

SUPLEMENTAÇÕES NUTRICIONAIS E ESTRESSE OXIDATIVO: IMPLICAÇÕES NA ATIVIDADE FÍSICA E NO ESPORTE¹

MS. ÉDER RICARDO PETRY

Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Sul –
Campus Restinga (Porto Alegre – Rio Grande do Sul – Brasil)
E-mail: ederpetry@yahoo.com.br

MS. MARIANA LINDENBERG ALVARENGA

Curso de Graduação em Nutrição, Faculdades Metropolitanas Unidas;
Curso de Pós-Graduação em Nutrição Clínica, Universidade Gama Filho
(São Paulo – São Paulo – Brasil)
E-mail: marilindenberg@uol.com.br

DR. VINICIUS FERNANDES CRUZAT

Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo;
School of Biomedical Sciences, Faculty of Health Sciences,
Curtin University (Austrália) (São Paulo – São Paulo – Brasil)
E-mail :vinifc@usp.br

DR. JULIO ORLANDO TIRAPEGUI TOLEDO

Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental, Faculdade
de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo
(São Paulo – São Paulo – Brasil)
E-mail:tirapegu@usp.br

RESUMO

Exercícios físicos associados a uma dieta balanceada são importantes fatores para a promoção da saúde. Contudo, a realização de exercícios físicos intensos e prolongados ou de caráter exaustivo pode promover inflamação crônica, overtraining e maior susceptibilidade a infecções. Sendo causa ou consequência, um dos fatores que contribuem para estes efeitos é o aumento exacerbado da síntese de compostos pró-oxidantes, conhecidos como espécies reativas do oxigênio (ERO) e nitrogênio (ERN). O aumento de ERO e ERN pode reduzir a capacidade antioxidante corporal, situação conhecida como estresse oxidativo. O estresse oxidativo tem sido relacionado como promotor de lesões a diversos constituintes celulares, principalmente

1. A presente revisão teve apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP - proc. 07/58222-8 e 09/52853-1). Os autores agradecem o apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES), pelas bolsas de estudo concedidas.

sobre as membranas, efeito denominado como peroxidação lipídica. Para neutralizar os efeitos das ERO e ERN, o organismo dispõe do sistema de defesa antioxidante, localizado em diferentes compartimentos celulares e com funções diversas. Estudos têm, cada vez mais, demonstrado que o sistema antioxidante pode ser influenciado por intervenções nutricionais específicas, dentre as quais se incluem vitaminas, minerais, flavonóides e aminoácidos. Considerando o fato de muitas pessoas iniciarem a prática de exercícios físicos a cada dia, e que muitas destas ultrapassam seus limites, esta revisão visa abordar os principais sítios de síntese de ERO e ERN durante exercícios físicos, bem como possíveis estratégias nutricionais e seus mecanismos de ação sobre o sistema de defesa antioxidante.

PALAVRAS CHAVE: Antioxidantes; exercício físico; radicais livres; suplementação.

INTRODUÇÃO

Na escala evolutiva, a capacidade de utilizar o oxigênio (O_2) para o processo de síntese de energia representa um dos principais avanços dos seres vivos. No entanto, uma vez que o O_2 também age como um acceptor universal de elétrons (GUTTERIDGE; HALLIWELL, 2010), o metabolismo oxidativo constitui uma fonte de síntese de várias substâncias com propriedades tóxicas, as quais incluem os radicais livres (RL) e as espécies reativas de oxigênio (ERO) e nitrogênio (ERN) (HALLIWELL, 2011).

ERO e ERN fazem parte do metabolismo celular, exercendo diversas funções fundamentais, tais como atividades microbicidas, sinalização e biogênese celular (FINAUD; LAC; FILAIRE, 2006). Entretanto, ERO e ERN apresentam uma configuração eletrônica instável e são reativas, o que tem sido considerado como principal fator indutor de um processo de ativação em cadeia, conhecido como peroxidação lipídica (PL). A PL consiste em danos a proteínas e, sobretudo, aos fosfolípidios de membranas celulares, tendo por consequência alteração do balanço hídrico da célula e oxidação de compostos tióis, cofatores enzimáticos, nucleotídeos e DNA (FILAIRE *et al.*, 2011; FOGARTY *et al.*, 2011).

Estudos têm indicado que a frequente realização de exercícios físicos intensos, prolongados e exaustivos configuram-se em um dos principais fatores promotores da PL. Isso porque estes exercícios induzem um desequilíbrio entre a síntese de ERO e a capacidade antioxidante corporal, evento conhecido como estresse oxidativo (POWERS; TALBERT; ADHIHETTY, 2011). O estresse oxidativo tem sido associado na etiologia da síndrome do super treinamento (overtraining) (ROGERO; MENDES; TIRAPEGUI, 2005) e de diversos processos patológicos, como artrite, câncer, doenças inflamatórias e aterosclerose (FINKEL; HOLBROOK, 2000). Alternativas nutricionais, popularizadas como suplementações antioxidantes, o que normalmente se refere à utilização isolada de vitaminas e minerais, são alvo de pesquisas há bastante tempo. Estas alternativas têm como objetivo atenuar o estresse oxidativo induzido tanto em processos patológicos, quanto pelo exercício físico e, quando possível, melhorar a saúde ou até o desempenho atlético. Novos

suplementos apresentam também diversos efeitos antioxidantes, o que inclui aminoácidos, flavonóides e misturas de multivitamínicos. O presente artigo tem como objetivo apresentar os principais sítios de síntese de ERO durante o exercício físico e algumas alternativas de suplementação e seus mecanismos de ação, sobre o sistema de defesa antioxidante corporal.

SISTEMA DE DEFESA ANTIOXIDANTE CELULAR

Para neutralizar e atenuar as ações lesivas desencadeadas pela síntese de ERO e ERN, o organismo dispõe de um sistema de defesa conhecido como sistema de defesa antioxidante celular (GUTTERIDGE; HALLIWELL, 2010). Este sistema pode ser dividido em enzimático e não enzimático. A Tabela 1 ilustra este sistema e sua respectiva divisão, enquanto que a Figura 1 representa esquematicamente os sítios de síntese de ERO durante exercícios físicos e a atividade específica de cada um destes antioxidantes nos diferentes compartimentos intracelulares.

TABELA 1. Localização e ações de antioxidantes enzimáticos e não-enzimáticos

	Antioxidante	Localização	Ação	Alvo
Enzimáticos	SOD-Mn	Mitocôndria	Catalisa a dismutação $O_2^{\cdot -}$ em H_2O_2 e O_2	Ânion superóxido, Peroxinitrito
	SOD-CuZn	Citosol - Mitocôndria	Catalisa a dismutação $O_2^{\cdot -}$ em H_2O_2 e O_2	Ânion superóxido, Peroxinitrito
	CAT	Peroxisomos - Citosol - Mitocôndria	Catalisa a conversão de H_2O_2 em H_2O	H_2O_2
	GPx	Citosol - Mitocôndria	Catalisa a redução de H_2O_2 e de hidroperóxidos orgânicos à H_2O e a álcoois	H_2O_2 , Peroxinitrito
Não-Enzimáticos	Vitamina E (α -tocoferol)	Lípidios - membrana celular e mitocondrial	Inibição da PL e estabilização de membranas	ROOH - 1O_2
	Carotenoides	Lípidios - membrana celular	Atenua a PL	1O_2 - ROOH
	Vitamina C	Meio aquoso - citosol - líquidos extracelulares	Regeneração da Vitamina E e proteção do LDL	OH^{\cdot} - $^{\cdot}O_2$
	Glutationa	Meio aquoso	Substrato para a GPx e regeneração da Vitamina E e C	1O_2 - OH^{\cdot}
	Ácido úrico	Meio aquoso	Sequestro de íons pró-oxidantes (Fe^{2+} , Fe^{3+} , Cu^{2+})	ROOH - OH^{\cdot} - O_3 - HOCL - ONOOH

O_2 = Oxigênio singlete, H_2O_2 = Peróxido de hidrogênio, PL = Peroxidação lipídica, RL = Radicais livres, GPx = Glutaciona peroxidase, CAT = Catalase, SOD = Superóxido dismutase, ROOH = Radical hidroperoxil, OH^{\cdot} = Radical hidroxila, O_3 = Ozônio, HOCL = Ácido hipoclorídrico, ONOOH = Ácido peroxinitrito, H_2O = Água, LDL = Lipoproteína de baixa densidade.

