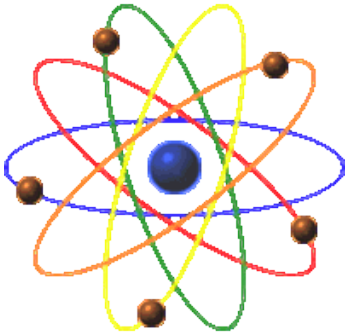
Universidade de São Paulo
Escola de Educação Física e Esportes
(EEFE-USP)

Estresse Oxidativo e Fadiga Muscular Esquelética Induzida Pelo Exercício





Mestranda: Fátima Lúcia R. Guimarães

Orientador: Dr. Paulo Rizzo Ramires

1. **O que é um radical livre?**

2. **O que é um antioxidante?**

3. **A reação realizada com o radical livre é uma reação de oxidação ou redução? Explique:**

4. **Qual a importância biológica dos radicais livres?**

5. **Descreva características funcionais do músculo esquelético em fadiga e características do exercício que podem agravá-la:**

6. **Defina o estresse oxidativo e descreva como ele pode interferir a contração muscular:**

7. **Qual o papel do antioxidante na fadiga muscular?**

8. **Aponte algumas características que fazem a fibra de contração rápida fatigar mais rápido que as de contração lenta.**

Tópicos abordados

1. Estado Redox Celular: Conceitos Básicos

- Radicais livres (RL) / espécies reativas de oxigênio (EROs)
- Agente oxidante / agente redutor (antioxidantes)
- Estresse oxidativo

2. Músculo Esquelético

- Estrutura e funções

3. Fadiga Muscular Esquelética

- Conceituações
- Classificações
- Causas

4. EROS no Músculo Esquelético

- Vias de Produção
- Defesa antioxidante

5. Efeitos de EROs na Função Muscular

- Malefícios e benefícios da produção de EROS no exercício

Tópicos abordados

1. Estado Redox Celular: Conceitos Básicos

- Radicais livres (RL) / espécies reativas de oxigênio (EROs)
- Agente oxidante / agente redutor
- Estresse oxidativo

