

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA  
CÂMPUS DE ARAÇATUBA**

**RESVERATROL ATENUA O ESTRESSE OXIDATIVO E A  
LESÃO MUSCULAR DE RATOS SEDENTÁRIOS  
SUBMETIDOS À EXERCÍCIO FÍSICO**

**Luis Gustavo Narciso**  
Médico Veterinário

ARAÇATUBA – SP  
2013

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**  
**FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**  
**CÂMPUS DE ARAÇATUBA**

**RESVERATROL ATENUA O ESTRESSE OXIDATIVO E A  
LESÃO MUSCULAR DE RATOS SEDENTÁRIOS  
SUBMETIDOS À EXERCÍCIO FÍSICO**

**Luis Gustavo Narciso**

**Orientador: Prof. Adj. Mário Jefferson Quirino Louzada**

**Co- orientador: Prof. Adj. Paulo César Ciarlini**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária – Unesp, Campus de Araçatuba, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal (Fisiopatologia Médica e Cirúrgica).

ARAÇATUBA – SP

2013

Catálogo na Publicação(CIP)  
Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação – FMVA/UNESP

Narciso, Luis Gustavo

N222r

Resveratrol atenua o estresse oxidativo e a lesão muscular de ratos sedentários submetido à exercício físico / Luis Gustavo Narciso. -- Araçatuba: [s.n], 2013.  
66 f. il.; + CD-ROM

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária, 2013.

Orientador: Prof. Adj. Mário Jefferson Quirino Louzada  
Coorientador: Prof. Adj. Paulo César Ciarlini

1. Antioxidante. 2. Natação. 3. Sedentarismo. I. T.

CDD 636.0892

## CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

**TÍTULO:** Resveratrol atenua o estresse oxidativo e a lesão muscular de ratos sedentários submetidos a exercício físico.

**AUTOR:** LUIS GUSTAVO NARCISO

**ORIENTADOR:** Dr. MÁRIO JEFFERSON QUIRINO LOUZADA


Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de MESTRE em CIÊNCIA ANIMAL (FISIOPATOLOGIA MÉDICA E CIRÚRGICA) pela Comissão Examinadora.

  
Dr. JOSÉ CARLOS SILVA CAMARGO FILHO

  
Dra. SUELY REGINA MOGAMI BOMFIM

  
Dr. MÁRIO JEFFERSON QUIRINO LOUZADA

**DATA DA REALIZAÇÃO:** 10 de dezembro de 2013.

  
\_\_\_\_\_  
Presidente da Comissão Examinadora  
Dr. MÁRIO JEFFERSON QUIRINO LOUZADA  
- Orientador -

## **DADOS CURRICULARES DO AUTOR**

**LUIS GUSTAVO NARCISO** – Natural de Buritama, São Paulo, nascido em 26 de dezembro de 1985, filho de Maria de Lourdes Pereira e Aparecido Narciso. Ingressou no curso de Medicina Veterinária em 2005 na Universidade Camilo Castelo Branco – UNICASTELO – Campus de Fernandópolis-SP onde se graduou como Médico Veterinário em janeiro de 2010, com Trabalho de Conclusão de Curso intitulado “Educação Sanitária no Controle da Raiva Canina e Felina” sob orientação da Professora Especialista Ana Lúcia Borges. Realizou residência médico-veterinária na área de Diagnóstico Veterinário com ênfase em Patologia Clínica Veterinária no Hospital Veterinário Luiz Quintiliano de Oliveira na Universidade Estadual Paulista, Campus de Araçatuba, com início em fevereiro de 2010 e término em janeiro de 2012. Ingressou no curso de Pós-graduação em Ciência Animal, área de concentração Fisiopatologia Médica e Cirúrgica, na Faculdade de Medicina Veterinária, UNESP, Campus de Araçatuba-SP, em março de 2012 sob orientação do Prof. Adjunto Mario Jefferson Quirino Louzada e co-orientação do Prof. Adjunto Paulo César Ciarlini, à partir daí tem participado dos Projetos de Pesquisa do grupo sob auxílio financeiro da FAPESP, recebendo bolsa CAPES no ano de 2012 e atuando principalmente em temas relacionados com estresse oxidativo.

“É muito melhor lançar-se em busca de conquistas grandiosas, mesmo expondo-se ao fracasso, do que alinhar-se com os pobres de espírito, que nem gozam muito nem sofrem muito, porque vivem numa penumbra cinzenta, onde não conhecem nem vitória, nem derrota.”

(Theodore Roosevelt)

*Aos meus pais, Maria e Aparecido e aos meus amigos, por todo o apoio e incentivo sempre dado aos meus estudos, e por sempre estarem ao meu lado.*

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus por todas as oportunidades conseguidas e sempre iluminando e guiando meus passos.

À minha família por todo carinho, empenho, apoio e compreensão dedicados. Ao Prof. Adj. Mario Jefferson Quirino Louzada por ter aceitado ser meu orientador e ao Prof. Adj. Paulo César Ciarlini, por ter aceitado ser co-orientador e por todo o conhecimento transmitido, desde a residência e chegando ao mestrado, espero que também possa perpetuar no doutorado. Aos professores Sergio Diniz Garcia e Valéria Savoya por toda colaboração durante o Exame Geral de Qualificação. Aos residentes do Laboratório Clínico Veterinário no Hospital Veterinário Luiz Quintiliano de Oliveira, em especial Breno Fernando Martins de Almeida e Anaiza Simão Zucatto, por todo conhecimento transmitido durante a residência, sendo essencial para minha formação. À minha amiga e companheira de residência Renata Nogueira Figueiredo, pela amizade, pela paciência e companheirismo dedicados à residência, que sem dúvidas foi uma das melhores coisas que já aconteceu. Breno, Anaiza e Renata, é um privilégio quando temos ao nosso lado pessoas tão maravilhosas como vocês. Nunca terei como agradecer-lhes pelo apoio que vocês me ofereceram nos momentos em que precisei, pois os verdadeiros amigos são aqueles que aparecem nas horas mais difíceis de nossas vidas. Quero que vocês recebam em dobro e desejo que a vida de vocês seja abençoada por vibrações de paz e amor. Jamais esquecerei o que fizeram, e saibam que sempre poderão contar comigo.

Aos amigos de residência Sheila, Fernanda Siqueira, Karina Yukie, Valéria, Fernanda Paes, Thomas, Petrônio, Natália, Mirian, Sérgio, Otávio e Janete, muito obrigado pela amizade e pelos bons momentos que passamos durante a nossa residência.

A todos os amigos conquistados durante estes quatro anos aqui em Araçatuba, Eveline, Larissa Melo, Carlos, Aline Leal, Flavia Volpato, Bruna, Juliana,



Tatiane Silveira, Daniele Silvano, Acácio Lustosa, Thaísa, Bianca, Larissa Ávila, Fernanda, Bianca Arnone, Tatiane Poló, Juliane Teremachi, Lucila, Maria Luiza, Milena Sato, Monally, Vanessa Borges, Michele, Kaio, Gabriela, Edson, Raquel, Juliana Ribeiro, Aline Cardoso, Milena Viol, Cristiane, Milena, Sabrina, Luzinete e em especial Fernanda Fink. Também aos amigos da Faculdade de Odontologia: Anelise, Mariane, Aguinaldo, Índia, Kevin, Guilherme; e do Programa de Ciências Fisiológicas: Murilo, Ariane, Taís, Aline Yamamoto e Rafael. É um privilégio quando temos ao nosso lado pessoas tão maravilhosas como vocês, muito obrigado pela amizade.

À Jucilene C. Souza, por todo o ensinamento transmitido durante esses 4 anos de amizade, saiba que você sempre poderá contar com minha amizade.

Aos grandes amigos do Laboratório Clínico Veterinário do Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal, em especial Laine Gabas, Priscila Preve, Anelise Bosco e Kelly Vendrame. Sem vocês a realização deste trabalho não seria possível, muito obrigado por contribuírem tão significativamente. E aos novos amigos Rafaela Beatriz, Lilian, Mirtes e Daniela, boa sorte nesta nova etapa da vida de vocês.

A Prof. Dra. Suely Regina Mogami Bomfim, pelo conhecimento transmitido durante a residência e mestrado, e que possa também estar presente no doutorado, pois, pessoas como a senhora são sempre bem vindas em qualquer lugar. Também agradeço por ter sido como uma segunda mãe para todos nós na residência, sempre estando presente nos melhores e piores momentos, além de nos aconselhar e sempre nos ajudar a buscar um melhor caminho. Saiba que nunca me esquecerei da senhora.

Aos amigos Jefferson Filgueira, Mauricio Deschk e Guilherme Fabretti, obrigado pela convivência destes quatro anos aqui em Araçatuba. A vocês tenho uma coisa a dizer: “Durante a minha vida, muitas pessoas passaram por mim, dia após dia, mas somente algumas dessas pessoas ficarão para sempre na minha memória. Estas pessoas são ditas como amigas, que sempre estão presentes nos momentos mais difíceis e sempre estão dispostas a nos ouvir e

aconselhar, nos momentos em que mais precisamos, sempre estão presentes em nossas vitórias e derrotas, pois isso é ser amigo: saber ouvir, confiar, estar presente em todos os momentos. E amigos de verdade ficam sempre em nossos corações, assim como as pegadas na alma, que são indestrutíveis.”

À Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, pela concessão da bolsa de mestrado durante o primeiro ano do curso.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, pela oportunidade oferecida para a realização do curso de Mestrado.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo auxílio do financiamento do projeto concedido (Proc. 2011/02874-2).

E aos ratos que foram utilizados no projeto, contribuindo para a conclusão desta dissertação.

Enfim, a todos que direta ou indiretamente contribuíram na execução dessa pesquisa, sem vocês nada disso seria possível!

***Meus sinceros agradecimento***

## SUMÁRIO

	Página
CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS	
1 CONTEXTUALIZAÇÃO DO PROBLEMA.....	16
2 OBJETIVOS.....	16
3 EXERCÍCIO FÍSICO.....	17
4 ESTRESSE OXIDATIVO.....	19
5 O EXERCÍCIO FÍSICO COMO CAUSADOR DO ESTRESSE OXIDATIVO.....	20
6 O EXERCÍCIO FÍSICO COMO PROMOTOR DE ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO (ERO).....	21
7 SISTEMA ANTIOXIDANTE.....	22
7.1 Sistema antioxidante enzimático.....	23
7.2 Sistema antioxidante não enzimático.....	23
8 RESVERATROL.....	25
REFERÊNCIAS .....	29

## CAPITULO 2 - RESVERATROL ATENUA O ESTRESS OXIDATIVO E A LESÃO MUSCULAR DE RATOS SEDENTÁRIOS SUBMETIDOS AO EXERCÍCIO FÍSICO

1 INTRODUÇÃO.....	45
2 MATERIAL E MÉTODOS.....	47
3 RESULTADOS.....	50
3.1 Alterações metabólicas e lesão muscular observadas em ratos sedentários submetidos a um esforço físico súbito.....	51
3.2 Estresse oxidativo em ratos sedentários submetidos a um esforço físico súbito.....	51
3.3 Aumento da capacidade antioxidante plasmática de ratos sedentários tratados com resveratrol e submetidos a um esforço físico súbito.....	51

4 DISCUSSÃO.....	53
4.1 O esforço físico súbito em ratos sedentários causa alterações metabólicas e lesão muscular.....	53
4.2 O esforço físico súbito em ratos sedentários causa estresse oxidativo.....	54
4.3 Ratos sedentários tratados com resveratrol quando submetidos a um súbito esforço físico apresentam maior capacidade antioxidante plasmática e menor lesão muscular.....	55
5 CONCLUSÃO.....	56
REFERÊNCIAS .....	56

## Lista de Abreviaturas

ABPM = Antioxidante de baixo peso molecular

ALT = Alanina aminotransferase

AST = Aspartato aminotransferase

ATP = Adenosina trifosfato

Ca<sup>2+</sup> = Cálcio

CAT = Catalase

CK = Creatina quinase

Cu<sup>+</sup> = Cobre

DNA = Ácido desoxirribonucleico

ERN = Espécies reativas de nitrogênio

ERO = Espécies reativas ao oxigênio

F<sup>2+</sup> = Ferro

GPx = Glutationa peroxidase

GSH = Glutationa reduzida

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = Peróxido de hidrogênio

LDH = Lactato desidrogenase

LDL = Lipoproteína de baixa intensidade

LPO = Lipoperoxidação

MDA = Malondialdeído

N+R+ = Grupo natação tratado com solução de resveratrol

N+R- = Grupo natação tratado com solução aquosa de NaCl 0,9%

N-R+ = Grupo repouso tratado com solução de resveratrol

N-R- = Grupo repouso tratado com solução aquosa de NaCl 0,9%

$\cdot\text{NO}$  = Óxido nítrico

$\cdot\text{O}_2$  = Radical superóxido

$\cdot\text{OH}$  = Radical hidroxila

$\cdot\text{OOH}$  = Radical peroxila

RL = Radicais livres

RV = Resveratrol

SOD = Superóxido dismutase

TAC = Capacidade antioxidante total

TBARS = Ácido tiobarbitúrico-TBARS

XD = Xantina desidrogenase

XO = Xantina oxidase

## **RESVERATROL ATENUA O ESTRESSE OXIDATIVO E A LESÃO MUSCULAR DE RATOS SEDENTÁRIOS SUBMETIDOS À EXERCÍCIO FÍSICO**

**RESUMO** – O sedentarismo é um problema de saúde pública e um dos maiores males da sociedade moderna. Grande parte da população sedentária pratica atividade física de modo esporádico. Já está bem estabelecido que esforço físico em excesso ou em indivíduos não condicionados acarreta estresse oxidativo e lesões musculares. No presente estudo foi testada a hipótese de que um único esforço físico é capaz de causar estresse oxidativo e lesão muscular em indivíduos sedentários. Aditivamente, foi avaliado o efeito antioxidante do polifenol resveratrol (RV) quanto à sua capacidade de atenuar o estresse oxidativo e a lesão muscular causada pelo esforço físico. Para tal, 40 ratos (*Rattus norvegicus albinus*, Wistar) machos adultos sedentários foram aleatoriamente submetidos ou não a 90 minutos de natação, com e sem tratamento com RV (100mg/kg/14dias): N-RV- (n=10) grupo mantido em repouso e não tratados com RV; N-RV+ (n=10) grupo mantido em repouso e tratados com RV; N+RV- (n=10) grupo submetidos ao esforço físico de natação e não tratados com RV e N+RV+ (n=10) grupo submetido ao esforço físico de natação e tratados com RV. Em ratos sedentários, o esforço físico da natação promoveu estresse oxidativo (aumento da peroxidação lipídica e diminuição da capacidade antioxidante total do plasma) e aumento significativo da atividade plasmática de creatina quinase (CK) e lactato desidrogenase (LDH). O tratamento com RV diminuiu a peroxidação lipídica e a concentração dos marcadores de lesão muscular (CK e LDH) de ratos sedentários submetidos à natação. Esta é uma das primeiras evidências de que uma única sessão de esforço físico pode causar estresse oxidativo em indivíduos sedentários e que o RV pode ser uma alternativa para atenuar a lesão muscular causada por este estresse.