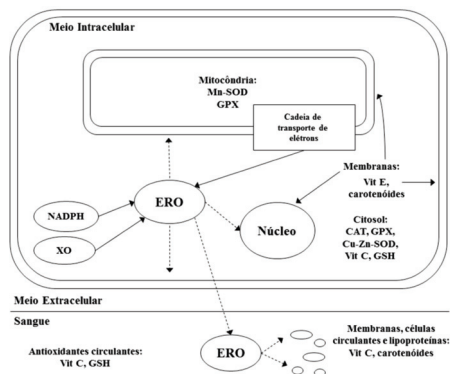


FIGURA 1. Representação esquemática dos principais sítios de síntese de ERO durante o exercício físico e da ação específica de cada antioxidante nos diferentes compartimentos celulares. NADH – nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzida; XO – xantina oxidase; Mn-SOD – enzima superóxido dismutase dependente de magnésio; CAT – catalase; SOD-CuZn – enzima superóxido dismutase dependente de cobre e zinco; Vit E – vitamina E; Vit C – vitamina C; GSH – dissulfeto de glutatona; GPx – glutatona peroxidase.

SUPLEMENTAÇÃO

O estresse oxidativo promovido durante exercícios físicos é determinado tanto pela síntese de ERO, quanto pela capacidade de defesa antioxidante. Estudos têm apontado que o sistema de defesa antioxidante pode ser influenciado por nutrientes específicos (FINLEY *et al.*, 2011; GUTTERIDGE; HALLIWELL, 2010; NIEMAN *et al.*, 2010). Alguns destes nutrientes, bem como seus efeitos sobre o estresse oxidativo induzido pelo exercício físico são abordados no presente estudo.

VITAMINA E

A vitamina E é um dos antioxidantes mais abundantes na natureza, sendo a forma α -tocoferol a mais conhecida, eficaz e com maior atividade antioxidante (JU *et al.*, 2010). Atuando sobre a membrana da célula, a vitamina E protege contra a PL, reagindo diretamente com radicais de O_2 , tais como o oxigênio singlete ($^1\Delta O_2$) e o ânion radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$), fato que origina radicais inócuos de tocoferol. Além disso, a vitamina E tem a capacidade de regular a expressão gênica de proteínas que regulam o estado redox celular e, conseqüentemente, o estresse oxidativo (POWERS; JACKSON, 2008). Nesse sentido, estudos têm avaliado o efeito da suplementação com α -tocoferol na PL, induzida por exercícios físicos.

Sacheck *et al.* (2003) verificaram que a suplementação com α -tocoferol (1000 UI/dia), durante 12 semanas, mostrou-se eficiente em reduzir por até 24 horas a concentração plasmática de malondialdeído (MDA) em homens jovens, submetidos a exercício de corrida, a 75% do máximo volume de consumo de oxigênio ($VO_2^{\text{máx}}$). Os efeitos da suplementação com vitamina E sobre a proteção da membrana nuclear e DNA também tem sido investigados. Hamid *et al.* (2011) observaram em camundongos submetidos a 8 semanas de exercício que doses diárias de vitamina E (30 mg/kg) reduziram a quantidade de lesões ao DNA. Já Silva *et al.* (2010), ao suplementarem indivíduos com 800 UI/dia de vitamina E por diversos dias antes e após um protocolo de exercícios excêntricos verificaram menores índices indicativos de estresse oxidativo muscular, fato que atenuou a quantidade de lesões neste tecido e processo inflamatório. Apesar disso, outros trabalhos contestam os efeitos antioxidantes da suplementação com vitamina E, em indivíduos ou modelos experimentais envolvidos com exercícios físicos, uma vez que não observaram menor estresse oxidativo decorrente da suplementação com α -tocoferol (BAILEY *et al.*, 2011; MCANULTY *et al.*, 2008). Em alguns estudos foram até verificados efeitos pró-oxidantes decorrentes desta intervenção nutricional (THOMAS; STOCKER, 2000).

Em seres vivos de predominância aeróbia, os antioxidantes não têm sua ação isolada na neutralização de ERO. Desta forma, a ação antioxidante promovida pelo α -tocoferol necessita de outros antioxidantes, como por exemplo, o ácido ascórbico ou a glutathiona (GSH). Ao neutralizar um radical livre ou ERO, o α -tocoferol temporariamente se torna uma espécie reativa conhecida como radical α -tocoferol. Assim, na ausência ou menor ação de outro antioxidante, como o ácido ascórbico, o qual é capaz de reduzir este radical, o radical α -tocoferol adquire efeito pró-oxidativo (LEVINE; PADAYATTY; ESPEY, 2011). Ainda que este mecanismo esteja esclarecido, alguns estudos, ao suplementarem vitamina E concomitantemente a outras vitaminas e minerais em quantidades conhecidas, não observam nenhum benefício, principalmente antioxidante (BAILEY *et al.*, 2011). É provável que fatores como nível atlético da amostra, intensidade e duração do exercício ou protocolo utilizado, bem como o controle de carências nutricionais, influenciem os resultados controversos em pesquisas.

ÁCIDO ASCÓRBICO

A vitamina C ou ácido ascórbico é uma vitamina hidrossolúvel que possui funções antioxidantes, principalmente em fluidos extracelulares, embora a mesma também tenha papel essencial no citosol de células. Em tecidos onde a síntese de ERO é mais elevada, a concentração de vitamina C é comumente mais abundante

(CHEN *et al.*, 2007). Devido ao seu baixo potencial redutor, o ascorbato reage como um antioxidante com a maior parte dos compostos reativos radicalares formados em sistemas biológicos, neutralizando os mesmos. Cabe salientar que o ácido ascórbico tem outros diversos destinos, além do papel antioxidante. *In vivo* o ácido ascórbico é utilizado como cofator de enzimas, o que inclui as hidroxilases de prolina e lisina, envolvidas na biossíntese do colágeno e a dopamina-beta-hidroxilase, a qual converte a dopamina em adrenalina, entre outros papéis (LEVINE; PADAYATTY; ESPEY, 2011).

Diversos estudos têm avaliado o efeito da suplementação com ácido ascórbico em atenuar o estresse oxidativo e a PL induzida pelo exercício físico. Goldfarb *et al.* (2005) observaram que a suplementação com doses de 500 ou 1.000 mg de vitamina C/dia, durante 2 semanas, em homens submetidos a uma sessão de corrida, com duração de 30 minutos, a 75% do $VO_2^{\text{máx}}$ atenuou a carbonilação de proteínas, as quais são desencadeadas pelo estresse oxidativo. Entretanto, não houve influência da suplementação nas concentrações de MDA, o que demonstra que a suplementação com ácido ascórbico foi eficaz apenas em atenuar a oxidação proteica intracelular induzida pelo exercício, sendo esta dose-dependente.

