



# Aspectos atuais sobre estresse oxidativo, exercícios físicos e suplementação\*

Vinicius Fernandes Cruzat, Marcelo Macedo Rogero, Maria Carolina Borges e Julio Tirapegui

## RESUMO

As espécies reativas de oxigênio (ERO) são normalmente produzidas pelo metabolismo corporal. Todavia, ERO apresentam a capacidade de retirar elétrons de outros compostos celulares, sendo capazes de provocar lesões oxidativas em várias moléculas, fato que leva à perda total da função celular. A realização de exercícios físicos aumenta a síntese de ERO, além de promover lesão muscular e inflamação. Após uma sessão de exercícios físicos, inicia-se normalmente a fase de recuperação, quando são observados diversos efeitos positivos à saúde, incluindo o aumento da resistência a novas lesões induzidas ou não por exercícios, fato que é considerado como um processo "adaptativo". Diversos estudos, porém, relatam que essa recuperação não é alcançada por indivíduos que se submetem a exercícios intensos e prolongados, ou, ainda, que possuem elevada frequência de treinamento. Alternativas nutricionais têm sido muito estudadas, a fim de reduzir os efeitos promovidos pelo exercício extenuante, dentre as quais está a suplementação com vitamina E, vitamina C, creatina e glutamina. Esta revisão tem como objetivo abordar os aspectos atuais envolvendo a formação das ERO, os processos de lesão celular e inflamação, a adaptação aos tipos de exercício aeróbio e anaeróbio e possíveis intervenções nutricionais.

## ABSTRACT

### **Current aspects about oxidative stress, physical exercise and supplementation**

*Oxygen reactive species (ORE) are usually produced by the body metabolism. However, ORE present the ability to remove electrons from other cellular composites, being able to cause oxidative injuries in several molecules. Such fact leads to a total loss of cellular function. Physical exercise practice increases ORE synthesis, besides promoting muscular injury and inflammation. After a physical exercise set, the recovery phase begins, where several effects positive to health are observed, including increase in resistance to new injuries induced or not by exercise, a fact which is considered an 'adaptation' process. Many studies though, have reported that this recovery is not reached by individuals who are submitted to intense and extended exercises, or even, who have high training frequency. Nutritional alternatives have been widely studied, in order to reduce the effects promoted by extenuating exercise, among which vitamin E, vitamin C, creatine and glutamine supplementation is included. This review has the aim to approach the current aspects concerning the ORE formation, the cellular injury and inflammation processes, the adaptation to the kinds of aerobic and anaerobic exercise, besides possible nutritional interventions.*

\* Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.

Aceito em 2/5/07.

**Endereço para correspondência:** Prof. Dr. Julio Tirapegui, Av. Prof. Li-  
neu Prestes, 580, Bloco 14, São Paulo, SP. E-mail: tirapegu@usp.br

**Palavras-chave:** Espécies reativas de oxigênio. Adaptação. Vitaminas. Creatina. Glutamina.

**Keywords:** *Oxygen reactive species. Adaptation. Vitamins. Creatine. Glutamine.*

## INTRODUÇÃO

A prática regular de atividades físicas associada a uma dieta balanceada pode ser importante fator na promoção da saúde. Todavia, a freqüente realização de exercícios físicos de alta intensidade ou exaustivos pode aumentar a suscetibilidade a lesões, promover a fadiga crônica e *overtraining*, parcialmente em razão da elevada síntese de espécies reativas de oxigênio (ERO). Evidências experimentais apontam que estes compostos podem estar envolvidos com o desenvolvimento de diversos processos fisiopatológicos como envelhecimento, câncer, doenças inflamatórias e aterosclerose. Por outro lado, as ERO também podem ter efeitos considerados positivos sobre o sistema imune e exercer funções metabólicas essenciais para a homeostasia celular. Os mecanismos de formação das ERO na lesão muscular e inflamação são alguns dos aspectos abordados nesta revisão. Além disso, diversas alternativas nutricionais têm surgido na tentativa de reduzir o estresse oxidativo e melhorar o desempenho atlético. Nesse sentido, este artigo também apresenta alguns aspectos da suplementação com vitamina E e vitamina C, creatina e glutamina, com o intuito de contribuir com informações atualizadas na compreensão deste processo.

## LESÃO MUSCULAR INDUZIDA PELO EXERCÍCIO

A lesão do músculo esquelético provocada pelo exercício físico pode variar desde uma lesão ultra-estrutural de fibras musculares até traumas envolvendo a completa ruptura do músculo. A dor, após a lesão muscular induzida pelo exercício, freqüentemente tem seu pico entre 24 e 48 horas pós-exercício. A lesão muscular induzida pela realização de uma sessão de exercícios excêntricos pode ser decorrente da ruptura de tecidos conectivos ligados a miofibrilas adjacentes, da própria célula muscular, da lâmina basal adjacente à membrana plasmática, da membrana plasmática da célula muscular, do sarcômero, do retículo plasmático, ou ainda de uma combinação desses componentes<sup>(1-4)</sup>.