2. Músculo Esquelético

- Estrutura e funções

3. Fadiga Muscular Esquelética

- Conceituações
- Classificações
- Causas

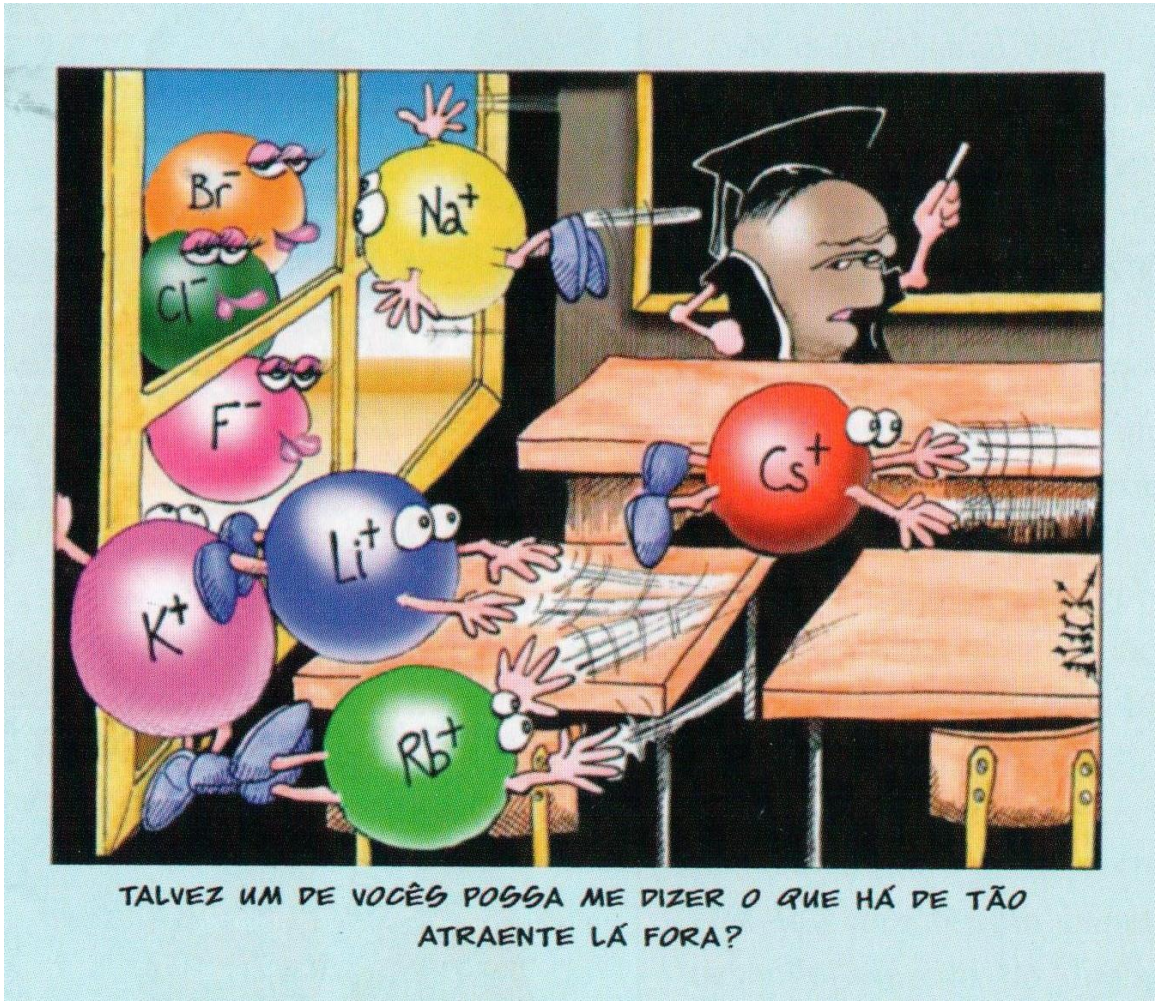
4. EROS no Músculo Esquelético

- Vias de Produção
- Defesa antioxidante

5. Efeitos de EROs na Função Muscular

- Malefícios e benefícios da produção de EROS no exercício

Estado Redox : Conceitos Básicos



O que você entende sobre radicais livres no organismo humano?

(AUGUSTO, O. 2006)