Por outro lado, doses mais elevadas de vitamina C em modelos animais submetidos a exercício físico não demonstram efeitos antioxidantes. Ao contrário do esperado, a expressão gênica de enzimas antioxidantes, como a glutatona peroxidase (GPx) e a superóxido dismutase (SOD) foram menores no grupo suplementado com vitamina C. Além disso, o estado redox celular, mensurado pela taxa GSSG (dissulfeto de glutatona)/GSH foi maior em animais submetidos a exercício físico e suplementados com vitamina C (WADLEY; MCCONELL, 2010). Palmer *et al.* (2003) não verificaram efeito da suplementação com vitamina C, na dose de 1.500 mg/dia, realizada por sete dias antes e durante uma prova de ultramaratona, sobre a concentração de MDA. Uma vez que a vitamina C localiza-se em compartimentos aquosos, esta pode ser menos eficaz em neutralizar radicais lipofílicos.

As ações da vitamina C como antioxidante, no citosol tem ação conjunta com a vitamina E e a GSH, regenerando estes compostos da sua forma oxidada após a interação com as espécies reativas. A oxidação unieletrônica do ascorbato resulta na formação do radical ascorbil. Esta ação antioxidante do ascorbato é importante para regenerar o radical tocoferil a α -tocoferol, preservando a capacidade antioxidante desse último nas membranas biológicas. O radical ascorbil é um radical relativamente estável e atóxico, podendo ser inativado pela GSH (LEVINE; PADAYATTY; ESPEY, 2011).

De fato, estudos que utilizaram protocolos de suplementação com vitamina C e E demonstraram serem mais eficazes na redução do estresse oxidativo. Em camundongos submetidos a exercícios físicos, a suplementação por 10 dias com

10 mg/Kg/peso corporal de vitamina C e E atenuou o conteúdo total de proteínas carboniladas e, dentro das mitocôndrias, reduziu o percentual de ruptura destas organelas, além de aumentar a capacidade antioxidante total e a concentração de SOD neste compartimento celular (ROSA *et al.*, 2008). Sureda *et al.* (2008) suplementaram por 30 dias maratonistas, com 152 mg de vitamina C/dia e 50 mg de vitamina E/dia. Resultados em linfócitos isolados dos atletas demonstraram que a intervenção nutricional aumentou a capacidade antioxidante enzimática, além de reduzir a síntese de ERO. Desta forma, quando se pretende melhorar a eficiência do sistema antioxidante, deve-se lembrar de que este depende da sinergia entre os compostos que o modulam, neste caso, da interação entre as vitaminas C e E, principalmente, além de outros compostos, tais como a GSH. Não obstante, é importante salientar que estudos vêm demonstrando que a dose de suplementação com vitamina C tem sua maior biodisponibilidade e efeito com poucas quantidades diárias, já que uso de valores superiores a 500mg/dia tem demonstrado superar o limiar renal, sendo assim excretada (LEVINE; PADAYATTY; ESPEY, 2011).

ZINCO

O papel do zinco (Zn) na proteção antioxidante celular deve-se ao fato deste mineral, assim como o cobre (Cu), ser um importante cofator da enzima superóxido dismutase dependente de cobre e zinco (SOD-CuZn) (KLOTZ *et al.*, 2003; PRASAD, 2009). O Zn também desempenha função antioxidante por meio de sua capacidade de competição com o ferro (Fe) e o Cu, ambos metais redox reativos, ligando-se a sítios específicos de proteínas nas membranas das células. A síntese de proteínas, conhecidas como metalotioneínas, depende da disponibilidade de Zn (PRASAD, 2009). As metalotioneínas podem se ligar a metais como o Cu, impedindo a formação de RL (TAPIERO; TEW, 2003). Outra relação direta do Zn com o sistema antioxidante é seu importante papel como cofator na absorção de vitaminas lipossolúveis, como a vitamina E (MICHELETTI; ROSSI; RUFINI, 2001).

Uma vez que o Zn está ligado a diversos mecanismos de combate as ERO, a menor disponibilidade deste mineral permite que o quadro de estresse oxidativo crônico ocorra, fato que influencia a capacidade de defesa imunológica do organismo (PRASAD *et al.*, 2004). Além disso, a atividade da timulina, hormônio tímico que envolve a maturação e diferenciação de linfócitos T no timo, depende de Zn. Como consequência da menor disponibilidade de Zn, as respostas imunológicas do tipo Th1, responsáveis, por exemplo, na defesa contra vírus e bactérias intracelulares, diminui (PRASAD, 2009).

O monitoramento da concentração sérica de Zn, particularmente em indivíduos idosos, tem sido considerado importante, pois está ligado a maior concentração

de citocinas pró inflamatórias e menor capacidade de defesa imunológica, além de estresse oxidativo aumentado (PRASAD *et al.*, 2007). Em atletas também tem sido demonstrado que o Zn sérico é significativamente mais baixo que em indivíduos sedentários, sendo esta concentração pouco acima de 75 µg/dL de sangue (ARIKAN *et al.*, 2008). Cabe salientar que a deficiência de Zn (hipozincemia) é definida por concentrações de Zn menores que 75 µg/dL de sangue.

A menor concentração de Zn pode estar associada à baixa ingestão dietética deste mineral, principalmente por mulheres, devido à restrição energética ou de alimentos de origem animal, os quais são importantes fontes de Zn biodisponível. A quantidade relativamente alta de fitatos em cereais, leguminosas e oleaginosas é outro fator que pode diminuir a absorção intestinal de Zn. Apesar disso, estudos têm revelado que mesmo quando a ingestão de Zn encontra-se adequada, o aumento na sua excreção, através da urina, fezes e suor, bem como a expansão do volume plasmático, influencia significativamente a concentração de Zn do organismo (WESSELLS *et al.*, 2010). Adicionalmente, em atletas ou indivíduos fisicamente ativos, principalmente envolvidos em atividades aeróbias, a necessidade de remoção de dióxido de carbono aumenta. Responsável por esta remoção, metaloenzimas tais como a anidrase carbônica requerem Zn para sua atividade, o que aumenta a utilização de Zn por parte de eritrócitos (LUKASKI, 2005). Desta forma, estudos com a suplementação de Zn têm sido realizados nas mais diferentes populações.

Em um estudo realizado com indivíduos saudáveis, a suplementação com 45 mg/dia de Zn diminuiu a concentração de produtos relacionados ao estresse oxidativo como MDA e o 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina (8-OHdG), um produto derivado da oxidação do DNA (PRASAD *et al.*, 2004). Todavia, esta suplementação em doses superiores a RDA pode interferir na absorção de outros minerais como o Cu. Em um estudo onde camundongos foram suplementados com Zn em doses 10 vezes maiores que a quantidade recomendada para esses animais, foi observada diminuição da atividade da enzima superóxido dismutase dependente de cobre e zinco (SOD-CuZn) e maior concentração hepática de MDA. Tal situação demonstra que, apesar do Zn desempenhar relevante função sobre o sistema antioxidante celular, a suplementação deste mineral em quantidades excessivas pode, inclusive, diminuir a eficiência deste sistema, principalmente comprometendo o estado nutricional de outro mineral, neste caso do Cu (BENZIE, 1996). Os estudos em diversos tipos de populações demonstram que ± 45 mg/dia pode ser uma suplementação bastante eficaz, quando analisados diversos parâmetros redox sensíveis ou imunológicos (PRASAD, 2009; LUKASKI, 2005; PRASAD *et al.*, 2004). Contudo, de acordo com Wessells *et al.* (2010) a suplementação de Zn em doses de 10 a 20 mg/dia, na forma de sulfato de Zn, por cerca de 5 dias foi eficaz em elevar a concentração

de Zn plasmático. Após cerca de 14 dias da suspensão da intervenção nutricional, a concentração de Zn retornou aos valores basais. Considerando a importância do Zn no sistema antioxidante e imune, e a possível carência do mesmo na dieta ou sua elevada excreção, mais estudos são necessários em relação à suplementação deste mineral, particularmente em atletas.

