após o exercício.

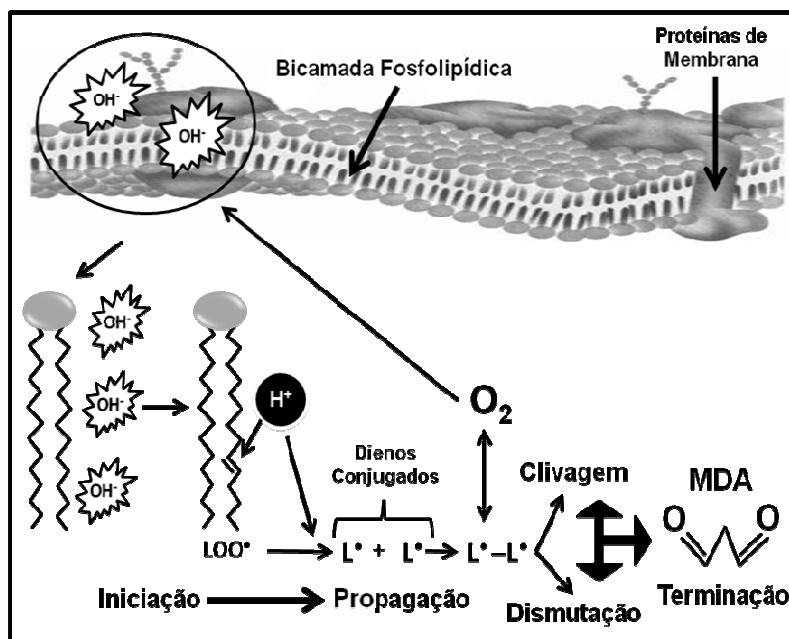


Figura 2. Fases do processo de peroxidação lipídica

OH• - radical hidroxila; LOO• - fosfolípido de membrana; L• - radical lipídico; L• + L• - dienos conjugados; MDA - malondialdeído; O₂ - oxigênio; H⁺ - íon hidrogênio

A realização de exercícios excêntricos também tem sido apontada como um importante fator indutor de PL. Sackeek *et al.*³⁸ verificaram que em indivíduos submetidos a uma corrida em declive a concentração de MDA foi aumentada após o exercício físico, se comparada aos valores pré-exercício. Tal efeito também foi verificado por Nikolaidis *et al.*³³, os quais associaram o aumento de MDA ao maior recrutamento e migração de células fagocíticas para o local da lesão.

A indução do processo de PL, também tem sido avaliada em exercícios de caráter intermitente, ou seja, exercícios onde predomina uma alternância na intensidade do esforço. Em um estudo com atletas de futebol foi observado aumento na concentração plasmática de MDA, logo após o evento, em comparação aos valores pré-exercício, fato que persistiu por até 72 horas após o

término da partida¹. Entretanto, de acordo com alguns estudos, o MDA pode não ser considerado um método analítico fidedigno^{13,36}. Parâmetros tais como a 8-OHdG, a F₂-isoprostanas e a DNA glicosilase (OGG1), marcadores de danos ao DNA, bem como a enzima heme oxigenase-1 (HO-1) podem ser mais precisos^(24, 51). A utilização de probes para a detecção da síntese, assim como o estudo do processo de carbonilação de proteínas⁵⁰, a partir de sua interação com as ERO, durante diversos estados catabólicos, também tem ganhado destaque em diversos estudos^{24,51}.

Conclusões

A síntese de espécies reativas é importante para diversas funções celulares, o que inclui a própria maior eficiência do sistema de defesa antioxidante. Entretanto,

exercícios físicos intensos e prolongados ou exaustivos promovem um desequilíbrio entre agentes oxidantes e antioxidantes, situação conhecida como estresse oxidativo. É provável que dentre os sítios de síntese de ERO no organismo, a mitocôndria seja quantitativamente a principal fonte, uma vez que seu fluxo de elétrons torna-se muito elevado. O duplo papel exercido pelas espécies reativas estimula novas pesquisas a compreenderem melhor este sistema e seus efeitos, bem como soluções de atenuar os efeitos oxidativos induzidos pelo exercício físico, tais como a PL. Uma dieta equilibrada e a realização crônica de exercícios físicos com intensidades prescritas de forma gradual e individualizada são determinantes para a promoção da saúde.