**Palavras-chave:** antioxidante, natação, sedentarismo.

## **RESVERATROL ATTENUATES OXIDATIVE STRESS AND MUSCLE INJURY OF SEDENTARY RATS SUBMITTED TO PHYSICAL EXERCISE**

**SUMMARY-** Physical inactivity is a public health problem and one of the greatest evils of modern society. Biggest part of the sedentary population practice physical activity sporadically. It is well established that the excess of physical exercise in or non-conditioned people causes oxidative stress and muscle damage. The present study tested the hypothesis that a single session of physical exercise can cause oxidative stress and muscle damage in sedentary rats. Additively, the antioxidant effect of the polyphenol resveratrol (RV) was evaluated, and its ability to attenuate oxidative stress and muscle damage caused by physical activity. For this, 40 sedentary adults rats (*Rattus norvegicus Albinus*, Wistar) were randomly subjected or not to 90 minutes of swimming, with and without treatment with RV (100mg/kg/14days): N-RV- (n=10) group maintained at rest and not treated with RV, N-RV+ (n=10) group maintained at rest and treated with RV, N+RV- (n=10) group subjected to physical exercise of swimming not treated with RV and N+RV+ (n=10) group submitted to physical exercise of swimming and treated with RV. In sedentary rats, physical activity of swimming promoted oxidative stress (observed by increased lipid peroxidation and decreased total antioxidant capacity of plasma) and significant increase in plasma activity of creatine kinase (CK) and lactate dehydrogenase (LDH). The RV treatment decreased lipid peroxidation and activity of the markers of muscle injury (CK and LDH) in sedentary rats submitted to swimming. This is one of the first evidence that a single session of physical exercise can cause oxidative stress in sedentary individuals and that the RV can be an alternative to alleviate muscle injury caused by this stress.

**Keywords:** antioxidant, swimming, physical inactivity.



# Capítulo 1

## **CAPÍTULO 1 - CONSIDERAÇÕES GERAIS**

### **1 Contextualização do problema**

O sedentarismo e o baixo nível de condicionamento físico têm sido apontados como fatores de risco para mortalidade, sendo tão importantes quanto fumo, dislipidemias e hipertensão arterial.

A prática de exercício físico visando benefício à saúde vem ganhando espaço nos últimos anos, principalmente quando o objetivo é a promoção da saúde e a prevenção de doenças. Na medicina esportiva e veterinária há evidências de que o uso de suplementos antioxidantes minimiza ou evita os danos oxidativos musculares e plasmáticos induzidos pelo esforço físico moderado a intenso.

Durante a atividade física exaustiva ocorre um aumento no consumo de oxigênio decorrente do trabalho muscular, esse fato aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e induz o estresse oxidativo, o qual é dependente da intensidade, duração, local do exercício e resistência à exaustão do indivíduo. Com isso, logo após o exercício físico pode-se observar aumento na concentração de ácidos graxos poli-insaturados no sangue, já que as membranas celulares são ricas nestes ácidos.

### **2 Objetivos**

Testar a hipótese de que ratos sedentários submetidos a esforço físico intenso e tratados com resveratrol apresentam maior capacidade antioxidante plasmática.

Testar a hipótese de que o resveratrol atenua o estresse oxidativo e lesão muscular de ratos sedentários submetidos a exercício físico.

### 3 Exercício físico

A associação entre exercício físico e saúde vem se estabilizando nos últimos anos. Estudos revelam que a prática regular de exercício físico está associada à promoção da saúde e à prevenção de doenças crônico-degenerativas (BOUSQUETE-SANTOS et al., 2006). O exercício regular, ou treinamento físico de intensidade moderada, melhora o sistema de defesa, enquanto que o treinamento intenso provoca imunossupressão (NOBREGA, 2005).

A atividade física pode ser definida como qualquer movimento corporal produzido pela musculatura esquelética que resultará em gasto energético. O exercício físico é uma das formas de atividade física, dentre as quais compreende todo movimento corporal repetitivo, estruturado e planejado, resultando em uma melhora ou manutenção de um ou mais componentes da aptidão física (CASPERSEN et al., 1985), o que pode ser compreendido como uma gama de dimensões envolvendo as atividades voluntárias, como as ocupacionais, de lazer, domésticas e de deslocamento (WAHRLICH; ANJOS 2001).

O condicionamento físico é definido como a habilidade de realizar uma atividade física de nível moderado a intenso sem cansaço excessivo. A capacidade de manter essa habilidade no decorrer da vida, tem sido recomendada para melhora e manutenção do condicionamento físico, bem como para a prevenção e reabilitação de doenças cardiovasculares, (PATE et al., 1995; POLLOCK et al., 2000).

Pitanga (2002) relata que altos níveis de atividade física estão associados à diminuição no risco de doenças artério-coronarianas, diabetes, hipertensão, osteoporose. Assim, a prática de atividade física é de grande importância para a prevenção de doenças, de forma que o sedentarismo pode acarretar prejuízos à saúde.

A atividade física regular pode trazer benefícios para pessoas de todas as idades. O gasto de calorías é fundamental para o balanço energético e

controle do peso. Além disso, diminui o risco relacionado às dislipidemias e traz benefícios para outras doenças como neoplasias (WHELTON et al., 2002).

A realização de pelo menos 30 minutos de atividade física, de intensidade no mínimo moderada, na maioria dos dias da semana, tem sido proposta para a manutenção da saúde e prevenção de várias doenças crônicas (PATE et al., 1995).

O metabolismo produz a energia necessária para o organismo, cuja principal fonte de energia imediata para o trabalho é o ATP (adenosina trifosfato). Entretanto, a quantidade de ATP estocada no músculo é limitada, e este tecido precisará de grande quantidade de energia durante exercício anaeróbio e aeróbio (ILHAN et al., 2004), que exigem um recrutamento rápido das fibras musculares e constituem um importante fator que pode desencadear a fadiga muscular (LIMA-SILVA et al., 2006).

Segundo Garcia et al. (2000), o treinamento físico tem como objetivo estimular adaptações morfológicas e metabólicas nos músculos esqueléticos, e assim modificar a utilização de substratos energéticos.

Períodos prolongados de exercício físico podem ocasionar depressão de diversos aspectos da função imunológica. Entretanto, a intensidade e volume moderados de treinamento podem melhorar a resposta imune, quando comparadas a intensidades baixas e elevadas (ARAUJO et al., 2008). Exercício de alta intensidade causam danos aos tecidos, produção de hormônios do estresse e alteração da quantidade e função de várias células do sistema imune (NATALE et al., 2003). Assim, quando o treinamento ultrapassa a capacidade de adaptação de um indivíduo, podem ser observados efeitos prejudiciais (MARGONIS et al., 2007).

Segundo Amorim e Tirapegui (2008), no exercício aeróbico, o fluxo de oxigênio aumenta em até 100 vezes no músculo esquelético e até 30 vezes na corrente sanguínea. Atualmente, sabe-se que o exercício físico intenso e contínuo é acompanhado pela produção de radicais livres que causam alterações das membranas celulares, podendo gerar lesão de fibras musculares, ocasionando um processo inflamatório e reduzindo a função

muscular pela liberação de enzimas musculares, alterações histológicas evidentes e dor muscular (NOSAKA; CLARKSON,1995).

O exercício parece alterar o equilíbrio do sistema defensivo antioxidante, de forma que quando a fração antioxidante é comprometida, aumenta a susceptibilidade ao dano muscular. Com isso, parece que o exercício regular de intensidade moderada é necessário para manter o sistema de defesa antioxidante (SEN, 1995).

#### **4 Estresse oxidativo**

O estresse oxidativo é um desequilíbrio entre a produção de substâncias oxidantes e as defesas antioxidantes do organismo. Dessa forma, o estresse oxidativo pode ser definido como um aumento da produção de radicais livres (RL) resultantes de danos teciduais (PEAKE; SUZUKI, 2004).

A produção exacerbada e contínua dessas substâncias oxidantes leva ao consumo das defesas antioxidantes orgânicas, assim essas substâncias reagem com componentes celulares e teciduais, acarretando em peroxidação lipídica e danos ao DNA celular que resulta em apoptose celular (ZAMZAMI et al., 1996) e carbonilação de proteínas, que ocasionam alterações das funções celulares (SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004).

Os RL apresentam múltiplas funções fisiológicas importantes como a regulação da resposta imunológica, inativação de vírus e eliminação de bactérias (COOPER et al., 2002). Dependendo da sua concentração e da capacidade do sistema antioxidante em suprimir seus efeitos danosos, os RL podem ser considerados benéficos ou tóxicos (AMORIM; TIRAPEGUI, 2008).

O estresse oxidativo está envolvido na patogênese de diversos processos patológicos, como anemia hemolítica (STOCKS; DORMANDY,1971), aterosclerose (KATSURA et al., 1994), lesão de reperfusão tecidual (PARK; LUCCHESI, 1999) e até mesmo como potencial carcinogênico (SHACTER et al., 1988). Um método eficaz de avaliar o estresse oxidativo é a determinação da peroxidação lipídica, pois os ácidos graxos

insaturados presentes nas membranas celulares são os principais alvos dos radicais livres (PRYOR et al., 1976). Outra maneira de se determinar o estresse oxidativo é a determinação da capacidade antioxidante total (TAC) do plasma, que fornece de forma geral o conjunto das substâncias com capacidade antioxidante, uma vez que a dosagem isolada de cada substância é inviável, pois elas se complementam (EREL, 2004).

A função da catalase (CAT) é detoxificar o peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) originado ao final da cadeia transportadora de elétrons para geração de ATPs. É importante evitar o aumento de concentração de  $H_2O_2$  celular, pois este composto é considerado uma espécie radicalar fraca, mas possui a propriedade de atravessar facilmente membranas celulares e a união com um elétron proveniente de metais de transição, como  $Fe^{2+}$  ou  $Cu^+$ , poderia dar origem ao radical hidroxila ( $\cdot OH$ ), que é uma das espécies radicalares existentes mais reativas. Esta condição ocasiona a peroxidação lipídica que pode ser mensurada pelo aumento dos níveis das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), refletindo a desintegração lipídica celular e o aumento do estresse oxidativo (ANTUNES NETO; DONADON, 2011).

Também há evidências de que o óxido nítrico ( $NO\cdot$ ) e seus derivados oxidantes, as espécies reativas de nitrogênio (ERN) estão aumentadas no organismo durante a prática de exercício físico (SOUSA JUNIOR et al., 2005).

## **5 O exercício físico como causador do estresse oxidativo**

Durante o período de repouso, cerca de 10 a 20% do sangue migra para o músculo esquelético, porém durante o exercício este volume aumenta para 85 a 90%, promovendo um aumento da oferta de glicose e oxigênio (BERGMAN et al., 2000).

Em síntese, a atividade física moderada realizada regularmente e em ambientes adequados melhora a qualidade de vida e as defesas antioxidantes do organismo, enquanto que o exercício extenuante aumenta a atividade

metabólica e favorece a ocorrência de lesões oxidativas em biomoléculas, prejudicando as funções celulares (VINÃ et al., 2000).

De acordo com Lamprecht et al. (2004), os danos musculares originados pelo estresse oxidativo são mais acentuados em indivíduos pouco treinados que realizam exercícios com uma intensidade e duração acima do seu condicionamento.

A atividade física moderada praticada regularmente altera a homeostase oxidativa de células e tecidos, por meio da diminuição dos danos oxidativos e da ampliação da resistência ao estresse oxidativo, além de melhorar a capacidade de resposta do sistema imune (COOPER et al., 2002). Já o exercício de alta intensidade praticado sob condições estressantes provoca um estado transitório de imunossupressão (TAULER, 2004).