SELÊNIO

O selênio (Se) é um micronutriente essencial, indispensável a diversas funções metabólicas, as quais incluem as da glândula tireoide e do sistema imune (BAR-OR; GARRETT, 2011). Incorporado em uma classe de moléculas conhecidas como selenoproteínas, na forma de selenocisteínas, o Se também tem sido relacionado à regulação do sistema de defesa antioxidante (SUNDE; RAINES, 2011). Estudos têm apontado que, até o momento, foram identificados mais de 25 genes nos quais o Se demonstra exercer modulação sobre sua expressão gênica. A maioria destes genes está ligado a importantes enzimas antioxidantes, como a GPx e diversas reações redox (BAR-OR; GARRETT, 2011; HUANG *et al.*, 2011). Além disso, o Se atua como cofator de enzimas, como a tiorredoxina redutase (FINLEY *et al.*, 2011) e a metionina sulfóxido redutase (SCHWEIZER *et al.*, 2004). A deficiência de Se, entre outros fatores, leva à redução do RNA mensageiro (mRNA) e da atividade tecidual destas enzimas, sobretudo da GPx, o que pode acarretar em maior susceptibilidade a lesões oxidativas (HUANG *et al.*, 2011).

Em recente estudo, Akil *et al.* (2011) observaram que a administração intraperitoneal de Se (6 mg/Kg/dia), por 4 semanas, a um grupo de animais experimentais (ratos) que foram submetidos a uma sessão aguda de exercício de natação, elevou a concentração plasmática de GSH, GPx e SOD, além de reduzir a concentração plasmática de MDA, imediatamente após o exercício. Já Soares, Folmer, Rocha (2003) observaram que o treinamento de natação, associado a baixas quantidades de Se na dieta, reduziu a atividade de enzimas sensíveis à presença de ERO, tanto no fígado, quanto nos rins, em camundongos. A redução na atividade de enzimas induzidas por ERO pode ser atribuída à oxidação de seus grupos tióis, os quais são essenciais para manter sua atividade e atenuar a síntese de ERO, induzida pelo exercício físico.

MULTIVITAMÍNICOS MINERAIS

A suplementação com compostos contendo vitaminas e minerais antioxidantes tem sido investigada no intuito de se atenuar a PL, induzida por exercícios extenuantes. Machefer *et al.* (2007) observaram aumento na concentração de MDA em corredores de longa distância durante uma ultramaratona no grupo placebo,

enquanto que no grupo suplementado com vitamina C (150mg/dia), vitamina E (24 mg/dia) e b-caroteno (4,8mg/dia) este aumento não foi observado. Em outro estudo, também com ultramaratonistas, Mastaloudis *et al.* (2004) observaram que a suplementação com 1000 mg de vitamina C e 300 mg de α -tocoferol atenuou o aumento de F_2 -isoprostanos, um marcador de PL. A intervenção nutricional, contudo, não teve influência sobre marcadores de inflamação, o que incluiu algumas citocinas, tais como a interleucina-1 β (IL-1 β) e o fator de necrose tumoral- α (TNF- α). Margaritis *et al.* (2003), ao estudarem a suplementação de 150 μ g de selênio, 2000 UI de retinol, 120 mg de ácido ascórbico e 30 UI de α -tocoferol em atletas em período pré-competitivo, verificaram que o grupo suplementado reforçou o estado antioxidante durante o exercício, porém sem efeito sobre marcadores plasmáticos de PL ou de lesão muscular.

Uma vez que a ação antioxidante promovida por vitaminas e minerais, na sua maioria não age de forma isolada, a ideia de utilização de multivitamínicos parece mais eficaz, principalmente no que se refere ao efeito de redução do estresse oxidativo celular induzido por exercícios físicos de caráter exaustivo. Entretanto, mais estudos são necessários a fim de esclarecer qual a necessidade de suplementação de antioxidantes, seja por meios de suplementos ou por alimentos, bem como quais as quantidades a serem administradas de cada vitamina ou mineral.

FLAVONÓIDES

Devido a sua estrutura, que facilita o sequestro de oxirradicais, os flavonóides são apontados como importantes antioxidantes no combate ao estresse oxidativo em indivíduos atletas ou mesmo em estados patológicos (NIEMAN *et al.*, 2011). De modo geral, a estrutura dos flavonóides e sua ação antioxidante pode ser determinada por 5 fatores-chaves: 1) reatividade como agente doador de íons hidrogênio (H^+) e elétrons; 2) estabilidade do radical flavanoil formado a partir da reação dos mesmos com as ERO; 3) reatividade frente a outros antioxidantes; 4) capacidade de quelar íons metais de transição; e 5) solubilidade e interação com as membranas celulares. Morillas-Ruiz *et al.* (2006) investigaram o efeito da suplementação aguda de flavonóides (2,3 g de polifenóis) diluídos em uma bebida esportiva fornecida a homens treinados durante exercício físico aeróbio. Os resultados demonstraram que a suplementação atenuou o aumento de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e de creatina quinase (CK - biomarcador de lesão muscular) em resposta ao exercício. Além disso, foi observada menor carbonilação de proteínas, sendo que no grupo placebo este parâmetro foi aumentado. Em relação à suplementação crônica, por 6 semanas com o flavonóide quercetina, na quantidade de 1000 mg,

não foi demonstrada diferença em marcadores de estresse oxidativo em indivíduos submetidos a 3 horas de exercício aeróbio (MCANULTY *et al.*, 2008). Recentemente, Yu *et al.* (2011) observaram que a administração de doses crescentes (0,5, 1,0 e 2,0g/Kg de peso corporal) de um composto de flavonóides constituído por rutina, catequina e isoquercitrina, por um período de 10 dias, promoveu aumento da atividade sérica de enzimas antioxidantes como a SOD-CuZn e GPx, além de reduzir a concentração plasmática de MDA em ratos treinados e submetidos a exercício exaustivo de natação. O interesse pelos flavonóides é crescente, principalmente devido a sua capacidade antioxidante, porém os efeitos ainda não são claros, sendo necessários mais estudos, sobretudo em humanos.

CREATINA

A creatina é um dos suplementos nutricionais mais populares entre atletas e praticantes de exercícios físicos. Pesquisas demonstram que a suplementação aguda com creatina pode resultar em ganho de força, massa muscular e melhorar o desempenho físico (CANDOW *et al.*, 2011; MENDES; TIRAPEGUI, 2002). Em exercícios de alta intensidade, por exemplo, a suplementação oral com creatina mono-hidratada tem demonstrado elevar a disponibilidade de creatina no plasma, aumentando os estoques musculares de creatina fosfato (CrP), o que promove potenciais aumentos de desempenho.

A suplementação de creatina tem demonstrado também efeitos sobre proteínas intracelulares responsáveis pela contração muscular, o que inclui a miosina de cadeia pesada I e 2A (MHC I e MHC IIA, respectivamente), fatores de crescimento e alongação, bem como de aumento de colágeno (DELDICQUE *et al.*, 2008) e glicogênio muscular (ROSCHEL *et al.* 2010). Estes efeitos são responsáveis tanto pelo aumento da força muscular, quanto pela maior capacidade de recuperação muscular, fato que implica na menor quantidade de lesões e processo inflamatório, aumentando a resistência da célula. Santos *et al.* (2004) avaliaram o efeito da administração aguda de creatina (4 doses de 5 g/dia por 5 dias) sobre alguns marcadores de lesão e de inflamação, após uma corrida de 30 km. Os resultados demonstraram uma menor concentração plasmática de CK, lactato desidrogenase (LDH), prostaglandina-E₂ (PGE₂) e TNF- α no grupo suplementado com creatina, quando comparado ao grupo controle. Esses fatos indicam que a creatina foi capaz de diminuir as lesões celulares e a inflamação induzida por exercícios exaustivos.