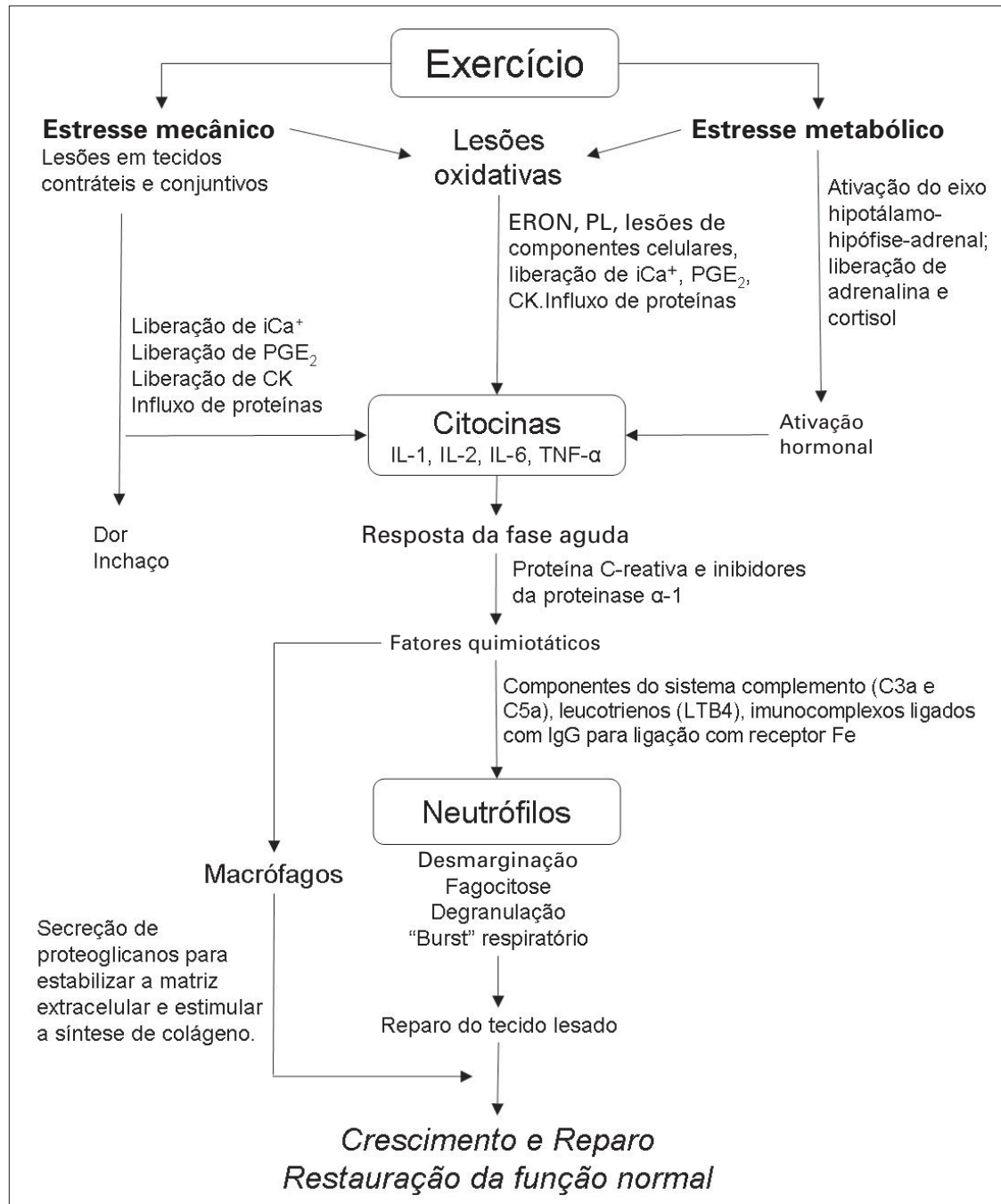
A lesão de fibras musculares é geralmente avaliada pela determinação do efluxo de enzimas citosólicas específicas para a circulação sanguínea, combinada com técnicas histológicas ou avaliação ultra-estrutural por meio do uso de microscopia eletrônica para avaliar os efeitos locais. As características morfológicas e ultra-estruturais da lesão induzida pelo exercício estão bem documentadas em modelos animais e humanos. Lesões de pequenas áreas de fibras musculares podem ser observadas imediatamente após o exercício. A lesão torna-se normalmente mais extensiva durante as próximas 48-72 horas pós-exercício. A observação histológica do músculo lesado pode ser caracterizada pelo rompimento miofibrilar, estrutura irregular das linhas Z, rompimento do sarcolema, localização irregular de organelas, aumento da densidade mitocondrial e do conteúdo de proteínas miofibrilares e do citoesqueleto<sup>(3-4)</sup>.

O aumento da concentração de proteínas citosólicas na circulação após o exercício reflete a lesão muscular. As proteínas avaliadas freqüentemente são a creatina quinase (CK), lactato desidrogenase (LDH), aspartato aminotransferase e a mioglobina, que, normalmente, são incapazes de atravessar a membrana plasmática. A concentração plasmática do aminoácido 3-metil-histidina também aumenta com a lesão muscular. A presença dessas proteínas e aminoácidos na circulação sanguínea reflete significativa alteração na estrutura e permeabilidade da membrana miofibrilar. A determinação da atividade sérica de CK tem sido bastante utilizada em estudos de avaliação de lesão muscular induzida pelo exercício. O pico do efluxo muscular de CK pós-exercício é dependente do tipo de exercício realizado. Embora possa ocorrer um aumento detectável na atividade imediatamente após o exercício, o pico dessa enzima é geralmente alcançado entre 24 e 72 horas pós-

exercício<sup>(4-5)</sup>. Tiidus e Ianuzzo<sup>(6)</sup> mostraram que tanto a intensidade quanto a duração do exercício afetam a atividade sérica enzimática e a dor muscular independentemente, porém a intensidade é a variável de maior efeito.

## INFLAMAÇÃO MUSCULAR INDUZIDA PELO EXERCÍCIO

Exercícios excêntricos realizados por indivíduos não habituados podem causar lesões musculares, que são caracterizadas por dores musculares de início tardio, rompimento de fibras musculares, liberação de proteínas musculares dentro do plasma, resposta imune de fase aguda e diminuição do desempenho físico. O consumo do trifosfato de adenosina (ATP), a alteração na homeostase do cálcio e a produção de ERO têm sido apontados na etiologia da lesão e necrose da fibra muscular<sup>(1-5)</sup> (figura 1).



**Figura 1** – Teoria dos processos fisiológicos promovidos pelo exercício físico

Abreviaturas: ERON = Espécies reativas de oxigênio e nitrogênio; PL = Peroxidação lipídica; iCa<sup>+</sup> = Cálcio intracelular, PGE<sub>2</sub> = Prostaglandina E<sub>2</sub>, CK = Creatina-quinase, TNF-α = Fator de necrose tumoral-α, IL-1 = Interleucina-1, IL-2 = Interleucina-2, IL-6 = Interleucina-6, C3a = Proteína C3a do sistema complemento; C5a = Proteína C5a do sistema complemento; Fe = Ferro; LTB4 = Leucotrieno B4. Adaptado de Pyne<sup>(9)</sup>.

Após o exercício excêntrico, há alterações nas populações de células inflamatórias circulantes. Inicialmente, neutrófilos e, posteriormente, monócitos e linfócitos são recrutados para o local de inflamação, onde produzem ERO e enzimas proteolíticas para limpar e reparar o tecido lesado. A infiltração de neutrófilos é estimulada por fatores quimiotáticos, incluindo prostaglandinas, fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$ , interleucina (IL)-1 $\beta$  e IL-6. Essas duas últimas citocinas são conhecidas por aumentar em resposta ao exercício. Os neutrófilos fagocitam a fibra muscular lesada por meio da ativação do sistema enzimático nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato-oxidase (NADPH) e da liberação de enzimas proteolíticas a partir dos seus grânulos intracelulares. Essa resposta não é específica e, desse modo, pode acarretar lesão de células normais adjacentes ao local lesado<sup>(4,7)</sup>.

Inicialmente, há a síntese das citocinas pró-inflamatórias, TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , que, por sua vez, estimulam a síntese de IL-6. Esta citocina atua como mediador primário da reação de fase aguda, estimulando a produção hepática de proteínas de fase aguda, como a proteína C reativa (PCR) e inibidores de proteases (por exemplo, inibidor de protease  $\alpha$ -1). A IL-6 restringe a extensão da resposta inflamatória por aumentar a síntese de citocinas anti-inflamatórias. A resposta de fase aguda restabelece proteínas depletadas ou lesadas e reverte os efeitos prejudiciais da resposta inflamatória inicial. Vista desse ângulo, a IL-6 desempenha papel mais restaurativo do que pró-inflamatório. A IL-6 também estimula a glândula hipófise a liberar o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que promove, subsequente, o aumento da liberação do hormônio cortisol a partir do córtex adrenal<sup>(9-10)</sup>.