Agradecimentos

Agradecemos ao apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES), pelas bolsas de estudo concedidas e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo apoio financeiro (proc. 07/58222-8 e 09/52853-1).

Referências

1. Ascensão A, Rebelo A, Oliveira E, Marques F, Pereira L, Magalhães J. Biochemical impact of a soccer match – analysis of oxidative stress and muscle damage markers throughout recovery. **Clin Biochem** 2008;41:841-851.
2. Ashton T, Young IS, Peters JR, Jones E, Jackson SK, Davies B, Rowlands CC. Electron spin resonance spectroscopy, exercise, and oxidative stress: an ascorbic acid intervention study. **J Appl Physiol** 1999;87:2032-2036.
3. Barja G. Mitochondrial oxygen radical generation and leak: sites of production in states 4 and 3, organ specificity, relation to aging and longevity. **J Bioenerg Biomembr** 1999;31:347–366.
4. Bechtel W, Bauer G. Modulation of Intercellular ROS Signaling of Human Tumor Cells. **Anticancer Res** 2009;29:4559-4570.
5. Benzie IFF. Lipid peroxidation: a review of causes, consequences, measurements and dietary influences. **International J Food Scie Nutr** 1996;47:233-261.
6. Bloomer RJ, Goldfarb AH. Anaerobic exercise and oxidative stress: a review. **Can J Appl Physiol** 2004;29:245-263.
7. 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**. 2003; 33: 924-30.
8. Chang CK, Tseng, HF, Hsuuw, YD, Chan WH, Shieh, LC. Higher LDL oxidation at rest and after a rugby game in weekend warriors. **Ann Nutr Metab**. 2002; 46: 103-7.
9. Clarkson PM, Thompson HS. Antioxidants: what role do they play in physical activity and health? **Am J Clin Nutr**. 2000; 72: 637S-646S.
10. Cruzat VF, Petry ÉR, Tirapegui JO. Glutamina: aspectos bioquímicos, metabólicos, moleculares e suplementação. **Rev Bras Med Esporte**. 2009; 15: 392-397.
11. Cruzat VF, Rogero MM, Borges MC, Tirapegui J. Aspectos atuais sobre estresse oxidativo, exercícios físicos e suplementação. **Rev Bras Med Esporte** 2007; 13: 336-342.
12. Cruzat VF, Rogero MM, Tirapegui J. Effects of supplementation with free glutamine and the dipeptide alanyl-glutamine on parameters of muscle damage and inflammation in rats submitted to prolonged exercise. **Cell Biochem Funct**. 2010; 28: 24-30.
13. Dai Q, Gao Y-T, Shu X-O, Yang G, Milne G, Cai Q, Wen W, Rothman N, Cai H, Li H, Xiang, Y, Chow, W-H, Zhen, W. Oxidative Stress, Obesity, and Breast Cancer Risk: Results From the Shanghai Women’s Health Study. **J Clin Oncol**. 2009; 27: 2482 - 2488.
14. Elosua R, Molina L, Fito M, Arquer A, Sanchez-Quesada JL, Covas, MI, Ordonez-Llanos J, Marrugat J. Response of oxidative stress biomarkers to a 16-week aerobic physical activity program, and to acute physical activity, in healthy young men and women. **Atherosclerosis**. 2003; 167: 327-34.
15. Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative Stress: Relationship with exercise and training. **Sports Med**. 2006; 36: 327-358.
16. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. **Nature** 2000; 408: 239-247.
17. Gabai VL, Sherman MY. Molecular Biology of Thermoregulation. **Innvited Review: Interplay between molecular chaperones and signaling pathways in survival of heat shock**. **J Appl Physiol**. 2002; 92:1743-1748.
18. Halliwell B, Gutteridge JMC, Cross CE. Free radicals, antioxidants, and human diseases: where are we now? **J Lab Clin Med**. 1991; 119: 598-620.
19. Hazen SL, Zhang R, Shen Z, Wu W, Podrez EA, Macpherson JC, Schimitt D, Mitra SN, Mukhopadhyay C, Chen Y, Cohen PA, Hoff HF, Abu-Soud HM. Formation of nitric oxide-derived oxidants by myeloperoxidase in monocytes. **Circ Res**. 1999; 85: 950-958.
20. Hulbe, AJ. Metabolism and longevity: Is there a role for membrane fatty acids?. **Integr Comp Biol**. 2010; 50: 808 - 817.