Uma vez que a creatina pode reduzir a liberação de parâmetros indicativos de lesões musculares e inflamação para o plasma, um possível mecanismo a estar envolvido é o sistema de defesa antioxidante celular (KINGSLEY *et al.*, 2009;

KREIDER, 2003). Os efeitos da suplementação com creatina têm sido estudados em indivíduos envolvidos com exercícios físicos aeróbios, intermitentes e de longa duração, bem como em portadores de patologias musculares, tais como miopatias e sobre o sistema cardiovascular (TARNOPOLSKY, 2011; ROSCHEL *et al.* 2010; KINGSLEY *et al.*, 2009).

De acordo com pesquisas realizadas por Lawler *et al.* (2002) a administração de creatina pode resultar em uma menor síntese de radicais como O_2^- e peroxinitrito (OONO). Outro mecanismo envolvido com os potenciais efeitos da creatina no estresse oxidativo envolvem a maior disponibilidade de CrP, a qual pode regular a concentração e homeostasia do cálcio intracelular (KINGSLEY *et al.*, 2009). O acúmulo intracelular de cálcio tem sido implicado em maior síntese de ERO e da ocorrência de lesões do tipo oxidativas (RAZA *et al.*, 2007). Esta mesma relação da creatina e a homeostasia do cálcio, bem como a redução do estresse oxidativo celular, tem explicado os benefícios da suplementação associada ao exercício físico, em pacientes com distrofias musculares (TARNOPOLSKY, 2011).

O aumento da resistência da célula a lesões do tipo oxidativas também envolve o ganho de peso corporal, decorrente da suplementação com creatina (KINGSLEY *et al.*, 2009; KREIDER, 2003). Uma vez que o transporte da creatina para o meio intracelular é dependente da captação de sódio e este promove a entrada de água, o volume da célula torna-se aumentado (HÄUSSINGER; LANG; GEROK, 1994). O aumento no volume celular pode ser considerado um sinal anabólico, uma vez que altera favoravelmente o “turnover” proteico, promovendo a síntese proteica e aumentando a disponibilidade de substratos para os diversos sistemas envolvidos no processo de recuperação e reparação tecidual, o que inclui o sistema antioxidante (VOM DAHL; HÄUSSINGER, 1996). Cabe salientar que a creatina parece não ter efeitos diretos na síntese proteica muscular (POORTMANS *et al.*, 2010). O seu efeito no aumento do conteúdo miofibrilar é decorrente do maior teor de água intracelular, que ocorre por meio do aumento da pressão osmótica dentro da célula (LAWLER *et al.*, 2002).

Em um estudo foi observado que a síntese de ERO em resposta ao exercício de força foi menor em indivíduos que receberam a suplementação de creatina, na quantidade de 30 g/dia, durante 7 dias, seguidos por 42 dias de 5 g/dia de creatina, quando comparados ao grupo placebo (SOUZA JÚNIOR; OLIVEIRA; PEIREIRA, 2005). Estes resultados indicam que a creatina foi eficiente em reduzir a PL após exercícios exaustivos. Em outro estudo foi demonstrado que a suplementação de creatina aumentou a atividade mitótica de células satélites durante a indução de hipertrofia compensatória muscular, o que aumenta a capacidade de regeneração celular (DANGOTT; SCHULTZ; MOZDZIAK, 2000).

Outro mecanismo proposto está relacionado à possibilidade da suplementação com creatina atenuar o aumento da concentração muscular de hipoxantina,

observada durante repetidas séries de contrações em alta intensidade, decorrente do processo de isquemia e reperfusão (BALSOM *et al.*, 1995). A menor disponibilidade de hipoxantina reduz sua interação com a enzima xantina oxidase, a qual em conjunto com a disponibilidade de O_2 promove a síntese de $O_2^{\cdot-}$ e peróxido de hidrogênio (H_2O_2). Contudo, ainda outros estudos devem ser realizados para esclarecer melhor estes e outros possíveis mecanismos envolvidos com as propriedades antioxidantes da creatina. Também são necessárias mais pesquisas verificando a dosagem de suplementação com creatina, uma vez que seus benefícios parecem ser dose dependentes, em indivíduos portadores de patologias musculares, por exemplo. (TARNOPOLSKY, 2011).

GLUTAMINA

A glutamina é o aminoácido livre mais abundante no organismo, perfazendo cerca de 20% do pool total de aminoácidos livres no plasma e 70% no músculo esquelético (NEWSHOLME *et al.*, 2003). Em situações catabólicas, no entanto, tais como câncer e inflamações intestinais (XUE; SUFIT; WISCHMEYER, 2011), dengues (KLASSEN *et al.*, 2000), traumas (FLÄRING *et al.*, 2003) e exercícios físicos intensos, prolongados ou ainda exaustivos (CRUZAT; TIRAPEGUI, 2009), a concentração muscular e plasmática de glutamina pode reduzir-se. Este comprometimento da disponibilidade de glutamina pode ocorrer tanto em razão da redução de sua síntese, quanto pelo aumento na sua utilização pelo organismo (D'SOUZA; TUCK, 2004). O aumento da concentração de hormônios contra reguladores, tais como o cortisol, a acidose metabólica induzida pelo exercício, o aumento da captação e utilização de glutamina por células do sistema imune e a gliconeogênese hepática são alguns dos mecanismos pelo quais a disponibilidade de glutamina torna-se comprometida (CRUZAT; PETRY; TIRAPEGUI, 2009; KRAEMER *et al.*, 2008).

A glutamina está envolvida em diversas funções fundamentais das células, as quais incluem o balanço ácido básico, o transporte de amônia entre tecidos, a doação de esqueletos de carbono para a gliconeogênese hepática e a síntese de glutamato (CRUZAT; PETRY; TIRAPEGUI, 2009; NEWSHOLME *et al.*, 2003). Estudos também têm demonstrado que a glutamina desempenha importante ação moduladora sobre vias de sinalização celular, as quais, entre outras funções, relacionam-se com a expressão de genes envolvidos com a síntese e degradação de proteínas, regulação de fatores de crescimento, resposta inflamatória e imunológica, proliferação e apoptose celular (CRUZAT; PETRY; TIRAPEGUI, 2009; SINGLETON; WISCHMEYER, 2007; CURI *et al.*, 2005; NEWSHOLME *et al.*, 2003). Além disso, a glutamina é essencial para a síntese de GSH, principal antioxidante celular não

enzimático do organismo. A depleção da glutamina, principalmente no meio intracelular, pode reduzir a síntese de GSH, o que contribui para um desequilíbrio entre agentes oxidantes e antioxidantes, ou seja, para uma situação de estresse oxidativo (CRUZAT; TIRAPEGUI, 2009; FLÄRING *et al.*, 2003). Tal fato está relacionado a uma maior suscetibilidade a lesões celulares do tipo oxidativas e ao desenvolvimento da síndrome do super treinamento (*overtraining*), o que além de comprometer o desempenho atlético do indivíduo, por conta de uma redução do seu volume de treinamento, também compromete o seu estado geral de saúde (CRUZAT; ROGERO; TIRAPEGUI, 2010).

