



Centro de Estudos de Fisiologia do Exercício
Universidade Federal de São Paulo



Radical livre, estresse oxidativo e exercício

Rodrigo Luiz Vancini

Claudio Andre Barbosa de Lira

Profa. Dra. Jeannine Aboulafia

Profa. Dra. Viviane Louise Andrée Nouailhetas

O organismo dos mamíferos possui uma fantástica habilidade de se adaptar a variados estresses, internos e externos, aos quais é submetido. Se o organismo é habitualmente exposto a um estímulo estressor, o corpo sofrerá adaptações para ajudar o organismo a recuperar a homeostase. Por exemplo, quando o O₂ passou a ser utilizado no processo de respiração ocorreu, paralelamente, o desenvolvimento de um sistema antioxidante para proteger as células da toxicidade daquele gás, já que o metabolismo aeróbio conduz à formação de radicais livres. Assim, os organismos se adaptaram à quantidade de O₂ presente na atmosfera e a conseqüente produção de radicais livres, desenvolvendo um sistema de defesa antioxidante. Desse modo, qualquer estímulo que leve à produção excessiva de radicais livres e/ou à depleção de antioxidantes conduz a uma alteração significativa do balanço entre a produção e remoção de radicais livres (Dröge, 2002; Urso, Clarkson, 2003).

Um radical livre é definido como qualquer átomo, grupo de átomos ou molécula com um elétron não-pareado ocupando uma órbita externa. O ânion superóxido (O₂^{-•}), o radical hidroxila (•OH) e o óxido nítrico (NO•) são exemplos de radicais livres. Existem, entretanto, compostos igualmente reativos quanto os radicais livres que não possuem elétron não-pareado na última camada e, portanto, não podem ser classificados como radicais livres. Essas substâncias são classificadas de maneira mais ampla como espécies reativas de oxigênio (ROS) ou espécies reativas de nitrogênio (RNS) e incluem o peróxido de hidrogênio

(H_2O_2), o cátion nitrosonium (NO^+), o ânion nitroxila (NO^-) e o peroxinitrito (ONOO^-) (Droge, 2002).

O desbalanço entre a produção de ROS/RNS e remoção pelos sistemas de defesa antioxidante é denominado estresse oxidativo. O estresse oxidativo é uma condição celular ou fisiológica de elevada concentração de ROS/RNS que causa danos moleculares às estruturas celulares, com conseqüente alteração funcional e prejuízo das funções vitais (Dröge, 2002), em diversos tecidos e órgãos, tais como músculo, fígado, tecidos adiposo (Barja de Quiroga, 1992; Goldfarb, 1993), vascular (Duarte et al, 1993; Fenster et al, 2002) e cerebral (Signorini, Signorini, 1993; Halliwell, 1994; Keynes, Garthwaite, 2004). No entanto, o efeito deletério do estresse oxidativo varia consideravelmente de um ser vivo para o outro, de acordo com a idade, o estado fisiológico e a dieta (Niess et al, 1999).

Hábitos de vida inapropriados, tais como a ingestão de álcool, fumo e dieta inadequada; condições ambientais impróprias, tais como a exposição à radiação não ionizante UV e ondas curtas; poluição; alta umidade relativa e temperatura elevada; estados psicológicos que provocam estresse emocional (Elsayed, 2001), o envelhecimento (Dröge, 2002) e o exercício realizado de forma extrema (Elsayed, 2001) também estão associados ao estresse oxidativo.