Radicais Livres



bet365.com/pt/



Profieanandrade.blogspot.com.br





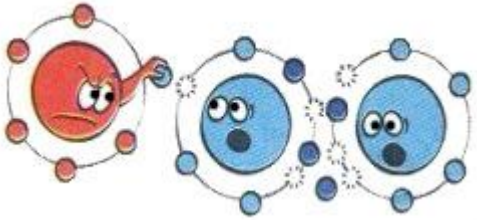
Administrar deias.blogspot.com.br

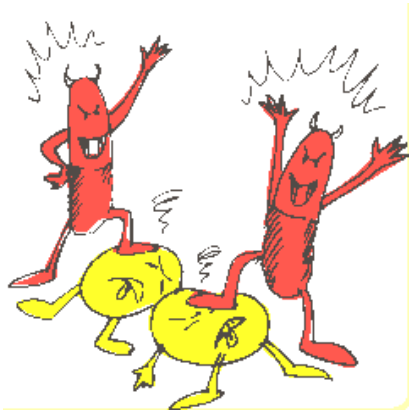


doutissima.com.br

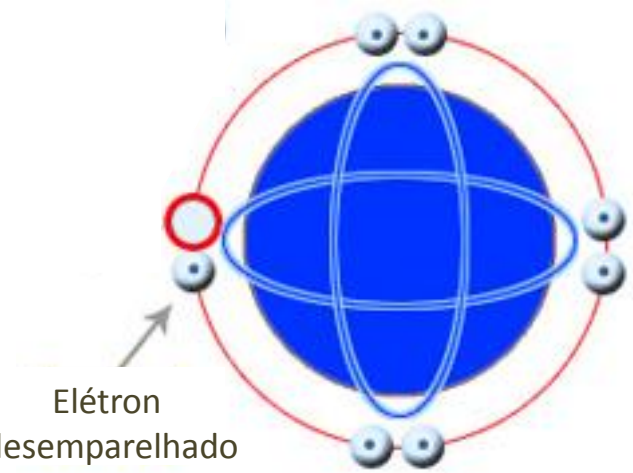
Radical Livre

São como ladrões
deficiente em energia





Atacam para satisfazer sua
necessidade de energia



instável