Quando administrada na forma de aminoácido isolado e por via oral, estudos têm encontrado resultados contraditórios, principalmente quando analisados os possíveis efeitos da glutamina sobre o sistema imunológico, seja de atletas, praticantes regulares de exercícios físicos ou modelos experimentais de doenças (CRUZAT; ROGERO; TIRAPEGUI, 2010; ROGERO *et al.*, 2006; XUE; SUFIT; WISCHMEYER, 2011). A baixa eficácia da suplementação oral com glutamina pode estar relacionada ao fato de que aproximadamente 50% deste aminoácido, absorvido a partir do lúmen intestinal e que, subsequentemente, é metabolizado pelo próprio intestino e fígado, seja consumido pelos enterócitos, e assim, pouco influencie a glutaminemia ou a concentração muscular de glutamina (D'SOUZA; TUCK, 2004). Em contrapartida, por conseguir transpor a "barreira" das células intestinais, a utilização de soluções contendo dipeptídios de glutamina, tais como o L-alanil-L-glutamina tem se tornado uma alternativa de suplementação. Dipeptídios são preferencialmente absorvidos intactos pela membrana luminal, por meio da proteína transportadora de oligopeptídios (PepT-1), a qual apresenta uma velocidade de absorção de dipeptídios superior àquela de aminoácidos livres (ADIBI, 2003).

Em um estudo com animais exercitados e submetidos a teste de exaustão, foi observado que a suplementação crônica com o dipeptídio (L-alanil-L-glutamina) promoveu maior concentração de glutamina nos músculos sóleo e gastrocnêmio, imediatamente após o teste de exaustão, em relação aos grupos controle e suplementado com glutamina na forma livre (ROGERO *et al.*, 2006). Em outro estudo, Cruzat; Tirapegui (2009) investigaram o efeito da suplementação com o dipeptídio L-alanil-L-glutamina e de uma solução contendo L-glutamina e L-alanina, ambos na forma livre, em ratos treinados e submetidos a exercício exaustivo de natação. Os resultados mostraram elevada concentração de glutamina no plasma, tanto no grupo de animais treinados e suplementados com o dipeptídeo quanto com a solução contendo L-glutamina e L-alanina na forma livre. Além disso, foi verificado que tanto os animais suplementados com o dipeptídio, quanto com a solução contendo os aminoácidos na forma livre, apresentaram maior concentração de

glutamina e glutamato no músculo sóleo. No mesmo tecido e no fígado, a maior disponibilidade de glutamato aumentou a concentração de GSH e a razão entre GSSG e GSH (CRUZAT; TIRAPÉGUI, 2009). A maior concentração de GSH induzida pela suplementação de glutamina, seja na forma de dipeptídeo ou na forma isolada com alanina, pode aumentar a capacidade de defesa antioxidante celular. Em outro estudo foi observado que, tanto a suplementação com o dipeptídeo alanil-glutamina quanto com os mesmos aminoácidos na forma livre reduziu a quantidade de lesões e, conseqüentemente, a inflamação induzida por exercícios físicos intensos e prolongados (CRUZAT; ROGERO; TIRAPÉGUI, 2010). Apesar disso, estudos ainda devem ser realizados a fim de verificar tanto as quantidades e fracionamento, quanto os possíveis mecanismos envolvidos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síntese de espécies reativas é importante para diversas funções celulares, o que inclui a própria maior eficiência do sistema de defesa antioxidante. Entretanto, exercícios físicos intensos e prolongados ou exaustivos promovem um desequilíbrio entre agentes oxidantes e antioxidantes, situação conhecida como estresse oxidativo. O duplo papel exercido pelas espécies reativas estimula novas pesquisas a compreenderem melhor este sistema. A utilização de suplementos alimentares com a intenção de atenuar o estresse oxidativo, embora interessante, ainda carece de informações com base científica a respeito de seus reais efeitos, doses e posologia adequada. Novas alternativas de suplementação têm sido testadas, incluindo a creatina e a glutamina, o que estimula a investigação científica e a busca por novas descobertas e consensos. A maioria dos estudos ainda aponta que a maneira mais eficaz de aumentar as defesas antioxidantes do organismo é induzindo um aumento da síntese de espécies reativas, contudo, por meio da adequada periodização do treinamento e alimentação.

Nutritional Supplementation and Oxidative Stress: Implications for Physical Activity and Sport

ABSTRACT: Physical exercises associated with a balanced diet are important factors for health promotion. However intense and prolonged or strenuous exercise may promote chronic inflammation, overtraining and increased susceptibility to infections. Being cause or consequence, one of the factors that contribute to deleterious effects is exacerbated increase in the synthesis of pro-oxidant compounds, known as reactive oxygen species (ROS) and nitrogen species (RNS). The increase of ROS and RNS may reduce the body antioxidant capability, a condition known as oxidative stress. Oxidative stress has been implicated as a promoter of injuries to various

cellular constituents, especially on the membranes, an effect known as lipid peroxidation. To attenuate the effects of ROS and RNS, the body has the antioxidant defense system, located in different cellular compartments and with different functions. Studies have increasingly shown that the antioxidant system can be influenced by specific nutritional interventions, among which are included vitamins, minerals, flavonoids and amino acids. Considering the fact that thousands of people engage in the practice of physical exercise every day, and that many of them go beyond their limits, this review aims to address the major sites of synthesis of ROS during exercise and nutrition strategies and their possible mechanisms action on the antioxidant defense system.

KEYWORDS: Antioxidants; Exercise; Free Radicals; Supplementation.

Suplementación nutricional y estrés oxidativo: implicaciones para la actividad física y el deporte

RESUMEN: Ejercicios físicos asociados con una dieta equilibrada son factores importantes para la promoción de la salud. Sin embargo el ejercicio intenso y prolongado puede promover la inflamación crónica, el sobreentrenamiento y el aumento de la susceptibilidad a las infecciones. Siendo causa o consecuencia, uno de los factores que contribuyen a los efectos nocivos es el aumento exagerado de la síntesis de compuestos pro-oxidantes, conocidos como especies reactivas del oxígeno (ERO) y nitrógeno (ERN). El aumento de ERO y ERN puede reducir la capacidad antioxidante del cuerpo, una condición conocida como estrés oxidativo. El estrés oxidativo ha sido implicado como un promotor de las lesiones de varios componentes celulares, especialmente en las membranas, un efecto conocido como la peroxidación lipídica. Para atenuar los efectos de los ERO y ERN, el cuerpo tiene el sistema de defensa antioxidante, ubicado en diferentes compartimentos celulares y con diferentes funciones. Los estudios han demostrado cada vez que el sistema antioxidante puede ser influenciado por intervenciones nutricionales específicas, entre las que se incluyen vitaminas, minerales, flavonoides y aminoácidos. Teniendo en cuenta el hecho de que miles de personas participan en la práctica de ejercicio físico todos los días, y que muchos de estos van más allá de sus límites, esta revisión tiene como objetivo abordar los principales sitios de síntesis de ERO durante el ejercicio y estrategias de nutrición y sus mecanismos de acción en el sistema de defensa antioxidante. PALABRAS CLAVE: Antioxidantes; ejercicio; radicales libres; suplementación.

REFERÊNCIAS

ADIBI, S. A. Regulation of expression of the intestinal oligopeptide transporter (Pept-1) in health and disease. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, Bethesda, v. 285, p. G779-G788, 2003.

AKIL, M. et al. Effect of selenium supplementation on lipid peroxidation, antioxidant enzymes, and lactate levels in rats immediately after acute swimming exercise. *Biological Trace Element Research*, Clifton, v. 142, p. 651-659, 2011.