A relação entre exercício, citocinas e o sistema imune é relevante por diversas razões. Primeiramente, a síntese de citocinas por células do sistema imune é um dos mecanismos por meio do qual as imunidades inata e adquirida são ativadas ou amplificadas, fato que aumenta a imunocompetência e potencializa os efeitos benéficos do exercício. Além disso, o modelo do exercício pode auxiliar na elucidação do papel que as citocinas desempenham como reguladores locais e circulantes da função endócrina em indivíduos submetidos a treinamentos exaustivos.

## ADAPTAÇÃO DO SISTEMA ANTIOXIDANTE INDUZIDA PELO EXERCÍCIO FÍSICO

### Exercício aeróbio

Diferentes estratégias têm sido utilizadas em estudos com voluntários e animais normais ou transgênicos ao longo dos últimos anos na tentativa de aumentar a capacidade antioxidante do indivíduo, tais como a suplementação com antioxidantes, restrições dietéticas e fármacos. Nenhuma destas alternativas isoladas demonstrou aumento da capacidade de defesa do organismo ou redução dos efeitos do metabolismo aeróbio<sup>(11)</sup>. Entretanto, de acordo com Finkel e Holbrook<sup>(12)</sup>, a estratégia mais eficiente em aumentar a quantidade endógena de antioxidantes pode ser a maior indução do próprio estresse oxidativo, que, gradativamente, estimularia os mecanismos antioxidantes celulares e aumentaria a resistência a lesões induzidas pelo exercício<sup>(13-16)</sup>. Cabe salientar que a maior parte dos efeitos induzidos pelo exercício físico (aumento da massa muscular, melhora do sistema cardiovascular, redução da incidência de doenças e infecções e outras) é devida, principalmente, às adaptações induzidas sobre os diversos sistemas corporais, incluindo o sistema antioxidante endógeno<sup>(14,16)</sup>.

A frequência e a intensidade em que é realizado o exercício físico alteram o balanço entre pró-oxidantes e antioxidantes<sup>(17)</sup>. Ji *et al.*<sup>(18)</sup> demonstraram que, agudamente, o músculo esquelético submetido a uma carga isolada de trabalho exaustivo produzia aumento da peroxidação lipídica (PL) e estimulava a atividade de diversas enzimas antioxidantes como a glutatona-peroxidase (GPx), superóxido-dismutase (SOD) e catalase (CAT). Segundo os autores, a

síntese dessas enzimas não só indica aumento do estresse oxidativo, mas também estimula adaptações nos mecanismos de defesa antioxidante. Normalmente, essas adaptações podem iniciar-se rapidamente (~ 5 min) após a realização de cada exercício, ocorrendo a reparação das lesões teciduais produzidas pelo estresse oxidativo. Ao mesmo tempo, essas adaptações influenciam no preparo do organismo para um novo estresse, aumentando a atividade do sistema antioxidante celular<sup>(19-20)</sup>.

Na maioria dos casos, verifica-se que quanto maior é a intensidade do exercício ( $\geq 70\%$  do consumo de oxigênio máximo [ $\dot{V}O_{2max}$ ]), maior é a síntese de ERO<sup>(11,21)</sup>. Indivíduos que se submetem a exercícios intensos e prolongados ou treinos exaustivos, ou ainda, que possuem frequência de treinamento muito elevada podem suplantar a capacidade do sistema antioxidante endógeno e, em decorrência, promover graves lesões musculares, com seqüente processo inflamatório local e estresse oxidativo. Todos esses fatos estão envolvidos na redução do desempenho, do volume de treinamento e, possivelmente, *overtraining*<sup>(20,22-23)</sup>.

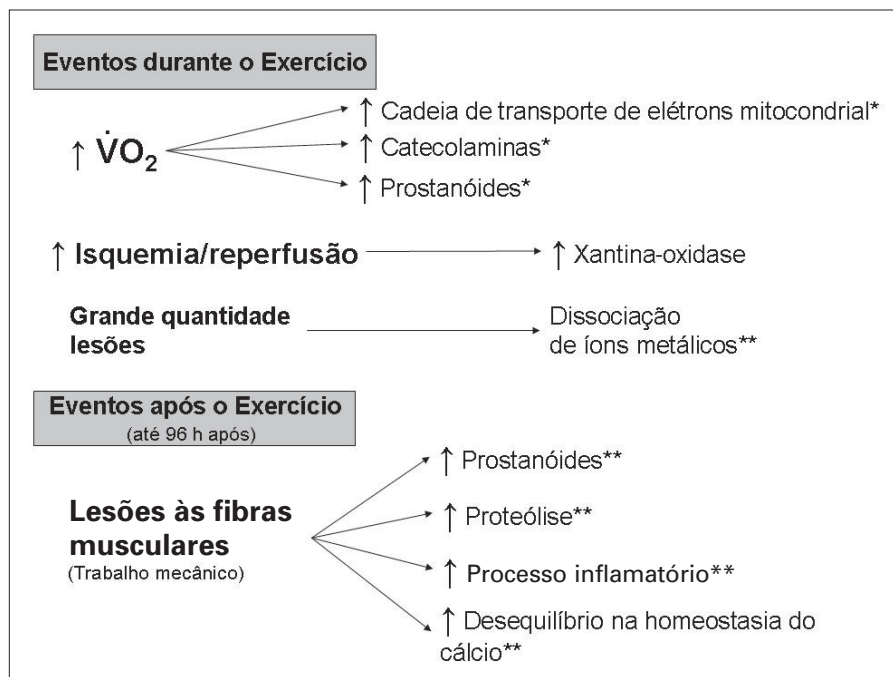
Os efeitos do exercício aeróbio não se resumem somente à atividade de antioxidantes enzimáticos, pois também podem ser observados efeitos sobre os antioxidantes não enzimáticos. Alguns estudos mostram que a glutatona (GSH), principal antioxidante celular não enzimático, ou a relação entre GSH e sua forma oxidada (GSSG) podem ser reduzidas durante o exercício físico<sup>(18,24)</sup>. Após exercícios intensos e prolongados, a concentração plasmática de outros antioxidantes não enzimáticos, como a vitamina E, a vitamina C e o ácido úrico, tende a aumentar<sup>(25)</sup>. As reservas de vitamina E e de vitamina C parecem ser mobilizadas na tentativa de reduzir o estresse oxidativo promovido pelas ERO. Já o aumento isolado na concentração do ácido úrico não pode ser considerado uma resposta específica da adaptação ao estresse oxidativo, posto que este é um produto final do ciclo das purinas. O ácido úrico, todavia, contribui significativamente para a redução do estresse oxidativo. De forma geral, o conjunto de alterações nos antioxidantes não enzimáticos pode promover aumento na capacidade total de antioxidantes, indicando uma adaptação ao treinamento físico<sup>(26-27)</sup>.