Na medicina esportiva e veterinária há evidências de que o uso de suplementos antioxidantes como as vitaminas E e C, betacaroteno, coenzima Q10, N-acetilcisteína, ácido úrico e propranolol minimizam ou evitam os danos oxidativos musculares e plasmáticos induzidos pelo esforço físico moderado a intenso (FISHER-WELLMAN; BLOOMER, 2009). O exercício aumenta a concentração sanguínea de MDA (malondialdeído), indicador direto de peroxidação lipídica, mas uma dieta rica em vitaminas C e E, bem como outros antioxidantes reduz o estresse oxidativo e os danos musculares resultantes de atividade física intensa (CLARKSON; THOMPSON, 2000).

## **6 O exercício físico como promotor de espécies reativas de oxigênio (ERO)**

O exercício físico regular acarreta no aumento do consumo de oxigênio e na demanda energética produzindo grande quantidade de ERO (DAVIES et al., 1982; JI; FU, 1992; SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004).

Durante a atividade física, o consumo de oxigênio pode aumentar até 20 vezes e sua captação pelos músculos ativos pode aumentar até 100 vezes (ANTUNES NETO et al., 2005), implicando em um grande aumento na geração

de superóxido pelo músculo esquelético durante as contrações (URSO; CLARKSON, 2003) e favorecendo a formação de ERO (ANTUNES NETO et al., 2005).

Segundo Radák et al. (2003), o superóxido pode ser formado no músculo durante o exercício de várias maneiras: 1) na cadeia de transporte mitocondrial de elétrons, principalmente quando esta se encontra numa situação de anóxia e é reperfundida pelo oxigênio durante, por exemplo, pausa após um esforço de alta intensidade; 2) por enzimas como a xantina oxidase; 3) pelas enzimas NADPH oxidase e citocromo P450 oxidase. Além disso, o óxido nítrico pode reagir com o superóxido para formar peroxinitrito, um intermediário estável que pode se decompor em um poderoso oxidante, com reatividade similar ao radical hidroxila (ROBERTS et al., 2009).

Segundo Schneider e Oliveira (2004), as ERO são produzidas naturalmente por meio de processos metabólicos oxidativos, sendo importantes em situações de necessidade de ativação do sistema imunológico. Por outro lado, uma produção excessiva de ERO pode favorecer o estresse oxidativo, originando efeitos prejudiciais ao organismo, como peroxidação lipídica, oxidação de proteínas, agressão a carboidratos e DNA.

Durante a atividade física exaustiva ocorre um aumento no consumo de oxigênio decorrente do trabalho muscular, o que aumenta a produção de ERO e induz o estresse oxidativo, que é dependente da intensidade, duração, local do exercício e resistência a exaustão do indivíduo (VINÃ et al., 2000) e quando há condicionamento físico, ocorre uma adaptação do sistema antioxidante do organismo, minimizando assim os danos musculares e plasmáticos (SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004).

## **7 Sistemas de defesa antioxidante**

O sistema de defesa antioxidante é constituído de antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos, que serão discutidos a seguir:



### **7.1 Sistema antioxidante enzimático**

O sistema antioxidante enzimático está presente no meio intracelular, sendo representado pelas enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD), que catalisa a dismutação do ânion radical superóxido ( $O_2\bullet$ ), catalase (CAT) que atua na decomposição de peróxido de hidrogênio a oxigênio e água e glutathione peroxidase (GPx), que atua sobre peróxidos em geral, utilizando a glutathione como co-fator (VASCONCELOS et al., 2007).

### **7.2 Sistema antioxidante não enzimático**

O sistema antioxidante não enzimático é composto principalmente por antioxidantes de baixo peso molecular (ABPM), os quais desativam diretamente as ERO. Os ABPM podem ser sintetizados endogenamente, ser provenientes de reações metabólicas ou da alimentação. Estes estão presentes no organismo em número e concentração maior que os antioxidantes enzimáticos. Os ABPM podem ser hidrofílicos ou lipofílicos e estão presentes nos locais específicos onde ocorrem danos causados pelo estresse oxidativo, desempenhando, assim, um papel fundamental para a capacidade antioxidante total de sistemas biológicos (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1998). A glutathione reduzida (GSH), o ácido úrico e a vitamina C são exemplos de ABPM hidrofílicos. Enquanto que a bilirrubina, o  $\beta$ -caroteno e a vitamina E são exemplos de ABPM lipofílicos (GANDRA et al., 2004).

O sistema antioxidante não enzimático apresenta-se no meio extracelular, sendo avaliado no plasma e soro sanguíneo. É composto de um conjunto de antioxidantes que podem ser agrupados e produzidos *in vivo*, como a glutathione, ubiquinona, ácido úrico, compostos obtidos pela alimentação como vitaminas, polifenóis e outros (VASCONCELOS et al., 2007).

Dentre estes antioxidantes, a GSH é o mecanismo de defesa antioxidante não enzimático mais importante, presente em grandes quantidades no organismo, pois esta substância age na eliminação de

peróxidos e na regeneração de importantes antioxidantes como o  $\alpha$ -tocoferol e o ácido ascórbico (JONES, 2002).

O termo vitamina E é a designação de duas diferentes famílias de compostos que ocorrem na natureza: os tocoferóis e os tocotrienóis, dentre os quais exibem, qualitativamente, a atividade biológica do  $\alpha$ -tocoferol, que é um composto mais potente e que geralmente é a forma predominante (THERIALT et al., 1999).

O ácido ascórbico é sintetizado a partir da glicose, como ocorre nas plantas e na maioria dos animais. Em pH fisiológico (7,4), 99,95% da vitamina C ( $\text{AsCH}^2$ ) encontra-se na forma de ascorbato ( $\text{Asc}^-$ ), que atua como antioxidante ao doar um  $\text{H}\cdot$  ou  $[\text{H}^+$  e  $^-$ ] para um radical. O ascorbato ( $\text{AsCH}^-$ ) age como antioxidante sobre ERO, além de ser eficiente sobre o ânion radical superóxido ( $\text{O}_2\cdot^-$ ), peróxido de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), hipoclorito ( $\text{ClO}$ ), radicais hidroxila ( $\cdot\text{OH}$ ) e peroxila ( $\cdot\text{OOH}$ ). Também atua nas membranas celulares, para impedir o início da peroxidação lipídica (BARREIROS et al., 2006).

Os carotenóides são pigmentos intensamente coloridos, lipossolúveis sintetizados por plantas e microorganismos, estando presentes em muitos alimentos, frutas, vegetais e peixes. As propriedades antioxidantes dos carotenóides estão ligadas à sua capacidade de capturar radicais e outras espécies reativas. No entanto, as funções dos carotenóides provenientes da dieta para prevenção de doenças não estão definitivamente estabelecidas, havendo muita controvérsia na literatura (EL-AGAMEY et al., 2004).

A ubiquinona é um lipídio endógeno sintetizado na via do mevalonato, apresentando função redox (GRANDRA et al., 2004). A ubiquinona desempenha um papel central na cadeia respiratória mitocondrial e no transporte de elétrons extra-mitocondrial, além de participar da regulação da permeabilidade, redução da oxidação de proteínas de membrana, prevenção da oxidação do DNA e impedimento da disfunção endotelial (TURUNEN et al., 2004).

O ácido úrico que é um derivado do metabolismo das purinas é produzido pela oxidação da hipoxantina e da xantina pela xantina oxidase (XO)

e xantina desidrogenase (XD). O ácido úrico atua como antioxidante devido a sua capacidade de quelar metais de transição e sua concentração no plasma é maior que a de outros antioxidantes (GHISELLI et al., 2000), além de atuar na eliminação de ERO e radicais hidroxila (BECKER et al., 1993).

A bilirrubina é um importante antioxidante endógeno e sua concentração pode aumentar decorrente da prática de exercício físico intenso (POWERS; JACKSON, 2008), além de agir como um potente antioxidante em situações de estresse oxidativo devido à capacidade de eliminar ERO, prevenir a peroxidação lipídica, desativar radicais hidroxil e proteger as células das altas concentrações de peróxido de hidrogênio (MACLEAN et al., 2007). Sua função antioxidante se deve a um aumento do ciclo em que a bilirrubina é oxidada a biliverdina e que é reciclada de volta a bilirrubina via biliverdina redutase (AGUIAR et al., 2006).

Outro importante antioxidante endógeno é a albumina que também participa da linha de defesa do organismo. (LUCENA, 2010).

## **8 Resveratrol**

Os polifenóis abrangem o maior grupo de compostos bioativos nos vegetais, presentes em vários alimentos e bebidas, sendo observados em grandes quantidades em uva e derivados (CASTELLI, 1996; SILVA et al., 2005). Dentre os polifenóis destaca-se o resveratrol que é produzido por várias plantas, em especial, a uva e seus derivados (FREMONT, 2000).

O resveratrol é uma fitoalexina produzida principalmente nos vegetais em resposta a condições adversas como radiação ultravioleta e ataque de patógenos (FLOREANI et al., 2003; MARTINEZ; MORENO, 2000). Os precursores do resveratrol são os ácidos cumárico e malônico (SOLEAS et al., 1997). Por ser bastante estudado, o resveratrol (3,4', 5-trihidroxiestilbeno) tem sido identificado em 72 espécies de plantas distribuídas em 31 gêneros e 12 famílias (ACQUAVIVA et al., 2002), dentre as quais podemos encontrar

algumas na dieta humana como amoras, amendoins e uvas (SOLEAS et al., 1997).

Atualmente a grande procura da humanidade por meios que favoreçam uma vida mais saudável tem incentivado as pesquisas por novas substâncias capazes de atender tais necessidades. Um importante composto polifenólico é o resveratrol, primeiramente isolado de raízes da planta *Polygonum cuspidatum* (Kojo-kon) utilizada amplamente na medicina popular no oriente (PERVAIZ, 2003).

*Polygonum cuspidatum* é uma planta utilizada na medicina tradicional chinesa e japonesa para o tratamento de dermatite supurativa, gonorreia, pé-de-atleta (*Tinea pedis*) e dislipidemia (SOLEAS et al., 1997). Em 1976, o resveratrol foi identificado nas uvas da espécie *Vitis vinifera* (LANGCAKE; PRYCE, 1976) e com esta descoberta iniciaram-se estudos epidemiológicos que evidenciaram que o consumo moderado de vinho diminuía o risco de doenças coronárias, levando à compreensão do chamado Paradoxo Francês” (RENAUD; DELORGERIL, 1992; KOPP, 1998).

Muitos trabalhos são publicados anualmente demonstrando que o resveratrol pode prevenir ou diminuir a progressão de diversas doenças como: o cancro (JANG et al., 1997), doenças cardiovasculares (BRADAMANTE et al., 2004), neurodegenerativas (ZAMIN et al., 2006), cancerígenas (JANG et al., 1997; ATHAR et al., 2007) e ainda possui propriedades anti-inflamatórias (LEIRO et al., 2010), antioxidantes (FILIP et al., 2003) e antimicrobianas (DOCHERTY et al., 2007), além de mimetizar os efeitos da restrição calórica e prevenir processos de envelhecimento, aumentando assim a longevidade (BAUR; SINCLAIR, 2006).

Nas uvas, o resveratrol é sintetizado na película, sendo o pico de sua síntese obtido durante a formação e maturação (SUN et al., 2006). Constitui um composto fenólico de *Vitis vinifera* a qual possui múltiplos efeitos farmacológicos (OU et al., 2006). É exposto nas formas isoméricas, cis e trans (STOJANOVIC, 2001). Devido à sua alta sensibilidade à luz, poucas são as informações relacionadas às propriedades do isômero cis-resveratrol (BASLY,

2000). Já o isômero trans é a forma mais estável do resveratrol e farmacologicamente ativa (MARRIER et al., 2002), o qual está comercialmente disponível e é relativamente estável se for protegido da luz e em pH elevado (SOLEAS et al., 1997).

A biossíntese do resveratrol acontece quando há um sinal químico gerado pelo estresse, o qual induz o aumento do gene estilbeno sintase, promovendo um acúmulo do mRNA estilbeno sintase, sendo este responsável pela formação da enzima estilbeno sintase, que catalisa a reação entre uma molécula de p-coumaroyl-CoA e três moléculas de malonyl-CoA, constituindo assim o resveratrol (SCHRODER et al., 1988), que é ativada quando há uma resposta a fatores de estresse exógenos, como radiação ultravioleta, ataque de fungos e agentes químicos (SOLEAS et al., 1997; SIGNORELLI; GHIDONI, 2005).

O resveratrol pode ser absorvido pelo intestino delgado, assim como os glucosídeos de flavonóides (FREMONT, 2000). Em humanos, após a absorção, o resveratrol é metabolizado no fígado, possuindo uma meia-vida plasmática de 8-14 minutos, sendo este excretado pela urina (WALLE et al., 2004).

O resveratrol alcança máxima concentração plasmática aos 15 minutos em ratos e entre 30 a 60 minutos em humanos. Quando absorvido, o resveratrol é metabolizado nas células intestinais ou no fígado, sendo o resveratrol-3-glucuronídeo e o resveratrol-3-sulfato, os principais metabólitos identificados (WALLE et al., 2004).

No sistema biológico, o resveratrol exerce alguns efeitos antioxidantes como a prevenção da oxidação de lipoproteína de baixa intensidade (LDL), via quelação do cobre e sequestro de radicais livres, induz o aumento de várias enzimas antioxidantes como a superóxido dismutase, catalase e glutatona redutase, protege o endotélio vascular, entre outros efeitos (SAIKO et al., 2008). Sua ação antioxidante também foi identificada em outras situações, dentre elas na atividade anti-neoplásica, anti-viral, neuroprotetora, antienvhecimento e anti-inflamatória (ANEKONDA, 2006; SHEN et al., 2006; KIM et al., 2006; KIRIMLIOGLU et al., 2008; PANDEY; RIZVI, 2011).