ARIKAN, S. et al. Comparison of plasma leptin and zinc levels in elite athletes and sedentary people. *Cell Biochemistry and Function*, Chichester, v. 26, p. 655-658, 2008.

BAILEY, D. M. *et al.* Oxidative stress, inflammation and recovery of muscle function after damaging exercise: effect of 6-week mixed antioxidant supplementation. *European Journal of Applied Physiology*, Heidelberg, v. 111, p. 925-936, 2011.

BALSOM, P. D. *et al.* Skeletal muscle metabolism during short duration highintensity exercise: Influence of creatine supplementation. *Acta Physiologica Scandinavica*, Oxford, v. 154, p. 303-310, 1995.

BAR-OR, D.; GARRET, R. E. Is low plasma selenium concentration a true reflection of selenium deficiency and redox status in critically ill patients?. *Critical Care Medicine*, Baltimore, v. 39, p. 2000-2001, 2011.

BENZIE, I. F. F. Lipid peroxidation: a review of causes, consequences, measurements and dietary influences. *International Journal of Food Sciences & Nutrition*, v. 47, p. 233-261, 1996.

CANDOW, D. G. *et al.* Effect of different frequencies of creatine supplementation on muscle size and strength in young adults. *Journal of Strength and Conditioning Research*, Colorado Springs, v. 25, p. 1831-1838, 2011.

CHEN, Q. *et al.* Ascorbate in pharmacologic concentrations selectively generates ascorbate radical and hydrogen peroxide in extracellular fluid in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 104, p. 8749-8754, 2007.

CRUZAT, V. F.; PETRY, E. R.; TIRAPEGUI, J. O. Glutamina: aspectos bioquímicos, metabólicos, moleculares e suplementação. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, São Paulo, v. 15, p. 392-397, 2009.

CRUZAT, V.F.; ROGERO, M.M.; TIRAPEGUI, J. Effects of supplementation with free glutamine and the dipeptide alanyl-glutamine on parameters of muscle damage and inflammation in rats submitted to prolonged exercise. *Cell Biochemistry and Function*, Chichester, v. 28, p. 24-30, 2010.

CRUZAT, V.F.; TIRAPEGUI, J. Effects of oral supplementation with glutamine and alanyl-glutamine on glutamine, glutamate, and glutathione status in trained rats and subjected to long-duration exercise. *Nutrition*, v. 25, p. 428-435, 2009.

CURI, R. *et al.* Molecular mechanisms of glutamine action. *Journal of Cellular Physiology*, Philadelphia, v. 204, p. 392-401, 2005.

DANGOTT, B.; SCHULTZ, E.; MOZDZIAK, P. E. Dietary creatine monohydrate supplementation increases satellite cell mitotic activity during compensatory hypertrophy. *International Journal of Sports Medicine*, Stuttgart, v. 21, p. 13-16, 2000.

DELDICQUE, L. *et al.* Effects of resistance exercise with and without creatine supplementation on gene expression and cell signaling in human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, Bethesda, v. 104, p. 371-378, 2008.

D'SOUZA, R.; TUCK, J. P. Glutamine supplements in the critically ill. *Journal of the Royal Society of Medicine*, London, v. 97, p. 425-427, 2004.

- FILAIRE, E. et al. Effects of 6 weeks of n-3 fatty acids and antioxidant mixture on lipid peroxidation at rest and postexercise. *European Journal of Applied Physiology*, Heidelberg, DOI: 10.1007/s00421-010-1807-x, 2011.
- FINAUD, J.; LAC, G.; FILAIRE, E. Oxidative stress: relationship with exercise and training. *Sports Medicine*, Auckland, v. 36, p. 327-358, 2006.
- FINKEL, T.; HOLBROOK, N. J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*, London, v. 408, p. 239-247, 2000.
- FINLEY, J. W. et al. Antioxidants in foods: state of the science important to the food industry. *The Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 59, p. 6837-6846, 2011.
- FLÄRING, U. B. et al. Glutamine attenuates post-traumatic glutathione depletion in human muscle. *Clinical Science*, v. 104, p. 275-282, 2003.
- FOGARTY, M. C. et al. Exercise-induced lipid peroxidation: implications for deoxyribonucleic acid damage and systemic free radical generation. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, New York, v. 52, p. 35-42, 2011.
- GOLDFARB, A. H. et al. Vitamin C supplementation affects oxidative-stress blood markers in response to a 30-minute run at 75%VO₂max. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, London, v. 15, p. 279-290, 2005.
- HALLIWELL, B. Free radicals and antioxidants – quo vadis?. *Trends in Pharmacological Sciences*, Amsterdam, v. 32, p. 125-130, 2011.
- HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. Antioxidants: molecules, medicines, and myths. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Orlando, v. 393, p. 561-564, 2010.
- HAMID, N. A. A. et al. Effect of vitamin E (Tri E) on antioxidant enzymes and DNA damage in rats following eight weeks exercise. *Journal of Nutrition*, Philadelphia, v. 10, p. 37-44, 2011.
- HÄUSSINGER, D.; LANG, F.; GEROK, W. Regulation of cell function by the cellular hydration state. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, v. 267, p. E343-E355, 1994.
- HUANG, J. Q. et al. Selenium deficiency disease exudative diathesis in chicks is associated with downregulation of seven common selenoprotein genes in liver and muscle. *Journal of Nutrition*, Philadelphia, DOI: 10.3945/jn.111.145722, 2011.
- JU, J. et al. Cancer-preventive activities of tocopherols and tocotrienols. *Carcinogenesis*, Oxford, v. 31, p. 533-542, 2010.
- KINGSLEY, M. et al. Role of creatine supplementation on exercise-induced cardiovascular function and oxidative stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2, p. 247-254, 2009.
- KLASSEN, P. et al. The pharmacokinetic responses of human to 20 g of alanyl-glutamine dipeptide differ with the dosing protocol but not with gastric acidity or in patients with acute dengue fever. *Journal of Nutrition*, Philadelphia, v. 130, p. 177-182, 2000.

- KLOTZ, L. O. et al. Role of copper, zinc, selenium and tellurium in the cellular defense against oxidative, and nitrosative stress. *Journal of Nutrition, Philadelphia*, v. 133, p. 1448S-1451S, 2003.
- KRAEMER, W. J. et al. Hormonal responses to a 160-km race across frozen Alaska. *British Journal of Sports Medicine*, Loughborough, 42, p. 116-120, 2008.
- KREIDER, R. B. Species-specific responses to creatine supplementation. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, Bethesda, v. 285, p. R725-R726, 2003.
- LAWLER, J. M. et al. Direct antioxidant properties of creatine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Orlando, v. 290, p. 47-52, 2002.
- LEVINE, M.; PADAYATTY, S. J.; ESPEY, M. G. Vitamin C: A concentration-function approach yields pharmacology and therapeutic discoveries. *Advances in Nutrition*, v. 2, p. 78-88, 2011.
- LUKASKI, H. C. Low dietary zinc decreases erythrocyte carbonic anhydrase activities and impairs cardiorespiratory function in men during exercise. *The American Journal of Clinical Nutrition*, New York, v. 81, p. 1045-1051, 2005.
- MACHEFER, G. et al. Nutricional and plasmatic antioxidant vitamins status of ultra endurance athletes. *Journal of the American College of Nutrition*, v. 26, p. 311-316, 2007.
- MARGARITIS, I. et al. Antioxidant supplementation and tapering exercise improve exercise-induced antioxidant response. *Journal of the American College of Nutrition*, v. 22, p. 147-156, 2003.
- MASTALOUDIS, A. et al. Antioxidant supplementation prevents exercise-induced lipid peroxidation, but not inflammation, in ultramarathon runners. *Free Radical Biology & Medicine*, New York, v. 36, p. 1329-1341, 2004.
- MCANULTY, S. R. et al. Chronic quercetin ingestion and exercise-induced oxidative damage and inflammation. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, v. 33, n. 2, p. 254-262, 2008.
- MENDES, R. R.; TIRAPEGUI, J. Creatina: o suplemento nutricional para a atividade física - Conceitos básicos. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, Caracas, v. 52, p. 117-127, 2002.
- MICHELETTI, A.; ROSSI, R.; RUFINI, S. Zinc status in athletes: relation to diet and exercise. *Sports Medicine*, Auckland, v. 31, p. 577-582, 2001.
- MORILLAS-RUIZ, J. M. et al. Effects of polyphenolic antioxidants on exercise-induced oxidative stress. *Clinical Nutrition*, Kidlington, v. 25, p. 444-453, 2006.
- NEWSHOLME, P. et al. Glutamine and glutamate - their central role in cell metabolism and function. *Cell Biochemistry and Function*, Chichester, v. 21, p. 1-9, 2003.
- NIEMAN, D. C. et al. A-Z of nutritional supplements: dietary supplements, sports nutrition foods and ergogenic aids for health and performance: part 15. *British Journal of Sports Medicine*, Loughborough, v. 44, p. 1202-1205, 2010.