### Exercício anaeróbio

Entre os exercícios classificados como anaeróbios, verificamos, entre outros, os de explosão (*sprint*), os exercícios resistidos (concêntricos e excêntricos) e os testes de Wingate. Embora os protocolos sejam bastante diversificados e variem de acordo com cada esporte, vários estudos demonstram significativo aumento do estresse oxidativo em exercícios com intensidades supra-máximas<sup>(25,28-30)</sup>.

O aumento da síntese de ERO em exercícios anaeróbios pode ocorrer de diversas formas, como a ativação da cadeia de transporte de elétrons, a síntese aumentada das enzimas xantina-oxidase e NADPH-oxidase, o prolongado processo de isquemia e reperfusão tecidual e a atividade fagocítica (figura 2)<sup>(11,28,31)</sup>. Adicionalmente, o aumento da síntese de ácido láctico, catecolaminas e o elevado processo inflamatório após exercícios anaeróbios com intensidades supra-máximas também contribuem significativamente para a produção de ERO<sup>(31)</sup>.

No processo de isquemia e reperfusão muscular pode haver aumento do estresse oxidativo durante e após o exercício, principalmente em razão do catabolismo das purinas<sup>(31)</sup>. Mais especificamente, durante a isquemia tecidual, o ATP é degradado a adenosina-difosfato (ADP) e monofosfato (AMP), devido à elevada demanda de energia pelo tecido muscular. Uma vez que a disponibilidade de oxigênio ( $O_2$ ) durante o processo isquêmico é reduzida, a AMP é continuamente degradada a hipoxantina, que é convertida a xantina e, posteriormente, a ácido úrico pela enzima xantina-oxidase, juntamente com a redução do  $O_2$ , produzindo radical superóxido ( $\bullet O_2^-$ ) e peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ )<sup>(32)</sup>. No momento em que o tecido é reperfundido, ou seja, durante o relaxa-



**Figura 2** – Mecanismos da síntese de ERO durante e após exercícios anaeróbios

$\dot{V}O_{2max}$  = Volume máximo de  $O_2$ . \* Síntese de ERO principalmente após exercícios de explosão. \*\* Síntese de ERO principalmente após exercícios resistidos. Adaptado de Bloomer, Goldfarb<sup>(31)</sup>.

mento muscular, o processo de redução do  $O_2$  torna-se elevado, formando também radical hidroxila ( $\cdot OH$ ). Também tem sido proposto que a conversão da enzima xantina-desidrogenase à sua forma oxidada, xantina-oxidase, mediante proteases intracelulares ativadas por  $Ca^{2+}$ , utiliza  $O_2$ , que aceita elétrons e torna-se instável. O papel da enzima xantina-oxidase na síntese de ERO durante exercícios ainda não está claro e novos estudos devem ser realizados<sup>(28)</sup>.

Muito embora sessões agudas de exercícios anaeróbios aumentem a síntese de ERO, com conseqüente aparecimento de lesões, em uma situação de treinamento crônico podem ocorrer adaptações favoráveis ao sistema antioxidante<sup>(14,19)</sup>. Indivíduos treinados em atividades predominantemente anaeróbias apresentam estresse oxidativo reduzido e menor quantidade de lesões, quando comparados com indivíduos não treinados<sup>(28-29,31)</sup>.

Hellsten *et al.*<sup>(25)</sup> examinaram os efeitos do treinamento de explosão sobre a atividade de algumas enzimas antioxidantes, incluindo a glutathione-peroxidase (GPx), glutathione-redutase (GR) e a superóxido-dismutase (SOD). Durante seis semanas, os indivíduos treinaram três vezes por semana; na sétima semana, entretanto, o treinamento foi realizado duas vezes por dia durante os sete dias (sobrecarga). Foi observado aumento na atividade das enzimas GPx e GR somente ao final da semana de sobrecarga, indicando que tanto o volume quanto a intensidade dos exercícios anaeróbios são determinantes na promoção da adaptação do sistema antioxidante. Provavelmente, o aumento do estresse oxidativo imposto ao organismo durante períodos de elevado volume de trabalho promovia aumento transitório da atividade das enzimas antioxidantes<sup>(17)</sup>. Nesta linha de pesquisa, Atalay *et al.*<sup>(33)</sup> observaram, em ratos submetidos a protocolo de seis semanas de exercícios com intensidade supramáxima, aumento na concentração muscular de GSH total, GPx, glutathione S-transferase (GST) e GR. Estes resultados, entretanto, foram obtidos utilizando um protocolo de esteira com intensidade equivalente a 200% do  $\dot{V}O_{2max}$  dos animais, o que torna difícil a extrapolação para humanos.

Poucos trabalhos investigaram os efeitos de exercícios anaeróbios sobre a atividade de antioxidantes não enzimáticos. Em um estudo que utilizou o teste de Wingate de 30s em intensidade supramáxima, os indivíduos apresentaram aumento na concen-

tração de antioxidantes não enzimáticos, incluindo o ácido úrico e a vitamina C e redução na concentração de vitamina A e E<sup>(30)</sup>. Foi observada redução na concentração de GSH, fato que pode estar relacionado à regeneração da vitamina C e da vitamina E. A repetida síntese de ERO durante o processo de isquemia e reperfusão muscular e inflamação, promovidos pela prática de exercícios anaeróbios, pode resultar no aumento da concentração de antioxidantes não enzimáticos, mecanismo característico do processo de adaptação ao treinamento. Contudo, maiores estudos são necessários para avaliar os efeitos dos exercícios anaeróbios sobre os antioxidantes não enzimáticos<sup>(28,31)</sup>.

## SUPLEMENTAÇÃO

### Vitamina E

A suplementação com  $\alpha$ -tocoferol é utilizada por diversos atletas com o objetivo de melhorar o desempenho físico. No entanto, nenhum estudo demonstrou melhora no desempenho após a suplementação em indivíduos não deficientes<sup>(34-35)</sup>.