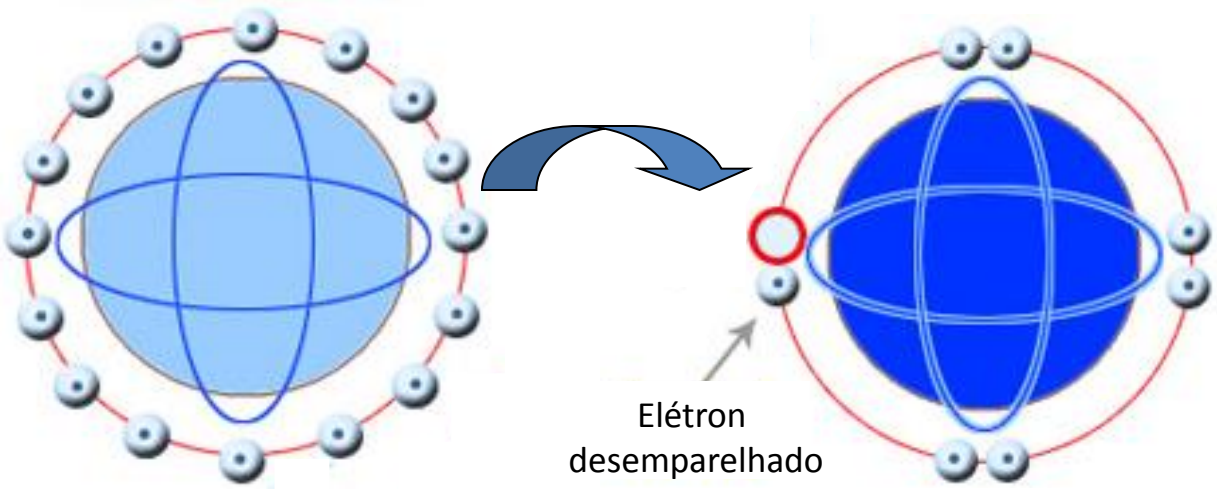
Reação de Óxido-Redução

Oxidação

perdeu elétron

Redução

recebeu elétron

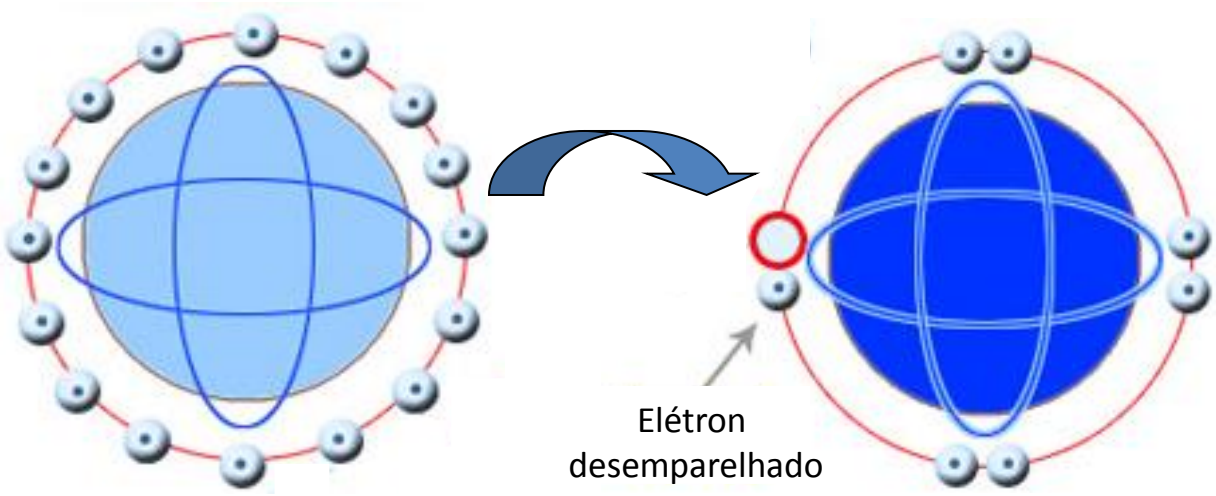


estável

Reação de Óxido-Redução

agente redutor

agente oxidante



estável

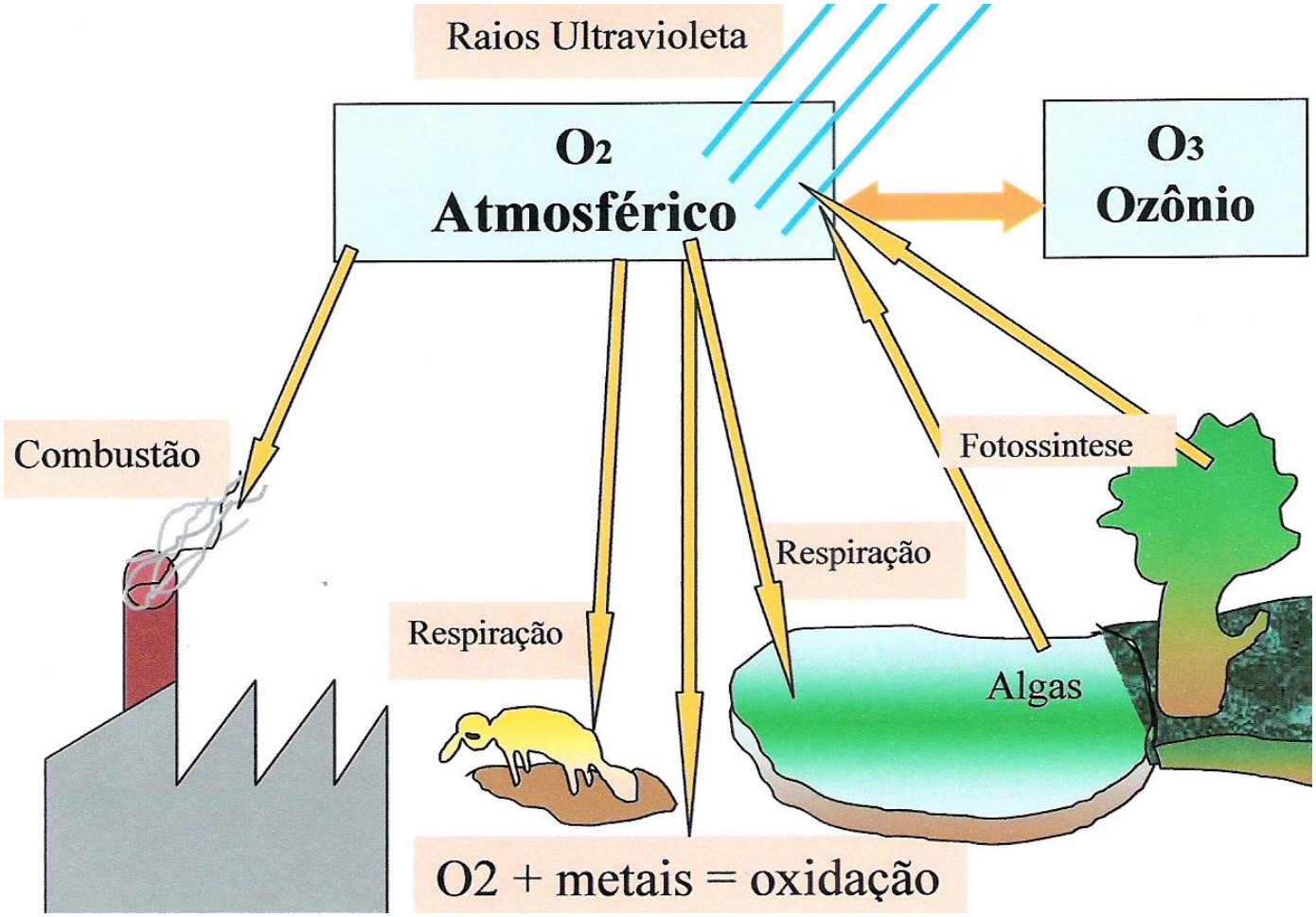
Oxigênio Molecular

Cite um exemplo de Radical Livre:



O_2 é considerado um **biradical**
(2 elétrons não pareados)