21. Ji LL, Fu R, Mitchell E. Glutathione and antioxidant enzymes in skeletal muscle: effects of fiber type and exercise intensity. **J Appl Physiol** 1992;73:1854-1859.
22. Ji LL. Antioxidants and oxidative stress in exercise. **Proc Soc Exp Biol Med** 1999;222:283-292.
23. Ji LL. Exercise-induced modulation of antioxidant defense. **Ann NY Acad Sci** 2002;959:82-92.
24. Jurado-Gómez B, Fernandez-Marin MC, Gómez-Chaparro JL, Muñoz-Cabrera L, Lopez-Barea J, Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J. Relationship of oxidative stress and endothelial dysfunction in sleep apnoea. **Eur Respir J** 2010. DOI: 10.1183/09031936.00027910.
25. Liao P, Zhou J, Ji LL, Zhang Y. Eccentric contraction induces inflammatory responses in rat skeletal muscle: role of tumor necrosis factor- α . **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol** 2010;298:R599-607.
26. Linnane AW, Zhang C, Yarovaya, N, Kopsidas, G, Kovalenko, S, Papakostopoulos, P, Eastwood H, Graves S, Richardson M. Human aging and global function of coenzyme Q10. **Ann N Y Acad Sci** 2002;959:396-411.
27. Machefer G, Groussard C, Rannou-Bekono F, Zouhal H, Faure H, Vincent S, Cillard J, Delamarche AG. Extreme Running Competition Decreases Blood Antioxidant Defense Capacity. **J Am Coll Nutr** 2004;23:358-364.
28. Machefer G, Groussard C, Zouhal H, Vincent S, Youssef H, Faure H, Malardé L, Gratas-Delamarche A. Nutritional and Plasmatic Antioxidant Vitamins Status of Ultra Endurance Athletes. **J Am Coll Nutr** 2007;26:311-316.
29. Mastaloudis A, Morrow JD, Hopkins DW, Devaraj S, Traber MG. Antioxidant supplementation prevents exercise-induced lipid peroxidation, but not inflammation, in ultramarathon runners. **Free Rad Biol Med** 2004;36:1329-1341.
30. McArdle A, Pattwell A, Vasilaki A, Griffiths RD, Jackson MJ. Contractile activity-induced oxidative stress: cellular origin and adaptive responses. **Am J Physiol Cell Physiol** 2001;280:C621-C627.
31. Mortelette H, Amérand A, Sébert P, Belhomme M, Calvès P, Moisan C. Effect of exercise training on respiration and reactive oxygen species metabolism in eel red muscle. **Respir Physiol Neurobiol** 2010;172:201-205.
32. Nieman DC, Davis JM, Henson DA, Walberg-Rankin J, Shute M, Dumke CL, Utter AC, Vinci DM, Carson JA, Brown A, Lee WJ, McAnulty SR, McAnulty LS. Carbohydrate ingestion influences skeletal muscle cytokine mRNA and plasma cytokine levels after a 3-h run. **J Appl Physiol** 2003;94:1917-1925.
33. Nikolaidis MG, Jamurtas AZ, Paschalis V, Kostaropoulos IA, Kladi-Skandali A, Balamitsi V, Koutedakis Y, Kouretas D. Exercise-induced oxidative stress in G6PD-deficient individuals. **Med Scie Sports Exerc** 2006;38:1443-1450.
34. Powers SK, Jackson MJ. Exercise-Induced Oxidative Stress: Cellular Mechanisms and Impact on Muscle Force Production. **Physiol Ver** 2008;88:1243-1276.
35. Prasad AS, Bao B, Beck FW, Kucuk O, Sarkar FH. Antioxidant effect of zinc in humans. **Free Radic Biol Med** 2004;37:1182-1190.