Em razão da eficiência do  $\alpha$ -tocoferol em reagir com radicais peróxil, muitos estudos têm sido realizados, a fim de avaliar o efeito da suplementação com  $\alpha$ -tocoferol na PL, ocasionada pelo estresse oxidativo induzido pelo exercício físico. Goldfarb *et al.*<sup>(35)</sup> observaram menores concentrações de hidroperóxidos lipídicos e de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) no plasma e em fibras musculares de ratos submetidos a exercício intenso e suplementados por cinco semanas com  $\alpha$ -tocoferol (250UI  $\alpha$ -tocoferol/kg da dieta). Metin *et al.*<sup>(36)</sup> também verificaram redução na concentração de TBARS em ratos suplementados com  $\alpha$ -tocoferol (30mg/kg/dia) e treinados em natação. Rokitzki *et al.*<sup>(34)</sup> relataram que ciclistas ingerindo 300mg de  $\alpha$ -tocoferol/dia durante 20 semanas apresentaram menor concentração de malonaldeído (MDA), produto da PL, após exercício extenuante, quando comparados ao grupo controle.

A suplementação com  $\alpha$ -tocoferol pode ser eficiente, para reduzir o estresse oxidativo e a quantidade de lesões às células, após o exercício exaustivo. Rokitzki *et al.*<sup>(34)</sup> observaram que a suplementação promoveu menor concentração sérica de CK em resposta a exercício extenuante de *endurance* praticado por atletas.

Sachek *et al.*<sup>(37)</sup> verificaram esse efeito até 24 horas após exercício de corrida a 75%  $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$  em homens jovens, suplementados com 1.000UI/dia de vitamina E durante 12 semanas.

Outros trabalhos<sup>(38-39)</sup>, entretanto, não observaram efeitos positivos da suplementação com  $\alpha$ -tocoferol, seja no estresse oxidativo, seja no controle de lesões musculares. A discrepância entre os resultados dos estudos pode ser devido à falta de padronização de diversas variáveis como o tipo, a duração e a intensidade do exercício, a quantidade de vitamina suplementada, a duração da suplementação, os métodos utilizados para avaliar a PL, o tempo em que as amostras são coletadas, a idade, a dieta e o condicionamento físico dos indivíduos envolvidos nos estudos<sup>(37,39)</sup>.

## Vitamina C

Como a vitamina C é um antioxidante hidrossolúvel capaz de regenerar o radical tocoferoxil e de reagir com as ERO e com radicais peroxil em fase aquosa, diferentes pesquisadores avaliaram a influência da suplementação com vitamina C no estresse oxidativo induzido pelo exercício físico. Goldfarb *et al.*<sup>(40)</sup> ministraram doses de 500 ou 1.000mg de vitamina C/dia a voluntários durante duas semanas e, ao final do período, foi realizada uma corrida de 30 minutos a 75% do  $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$ . Após o exercício, o grupo suplementado apresentou menor quantidade de proteínas carboniladas em relação ao grupo controle; não houve, entretanto, influência da suplementação nas concentrações de TBARS. Palmer *et al.*<sup>(41)</sup> verificaram que a suplementação com 1.500mg de vitamina C/dia por sete dias antes e durante uma ultramaratona não atenuou o estresse oxidativo após a prova. A ineficiência da suplementação com vitamina C sobre a PL foi atribuída ao fato dessa vitamina localizar-se em compartimentos aquosos, sendo menos eficaz em neutralizar radicais lipofílicos, não reagindo diretamente com os radicais gerados na membrana lipídica.

A suplementação com vitamina C por um tempo mais prolongado pode causar benefícios em relação à dor e à lesão musculares. A partir de uma sessão de exercício não habitual, Thompson *et al.*<sup>(42)</sup> avaliaram o efeito de duas semanas de suplementação com vitamina C sobre a recuperação. O grupo suplementado recebeu duas doses de 200mg de vitamina C/dia e, duas semanas após o início da suplementação, os indivíduos foram submetidos a um protocolo de exercício intenso e prolongado. A concentração de CK e de mioglobina não foi alterada pela suplementação. Todavia, a suplementação atenuou o aumento da concentração de MDA e da dor muscular, beneficiando a recuperação da função do músculo. Os autores verificaram também que a concentração plasmática de IL-6 foi menor duas horas após o exercício no grupo suplementado com vitamina C em relação ao grupo placebo.

Em outro trabalho, Thompson *et al.*<sup>(43)</sup> investigaram o efeito da suplementação pós-exercício com vitamina C sobre a recuperação, a partir da realização de uma sessão de exercício intenso, prolongado e não habitual. Imediatamente após a atividade, o grupo suplementado ingeriu 200mg de vitamina C. Essa intervenção nutricional foi repetida mais uma vez no mesmo dia e na manhã e noite dos dois dias seguintes. A concentração de vitamina C no plasma do grupo suplementado aumentou uma hora após o término do exercício e permaneceu elevada durante três dias pós-exercício. As concentrações de CK e mioglobina, entretanto, não foram afetadas pela suplementação, sendo que tanto a dor, quando a recuperação da função muscular não diferiram entre os grupos. Maxwell *et al.*<sup>(38)</sup> relataram que a suplementação com vitamina C na dose de 400mg/dia por três semanas antes e por uma semana após exercício excêntrico resultou em aumento da concentração sanguínea de vitamina C. Para os autores, a suplementação promoveu um aumento nos estoques teciduais de vitamina C, o que teria resultado na maior liberação dessa vitamina na circulação durante o exercício. No entanto, não foi observada influência da suplementação com vitamina C ou do exercício físico em indicadores de PL após a atividade.

## Creatina

A síntese da creatina ocorre no fígado, rins e pâncreas, tendo como precursores três aminoácidos distintos: arginina, glicina e metionina. Além da síntese endógena, a creatina pode ser fornecida pela alimentação nas quantidades de aproximadamente 1g de creatina/dia, especialmente através do consumo de produtos de origem animal, tais como carnes bovinas e peixes<sup>(44-45)</sup>. Cerca de 95% da creatina corporal está estocada no tecido muscular, onde mais de 70% estão na forma fosforilada<sup>(44)</sup>.

A grande maioria de estudos indica que a suplementação aguda com creatina pode rapidamente elevar o ganho de força e de massa muscular, principalmente através do aumento do volume de água intracelular. Esses efeitos geralmente estão associados a melhoras no desempenho físico<sup>(44,46)</sup>. No entanto, recentemente, algumas pesquisas têm sido realizadas com o objetivo de encontrar outros relevantes benefícios da suplementação com creatina, incluindo alguns efeitos sobre o estresse oxidativo celular e sobre a recuperação de lesões do tecido muscular, principalmente aquelas promovidas por exercícios exaustivos de mais longa duração<sup>(45,47)</sup>.

A partir de pesquisas como a de Vergnani *et al.*<sup>(48)</sup>, que demonstraram o fundamental papel antioxidante do aminoácido arginina na remoção de radicais  $O_2^-$  em células endoteliais, levantou-se a hipótese de que a creatina também tivesse um efeito no metabolismo redox celular. Uma das primeiras evidências da contribuição da creatina na redução do estresse oxidativo foi descrita por Lawler *et al.*<sup>(49)</sup>, em que a administração do suplemento resultou em menor quantidade de radicais  $\bullet O_2^-$  e peroxinitrito ( $\bullet OONO^-$ ). Não foram observadas, todavia, menores quantidades de  $H_2O_2$  e PL, o que sugeriu que as propriedades antioxidantes da creatina poderiam ser seletivas e bastante limitadas.