Podemos encontrar o resveratrol em várias plantas, dentre as quais se destacam devido aos seus reconhecidos efeitos terapêuticos, o amendoim (*Arachis hypogaea*, Fabaceae) (CHUKWUMAH et al., 2009), o eucalipto (*Eucalyptus wandoo*, Myrtaaceae) (HATHWAY; SEAKINS, 1959), o Kon-jo-kon (*Polygonum cuspidatum*) (DU et al., 2007) e a uva (*Vitis vinifera* e *Vitis labrusca*,) (LANGCAKE; PRYCE, 1976; FREMONT, 2000).

Dentre os vários benefícios que o resveratrol nos fornece podemos citar alguns exemplos como o efeito cardioprotetor, que tem sido amplamente estudado, pois resulta de uma variedade de efeitos antioxidantes. Outro efeito é a proteção do endotélio vascular contra disfunções e danos decorrentes de dietas inadequadas (CHAVES et al., 2009), também a prevenção da oxidação de LDL (LEONARD et al., 2003), atividade de vasorelaxamento e vasodilatação (NADERALI, 2009), atividade estrogênica (GEHM et al., 1997), redução da obesidade (NADERALI, 2009), inibição da oxidação de lipoproteínas de baixa densidade e a agregação plaquetária (FREMONT, 2000), além da capacidade de inibir o crescimento de alguns microrganismos patogênicos, tais como, bactérias Gram-positivas, bactérias Gram-negativas e fungos (DOCHERTY et al., 2001; CHAN, 2002; TEGOS et al., 2002).

Também possui capacidade de inibir algumas linhagens de células tumorais como as do pulmão (WHYTE et al., 2007), cérebro (MILOSO et al., 1999), pâncreas (GOLKAR et al., 2007), ovário (OPIPARI et al., 2004), fígado (BISHAYEE et al., 2010), próstata (LIN et al., 2002), intestino (SGAMBATO et al., 2001) e pele (ASENSI et al., 2002).

## 9 Referências

ACQUAVIVA, R.; RUSSO, A.; CAMPISI, A.; SORRENTI, V.; DI GIACOMO, C.; BARCELLONA, M. L.; AVITABILE, M.; VANELLA, A. Antioxidant Activity and Protective Effect on DNA Cleavage of Resveratrol. **Food Chemistry and Toxicology**, v.67, n.1, p.137-141, 2002.

AGUIAR, C.R.; FALCÃO, M.C.; RAMOS, J.L.A. Estresse oxidativo no recém-nascido: a bilirrubina como antioxidante. **Revista Paulista de Pediatria**, v.24, n.4, p.363-366, 2006.

AMORIM, A.G.; TIRAPEGUI, J. Aspectos atuais da relação entre exercício físico, estresse oxidativo e magnésio. **Revista de Nutrição**, v.21, n.5, p.563-575, 2008.

ANEKONDA, T.S. Resveratrol: a boon for treating Alzheimer's disease? **Brain research reviews**, v.52, p.316-326, 2006.

ANTUNES NETO, J.M.F.; DONADON, C.C. Cinética de marcadores de estresse oxidativo para avaliação de 'overreaching' induzido pelo exercício físico exaustivo. **EFDeportes.com**, n.162, 2011.

ANTUNES-NETO, J.M.F.; SILVA, L.P.; MACEDO, D.V. Biomarcadores de estresse oxidativo: novas possibilidades de monitoramento em treinamento físico. **Revista brasileira Ciência e Movimento**, v.13, n.2, p.7-15, 2005.

ARAUJO, G.G.; GOBATTO, C.A.; HIRATA, R.D.C.; HIRATA, M.H.; CAVAGLIERI, C.R.; VERLENGIA, R. Respostas fisiológicas para detectar o overtraining. **Revista de Educação Física/UEM**, v.19, n.2, p.275-289, 2008.

ASENSI, M.; MEDINA, I.; ORTEGA, A.; CARRETERO, J.; BANO, M.C.; OBRADOR, E.; ESTRELA, J. M. Inhibition of cancer growth by resveratrol is

related to its low bioavailability. **Free Radical Biology & Medicine**, v.33, n.3, p.387-398, 2002.

ATHAR, M.; BACK, J.H.; TANG, X.; KIM, K.H.; KOPELOVICH, L.; BICKERS, D. R.; KIM, A. L. Resveratrol: a review of preclinical studies for human cancer prevention. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v.224, n.3, p.274-283, 2007.

BARREIROS, A.L.B.S.; DAVID, J.M.; DAVID, J.P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Química Nova**, v.29, n.1, p.113-123, 2006.

BASLY, J.F.; MARRE-FOURNIER, F.; BAIL, J.C.L.; HABRIOUX, G.; CHULIA, A.J. Estrogenic/antiestrogenic and scavenging properties of (e)- and (z)-resveratrol. **Life Sciences**, v.66, n.9, p.769-777, 2000.

BAUR, J.A.; SINCLAIR, D.A. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v.5, n.6, p.493-506, 2006.

BECKER, B.F. Towards the physiological function of uric acid. **Free Radical & Biology Medicine**, v.14, n.6, p.615-631, 1993.

BERGMAN, B.C.; HORNING, M.A.; CASAZZA, G.A.; WOLFEL, E.E.; BUTTERFIELD, G.E.; BROOKS, G.A. Endurance training increases gluconeogenesis during rest and exercise in men. **American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism**. v.278, n.2, p.E244-E251, 2000.

BISHAYEE, A.; POLITIS, T.; DARVESH, A.S. Resveratrol in the chemoprevention and treatment of hepatocellular carcinoma. **Cancer Treatment Reviews**, v.36, n.1, p.43-53, 2010.



BOUSQUET-SANTOS , K.; VAISMAN, M.; BARRETO, N.D.; CRUZ-FILHO, R.A.; SALVADOR, B.A.; FRONTERA,W.R.; NOBREGA A.C. Resistance training improves muscle function and body composition in patients with hyperthyroidism. **Archives of Physical Medicine Rehabilitation**, v.87, n.8, p.1123-1130, 2006.

BRADAMANTE, S.; BARENGHI, L.; VILLA, A. Cardiovascular protective effects of resveratrol. **Cardiovascular Drug Reviews**, v.22, n.3, p.169-188, 2004.

CASPERSEN, C.J.; POWELL, K.E.; CHRISTENSON, G.M. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. **Public Health Reports**, v. 100, n. 2, p.126-131, 1985.

CASTELLI, W.P. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. **Atherosclerosis**, v.124, suppl, p.51-59, 1996.

CHAVES, A.A.; JOSHI, M.S.; COYLE, C.M.; BRADY, J.E.; DECH, S.J.; SCHANBACHER, B.L.; BALIGA, R.; BASURAY, A.; BAUER, J.A. Vasoprotective endothelial effects of a standardized grape product in humans. **Vascular Pharmacology**, v.50, n.1-2 , p.20-26, 2009.

CHUKWUMAH, Y.; WALKER, L.T.; VERGHESE, M. Peanut skin color: a biomarker for total polyphenolic content and antioxidative capacities of peanut cultivars. **International Journal of Molecular Sciences**, v.10, n.11, p.4941-4952, 2009.

CLARKSON, P.M.; THOMPSON, H.S. Antioxidants: what role they play in physical activity and health. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.72, suppl, p.637-46, 2000.

COOPER, C.E.; VOLLAARD, N.B.J.; CHOUEIRI, T.; WILSON, M.T. Exercise, free radicals and oxidative stress. **Biochemical Society Transactions**, v.30, n.2, p.280-285, 2002.

DAVIES, K.J.A.; QUINTANILHAT, A.T.; GEORGE A. BROOKS, G.A.; PACKERT, L. Free radicals and tissue damage produced by exercise. **Biochemical and biophysical research communications**, v.107, n.4, p.1198-1205, 1982.

DOCHERTY, J.J.; FU, M.M.; TSAI, M. Resveratrol selectively inhibits *Neisseria gonorrhoeae* and *Neisseria meningitidis*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.47, n.2, p.243-244, 2001.

DOCHERTY, J.J.; MCEWEN, H.A.; SWEET, T.J.; BAILEY, E.; BOOTH, T.D. Resveratrol inhibition of *Propionibacterium acnes*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.59, n.6, p.1182-1184, 2007.

DU, F.Y.; XIAO, X.H.; LI, G.K. Application of ionic liquids in the microwave-assisted extraction of *trans-resveratrol* from *Rhizma polygoni cuspidati*. **Journal of Chromatography A**, v.1140, n.1-2, p.56-62, 2007.

EL-AGAMEY, A.; LOWE, G. M.; MCGARVEY, D. J.; MORTENSEN, A. PHILLIP, D.M.; TRUSCOTT, T.G.; YOUNG, A.Y. Carotenoid radical chemistry and antioxidant/pro-oxidant properties. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v.430, n.1, p.37-48, 2004.

EREL, O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. **Clinical Biochemistry**, v.37, n.4, p.277-285, 2004.

EREL, O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. **Clinical Biochemistry**, v.37, n.4, p.277-285, 2004.

FILIP, V.; PLOCKOVA, M.; SMIDRKAL, J.; SPICKOVA, Z.; MELZOCH, K.; SCHMIDT, S. Resveratrol and its antioxidant and antimicrobial effectiveness. **Food Chemistry**, v.83, n.4, p.585-593, 2003.

FISCHER-WELLMAN, K.; BLOOMER, R.J. Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history. **Dynamic Medicine**, v.8, p.1-25, 2009.

FLOREANI, M.; NAPOLI, E.; QUINTIERI, L.; PALATINI, P. Oral administration of trans-resveratrol to guinea pigs increases cardiac DT diaphorase and catalase activities, and protects isolated atria from menadione toxicity. **Life Sciences**, v.72, p.2741-2750, 2003.

FREMONT, L. Biological effects of resveratrol. **Life Sciences**, v.66, n. 8, p.663-673, 2000.

GANDRA, P.G.; ALVES, A.A.; MACEDO, D.V.; KUBOTA, L.T. Determinação eletroquímica da capacidade antioxidante para avaliação do exercício físico. **Química Nova**, v.27, n.6, p.980-985, 2004.

GARCIA JÚNIOR, J. R.; PITHON-CURI, T.C.; CURI, R. Consequências do exercício para o metabolismo da glutamina e função imune. **Revista Brasileira Medicina Esporte**, v.6, n.3, p.99-107, 2000.

GEHM, B. D.; MCANDREWS, J. M.; CHIEN, P. Y.; JAMESON, J. L. Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.94, n.25, p.14138-14143, 1997.

GHISELLI, A.; SERAFINI, M.; NATELLA, F.; SCACCINI, C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. **Free Radical Biology & Medicine**, v.29, n.11, p.1106-1114, 2000.

GOLKAR, L.; DING, X.Z.; UJIKI, M.B.; SALABAT, M.R.; KELLY, D.L.; SCHOLTENS, D.; FOUGHT, A.J.; BENTREM, D.J.; TALAMONTI, M.S.; BELL, R.H.; ADRIAN, T.E. Resveratrol inhibits pancreatic cancer cell proliferation through transcriptional induction of macrophage inhibitory cytokine-1. **The Journal of Surgical Research**, v.138, n.2, p.163-169, 2007.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J.M.C. **Free radicals in biology and medicine**. 2 ed.Oxford: Oxford University Press, 1998. cap.3.

HATHWAY, D.E.; SEAKINS, J.W. Hydroxystilbenes of *Eucalyptus wandoo*. **The Biochemical Journal**, v.72. p.369-74, 1959.

ILHAN, N.; KAMANLI, A.; OZMERDIVENLI, R.; ILHAN, N. Variable effects of exercise intensity on reduced glutathione, thiobarbituric acid reactive substance levels, and glucose concentration. **Archives of Medical Research**, v.35, p.294-300, 2004.

JANG, M.; CAI, L.; UDEANI, G.O.; SLOWING, K.V.; THOMAS, C.F.; BEECHER, C.W.; FONG, H.H.; FARNSWORTH, N.R.; KINGHORN, A.D.; MEHTA, R.G.; MOON, R.C.; PEZZUTO, J.M. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. **Science**, v.275, n.5297, p. 218-220, 1997.

JI, L. L.; FU, R. Responses of glutathione system and antioxidant enzymes to exhaustive exercise and hydroperoxide. **Journal of Applied Physiology** v.72, p.549-554, 1992.

JONES, D.P. Redox potential of GSH/GSSG couple: assay and biological significance. **Methods in Enzymology**, v.348, p.93-112, 2002.

KATSURA, M.; FORSTER, L.A.; FERNS, G.A.A.; ANGGARD, E.E. Oxidative modification of low-density lipoprotein by human polymorphonuclear leucocytes to a form recognized by the lipoprotein scavenger pathway. **Biochimica et Biophysica Acta Lipids Lipid Metabolism**, v.1213, n.2, p.231-237, 1994.

KIRIMLIOGLU, V.; KARAKAYALI, H.; TURKOGLU, S.; HABERAL, M. Effect of resveratrol on oxidative stress enzymes in rats subjected to 70% partial hepatectomy. **Transplantation Proceedings**, v.40, n.1, p.293-296, 2008.

KOPP, P. Resveratrol, a phytoestrogen found in red wine. A possible explanation for the conundrum of the 'French paradox'?. **European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies**, v.138, n.6, p.619-620, 1998.

LAMPRECHT, M.; GREILBERGER, J.; OETTL, K.O. Analytical aspects of oxidatively modified substances in sports and exercises. **Nutrition**, v.20, n.7/8, p.728-730, 2004.