O exercício está associado ao aumento da geração de radicais livres principalmente devido ao dramático aumento do consumo de O_2 pelos tecidos ativos (Cooper et al, 2002; Cazzola et al, 2003; Zoppi et al, 2003). Alguns pesquisadores demonstraram que a quantidade de radicais livres nos tecidos biológicos está aumentada após o exercício agudo e/ou crônico e que esse aumento coincide com a presença de danos teciduais (Bloomer, Goldfarb, 2004). Entretanto, uma ligação direta entre a geração de radicais livres e alterações fisiológicas e/ou bioquímicas ainda não está completamente estabelecida. A maior parte do oxigênio consumido é utilizado na mitocôndria para a fosforilação oxidativa, onde é reduzido a água. Entretanto, uma fração pequena, porém significativa do O_2 consumido pode sofrer “escape” da cadeia transportadora de elétrons e produzir ROS (Di Meo, Venditti, 2001). Estima-se que entre 2 a 5% do

oxigênio utilizado pela mitocôndria são convertidos em radicais livres (Urso, Clarkson, 2003).

Além do mais, a produção de radicais livres durante o exercício também está associada ao aumento da liberação de catecolaminas e sua auto-oxidação (Cooper et al, 2002; Urso, Clarkson, 2003), aumento do metabolismo de prostanóides, das enzimas xantina oxidase e NADPH oxidase, da oxidação de bases purínicas, danos às proteínas que contenham o íon ferro, distúrbios da homeostase do Ca^{2+} e outras fontes secundárias, tais como a liberação de macrófagos pelo sistema imunológico para o reparo de tecidos danificados (Mastaloudis et al, 2004).

O estresse oxidativo induzido pelo exercício causa diferentes tipos de resposta que parecem ter relação com o tipo de tecido estudado e com os níveis de antioxidantes endógenos (Liu et al, 2002). Os danos associados ao estresse oxidativo induzidos pelo o exercício intenso estão relacionados com a diminuição do desempenho físico, fadiga muscular, danos musculares e até a síndrome de sobre-treinamento (Konig et al, 2001), promovendo alteração do sistema imune (Vider et al, 2001) e do estado de treinamento dos indivíduos (Alessio et al, 2000). Em geral, os danos musculares causados pelo estresse oxidativo são mais acentuados em indivíduos pouco treinados, que realizam exercícios com intensidade e duração acima de seu estado de condicionamento físico (Lamprecht et al, 2004). Por outro lado, a adaptação ao treinamento físico pode também ser em parte modulada pela geração de radicais livres (Niess et al, 1999; McArdle et al, 2001), já que foi observado que o estresse oxidativo ocasionado pelo exercício agudo intenso pode ser minimizado, pela realização de um treinamento, com sobrecargas progressivamente ajustadas, antes dos indivíduos serem submetidos ao estresse agudo de alta intensidade (Miyazaki et al, 2001).

Em contrapartida, o exercício crônico de intensidade moderada é um tratamento que altera positivamente a homeostase oxidativa de células e tecidos, por diminuir os níveis basais de danos oxidativos e aumentar a resistência ao estresse oxidativo (Niess et al, 1999; Di Meo, Venditti, 2001; Cooper et al, 2002) e, neste sentido, é de grande benefício à saúde. De fato o exercício regular resulta

em adaptações na capacidade antioxidante, as quais protegem as células contra os efeitos deletérios do estresse oxidativo, prevenindo danos celulares subsequentes (Aguilo et al, 2003).

O exercício crônico aumenta a expressão das *heat shock proteins* (HSPs), proteínas de estresse com a função de reparo e prevenção de danos teciduais (Hamilton et al, 2003; Siu et al, 2004), no músculo esquelético e cardíaco por exemplo, sendo capaz de reduzir a extensão da apoptose (morte celular programada) em ratos que realizaram exercício aeróbio moderado, por diminuir os níveis de genes pró-apoptóticos e aumentar os níveis dos genes anti-apoptóticos, como observado ao final do treinamento (Siu et al, 2004), como também por promover aumento significativo da atividade antioxidante enzimática na musculatura respiratória (Vincent et al, 1999). Além disso, indivíduos fisicamente ativos têm vantagens em comparação aos inativos, já que o exercício crônico resulta no aumento da atividade de enzimas antioxidantes e conseqüentemente no *status* antioxidante (Dekkers et al, 1996).