Estudos relacionando a creatina e o volume celular demonstram que a maior captação de íons sódio, induzida pela elevada concentração de creatina intracelular, aumenta o volume da célula, fator considerado como um sinal anabólico, uma vez que o volume celular altera favoravelmente o *turnover* protéico, promovendo maior síntese protéica e aumentando a disponibilidade de substratos para os diversos sistemas envolvidos no processo de reparação tecidual<sup>(45,49-50)</sup>. A hipótese da suplementação com creatina atenuar o estresse oxidativo foi testada por Santos *et al.*<sup>(51)</sup>, que avaliaram o efeito da administração aguda com creatina (4 doses de 5g/dia por 5 dias) sobre alguns marcadores de lesão e de inflamação, após uma corrida de 30km. Os resultados demonstraram menor concentração de CK, LDH, prostaglandina- $E_2$  ( $PGE_2$ ) e TNF- $\alpha$  no grupo suplementado com creatina, quando comparado com o grupo controle. Esses fatos indicam que a creatina foi capaz de diminuir as lesões celulares e a inflamação induzida por exercícios exaustivos. Corroborando com esses resultados, Kreider *et al.*<sup>(52)</sup> também verificaram que a suplementação aguda com creatina reduziu a concentração de alguns parâmetros indicativos de lesão muscular (CK e LDH) em atletas submetidos a uma longa temporada de treinamentos intensos.

## Glutamina

A glutamina é o aminoácido livre mais abundante no plasma e tecido muscular e é utilizada em altas concentrações por células de divisão rápida, incluindo enterócitos e leucócitos, para fornecer energia e favorecer a síntese de nucleotídeos. Aproximadamente 80% da glutamina corporal se encontra no músculo esquelético, e esta concentração é superior 30 vezes à concentração plasmática<sup>(53-55)</sup>.

Dentre os órgãos envolvidos na síntese de glutamina estão o músculo esquelético, pulmões, fígado, cérebro e possivelmente o tecido adiposo, que apresentam atividade da enzima glutamina-sintetase. Por outro lado, tecidos que são primariamente consumidores de glutamina – células da mucosa intestinal, leucócitos e células do túbulo renal – contêm elevada atividade da enzima glu-

taminase. Sob certas condições, tal como um reduzido aporte de carboidratos, o fígado pode tornar-se um sítio consumidor de glutamina<sup>(54,56)</sup>.

Os efeitos do exercício sobre o metabolismo da glutamina não estão totalmente esclarecidos. Fatores como intensidade e duração do exercício, estado nutricional dos indivíduos e diferenças no tempo de coleta de sangue, forma de estocagem de amostras de plasma e as técnicas bioquímicas de medida da concentração de glutamina são responsáveis pelos dados contraditórios apresentados por diferentes autores<sup>(57)</sup>.

Numerosos trabalhos têm demonstrado diminuição significativa das concentrações plasmática e tecidual de glutamina durante e após exercício intenso e prolongado. Dentre os mecanismos que levam à diminuição das concentrações de glutamina plasmática e muscular durante e após o exercício físico prolongado, destaca-se o aumento da concentração do hormônio cortisol, que estimula tanto o efluxo de glutamina muscular, quanto a captação de glutamina pelo fígado. Desse modo, a maior oferta de glutamina no fígado, aliada à diminuição dos estoques de glicogênio hepático e ao aumento da concentração de cortisol promovem maior estímulo da neoglicogênese hepática a partir do aminoácido glutamina<sup>(58-60)</sup>.

Outro mecanismo implicado na diminuição da glutaminemia durante o exercício físico prolongado refere-se ao aumento da concentração de lactato sanguíneo, que altera o pH do sangue (acidose metabólica) e favorece a maior captação de glutamina pelos rins. A eliminação de íons hidrogênio (H<sup>+</sup>) pelos rins envolve o fornecimento de amônia oriunda da glutamina. A amônia formada a partir da glutamina escapa das células do túbulo renal por um processo de difusão passiva e se une a prótons H<sup>+</sup> formando íons amônio (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>). A perda de íons hidrogênio auxilia na manutenção do equilíbrio ácido-base<sup>(57,61)</sup>. Além destes fatos, o aumento da captação de glutamina por células do sistema imune, principalmente quando ativadas, pode colaborar para a diminuição da glutaminemia induzida pelo exercício<sup>(55)</sup>.

A glutamina também é essencial para a síntese de GSH, que representa o principal antioxidante celular do organismo. A depleção de glutamina, principalmente no meio intracelular, pode contribuir para um desequilíbrio entre os agentes oxidantes, tais como as ERO e os antioxidantes, favorecendo a oxidação de substâncias essenciais para a integridade celular e a PL, o que agrava a lesão tecidual<sup>(62)</sup>. Em estudo de Fläring *et al.*<sup>(63)</sup>, indivíduos após serem submetidos a eventos de estresse metabólico – cirurgias na região abdominal – foram suplementados durante três dias com glutamina. Os resultados mostraram que a intervenção com glutamina atenuou a depleção de GSH, fato que beneficiou a recuperação dos pacientes. Desse modo, a suplementação com glutamina pode representar uma intervenção nutricional eficaz na recuperação de indivíduos com traumas e submetidos a situações extremamente catabólicas, como as decorrentes do exercício físico,

uma vez que atenua a degradação dos estoques de antioxidantes corporais<sup>(64-65)</sup>.

Estudos relacionando glutamina e o volume celular demonstram que o transporte desse aminoácido para o meio intracelular promove concomitantemente uma elevação na captação de íons sódio, o que aumenta o volume da célula e pode ser considerado como um sinal anabólico, uma vez que o volume celular altera favoravelmente o *turnover* protéico, promovendo a síntese protéica e aumentando a disponibilidade de substratos para os diversos sistemas envolvidos no processo de reparação tecidual<sup>(50)</sup>. No entanto, a efetividade da suplementação com glutamina tem sido questionada devido ao fato de aproximadamente 50% deste aminoácido ser metabolizado por células da mucosa intestinal<sup>(53,66)</sup>. Uma alternativa para conseguir transpor a barreira das células intestinais tem sido a utilização de dipeptídeos de glutamina como a alanil-glutamina<sup>(66)</sup>. Este é absorvido e passa para a corrente sanguínea, podendo servir posteriormente de substrato para outros tecidos, incluindo principalmente o muscular<sup>(58-60,66)</sup>.