LANGCAKE, P.; PRYCE, R.J. The production of resveratrol by *Vitis vinifera* and other members of the *Vitaceae* as a response to infection or injury. **Physiological Plant Pathology**, v.9, p.77-86, 1976.

LEONARD, S.S.; XIA, C.; JIANG, B.H.; STINEFELT, B.; KLANDORF, H.; HARRIS, G.K. SHI, X. Resveratrol scavenges reactive oxygen species and effects radical-induced cellular responses. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.309, n.4, p.1017-1026, 2003.

LIMA-SILVA, A.E.; FERNANDES, T.C.; DE-OLIVEIRA, F.R.; NAKAMURA, F. Y.; GEVAERD, M.S. Metabolismo do glicogênio muscular durante o exercício físico: mecanismos de regulação. **Revista de Nutrição**, v.20, n.4, p.417-429, 2007.

LIN, H.Y.; SHIH, A.; DAVIS, F.B.; TANG, H.Y.; MARTINO, L.J.; BENNETT, J.A.; DAVIS, P.J. Resveratrol induced serine phosphorylation of p53 causes apoptosis in a mutant p53 prostate cancer cell line. **The Journal of Urology**, v.168, n.2, p.748-755, 2002.

LUCENA, C.F. Antioxidantes em exercícios aeróbios: papel do selênio e glutathione peroxidase. **Revista Mackenzie de Educação Física e Esporte**, v.9, n.1, p.54-61, 2010.

MACLEAN, P.D.; DRAKE, E.C., ROSS, L., BARCLAY, C. Bilirubin as an antioxidant in micelles and lipid bilayers: Its contribution to the total antioxidant capacity of human blood plasma. **Free Radical Biology & Medicine**, v.43, n.4, p.600-609, 2007.

MARGONIS, K.; FATOUROS, I.G.; JAMURTAS, A.Z.; NIKOLAIDIS, M.G.; DOUROUDOS, I.; CHATZINIKOLAOU, A.; MITRAKOU, A.; MASTORAKOS, G.; PAPASSOTIRIOU, I.; TAXILDARIS, K.; KOURETAS, D. Oxidative stress biomarkers responses to physical overtraining: Implications for diagnosis. **Free Radical Biology & Medicine**, v.43, p.901-910, 2007.

MARTINEZ, J.; MORENO, J.J. Effect of resveratrol, a natural polyphenolic compound, on reactive oxygen species and prostaglandin production. **Biochemical Pharmacology**, v.59, p.865-870, 2000.

MILOSO, M.; BERTELLI, A.A.; NICOLINI, G.; TREDICI, G. Resveratrol-induced activation of the mitogen-activated protein kinases, ERK1 and ERK2, in human

neuroblastoma SH-SY5Y cells. **Neuroscience Letters**, v.264, n.1-3, p.141-144, 1999.

NADERALI, E.K. Obesity and cardiovascular dysfunction: a role for resveratrol?. **Obesity Research & Clinical Practice**, v.3, n.1, p.45-52, 2009.

NATALE, V.M.; BRENNER, I.K.; MOLDOVEANU, A.I.; VASILIOU, P.; SHEK, P.; SHEPHARD, R.J. Effects of three different types of exercise on blood leukocyte count during and following exercise. **Sao Paulo Medical journal**, v.121, n.1, p.9-14, 2003.

NOBREGA, A.C.L. The subacute effects of exercise: Concept, characteristics, and clinical implications. **Exercise Sport Sciences Review.**, v.33, n.2, p.84-87, 2005.

NOSAKA, K.; CLARKSON, P.M. Muscle damage following repeated bouts of high force eccentric exercise. **Medicine Science and Sports Exercise**, v.27, n.9, p.1263-1269, 1995.

OPIPARI, A.W.; TAN, L.; BOITANO, A.E.; SORENSON, D.R.; AURORA, A.; LIU, J.R. Resveratrol-induced autophagocytosis in ovarian cancer cells. **Cancer Research**, v.64, n.2, p.696-703, 2004.

OU, H.; CHOU, F.; SHEEN, H.; LIN, T.; YANG, C.; SHEU, W.H. Resveratrol, a polyphenolic compound in red wine, protects against oxidized LDL-induced cytotoxicity in endothelial cells. **Clinica Chimica Acta**, v.364, n.1-2, p.196-204, 2006.

PANDEY, K.B.; RIZVI, S.I. Anti-oxidative action of resveratrol: Implications for human health. **Arabian Journal of Chemistry**, v.4, n.3, p.293-298, 2011.

PARK, J.L.; LUCCHESI, B.R. Mechanisms of myocardial reperfusion injury. **Annals of Thoracic Surgery**, v.68, n.5, p.1905-1912, 1999.

PATE, R.R.; PRATT, M.; BLAIR, S.N.; HASKELL, W.L. MACERA, C.A.; BOUCHARD, C.; BUCHNER, D.; ETTINGER, W.; HEATH, G.W.; KING, A.C.; KRISKA, A.; LEON, A.S.; MARCUS, B.H.; MORRIS, J.M.; PAFFENBARGER, R.S.; PATRICK, K.; POLLOCK, M.L.; RIPPE, J.M.; SALLIS, J.; WILMORE, J.H. Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. **Journal of the American Medical Association**, v.273, p.402-407, 1995.

PEAKE, J.; SUZUKI, K. Neutrophil activation, antioxidant supplements and exercise-induced oxidative stress. **Exercise Immunology Review**, v.10, p.129-141, 2004.

PERVAIZ, S. Resveratrol: from grapevines to mammalian biology. **The FASEB Journal**, v.17, p.1975-1985, 2003.

PITANGA, F. J. G. Epidemiology, physical activity and health. **Revista Brasileira Ciência e Movimento**, v.10, n.3, p.49-54, 2002.

POLLOCK, M.L.; FRANKLIN, B.A.; BALADY, G.J.; CHAITMAN, B.L.; FLEG, J.L.; FLETCHER, B.; LIMACHER, M.; PIÑA, I.L.; STEIN, R.A.; WILLIAMS, M.; BAZZARRE, T. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription: an advisory from the committee on exercise, rehabilitation, and prevention, council on clinical cardiology, American Heart Association. **Circulation**, v.101, p.828-833, 2000.

POWERS, S.K.; JACKSON, M.J. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. **Physiological Review**, v.88, p.1243-1276, 2008.



PRYOR, W.A.; STANLEY, J.P.; BLAIR, E. Autoxidation of polyunsaturated fatty acids: II. A suggested mechanism for the formation of TBA-reactive materials from prostaglandin-like endoperoxides. **Lipids**, v.11, n.5, p.370-379, 1976.

RADÁK, Z.; APOR, P.; PUCSOK, J.; BERKES, I.; OGONOVSKY, H.; PAVLIK, G.; NAKAMOTO, H.; GOTOS, S. Marathon running alters the DNA base excision repair in human skeletal muscle. **Life Science**, v.72, p.1627-1633, 2003.

RENAUD, S.; DELORGERIL, M. Wine, alcohol, platelets, and the french paradox for coronary heart-disease. **Lancet**, v.339, n.8808, p.1523-1526, 1992.

ROBERTS, K.; KUNAL, K.; SINDHU, C. Oxidative stress and metabolic syndrome. **Life Science**, v.84, p.705-712, 2009.

SAIKO, P.; SZAKMARY, A.; JAEGER, W.; SZEKERES, T. Resveratrol and its analogs: defense against cancer, coronary disease and neurodegenerative maladies or just a fad? **Mutation Research**, v.658, p.68-94, 2008.

SCHNEIDER, A.D.; OLIVEIRA, A.R. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. **Revista Brasileira Medicina Esporte**, v.10, n.4, p.308-314, 2004.

SCHRODER, G.; BROWN, J.W.S.; SCHRODER, J. Molecular analysis of resveratrol synthase cDNA, genomic clones and relationship with chalcone synthase. **European Journal of Biochemistry**, v.172, p.161-169, 1988.

SEN, C.K. Oxidants and antioxidants in exercise. **Journal of Applied Physiology**, v.79, p.675-686, 1995.

SGAMBATO, A.; ARDITO, R.; FARAGLIA, B.; BONINSEGNA, A.; WOLF, F.I.; CITTADINI, A. Resveratrol, a natural phenolic compound, inhibits cell proliferation and prevents oxidative DNA damage. **Mutation Research**, v.496, n.1-2, p. 171-180, 2001.

SHACTER, E.; BEECHAM, E.J.; COVEY, J.M.; KOHN, K.W.; POTTER, M. Activated neutrophils induce prolonged DNA damage in neighboring cells. **Carcinogenesis**, v.9, n.12, p.2297-2304, 1988.

SHEN, M.; JIA, G.L.; WANG, Y.M.; MA, H. Cardioprotective effect of resveratrol pretreatment on myocardial ischemia–reperfusion induced injury in rats. **Vascular Pharmacology**, v.45, p.122-126, 2006.

SIGNORELLI, P.; GHIDONI, R. Resveratrol as an anticancer nutrient: molecular basis, open questions and promises. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v.16, n.8, p.449-466, 2005.

SOLEAS, G.J.; DIAMANDIS, E.P.; GOLDBERG, D.M. Resveratrol: a molecule whose time has come? And gone? **Clinical Biochemistry**, v.30, n.2, p.91-113, 1997.

SOUZA JUNIOR, T.P.; OLIVEIRA, P.R.; PEREIRA, B. Exercício físico e estresse oxidativo: Efeitos do exercício físico intenso sobre a quimioluminescência urinária e malondialdeído plasmático. **Revista Brasileira Medicina Esporte**, v.11, n.1, p.91-95, 2005.

STOCKS, J.; DORMANDY, T.L. The autoxidation of human red cell lipids induced by hydrogen peroxide. **British Journal of Haematology**, v.20, n.1, 95-111, 1971.

STOJANOVIC, S.; SPRINZ, H.; BREDE, O. Efficiency and mechanism of the antioxidant action of trans-resveratrol and its analogues in the radical liposome

oxidation. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v.391, n.1, p.79-89, 2001.

SUN, B.; RIBES, A.M.; LEANDRO, M.C.; BELCHIOR, A.P.; SPRANGER, M.I. Stilbenes: Quantitative extraction from grape skins, contribution of grape solids to wine and variation during wine maturation. **Analytica Chimica Acta**, v.563, n.1-2, p.382-390, 2006.

TAULER, P.; AGUILÓ, A.; GIMENO, I.; GUIX, P.; TUR, J.A.; PONS, A. Different effects of exercise tests on the oxidant enzyme activities in lymphocytes and neutrophils. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v.15, p.479-484, 2004.

TEGOS, G.; STERMITZ, F.R.; LOMOVSKAYA, O.; LEWIS, K. Multidrug pump inhibitors uncover remarkable activity of plant antimicrobials. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.46, n.10, p.3133-3141, 2002.

THERIAULT, A.; CHAO, J.; WANG, Q.; GAPOR, A.; ADELI, K. Tocotrienol: a review of its therapeutic potential. **Clinical Biochemistry**, v.32, n.5, p.309-319, 1999.

TURUNEN, M.; OLSSON, J.; DALLNER, G. Metabolism and function of coenzyme Q. **Biochimica et Biophysica Acta**, v.1660, p.171-199, 2004.

URSO, M.L.; CLARKSON, P.M. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. **Toxicology**, v.189, p.41-54, 2003.

VASCONCELOS, S.M.L.; GOULART, M.O.F.; FRANÇA MOURA, J.B.; MANFREDINI, V.; BENFATO, M.S.; KUBOTA, L.T. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. **Química Nova**, v.30, n.5, p.1323-1338, 2007.

VINA, J.; GIMENO, A.; SASTRE, J.; DESCO, C.; ASENSI, M.; PALLARDO F.V. Mechanism of free radical production in exhaustive exercise in humans and rats: role of xanthine oxidase and protection by allopurinol. **IUBMB Life**, v.49, n.6, p.539-544, 2000.

WAHRLICH, V.; ANJOS, L.A. Aspectos históricos e metodológicos da medição e estimativa da taxa metabólica basal: uma revisão da literatura. **Caderno Saúde Pública**, v.17, n.4, p.801-817, 2001.

WALLE, T.; HSIEH, F.; DELEGGE, M.H.; OATIS JR, J.E.; WALLE, K. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. **Drug metabolism and disposition**, v.32, n.12, p.1377-1382, 2004.

WHELTON, S. P.; CHIN, A.; XIM, X.; HE, J. Effect of Aerobic Exercise on Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. **Annals of Internal Medicine**, v.136, n.7, p.493-503, 2002.

WHYTE, L.; HUANG, Y.Y.; TORRES, K.; MEHTA, R.G. Molecular mechanisms of resveratrol action in lung cancer cells using dual protein and microarray analyses. **Cancer Research**, v.67, n.24, p.12007-1217, 2007.

ZAMIN, L.L.; DILLENBURG-PILLA, P.; ARGENTA-COMIRAN, R.; HORN, A.P.; SIMAO, F.; NASSIF, M.; GERHARDT, D.; FROZZA, R.L.; SALBEGO, C. Protective effect of resveratrol against oxygen-glucose deprivation in organotypic hippocampal slice cultures: Involvement of PI3-K pathway. **Neurobiology of Disease**, v.24, n.1, p.170-182, 2006.

ZAMZAMI, N.; SUSIN, S.A.; MARCHETTI, P.; HIRSCH, T.; GOMEZ-MONTERREY, I.; CASTEDO, M.; KROEMER, G. Mitochondrial control of

nuclear apoptosis. **Journal of Experimental Medicine**, v.183, n.4, p.1533-1544, 1996.