Uma das principais conseqüências do estresse oxidativo é a peroxidação lipídica (McBride, Kraemer, 1999). Esta ocorre em ácidos graxos polinsaturados e é iniciada por um radical OH^{\bullet} que captura um átomo de hidrogênio de um carbono metileno da cadeia polialquil do ácido graxo. O fato do O_2 ser sete a oito vezes mais solúvel em meio não polar que em meio polar, permite que as membranas biológicas tenham uma elevada concentração de O_2 na região hidrofóbica medial, onde este tem potencial para realizar o maior dano aos ácidos graxos polinsaturados da membrana, isto é, a membrana é a estrutura mais susceptível à desestruturação provocada pela peroxidação lipídica. Assim, um ácido graxo com um elétron desemparelhado reage com O_2 gerando um radical peroxil. Este produto é altamente reativo e pode se combinar com outros radicais semelhantes, alterando as proteínas de membrana (Gaté et al, 1999). Um dos produtos da peroxidação lipídica da membrana é o malondialdeído, um dialdeído altamente reativo, que eventualmente reage com o amino grupo de proteínas, fosfolipídios ou ácidos nucléicos, induzindo modificações estruturais das moléculas biológicas (McBride, Kraemer, 1999).

O exercício intenso pode induzir peroxidação lipídica conduzindo a problemas como a inativação de enzimas da membrana celular (Mastaloudis et al, 2001), diminuição da efetividade do sistema imune e progressão de doenças crônico-degenerativas, como o câncer e doenças cardiovasculares (Viitala et al, 2004). O nível de peroxidação lipídica também se mostrou aumentada após o exercício aeróbio exaustivo e exercício resistido (exercício com pesos), realizados de forma aguda (Miyazaki et al, 2001; Viitala et al, 2004).

Apesar de não ter sido constatada uma relação dose-resposta no que se refere à intensidade do exercício quanto aos níveis de peroxidação lipídica, quando a mesma foi acompanhada através dos gases etano e pentano expirados durante o exercício progressivo, apresentou uma relação dose-resposta com o exercício. Neste caso, foi observado aumento da peroxidação lipídica do estado de repouso para a carga correspondente ao limiar de lactato, e desta para a carga máxima correspondente ao $\dot{V}O_2$ máx, retornando rapidamente ao nível de repouso com a interrupção do exercício. Tais resultados demonstram que há remoção dos produtos da peroxidação lipídica na recuperação após o exercício de carga progressiva (Leaf et al, 1997).

A peroxidação lipídica é dependente de diversos fatores (Mataix et al, 1998), porém, os resultados de diversos estudos envolvendo a medida de peroxidação lipídica frente ao estresse oxidativo induzido pelo exercício em órgãos e tecidos em diferentes modelos animais são contraditórios (Radak et al, 2001; Kayatekin et al, 2002; Turgut et al, 2003; Kinnunen et al, 2005). Os fatores que estão relacionados com o aumento da peroxidação lipídica durante e após o exercício são a intensidade, nível de aptidão física, *status* antioxidante dos indivíduos (Baer, Ayres, 2001), o tecido, a dieta (Mataix et al, 1998), a recuperação (Leaf et al, 1997), além do gênero (Ginsburg et al, 2001).

Concluindo, grande número de trabalhos sugerem fortemente que a produção de radicais livres está aumentada como resultado do exercício intenso. Os mecanismos responsáveis por este aumento incluem principalmente a elevação do consumo de oxigênio. Os radicais livres causam danos aos lipídios de membranas, proteínas, DNA e outros constituintes celulares. Em contrapartida, o

exercício moderado pode proteger o organismo dos efeitos deletérios dos radicais livres, pois o mesmo aumenta a capacidade antioxidante celular, sendo portanto benéfico à saúde. O desenvolvimento de marcadores sanguíneo e tecidual mais sensível pode ajudar a elucidar muitas das contradições presentes na literatura e, deste modo, contribuir para o avanço do conhecimento científico dentro desta área.