Reações com o Oxigênio



Reações com o Oxigênio

REDUTOR **OXIDANTE** **ENERGIA (CALOR)**



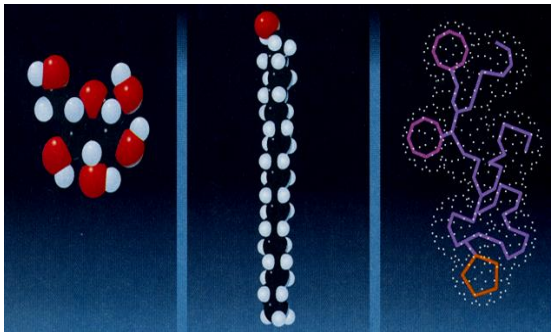
Lenha

O_2



Reações com o Oxigênio

Substrato + O_2 → (respiração celular) → Calor + ATP



ATP → (trabalho celular) → Calor

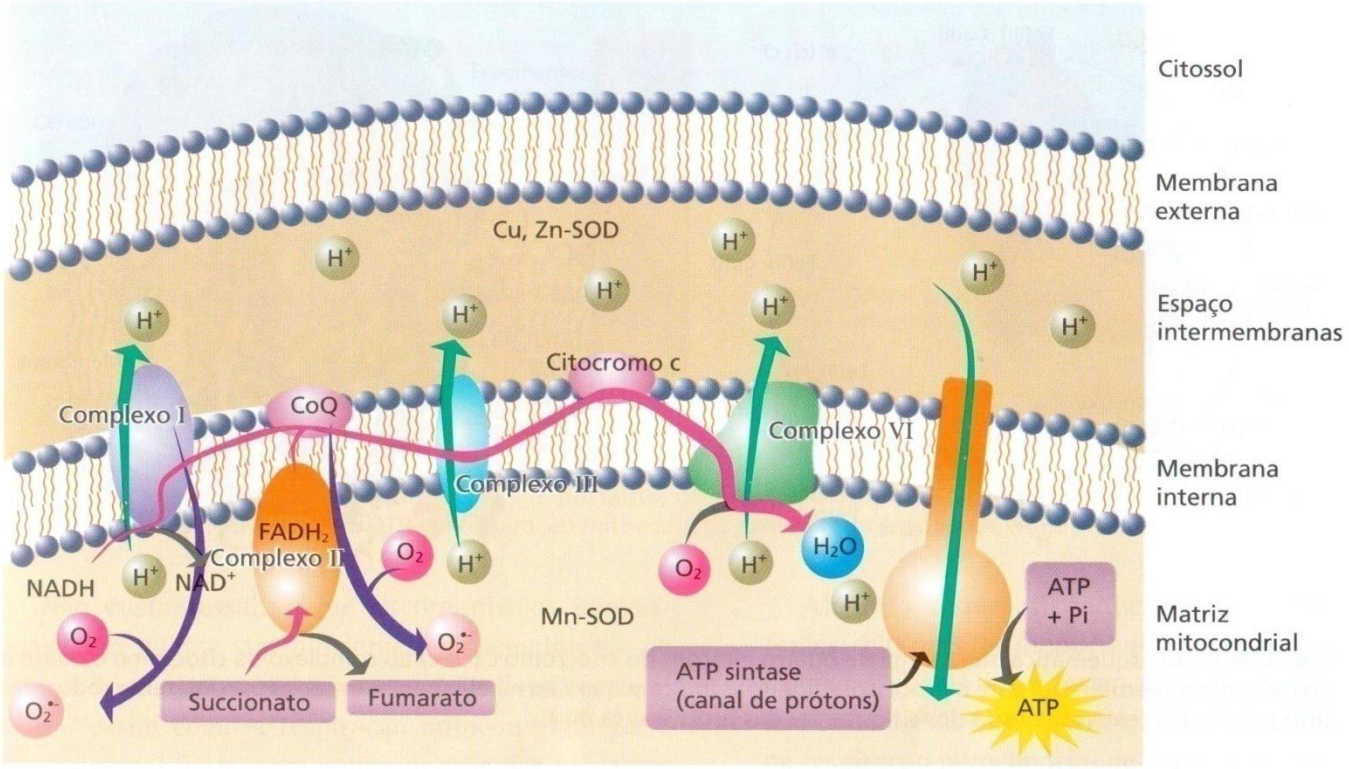
Oxigênio Molecular

Porque precisamos de oxigênio para viver?