## **Capítulo 2**

## RESVERATROL ATENUA O ESTRESSE OXIDATIVO E A LESÃO MUSCULAR DE RATOS SEDENTÁRIOS SUBMETIDOS À EXERCÍCIO FÍSICO.

NARCISO, L.G.<sup>1\*</sup>; VENDRAME, K.E.<sup>1</sup>; ALMEIDA, B.F.M.<sup>1</sup>; BOSCO, A.M.<sup>1</sup>;  
PEREIRA, P.P.<sup>1</sup>; SOUZA, J.C.<sup>1</sup>; LOUZADA, M.J.Q.<sup>2</sup>; CIARLINI, P.C.<sup>3</sup>.

**RESUMO** – O sedentarismo é um problema de saúde pública e um dos maiores males da sociedade moderna. Grande parte da população sedentária pratica atividade física de modo esporádico. Já está bem estabelecido que esforço físico em excesso ou em indivíduos não condicionados acarreta em estresse oxidativo e lesões musculares. No presente estudo foi testada a hipótese de que uma única sessão de esforço físico é capaz de causar estresse oxidativo e lesão muscular em ratos sedentários. Aditivamente foi avaliado efeito antioxidante do polifenol resveratrol (RV) quanto à sua capacidade de atenuar o estresse oxidativo e a lesão muscular causada pelo esforço físico. Para tal, 40 ratos (*Rattus norvegicus albinus*, Wistar) machos adultos sedentários foram aleatoriamente submetidos ou não à 90 minutos de natação, com e sem tratamento com RV (100mg/kg/14dias): N-RV- (n=10) grupo mantido em repouso e não tratados com RV; N-RV+ (n=10) grupo mantido em repouso e tratados com RV; N+RV- (n=10) grupo submetidos ao esforço físico de natação e não tratados com RV e N+RV+ (n=10) grupo submetido ao esforço físico de natação e tratados com RV. Em ratos sedentários o esforço físico da natação promoveu estresse oxidativo (aumento da peroxidação lipídica e diminuição da capacidade antioxidante total do

---

<sup>1</sup> Pós-graduação em Ciência Animal, Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Docente, Departamento de Apoio, Produção e Saúde Animal – DAPSA- Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, SP, Brasil.

<sup>3</sup> Docente, Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal, Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, SP, Brasil.

plasma) e aumento significativo da atividade plasmática de creatina quinase (CK) e lactato desidrogenase (LDH). O tratamento com RV diminuiu a peroxidação lipídica e a concentração dos marcadores de lesão muscular (CK e LDH) de ratos sedentários submetidos à natação. Esta é uma das primeiras evidências de que um único esforço físico pode causar estresse oxidativo em indivíduos sedentários e que o RV pode ser uma alternativa para atenuar a lesão muscular causada por este estresse.

**Palavras-chave:** antioxidante, natação, sedentarismo.

## 1 Introdução

A associação entre exercício físico e saúde vem se consolidando nos últimos anos. Estudos revelam que a prática regular de exercício físico está associada à promoção da saúde e à prevenção de doenças crônico-degenerativas (BOUSQUETE-SANTOS et al., 2006), além de acarretar em benefícios para pessoas de todas as idades, também diminui o risco relacionado às dislipidemias e traz benefícios para outras doenças incluindo neoplasias (WHELTON et al., 2002).

O estresse oxidativo é um desequilíbrio entre as espécies reativas de oxigênio (ERO) tais como o superóxido, peróxido de hidrogênio e radical hidroxil se sobrepõe às defesas antioxidantes (POWERS; JACKSON, 2008).

A moderada produção de ERO pelas fibras musculares é fisiologicamente importante para o aumento da permeabilidade ao cálcio (ANDRADE, 1998), aumento da força de contração muscular, regulação da expressão gênica e metabolização da glicose (ARAÚJO, 2010). Entretanto o aumento excessivo na produção de ERO e óxido nítrico pelas fibras musculares durante o exercício físico reduz a força contrátil, causa fadiga muscular (ANDRADE, 1998) e lesão no músculo esquelético (ARAÚJO, 2010).



O exercício físico exaustivo ocasiona em um desequilíbrio na homeostase intracelular entre os agentes pró e antioxidantes, levando ao aumento de ERO geradas pelo maior consumo de oxigênio (DEATON; MARLIN, 2003). O estresse oxidativo decorrente de uma sessão de exercício físico pode causar danos a lipídios, proteínas e DNA, assim como lesões de fibras musculares, dor e inflamação (DEATON; MARLIN, 2003). A intensidade do dano oxidativo e elevação da atividade plasmática da creatina quinase (CK), aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e lactato desidrogenase (LDH) depende da intensidade, duração, ambiente e resistência à exaustão muscular (NIE et al., 2010).

A natação exaustiva em ratos treinados e sedentários gera prejuízo ao tecido muscular, causando maior concentração plasmática de AST, ALT, LDH (LEE et al., 2009) e CK (SOUZA et al., 2010). O estresse oxidativo causado pelo esforço físico em ratos já foi associado tanto com a diminuição (VENDITTI; DI MEO, 1996) quanto com o aumento de alguns antioxidantes (TERBLANCHE, 1999), maior metabolização de glutathione reduzida e vitamina E (BACHUR et al., 2007).

O uso de antioxidantes para prevenir o estresse oxidativo causado pelo exercício físico tem ganhado destaque. Há evidências de que o uso de suplementos antioxidantes como as vitaminas E e C, betacaroteno e ácido úrico podem minimizar ou até mesmo evitar os danos oxidativos musculares e plasmáticos induzidos pelo esforço físico moderado a intenso (FISCHER-WELLMAN; BLOOMER, 2009). Em humanos, o exercício aumenta a concentração plasmática de malondialdeído (MDA), indicador direto de peroxidação lipídica, enquanto que uma dieta rica em antioxidantes diminui o estresse oxidativo e danos musculares resultantes de atividade física intensa (CLARKSON; THOMPSON, 2000).

O resveratrol (RV) é um polifenol presente principalmente nas uvas, vinhos e amendoins, capaz de proteger contra doenças metabólicas, melhorando a função e biogênese mitocondrial (BAUR; SINCLAIR, 2006). Este antioxidante promove, em camundongos, prevenção da oxidação dos lipídios e

proteínas, inibição da xantina oxidase, eliminação direta de ERO. Há evidências também de que o RV previne a oxidação lipídica, aumenta a atividade das enzimas antioxidantes, melhora o desempenho muscular, altera o catabolismo proteico, além de evitar danos e apoptose de células do músculo esquelético durante o exercício físico em camundongos (RYAN et al. 2010).

Estudos experimentais sobre estresse oxidativo induzido pelo esforço físico realizados em ratos têm sido considerados mais confiáveis que os realizados em humanos, uma vez que permitem minimizar diversos fatores que podem influenciar nos parâmetros utilizados para avaliar a lesão muscular, metabolismo oxidativo e antioxidante (FISCHER-WELLMAN; BLOOMER, 2009). Entretanto, são poucos os estudos que investigaram o efeito antioxidante do RV sobre o estresse oxidativo decorrente do esforço físico em ratos. Quando associado a outros antioxidantes, o RV foi capaz de reduzir o estresse oxidativo decorrente do esforço físico em ratos (SUN et al., 2011), promovendo uma elevação dos níveis de GSH capaz de minimizar os danos causados pelo excesso de peroxidação lipídica.

Neste sentido, foi investigada a hipótese de que o RV é capaz de atenuar o estresse oxidativo e a lesão muscular de ratos sedentários submetidos a esforço físico.

## **2 Material e métodos**

Trata-se de uma pesquisa inteiramente aleatorizada de tal forma que todos os animais tiveram a mesma oportunidade de serem sorteados para qualquer um dos quatro grupos, sendo realizada com a aprovação da Comissão de Ética no uso de animais da UNESP, Campus de Araçatuba (Protocolo FOA-0568/11) de acordo com os princípios éticos na experimentação animal da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus Araçatuba.

Foram utilizados quarenta ratos (*Rattus norvegicus albinus*, Wistar), provenientes do biotério da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de

Botucatu-SP, todos machos com 30 dias de idade e pesando aproximadamente 350 gramas. Foram mantidos em ambiente climatizado ( $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ) e ciclo claro/escuro (12/12 horas diárias) no Laboratório de Biofísica da UNESP. Antes do experimento, os animais passaram por um período de adaptação de 60 dias, sendo distribuídos em caixas comuns de polipropileno medindo 41x34x16cm com número de quatro animais por caixa, alimentados com ração própria para ratos (Purina<sup>®</sup>) e água a vontade.

Todos os ratos foram numerados para sorteio de qual grupo participariam, a fim de serem aleatoriamente submetidos a quatro tratamentos: Grupo N-R- (n=10) constituído de ratos em repouso e tratados via oral por gavagem com 1 mL de solução aquosa de NaCl 0,9% por 14 dias; Grupo N-R+ (n=10) constituído de ratos em repouso e tratados via oral por gavagem com 1mL de solução aquosa de RV (100mg/kg/14dias); Grupo N+R- (n=10) constituído de ratos submetidos ao esforço físico de natação e tratados via oral por gavagem com 1 mL de solução aquosa de NaCl 0,9% por 14 dias e Grupo N+R+ (n=10) constituído de ratos submetido ao esforço físico de natação e tratados via oral por gavagem com 1mL de solução aquosa de RV (100mg/kg/14dias). Para tal utilizou-se RV comercial (Terraternal com 99% de pureza) e protocolo de suplementação de 14 dias previamente realizado por Ikizler et al.(2006) em ratos. A dose de 100mg/kg foi utilizada segundo Pearson et al. (2008), que observou bons resultados com esta concentração de resveratrol, sem causar alterações hepáticas e renais nos animais, sendo a última dose administrada 30 minutos antes do esforço físico. Como sessão de exercício físico foi utilizada a natação afim de evitar qualquer tipo de contusão e lesão muscular causada por trauma físico.

A lesão muscular por estresse oxidativo foi induzida conforme protocolo de Lee et al. (2009), com pequenas modificações. Resumidamente, após o décimo quarto dia experimental, todos os ratos dos grupos N+R- e N+R+ foram submetidos a uma única sessão de 90 minutos de natação, sempre no mesmo horário do dia (início da manhã) durante toda a realização do projeto. Para tal, os ratos foram colocados individualmente em um tanque de 100 centímetros de

altura e 50 cm de diâmetro com 90 cm de água a qual foi mantida na temperatura de  $31^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$ , sendo a atividade de natação continuamente monitorada quanto ao desconforto e exaustão, conforme critérios descritos por Veskokoukis et al. (2009).

Para a colheita de sangue dos ratos, os mesmos foram anestesiados com cloridrato xilazina 2% (3mg/kg) e cloridrato de cetamina (30mg/kg) para punção cardíaca e obtenção de 5 mL de sangue total, sendo as amostras armazenadas em frascos heparinizados (10 UI/mL) mantidos protegido da luz para obtenção do plasma por centrifugação (3600 g/10 minutos). O plasma foi armazenado em microtubos e mantido em caixas de papel a  $-20^{\circ}\text{C}$  até o momento das análises laboratoriais. As amostras de sangue total dos ratos em repouso foram colhidas juntamente com as dos ratos submetidos à natação, imediatamente após o exercício. A eutanásia foi realizada com dose 10 vezes superior à citada anteriormente de cloridrato xilazina 2% e cloridrato de cetamina.

Foi realizada a dosagem de colesterol pelo método enzimático (oxidase/peroxidase). A fim de evitar interferência da hemólise os biomarcadores plasmáticos de lesão muscular AST, ALT, CK e LDH foram mensurados por métodos enzimáticos UV.

Para avaliação do estresse oxidativo foi quantificada a TAC pelo método inibição de formação de cátion de ABTS<sup>®</sup> (2.2'-Azino diethyl-bezothiazoline sulfonic acid), conforme EREL (2004). As concentrações plasmáticas de albumina (método de verde de bromocresol), bilirrubina (método sulfanílico diazotado) e ácido úrico (método enzimático uricase/peroxidase) Todas as análises bioquímicas plasmáticas foram realizadas em espectrofotômetro automatizado (BS-200 Chemistry Analyzer, Mindray, High-tech Industrial Park, Nanshan, China) a  $37^{\circ}\text{C}$  conforme orientações dos fabricantes, previamente ajustado com calibrador e soros controles nível I e II comerciais (Biosystems, Barcelona, Spain). O teor plasmático de glutathiona total (GSH) foi determinado utilizando conjunto de reagentes comerciais (Ransod and Ransel, Randox Laboratories, Oceanside, CA) em leitora automática de placas de 96 poços

(Readwell Touch, Robonik PVT LTD, Thane, India) em 405 nm segundo recomendações do fabricante. A peroxidação lipídica plasmática foi determinada pelo método substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) utilizando reagente comercial (TBARS Assay Kit, ZeptoMetrix Corporation, USA) e leitora automática de placas de 96 poços (Readwell Touch, Robonik PVT LTD, Thane, India) em 545 nm segundo recomendações do fabricante. Os valores foram expressos em  $\mu\text{mol/L}$  após comparação das amostras com uma curva de calibração com diversas concentrações de malondialdeído (MDA) proposta pelo fabricante.

Foram realizados estudos das distribuições das variáveis quanto à normalidade (teste KS) e homocedasticidade (Teste Bartlett), conforme preconizado por Zar (1984). Para as comparações entre os quatro grupos experimentais das variáveis não paramétricas e paramétricas, foram utilizadas as provas de Kruskal-Wallis com pós teste de Dunn e ANOVA com pós teste de Tukey, sendo considerado significativo  $p < 0,05$ .