## CONCLUSÃO

A formação de ERO é inerente ao metabolismo aeróbio, tendendo a promover PL e lesões oxidativas celulares. Estudos, contudo, demonstram que o aumento na síntese de ERO também é importante para a homeostasia corporal e para o adequado funcionamento do sistema antioxidante. Dessa forma, a gradativa elevação na produção de ERO promovida pela realização de exercícios físicos aeróbios ou anaeróbios pode aumentar a resistência a novos estresses, efeito conhecido como adaptação ao treinamento. Independentemente do tipo de exercício realizado, indivíduos que se submetem a exercícios intensos e prolongados ou treinos exaustivos, ou ainda, que possuem frequência de treinamento muito elevada estão expostos a graves lesões musculares, conseqüente processo inflamatório e estresse oxidativo crônico, fatos que implicam em prejuízo no desempenho, redução do volume de treinamento e, possivelmente, *overtraining*. Diferentes pesquisas demonstram que a suplementação com vitamina E, creatina e glutamina pode atenuar o estresse oxidativo ou reduzir a quantidade de lesões celulares decorrentes de exercícios físicos exaustivos. Outros compostos como a vitamina C podem ter pouco ou nenhum efeito de suplementação; todavia, a redução de seus estoques corporais pode contribuir para o aumento do estresse oxidativo.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao apoio da CAPES e CNPq pelas bolsas de estudo concedidas e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (processo nº 05/59003-2) pelo apoio financeiro.

---

*Todos os autores declararam não haver qualquer potencial conflito de interesses referente a este artigo.*

---

## REFERÊNCIAS

1. Gleeson N, Eston R, Marginson V, McHugh M. Effects of prior concentric training on eccentric exercise induced muscle damage. *Br J Sports Med.* 2003;37:119-25.
2. Christopher PI, Wenke JC, Nofal T, Armstrong RB. Adaptation to lengthening contraction-induced injury in mouse muscle. *J Appl Physiol.* 2004;97:1067-76.
3. Proske U, Morgan DL. Muscle damage from eccentric exercise: mechanism, mechanical signs, adaptation and clinical applications. *J Physiol.* 2001;537:333-45.
4. Stupka N, Lowther S, Chorneyko K, Bourgeois JM, Hogben C, Tarnopolsky MA. Gender differences in muscle inflammation after eccentric exercise. *J Appl Physiol.* 2000;89:2325-32.
5. Stupka N, Tarnopolsky MA, Yardley NJ, Phillips SM. Cellular adaptation to repeated eccentric exercise-induced muscle damage. *J Appl Physiol.* 2001;91:1669-78.
6. Tiidus PM, Ianuzzo CD. Effects of intensity and duration of muscular exercise on delayed soreness and serum enzyme activities. *Med Sci Sports Exerc.* 1983;15:461-5.
7. Nieman DC, Davis JM, Henson DA, Walberg-Rankin J, Shute M, Dumke CL, et al. Carbohydrate ingestion influences skeletal muscle cytokine mRNA and plasma cytokine levels after a 3-h run. *J Appl Physiol.* 2003;94:1917-25.
8. Rogero MM, Mendes RR, Tirapegui J. Síndrome de Overtraining. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005;49:359-68.
9. Pyne DB. Exercise-induced muscle damage and inflammation: a review. *Aust J Sci Med Sport.* 1994;26:49-58.
10. Nieman DC, Davis JM, Henson DA, Gross SJ, Dumke CL, Utter AC, et al. Muscle cytokine mRNA changes after 2.5 h of cycling: influence of carbohydrate. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37:1283-90.
11. Ji LL. Exercise-induced modulation of antioxidant defense. *Ann NY Acad Sci.* 2002; 959:82-92.
12. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature.* 2000;408:239-47.