PALMER, F.M. et al. Influence of vitamin C supplementation on oxidative and salivary IgA changes following an ultramarathon. *European Journal of Applied Physiology*, Heidelberg, v. 89, p. 100-107, 2003.

POORTMANS, J. R. et al. A-Z of nutritional supplements: dietary supplements, sports nutrition foods and ergogenic aids for health and performance Part 11. *British Journal of Sports Medicine*, Loughborough, v. 44, p. 765-766, 2010.

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

POWERS, S. K.; TALBERT, E. E.; ADHIHETTY, P. J. Reactive oxygen and nitrogen species as intracellular signals in skeletal muscle. *The Journal of Physiology*, Cambridge, v. 589, pt. 9, p. 2129-2138, 2011.

PRASAD, A. S. Impact of the discovery of human zinc deficiency on health. *Journal of the American College of Nutrition*, New York, v. 28, p. 257-265, 2009.

PRASAD, A. S. et al. Antioxidant effect of zinc in humans. *Free Radical Biology & Medicine*, New York, v. 37, p. 1182-1190, 2004.

PRASAD, A. S. et al. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: Effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *The American Journal of Clinical Nutrition*. v. 85, p. 837-844, 2007.

RAZA, M. et al. Aging is associated with elevated intracellular calcium levels and altered calcium homeostatic mechanisms in hippocampal neurons. *Neuroscience Letters*, Limerik, v. 418, p. 77-81, 2007.

ROGERO, M. M.; MENDES, R. R.; TIRAPEGUI, J. Síndrome de overtraining. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, São Paulo, v. 49, p. 359-368, 2005.

ROGERO, M. M. et al. Effect of L-alanyl-L-glutamine supplementation on the plasma and tissue concentrations of glutamine in rats submitted to exhaustive exercise. *Nutrition*, New York, v. 22, p. 564-571, 2006.

ROSA, E. F. et al. Damaging effects of intense repetitive treadmill running on murine intestinal musculature. *Journal of Applied Physiology*, Bethesda, v. 104, p. 1410-1417, 2008.

ROSCHHEL, H. et al. Creatine supplementation spares muscle glycogen during high intensity intermittent exercise in rats. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, v. 7, p. 2-7, 2010.

SACHECK, J. M. et al. Effect of vitamin E and eccentric exercise on selected biomarkers of oxidative stress in young and elderly men. *Free Radical Biology & Medicine*, New York, v. 34, p. 1575-1588, 2003.

- SANTOS, R. V. T. et al. The effect of creatine supplementation upon inflammatory and muscle soreness markers after a 30 km race. *Life Sciences*, Elmsford, v. 75, p. 1917-1924, 2004.
- SCHWEIZER, U. et al. Selenium and brain function: a poorly recognized liaison. *Brain Research Reviews*, Amsterdam, v. 45, p. 164-178, 2004.
- SILVA, L. A. et al. Vitamin E supplementation decreases muscular and oxidative damage but not inflammatory response induced by eccentric contraction. *The Journal of Physiological Sciences*, Tokyo, v. 60, p. 51-57, 2010.
- SINGLETON, K. D.; WISCHMEYER, P. E. Glutamine protection against sepsis and lung injury is dependent on heat shock protein 70 expression. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, Bethesda, v. 292, p. 1839-1845, 2007.
- SOARES, J. C.; FOLMER, V.; ROCHA, J. B. Influence of dietary selenium supplementation and exercise on thiol-containing enzymes in mice. *Nutrition*, New York, v. 19, p. 627-632, 2003.
- SOUZA JUNIOR, T. P.; OLIVEIRA, P. R.; PEIREIRA, B. Exercício físico e estresse oxidativo: Efeitos do exercício físico intenso sobre a quimioluminescência urinária e malondialdeído plasmático. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, São Paulo, v. 11, p. 91-96, 2005.
- SUNDE, R. A.; RAINES, A. M. Selenium regulation of the selenoprotein and nonselenoprotein transcriptomes in rodents. *Advances in Nutrition*, v. 2, p. 138-150, 2011.
- SUREDA, A. et al. Influence of an antioxidant vitamin-enriched drink on pre- and post-exercise lymphocyte antioxidant system. *Annals of Nutrition and Metabolism*, Basel, v. 52, p. 233-240, 2008.
- TAPIERO, H.; TEW, K. D. Trace element in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Paris, v. 57, p. 399-411, 2003.
- TARNOPOLSKY, M. A. Creatine as a therapeutic strategy for myopathies. *Amino Acids*, Wien, v. 40, p. 1397-1407, 2011.
- THOMAS, S.R.; STOCKER, R. Molecular action of vitamin E in lipoprotein oxidation: implications for atherosclerosis. *Free Radical Biology & Medicine*, New York, v. 28, p. 1795-1805, 2000.
- VOM DAHL, S.; HÄUSSINGER, D. Nutritional state and the swelling-induced inhibition of proteolysis in perfused rat liver. *Journal of Nutrition*, v. 126, p. 395-402, 1996.
- WADLEY, G. D.; MCCONELL, G. K. High-dose antioxidant vitamin C supplementation does not prevent acute exercise-induced increases in markers of skeletal muscle mitochondrial biogenesis in rats. *Journal of Applied Physiology*, London, v. 108, p. 1719-1726, 2010.
- WESSELLS, K. R. et al. Plasma zinc concentration responds rapidly to the initiation and discontinuation of short-term zinc supplementation in healthy men. *Journal of Nutrition*, v. 140, p. 2128-2133, 2010.

XUE, H.; SUFIT; A.J.D.; WISCHMEYER, P.E. Glutamine therapy improves outcome of in vitro and in vivo experimental colitis models. *JPEN-Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, Silver Spring, v. 35, p. 188-197, 2011.

YU, F. R. et al. Effects of a flavonoid extract from cynomorium songaricum on the swimming endurance of rats. *The American Journal of Chinese Medicine*, v. 38, p. 65-73, 2011.

Recebido em: 14 dez. 2011

Aprovado em: 19 jun. 2012

Endereço para correspondência:

Éder Ricardo Petry

IFRS, Campus Restinga

Rua Intendente Alfredo Azevedo, 780

Glória, Porto Alegre, RS, Brasil.

CEP: 91710-010