36. Riso P, Martini D, Møller P, Loft, S, Bonacina, G, Moro M, Porrin M. DNA damage and repair activity after broccoli intake in young healthy smokers. **Mutagenesis** 2010;25:595-602.
37. Rogero MM, Mendes RR, Tirapegui J. Síndrome de Overtraining. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005;49:359-368.
38. Satchek 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** 2003;34:1575-1588.
39. Sandri M. Signaling in Muscle Atrophy and Hypertrophy. **Physiol** 2008;23:160-170.
40. Silveira EMS, Rodrigues MF, Krause MS, Vianna DR, Almeida BS, Rossato JS, Oliveira LP, Curi R, Bittencourt Júnior PIH. Acute exercise stimulates macrophage function: possible role of NF- κ B pathways. **Cell Biochem Funct** 2007;25:63-73.
41. Smolka MB, Zoppi CC, Alves AA, Silveira LR, Marangoni S, Pereira-da-Silva L, Novello JC, Macedo DV. HSP72 as a complementary protection against oxidative stress induced by exercise in the soleus muscle of rats. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol** 2000;279: R1539- R1545.
42. Spiteller P, Spiteller G. Strong dependence of lipid peroxidation product spectrum whether Fe²⁺/O₂ or Fe³⁺/O₂ is used as oxidant. **Biochem Biophys Acta** 1998;1392:23-40.
43. Sureda A, Ferrer MD, Tauler P, Romaguera D, Drobnic F, Pujol P, Tur JA, Pons A. Effects of exercise intensity on lymphocyte H₂O₂ production and antioxidant defences in soccer players. **Br J Sports Med** 2009;43:186-190.
44. Suzuki K, Totsuka M, Nakaji S, Yamada M, Kudoh S, Liu Q, Sugawara K, Yamaya K, Sato K. Endurance exercise causes interaction among stress hormones, cytokines, neutrophil dynamics, and muscle damage. **J Appl Physiol** 1999;87:1360-1367.
45. Svensson MB, Ekblom B, Cotgreave IA, Norman B, Sjoberg B, Ekblom O, Sjodin, B, Sjodin A. Adaptive stress response of glutathione and uric acid metabolism in man following controlled exercise and diet. **Acta Physiol Scand** 2002;176:43-56.
46. Tidball JG, Berchenko E, Frenette J. Macrophage invasion does not contribute to muscle membrane injury during inflammation. **J Leukoc Biol** 1999;65:492-498.
47. Tidball JG. Inflammatory processes in muscle injury and repair. **Am. J. Physiol. Reg. Integr. Comp Phys** 2005;288:R345-R353.

48. Vaca CE, Wilhelm J, Harms-Ringdahl M. Studies on lipid peroxidation in rat liver nuclei and isolated nuclear membranes. **Biochem Biophys Acta** 1998;958: 375-387.
49. Wolbarsht ML, Fridovich I. Hyperoxia during reperfusion is a factor in reperfusion injury. **Free Radic Biol Med** 1989;6:61-62.
50. Yeh C-C, Lai C-Y, Hsieh L-L, Tang R, Wu F-Y, Sung F-C. Protein carbonyl levels, glutathione S-transferase

polymorphisms and risk of colorectal cancer. **Carcinogenesis** 2010;31:228 -233.

51. Zhou F-L, Zhang W-G, Wei Y-C, Meng S, Bai G-G, Wang B-Y, Yang H-Y, Tian W, Meng X, Zhang H, Chen S-P. Involvement of Oxidative Stress in the Relapse of Acute Myeloid Leukemia. **J Biol Chem** 2010;285:15010-15015.