13. Ebbeling CB, Clarkson PM. Exercise-induced muscle damage and adaptation. *Sports Med.* 1989;7:207-34.
14. Radak Z, Taylor AW, Ohno H, Goto S. Adaptation to exercise-induced oxidative stress: from muscle to brain. *Exerc Immunol Rev.* 2001;7:90-107.
15. Clarkson PM, Hubal MJ. Exercise-induced muscle damage in humans. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002;81:S52-69.
16. Heath GW, Hagberg JM, Ehsani AA, Holloszy JO. A physiological comparison of young and older endurance athletes. *J Appl Physiol.* 1981;51:634-40.
17. Ji LL. Antioxidants and oxidative stress in exercise. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1999; 222:283-92.
18. Ji LL, Fu R. Responses of glutathione system and antioxidant enzymes to exhaustive exercise and hydroperoxide. *J Appl Physiol.* 1992;72:549-54.
19. Clarkson PM, Tremblay I. Exercise-induced muscle damage, repair, and adaptation in human. *J Appl Physiol.* 1988;65:1-6.
20. Pedersen BK, Rohde K, Ostrowski K. Recovery of the immune system after exercise. *Acta Physiol Scand.* 1998a;162:325-32.
21. Lovlin R, Cottle W, Pyke I, Kavanagh M, Belcastro AN. Are indices of free radical damage related to exercise intensity. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1987;56: 313-6.
22. Malm C. Exercise-induced muscle damage and inflammation: fact or fiction? *Acta Physiol Scand.* 2001;171:233-9.
23. Palazzetti S, Richard M-J, Favier A, Margaritis I. Overloaded training increases exercise-induced oxidative stress and damage. *Can J Appl Physiol.* 2003;28:588-604.
24. Tessier F, Margaritis I, Richard MJ, Moynot C, Marconnet P. Selenium and training effects on the glutathione system and aerobic performance. *Med Sci Sports Exerc.* 1995;27:390-6.
25. Hellsten Y, Apple FS, Sjodin B. Effect of sprint cycle training on activities of antioxidant enzymes in human skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 1996;81:1484-7.
26. Mastaloudis A, Leonard SW, Traber MG. Oxidative stress in athletes during extreme endurance exercise. *Free Rad Biol Med.* 2001;31:911-22.
27. Schneider CD, Barp J, Ribeiro JL, Belló-Klein A, Oliveira AR. Oxidative stress after three different intensities of running. *Can J Appl Physiol.* 2005;30:723-34.
28. Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative stress: relationship with exercise and training. *Sports Med.* 2006;36:327-58.
29. Selamoglu S, Turgay F, Kayatekin BM, Gonenc S, Yslegen C. Aerobic and anaerobic training effects on the antioxidant enzymes in the blood. *Acta Physiol Hung.* 2000;87:267-73.
30. Groussard C, Machefer G, Rannou F, Faure H, Zouhal H, Sergent O, et al. A. Physical fitness and plasma non-enzymatic antioxidant status at rest and after a Wingate test. *Can J Appl Physiol.* 2003;28:79-92.
31. Bloomer RJ, Goldfarb AH. Anaerobic exercise and oxidative stress: a review. *Can J Appl Physiol.* 2004;29:245-63.
32. McArdle A, Pattwell A, Vasilaki A, Griffiths RD, Jackson MJ. Contractile activity-induced oxidative stress: cellular origin and adaptive responses. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001;280:C621-7.
33. Atalay M, Seene T, Hanninen O, Sen CK. Skeletal muscle and heart antioxidant defenses in response to sprint training. *Acta Physiol Scand.* 1996;158:129-34.
34. Rokitzki L, Logemann E, Huber G, Keck E, Keul J. Alpha-tocopherol supplementation in racing cyclists during extreme endurance training. *Int J Sport Nutr.* 1994; 4:253-64.
35. Goldfarb AH, McIntosh MK, Boyer BT, Fatouros J. Vitamin E effects on indexes of lipid peroxidation in muscle from DHEA-treated and exercised rats. *J Appl Physiol.* 1994;76:1630-5.
36. Metin G, Atukeren P, Gümüstas MK, Belce A, Kayserilioglu A. The effect of vitamin E treatment on oxidative stress generated in trained rats. *Tohoku J Exp Med.* 2002;198:47-53.
37. Satchek JM, Milbury PE, Cannon JG, Roubenoff R, Blumberg JB. Effect of vitamin E and eccentric exercise on selected biomarkers of oxidative stress in young and elderly men. *Free Radic Biol Med.* 2003;34(12):1575-88.
38. Maxwell S, Jakeman P, Thomason-Leguen C, Thorpe G. Changes in plasma antioxidant status during eccentric exercise and the effect of vitamin supplementation. *Free Radic Res Commun.* 1993;19:191-202.
39. Viitala P, Newhouse IJ. Vitamin E supplementation, exercise and lipid peroxidation in human participants. *Eur J Appl Physiol.* 2004;93:108-15.
40. Goldfarb AH, Patrick SW, Bryer S, You T. Vitamin C supplementation affects oxidative-stress blood markers in response to a 30-minute run at 75%  $\dot{V}O_{2max}$ . *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2005;15:279-90.
41. Palmer FM, Nieman DC, Henson DA, McAnulty L, Swick NS, Utter AC, et al. Influence of vitamin C supplementation on oxidative and salivary IgA changes following an ultramarathon. *Eur J Appl Physiol.* 2003;89:100-7.
42. Thompson D, Williams C, McGregor SJ, Nicholas CW, McArdle F, Jackson MJ, et al. Prolonged vitamin C supplementation and recovery from demanding exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2001;11:466-81.
43. Thompson D, Williams C, Garcia-Roves P, McGregor SJ, McArdle F, Jackson MJ. Post-exercise vitamin C supplementation and recovery from demanding exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2003;89:393-400.
44. Mendes RR, Tirapegui J. Creatina: o suplemento nutricional para a atividade física – Conceitos básicos. *Arch Latinoamer Nutr.* 2002;52:117-27.
45. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev.* 2000;80:1107-213.
46. Kreider RB. Effects of creatine supplementation on performance and training adaptations. *Mol Cell Biochem.* 2003a;244:89-94.
47. Kreider RB. Species-specific responses to creatine supplementation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003b;285:R725-6.
48. Vergnani L, Hatrick S, Ricci F, Passaro A, Manzoli N, Zuliani G, et al. Effect of native and oxidized low-density lipoprotein on endothelial nitric oxide and superoxide production: key role of L-arginine availability. *Circulation.* 2000;101:1261-6.
49. Lawler JM, Barnes WS, Wu G, Song W, Demaree S. Direct antioxidant properties of creatine. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;290:47-52.
50. Vom Dahl S, Häussinger D. Nutritional state and the swelling-induced inhibition of proteolysis in perfused rat liver. *J Nutr.* 1996;126:395-402.
51. Santos RVT, Bassit RA, Caperuto EC, Costa Rosa LFBP. The effect of creatine supplementation upon inflammatory and muscle soreness markers after a 30 km race. *Life Sci.* 2004;75:1917-24.
52. Kreider RB, Melton C, Rasmussen CJ, Greenwood M, Lancaster S, Cantler EC, et al. Long-term creatine supplementation does not significantly affect clinical markers of health in athletes. *Mol Cell Biochem.* 2003c;244:95-104.
53. Rogero MM, Tirapegui J. Considerações nutricionais e bioquímicas da suplementação de glutamina em atletas: controvérsias e aspectos atuais. *J Met Nutr.* 2003; 7:106-17.
54. Rogero MM, Tirapegui J. Aspectos nutricionais sobre glutamina e exercício físico. *Nutrire.* 2003;25:87-112.
55. Rogero MM, Tirapegui J. Aspectos atuais sobre glutamina, atividade física e sistema imune. *Rev Bras Ciên Farm.* 2000;36:201-12.
56. Rowbottom DG, Keast D, Morton AR. The emerging role of glutamine as an indicator of exercise stress and overtraining. *Sports Med.* 1996;21:80-97.
57. Walsh NP, Blannin AK, Robson PJ, Gleeson M. Glutamine, exercise and immune function: links and possible mechanisms. *Sports Med.* 1998;26:177-91.
58. Rogero MM, Tirapegui J, Pedrosa RG, Castro IA, Pires ISO, Oliveira AAM, et al. Efeito da suplementação com L-alanil-L-glutamina sobre a resposta de hipersensibilidade do tipo tardio em ratos submetidos ao treinamento intenso. *Rev Bras Ciên Farm.* 2002;38:487-97.
59. Rogero MM, Pedrosa RG, Tirapegui J, Castro IA, Pires ISO. Effect of L-alanyl-L-glutamine supplementation on plasma, liver and muscle concentration of glutamine in rats submitted exhaustive exercise. *Nutrition.* 2006;22:564-71.
60. Rogero MM, Tirapegui J, Pedrosa RG, Castro IA, Pires ISO. Plasma and tissue glutamine response to acute and chronic supplementation with L-glutamine and L-alanyl-L-glutamine in rats. *Nutr Res.* 2004;24:261-70.
61. Smith DJ, Norris SR. Changes in glutamine and glutamate concentrations for tracking training tolerance. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32:684-9.
62. Valencia E, Marin A, Hardy G. Glutathione – Nutritional and pharmacological viewpoints: Part VI. *Nutrition.* 2002a;18:291-2.
63. Flåring UB, Rooyackers OE, Wernerman J, Hammarqvist F. Glutamine attenuates post-traumatic glutathione depletion in human muscle. *Clin Sci.* 2003;104:275-82.
64. Roth E, Oehler R, Manhart N, Exner R, Wessner B, Strasser E, et al. Regulatory potential of glutamine-regulation to glutathione metabolism. *Nutrition.* 2002;18: 217-21.
65. Valencia E, Marin A, Hardy G. Impact of L-glutamine on glutathione, glutamine, and glutamate blood levels in volunteers. *Nutrition.* 2002b;18:367-70.
66. Gardner MLG. Absorption of amino acids and peptides from a complex mixture in the isolated small intestine of the rat. *J Physiol.* 1975;253:233-56.