Referências Bibliográficas

Aguilo A, Tauler P, Pilar Guix M, Villa G, Cordova A, Tur JA, Pons A. Effect of exercise intensity and training on antioxidants and cholesterol profile in cyclists. *J Nutr Biochem* 2003;14:319-25.

Alessio HM, Hagerman AE, Fulkerson BK, Ambrose J, Rice RE, Wiley RL. Generation of reactive oxygen species after exhaustive aerobic and isometric exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:1576-81.

Baer JT, Ayres SA. Estrogen levels and lipid peroxidation following exercise. *Prev Cardiol* 2001;4:85-87.

Barja de Quiroga G. Brown fat thermogenesis and exercise: two examples of physiological oxidative stress? *Free Radic Biol Med* 1992;13:325-40.

Bloomer RJ, Goldfarb AH. Anaerobic exercise and oxidative stress: a review. *Can J Appl Physiol* 2004;29:245-63.

Cazzola R, Russo-Volpe S, Cervato G, Cestaro B. Biochemical assessments of oxidative stress, erythrocyte membrane fluidity and antioxidant status in professional soccer players and sedentary controls. *Eur J Clin Invest* 2003;33:924-30.

Cooper CE, Vollaard NB, Choueiri T, Wilson MT. Exercise, free radicals and oxidative stress. *Biochem Soc Trans* 2002;30:280-5.

Dekkers JC, van Doornen LJ, Kemper HC. The role of antioxidant vitamins and enzymes in the prevention of exercise-induced muscle damage. *Sports Med* 1996;21:213-38.

Di Meo S, Venditti P. Mitochondria in exercise-induced oxidative stress. *Biol Signals Recept.* 2001;10:125-40.

Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82:47-95.

Duarte JA, Appell HJ, Carvalho F, Bastos ML, Soares JM. Endothelium-derived oxidative stress may contribute to exercise-induced muscle damage. *Int J Sports Med* 1993;14:440-3.

Elsayed NM. Antioxidant mobilization in response to oxidative stress: a dynamic environmental-nutritional interaction. *Nutrition* 2001;17:828-34.

Fenster CP, Weinsier RL, Darley-Usmar VM, Patel RP. Obesity, aerobic exercise, and vascular disease: the role of oxidant stress. *Obes Res* 2002;10:964-8.

Gaté L, Paul J, Ba GN, Tew KD, Tapiero H. Oxidative stress induced in pathologies: the role of oxidants. *Biomed Pharmacother* 1999;53:169-80.

Ginsburg GS, O'Toole M, Rimm E, Douglas PS, Rifai N. Gender differences in exercise-induced changes in sex hormone levels and lipid peroxidation in athletes participating in the Hawaii Ironman triathlon. *Ginsburg-gender and exercise-induced lipid peroxidation. Clin Chim Acta* 2001;305:131-9.

Goldfarb AH. Antioxidants: role of supplementation to prevent exercise-induced oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:232-6.

Halliwel B. Free radicals and antioxidants: A personal view. *Nutrition Reviews* 1994; 52:253 -65.

Hamilton KL, Staib JL, Phillips T, Hess A, Lennon SL, Powers SK. Exercise, antioxidants, and HSP72: protection against myocardial ischemia/reperfusion. *Free Radic Biol Med* 2003;34:800-9.

Kayatekin BM, Gonenc S, Acikgoz O, Uysal N, Dayi A. Effects of sprint exercise on oxidative stress in skeletal muscle and liver. *Eur J Appl Physiol* 2002;87:141-4.

Keynes RG, Garthwaite J. Nitric oxide and its role in ischaemic brain injury. *Curr Mol Med* 2004;4:179-91.

Kinnunen S, Hyypä S, Lappalainen J, Oksala N, Venojärvi M, Nakao C, Hanninen O, Sen CK, Atalay M. Exercise-induced oxidative stress and muscle stress protein responses in trotters. *Eur J Appl Physiol* 2005;93:496-501.