### **3 Resultados**

Os do perfil bioquímico plasmático dos ratos sedentários do grupo repouso e não tratado com RV (N-R-) ficaram dentro da faixa de referência da espécie (BURLAMAQUI et al., 2011; TRALL et al., 2004). O RV não alterou o perfil bioquímico plasmático dos ratos sedentários sem exercício (N-R+) em relação ao grupo sedentário controle (N-R-).

#### *3.1 Lesão muscular observada em ratos sedentários submetidos ao um esforço físico súbito.*

Comparado ao grupo controle (N-R-), os ratos sedentários submetidos ao esforço físico da natação (N+RV-) apresentaram sinais de lesão muscular,

evidenciado pelo aumento significativo da atividade plasmática de CK e LDH, porém não das aminotransferases (Tabela 1).

### 3.2 Estresse oxidativo em ratos sedentários submetidos a um esforço físico súbito

No presente estudo, uma única sessão de esforço físico em ratos sedentários (N+R-) causou estresse oxidativo caracterizado pelo aumento significativo de peroxidação lipídica plasmática e diminuição da TAC (Tabela 2). Não obstante a concentração de ácido úrico ter aumentado em ratos submetidos à natação (N+R-), neste grupo a TAC diminuiu (Tabela 2). Os 90 min de natação em ratos induziu maior concentração de TBARS plasmático no grupo natação não tratado (N+R-) em relação ao controle (N-R-) (Tabela 2).

### 3.3 Aumento da capacidade antioxidante plasmática de ratos sedentários tratados com resveratrol e submetidos a esforço físico súbito.

Ratos sedentários tratados com RV quando submetidos a uma única sessão de esforço físico súbito (N+R+) apresentaram menor concentração de TBARS no plasma e um aumento significativo da TAC do plasma (Tabela 2). Não obstante a natação e o RV terem promovido uma elevação do TAC plasmática no grupo N+R+, neste grupo foi observado um aumento significativo de LDH e CK plasmáticas em relação ao grupo controle (N-R-) e menores concentrações de tais enzimas musculares em relação ao grupo N+R- (Tabela 1).

Tabela 1- Biomarcadores plasmático (média e desvio-padrão) de ratos Wistar sedentários submetidos ou não ao tratamento com resveratrol (100mg/Kg PV/dia) por 14 dias e a 90 minutos de natação: N-R- (em repouso e não tratados com resveratrol); N-R+ (em repouso e tratados com resveratrol); N+R- (natação e não tratados com resveratrol); N+R+ (natação e tratados com resveratrol).

Marcador	N-R-	N-R+	N+R-	N+R+	P valor
Colesterol (mmol/L)	1,92 ± 0,21 <sup>a</sup>	1,58 ± 0,28 <sup>ab</sup>	2,14 ± 0,41 <sup>a</sup>	1,71 ± 0,26 <sup>b</sup>	0,0006

Triglicerides(mmol/L)	1,20 ± 0,24b	1,07 ± 0,27b	1,82 ± 0,48a	1,36 ± 0,32b	< 0,0001
AST (UI/L)	110,41 ± 7,76 <sup>a</sup>	122 ± 25,65a	133 ± 30,65a	122,25 ± 18,85a	0,1712
ALT(UI/L)	63,16 ± 7,76 <sup>a</sup>	63,4 ± 8,92a	63,41 ± 10,72a	67,75 ± 11,64a	0,7067
CK (UI/L)	236,90 ± 51,82b	275,7 ± 106,15b	920,54 ± 422,14a	582,66 ± 317,57a	< 0,0001
LDH(UI/L)	227 ± 82,31c	289,2 ± 138,99bc	518,66 ± 196,43a	429,41 ± 144,49ab	< 0,0001

\* A presença de pelo menos uma letra coincidente na mesma linha indica que não há diferença estatística ( $p>0,05$ ).

Tabela 2 – Biomarcadores plasmático de estresse (média e desvio-padrão) de ratos Wistar sedentários submetidos ou não ao tratamento com resveratrol (100mg/Kg PV/dia) por 14 dias e a 90 minutos de natação: N-R- (em repouso e não tratados com resveratrol); N-R+ (em repouso e tratados com resveratrol); N+R- (natação e não tratados com resveratrol); N+R+ (natação e tratados com resveratrol).

Marcador	N-R-	N-R+	N+R-	N+R+	P valor
TAC (mmol/L)	1,70 ± 0,15ab	1,64 ± 0,23b	1,60 ± 0,21b	1,89 ± 0,11a	0,0026
Albumina (g/L)	29 ± 1,85 <sup>a</sup>	27,58 ± 1,88a	27 ± 1,75a	27,16 ± 2,29a	0,0650
Bilirrubina total (µmol/L)	12,56 ± 3,21a	13,02 ± 4,46a	15,87 ± 5,90a	11,54 ± 4,95a	0,1533
Ácido úrico (µmol/L)	108,55 ± 8,59b	111,52 ± 11,24ab	124 ± 13,15a	105,03 ± 5,90b	0,0012
Glutationa (nmol/L)	7,25 ± 0,10ab	7,10 ± 0,15b	7,42 ± 0,20a	7,31 ± 0,30a	0,0025
TBARS (µmol/L)	14,85 ± 8,15bc	20,42 ± 7,78ab	37,36 ± 16,75a	5,85 ± 3,15c	< 0,0001

\* A presença de pelo menos uma letra coincidente na mesma linha indica que não há diferença estatística ( $p>0,05$ ).

## 4 Discussão

### 4.1 O esforço físico súbito em ratos sedentários causa dislipidemia e lesão muscular

As membranas celulares são ricas em ácidos graxos poli-insaturados e o aumento do dano das células do músculo após o exercício físico intenso pode elevar a concentração de ácidos graxos poli-insaturados no sangue (VENDITTI;

DI MEO, 1996). O aumento do colesterol pode ser explicado devido o colesterol ser um constituinte importante e estar presente nas membranas celulares e o exercício físico provoca microlesões segundo Marcondes et al. (1997), e a utilização de gordura como fonte de energia pode aumentar a biossíntese do colesterol (BERNARDES et al., 2004) fazendo com que haja um aumento na sua concentração. Já os triglicérides se elevam no exercício físico devido a biogênese mitocondrial e aumento da expressão de transportadores e enzimas que regulam a oxidação de ácidos graxos no músculo esquelético fato observado por Pinheiro et al. (2008). Quando a célula muscular é voltada para a oxidação, a gordura oxidada e utilizada pela mitocôndria para suprir as necessidades energéticas do exercício (NADEAU et al., 2006). Seu aumento pode estar relacionado com a hiperuricemia, dentre os quais uma das explicações seria que, durante a síntese de triglicérides, haveria uma maior necessidade de NADPH para uma nova síntese de ácidos graxos (DE OLIVEIRA et al., 2013).

Considerando-se que os ácidos graxos insaturados são suscetíveis à peroxidação lipídica, é provável que este seja um dos mecanismos pelo qual o exercício físico intenso aumenta a concentração de TBARS (PASCHALIS et al., 2007). O fato dos ratos sedentários tratados com RV submetidos a um esforço físico súbito (N+R+) terem apresentado valores de colesterol, triglicérides significativamente menores pode explicar parcialmente a menor concentração de TBARS observado neste grupo. Este resultado sugere que o RV contribuiu para minimizar o estresse oxidativo causado pelo esforço físico súbito em ratos sedentários.

Os ratos sedentários submetidos ao esforço físico da natação (N+R-) apresentaram sinais de lesão muscular, evidenciado pelo aumento significativo da atividade plasmática de CK e LDH. O aumento da concentração de proteínas citosólicas na circulação após o exercício reflete a lesão muscular (CRUZAT et al., 2007) e quando a carga excede um certo limite da capacidade muscular, CK e LDH extravasa para o fluido intersticial e depois devolvido para a circulação (HAMMOUDA et al., 2012). Embora possa ocorrer um aumento detectável na



atividade imediatamente após o exercício, o pico da CK é geralmente alcançado entre 24 e 72 horas pós exercício (CRUZAT et al., 2007). Esse aumento da atividade sérica de CK e LDH tem sido aceito como bons indicadores de dano muscular (FOSCHINI et al., 2008).

#### 4.2 *O esforço físico súbito em ratos sedentários causa estresse oxidativo.*

O ácido úrico, que é um produto final do metabolismo da purina, contribui para 58% da capacidade antioxidante do plasma (TRABELSI et al., 2011). Acredita-se que o ácido úrico aumente a fim de elevar a capacidade antioxidante total do plasma contra o estresse oxidativo e doenças inflamatórias moderadas (DE OLIVEIRA et al., 2013). O aumento da concentração de ácido úrico observado nos ratos submetidos à natação (N+R-) se deve provavelmente ao fato do exercício intenso aumentar a degradação de purinas, principalmente no músculo esquelético, de modo a promover um aumento da concentração de ácido úrico no plasma sanguíneo (PASCHALIS et al., 2007). Recentemente foi confirmado que o um estresse oxidativo via ativação da xantina oxidase ocorre durante o exercício de alta intensidade e que o ácido úrico é um poderoso antioxidante (HAMMOUDA et al., 2012).

Um único esforço físico (N+R-) em ratos sedentários causou estresse oxidativo com significativo aumento da peroxidação lipídica do plasma e diminuição da TAC. Portanto, o aumento do ácido úrico não foi suficiente para manter a TAC do plasma e evitar a lesão muscular. Os mecanismos envolvidos com o estresse oxidativo são complexos e acredita-se que um conjunto de alterações nos antioxidantes endógenos contribui para atenuação desse estresse, eliminando ERO e radicais hidroxila (CLARKSON; THOMPSON, 2000).

É sabido que o exercício físico intenso pode reduzir a TAC do organismo devido à excessiva produção de ERO (FISCHER-WELLMAN; BLOOMER, 2009; JI, 1995) e o treinamento físico regular promove uma adaptação do sistema antioxidante endógeno minimizando o dano oxidativo. Estes resultados

sugerem que os ratos sedentários são mais susceptíveis à lesão muscular causado ao estresse oxidativo promovido por um único esforço físico.

Os noventa minutos de natação contínua em ratos sedentários foi capaz de aumentar a concentração de TBARS plasmático. A peroxidação lipídica estimada pela presença de TBARS é um biomarcador de estresse oxidativo cuja concentração depende da reação das ERO com os lipídeos das membranas celulares em resposta ao exercício físico (URSO; CLARKSON, 2003). Segundo Dong et al. (2011) durante a atividade física intensa a produção excessiva de ERO via NADPH-oxidase é provavelmente a principal razão para o elevado nível de peroxidação no sangue periférico.

#### *4.3 Ratos sedentários tratados com resveratrol quando submetidos a um súbito esforço físico apresentam maior capacidade antioxidante plasmática e menor lesão muscular*

Não obstante o efeito antioxidante do ácido úrico tenha diminuído em ratos tratados com RV e submetidos ao esforço físico (N+R+), neste grupo ocorreu um aumento significativo da TAC do plasma que pode ter contribuído para minimizar o estresse oxidativo. Estes resultados são concordante com os de Fischer-Wellman e Bloomer (2009), que afirmam que durante um esforço físico o aumento de TAC é resultante da injúria pró-oxidante inicial e que o tratamento com antioxidante pode contribuir para esse aumento.

O aumento significativo de LDH e CK observado no grupo controle (N-R-) e as menores concentrações de tais enzimas musculares em relação ao grupo N+R- sugerem que o RV na dose utilizada não foi capaz de evitar, porém minimizou a lesão muscular em ratos sedentários submetidos a um único súbito esforço físico (N+R+).

## **5 Conclusão**

Portanto, os resultados obtidos neste experimento comprovam que animais sedentários submetidos a exercício físico sofreram estresse oxidativo e

lesão muscular, ainda que tais efeitos indesejáveis podem ser atenuados com uso do antioxidante resveratrol.

## 6 Referências

ANDRADE, F.H.; REID, M.B.; ALLEN, D.G.; WESTERBLAD, H. Effect of hydrogen peroxide and dithiothreitol on contractile function of single skeletal muscle fibres from the mouse. **Journal of Physiology**, v.509, n.2, p.565-75, 1998.

ARAÚJO, M.B.; VOLTARELLI, F.A.; MANCHADO-GOBATTO, F.B.; DE MOURA, L.P.; DE MELLO, M.A.R. Treinamento em diferentes intensidades e biomarcadores de estresse oxidativo e do metabolismo glicídico musculoesquelético de ratos. **Revista da Educação Física**, v.21, n.4, p.695-707, 2010.

BACHUR, J.A.; GARCIA, S.B.G.; VANNUCCHI, H.; JORDAO, A.A.; CHIARELLO, P.G.; ZUCOLOTO, S. Anti-oxidative systems in rat skeletal muscle after acute physical exercise. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v.32, p.190-196, 2007.

BAUR, J.A.; SINCLAIR, D.A. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. **Nature Reviews Drug Discovery**, v.5, p.493-506, 2006.

BECKER, B.F. Towards the physiological function of uric acid. **Free Radical & Biology Medicine**, v.14, p.615-631, 1993.

BERNARDES, D.; MANZONI, M.S.J.; SOUZA, C.P.; TENÓRIO, N.; DÂMASIO, A.R. Efeitos da dieta hiperlipídica e do treinamento de natação sobre o metabolismo de recuperação ao exercício em ratos. **Revista Brasileira Educação Física Esporte**, v.18, n.2, p.191-200, 2004.