König D, Wagner KH, Elmadfa I, Berg A. Exercise and oxidative stress: significance of antioxidants with reference to inflammatory, muscular, and systemic stress. *Exerc Immunol Rev* 2001;7:108-33.

Lamprecht M, Greilberger J, Oettl K. Analytical aspects of oxidatively modified substances in sports and exercises. *Nutrition* 2004;20:728-30.

Leaf DA, Kleinman MT, Hamilton M, Barstow TJ. The effect of exercise intensity on lipid peroxidation. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:1036-9.

Liu J, Yeo HC, Overvik-Douki E, Hagen T, Doniger SJ, Chyu DW, Brooks GA, Ames BN, Chu DW. Chronically and acutely exercised rats: biomarkers of oxidative stress and endogenous antioxidants. *J Appl Physiol* 2002;92:21-8.

Mastaloudis A, Morrow JD, Hopkins DW, Devaraj S, Traber MG. Antioxidant supplementation prevents exercise-induced lipid peroxidation, but not inflammation, in ultramarathon runners. *Free Radic Biol Med* 2004;36:1329-41.

Mataix J, Quiles JL, Huertas JR, Battino M, Manas M. Tissue specific interactions of exercise, dietary fatty acids, and vitamin E in lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med* 1998;24:511-21.

McArdle A, Pattwell D, Vasilaki A, Griffiths RD, Jackson MJ. Contractile activity-induced oxidative stress: cellular origin and adaptive responses. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;280:C621-7.

McBride JM, Kraemer WJ. Free radicals, exercise and antioxidants. *J Strength Cond Res* 1999;13:175-83.

Miyazaki H, Oh-ishi S, Ookawara T, Kizaki T, Toshinai K, Ha S, Haga S, Ji LL, Ohno H. Strenuous endurance training in humans reduces oxidative stress following exhausting exercise. *Eur J Appl Physiol* 2001;84:1-6.

Niess AM, Dickhuth HH, Northoff H, Fehrenbach E. Free radicals and oxidative stress in exercise – immunological aspects. *Exerc Immunol Rev* 1999;5:22-56.

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.

Signorini JL, Signorini SL. Atividade física e radicais livres. Aspectos biológicos, químicos, fisiopatológicos e preventivos. São Paulo, Cone, 1993.

Siu PM, Bryner RW, Martyn JK, Alway SE. Apoptotic adaptations from exercise training in skeletal and cardiac muscles. *FASEB J* 2004;18:1150-2.

Turgut G, Demir S, Genc O, Karabulut I, Akalin N. The effect of swimming exercise on lipid peroxidation in the rat brain, liver and heart. *Acta Physiol Pharmacol Bulg* 2003;27:43-5.

Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology* 2003;189:41-54.

Viitala PE, Newhouse IJ, LaVoie N, Gottardo C. The effects of antioxidant vitamin supplementation on resistance exercise induced lipid peroxidation in trained and untrained participants. *Lipids Health Dis* 2004;3:14.

Vider J, Lehtmaa J, Kullisaar T, Vihalemm T, Zilmer K, Kairane C et al. Acute immune response in respect to exercise-induced oxidative stress. *Pathophysiology* 2001;7:263-270.

Vincent HK, Powers SK, Stewart DJ, Shanely RA, Demirel H, Naito H. Obesity is associated with increased myocardial oxidative stress. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:67-74.

Zoppi CC, Antunes-Neto J, Catanho FO, Goulart LF, Motta e Moura N, Vaz de Macedo D. Alterações em biomarcadores de estresse oxidativo, defesa antioxidante e lesão muscular em jogadores de futebol durante uma temporada competitiva. *Rev Paul Educ Fis* 2003;17:119-30.

© 2005 – Centro de Estudos de Fisiologia do Exercício

Este artigo somente poderá ser reproduzido para fins educacionais sem fins lucrativos