BURLAMAQUI, I.M.B.; DORNELAS, C.A.; VALENÇA JUNIOR, J.T.; MESQUITA, F.J.C.; VERAS, L.B.; RODRIGUES, L.V. Hepatic and biochemical repercussions of a polyunsaturated fat-rich hypercaloric and hyperlipidic diet in wistar rats. **Arquivo gastroenterologia**, v. 48, n.2, p.153-158, 2011.

BRANCACCIO, P.; LIMONGELLI, F.M.; MAFFULLI, N. Monitoring of serum enzymes in sport. **British Journal of Sports Medicine**, v.40, p.96-97, 2006.

CIOLAC, E. G.; GUIMARÃES, G.V. Physical exercise and metabolic syndrome. **Revista Brasileira Medicina Esporte**, v.10, n.4, p.325-330, 2004.

CLARKSON, P.M.; THOMPSON, H.S. Antioxidants: what role they play in physical activity and health? **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.72, p.637-46, 2000.

CRUZAT, V. F.; ROGERO, M.M.; BORGES, M.C.; TIRAPEGUI, J. Current aspects about oxidative stress, physical exercise and supplementation. **Revista Brasileira Medicina Esporte**, v.13, n.5, p.304-310, 2007.

CURI, R.; LAGRANHA, C.J.; RODRIGUES G. JR., J.; PITHON CURI, T.C.; LANCHETA JR., A.H.; PELLEGRINOTTI, I.L.; PROCOPIO, J. Ciclo de krebs como fator limitante na utilização de ácidos graxos durante o exercício aeróbico. **Arquivo Brasileiro Endocrinologia Metabolismo**, v.47, n.2, p.135-143, 2003.

DE OLIVEIRA, E. P.; MORETO,F.; SILVEIRA, L.V.A.; BURINI, R.C. Dietary, anthropometric, and biochemical determinants of uric acid in free-living adults. **Nutrition Journal**, v.12, n.11, p.1-10. 2013.

DEATON, C.M.; MARLIN D.J. Exercise-associated oxidative stress. **Clinical Techniques in Equine Practice**, v.2, n.3, p.278-291, 2003.

DONG, J.; CHEN, P.; WANG, R.; YU, D.; ZHANG, Y.; XIAO, W. NADPH oxidase: a target for the modulation of the excessive oxidase damage induced by overtraining in rat neutrophils. **International Journal of Biological Sciences**, v.7. p.881-891, 2011.

EREL, O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. **Clin. Biochem.**, v.38, p.1103-1111, 2005.

EREL, O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. **Clinical Biochemistry**, v.37, n.4, p.277-285, 2004.

FISCHER-WELLMAN, K.; BLOOMER, R.J. Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history. **Dynamic Medicine**, v.8, p.1-25, 2009.

FOSCHINI, D.; PRESTES, J.; LEITE, R.D.; LEITE, G.S.; DONATTO, F.F.; URTADO, C.B.; RAMALHO, B.T. Respostas hormonais, imunológicas e enzimáticas agudas a uma partida de basquetebol. **Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano**, v.10, n.4, p.341-346, 2008.

HAMMOUDA, O.; CHTOUROU, H.; CHAOUACHI, A.; CHAHED, H.; FERCHICHI, S.; KALLEL, C.; CHAMARI, K.;SOUISSI, N. Effect of Short-Term Maximal Exercise on Biochemical Markers of Muscle Damage, Total Antioxidant

Status, and Homocysteine Levels in Football Players. **Asian Journal of Sports Medicine**, v.3, n.4, p.239-246, 2012.

IKIZLER, M.; OVALI, C.; DERNEK, S.; ERKASAP, N.; SEVIN, B.; KAYGISIZ, Z.; KURAL, T. Protective effects of resveratrol in ischemia–reperfusion injury of skeletal muscle: a clinically relevant animal model for lower extremity ischemia. **Chinese Journal of Physiology**, v.49, p.204-209, 2006.

Ji, L.L. Antioxidants and oxidative stress in exercise. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v.222, n.3, p.283-292, 1999.

Ji, L.L. Oxidative stress during exercise: implication of antioxidant nutrients. **Free Radical Biology & Medicine**, v.18, n.6, p.1079-86, 1995.

JIA, Z.; ZHU, H.; MISRA, B.R.; MAHANEY, J.E.; LI, Y.; MISRA, H.P. EPR studies on the superoxide-scavenging capacity of the nutraceutical resveratrol. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v.313, p.187-194, 2008.

LAGOUGE, M.; ARGMANN, C.; GERHART-HINES, Z.; MEZIANE, H.; LERIN, C.; DAUSSIN, F.; MESSADEQ, N.; MILNE, J.; LAMBERT, P.; ELLIOTT, P.; GENY, B.; LAAKSO, M.; PUIGSERVER, P.; AUWERX, J. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 $\alpha$ . **Cell**, v.127, p.1109-1122, 2006.

LEE, F.; KUO, T.; LIOU, S.; CHIEN, C. Chronic *Rhodiola rosea* Extract supplementation enforces exhaustive swimming tolerance. **The American Journal of Chinese Medicine**, v.37, n.3, p.557-72, 2009.

MARCONDES, M. C. C. G.; SIMÕES, G.C.; NEIVA, C.M.; DE AZEVEDO, J.R.M.; DE MELLO, M.A.R. Perfil lipídico de camundongos alimentados com

dieta potencialmente aterogênica submetidos ao treinamento físico aeróbico. **Revista brasileira de atividade física e saúde**, v.2, n.1, p.60-68, 1997.

MATSUURA, F.; YAMASHITA, S.; NAKAMURA, T.; NISHIDA, M.; NOSAKI, S.; FUNAHASHI, T.; MATSUZAWA, Y. Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. **Metabolism**, v.47, n.8, p.929-933, 1998.

NADEAU, K. J.; EHLERS, L.B.; AGUIRRE, L.E.; MOORE, R.L.; JEW, K.N.; ORTMAYER, H.K.; HENSEN, B.C.; REUSCH, J.E.B.; Exercise training and calorie restriction increase SREBP-1 expression and intramuscular triglyceride inskeletal muscle. **American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism**, v.291, p.90-98, 2006.

NIE, J.; TONG, T.K.; GEORGE, K.; FU, F.H.; LIN, H.; SHI, Q. Resting and post exercise serum biomarkers of cardiac and skeletal muscle damage in adolescent runners. **Scanadiavian Journal of Medicine and Science in Sports**, v.20, p.1-5, 2010.

NUNES, W.M.S.; MELLO, M.A.R. Metabolismo glicídico em ratos submetidos a desnervação do músculo esquelético e ao exercício de natação. **Revista Brasileira Medicina Esporte**, v.15, n.1, p.42-45, 2009.

PASCHALIS, V.; NIKOLAIDIS, M.G.; FATOUROS, I.G.; GIAKAS, G.; KOUTEDAKIS, Y.; KARATZAFERI, C.K.; KOURETAS, D.; JAMURTAS, A.Z. Uniform and prolonged changes in blood oxidative stress after muscle-damaging exercise. **In vivo**, v.21, p.877-884, 2007.

PAULA, F. B. A.; GOUVEA, C. M.C.P.; ALFREDO, P.P.; SALGADO, I. Protective action of a hexane crude extract of *Pterodon emarginatus* fruits

against oxidative and nitrosative stress induced by acute exercise in rats. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v.5, n.17, p.1-9, 2005.

PEARSON, K.J.; BAUR, J.A.; LEWIS, K.N.; PESHKIN, L.; PRICE, N.L.; LABINSKY, N.; SWINDELL, W.R.; KAMARA, D.; MINOR, R.K.; PEREZ, E.; JAMIESON, H.A.; ZHANG, Y.; DUNN, S.R.; SHARMA, K.; PLESHKO, N.; WOOLLETT, L.A.; CSISZAR, A.; IKENO, Y.; COUTEUR, D.L.; ELLIOTT, P.J.; BECKER, K.G.; NAVAS, P.; INGRAM, D.K.; WOLF, N.S.; UNGVARI, Z.; SINCLAIR, D.A.; DE CABO, R. Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span. **Cell Metabolism**, v.8, p.157-168, 2008.

PINHEIRO, C. H. J.; DE SOUSA FILHO, W.M.; DE OLIVEIRA NETO, J.; MARINHO, M.J.F.; NETO, R.M.; SMITH, M.M.R.L.; SILVA, C.A.B. Exercise prevents cardiometabolic alterations induced by chronic use of glucocorticoids. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v.93, n.3, p.372-380, 2009.

POWERS, S.K.; JACKSON, M.J. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. **Physiological Reviews**, v.88, n.4, p.1243–1276, 2008.

ROMIJN J. A.; COYLE, E.F.; SIDOSSIS, L.S.; GASTALDELLI, A.; HOROWITZ, J.F.; ENDERT, E.; WOLF, R.R. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. **American Journal of Physiology Endocrinology Metabolism**, v.265, p.380-391, 1993.

RYAN, M.J.; JACKSON, J.R.; HAO, Y.; WILLIAMSON, C.L.; DABKOWSKI, E.R.; HOLLANDER, J.M.; ALWAY, S.E. Suppression of oxidative stress by resveratrol after isometric contractions in gastrocnemius muscles of aged mice. **Journals of Gerontology: Series A, Biological Sciences and Medical Sciences**, v.65, n.8, p.815-831, 2010.



SCHMATZ, R.; PERREIRA, L.B.; STEFANELLO, N.; MAZZANTI, C.; SPANEVELLO, R.; GUTIERRES, J.; BAGATINI, M.; MARTINS, C.C.; ABDALLA, F.H.; SERRES, J.D.S.; ZANINI, D.; VIEIRA, J.M.; CARDOSO, A.M.; SCHETINGER, M.R.; MORSCH, V.M. Effects of resveratrol on biomarkers of oxidative stress and on the activity of delta aminolevulinic acid dehydratase in liver and kidney of streptozotocin-induced diabetic rats. **Biochimie**, v.94, p.374-383, 2011.

SCHNEIDER, C.D.; DE OLIVEIRA, A.R. Oxygen free radicals and exercise: mechanisms of synthesis and adaptation to the physical training. **Revista Brasileira Medicina Esporte**, v.10, n.4, p.314-318, 2004.

SOUZA, R.A.; MIRANDA, H.; XAVIER, M.; SALLES, B.F.; SIMÃO, R.; OSÓRIO, R.A.L.; RIBEIRO, W. Influência da suplementação aguda e crônica de creatina sobre marcadores enzimáticos de dano muscular de ratos sedentários e exercitados com natação. **Revista Brasileira de Educação Física e Esporte**, v.24, n.3, p.343-352, 2010.

STOJANOVIC, S.; SPRINZ, H.; BREDE, O. Efficiency and mechanism of the antioxidant action of trans-resveratrol and its analogues in the radical liposome oxidation. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v.391, p.79-89, 2001.

SUN, L.; SHEN, W.; LIU, Z.; GUAN, S.; LIU, J.; DING, S. Endurance exercise causes mitochondrial and oxidative stress in rat liver: Effects of combination of mitochondrial targeting nutrients. **Life Science**, v.86, n.1-2, p.39-44, 2010.

SUN, M.; QIAN, F.; SHEN, W.; TIAN, C.; HAO, J.; SUN, L.; LIU, J. Mitochondrial nutrients stimulate performance and mitochondrial biogenesis in exhaustively exercised rats. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, p.1-12, 2011.

TERBLANCHE S.E. The effects of exhaustive exercise on the activity levels of catalase in various tissues of male and female rats. **Cell Biology International**, v.23, n.11, p.749-53, 1999.

TRABELSI, K.; EL ABED, K.; TREPANOWSKI, J.F.; STANNARD, S.R.; GHLISSI, Z.; GHOZZI, H.; MASMOUDI, L.; JAMMOUSSI, K.; HAKIM, A. Effects of Ramadan Fasting on Biochemical and Anthropometric Parameters in Physically Active Men, **Asian Journal of Sports Medicine**. v.2, n.3, p.134-144, 2011.

THRALL, M.A.; BAKER, D.C.; LASSEN, E.D.; DENICOLO, D.; FETTMAN M. J.; LASSEN, E.D.; REBAR, A.; WEISER, G. **Veterinary hematology and clinical chemistry**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.2004; p516.

URSO, M.L.; CLARKSON, P.M. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. **Toxicology**, v.189, p.41-54, 2003.

VENDITTI, P.; DI MEO, S. Antioxidants, tissue damage, and endurance in trained and untrained young male rats. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v.331, n.1, p.63-8, 1996.

VESKOUKIS, A.S.; NIKOLAIDIS, M.G.; KYPAROS, A.; KOURETAS, D. Blood reflects tissue oxidative stress depending on biomarker and tissue studied. **Free Radical Biology and Medicine**, v.47, n.10, p.1371-1374, 2009.

VINÃ, J. GIMENO, A.; SASTRE, J.; DESCO, C.; ASENSI, M.; PALLARDÓ, F.V.; CUESTRA, A.; FERRERO, J.A.; TERADA, L.S.; REPINE, J.E. Mechanism of free radical production in exhaustive exercise in humans and rats: role of

xanthine oxidase and protection by allopurinol. **IUBMB Life**, v.49, n.6, p.539-44, 2000.

YU, B.P. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. **Physiological Reviews**, v.74, p.139-161, 1994.

ZAR, J. H. **Biostatistical analysis**. 2 ed. USA: Prentice Hall, p.718, 1984.

ZIELINSKI, J.; KUSY, K. Training-induced adaptation in purine metabolism in high-level sprinters vs. triathletes. **Journal of Applied Physiology**, v.112, p.542-551, 2012.