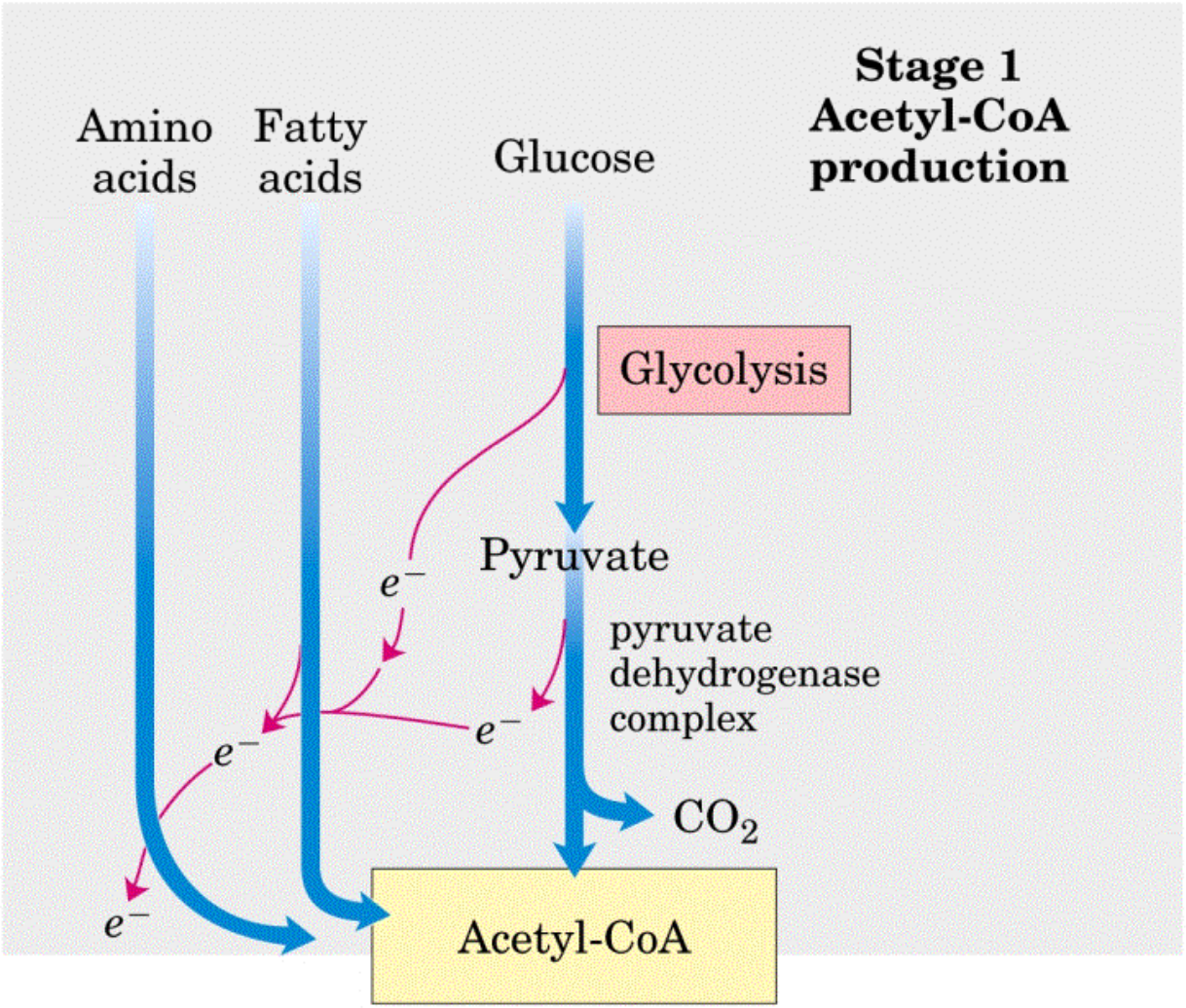
O_2 é considerado um **biradical**
(2 elétrons não pareados)

Reações Bioquímicas na Cadeia de elétrons

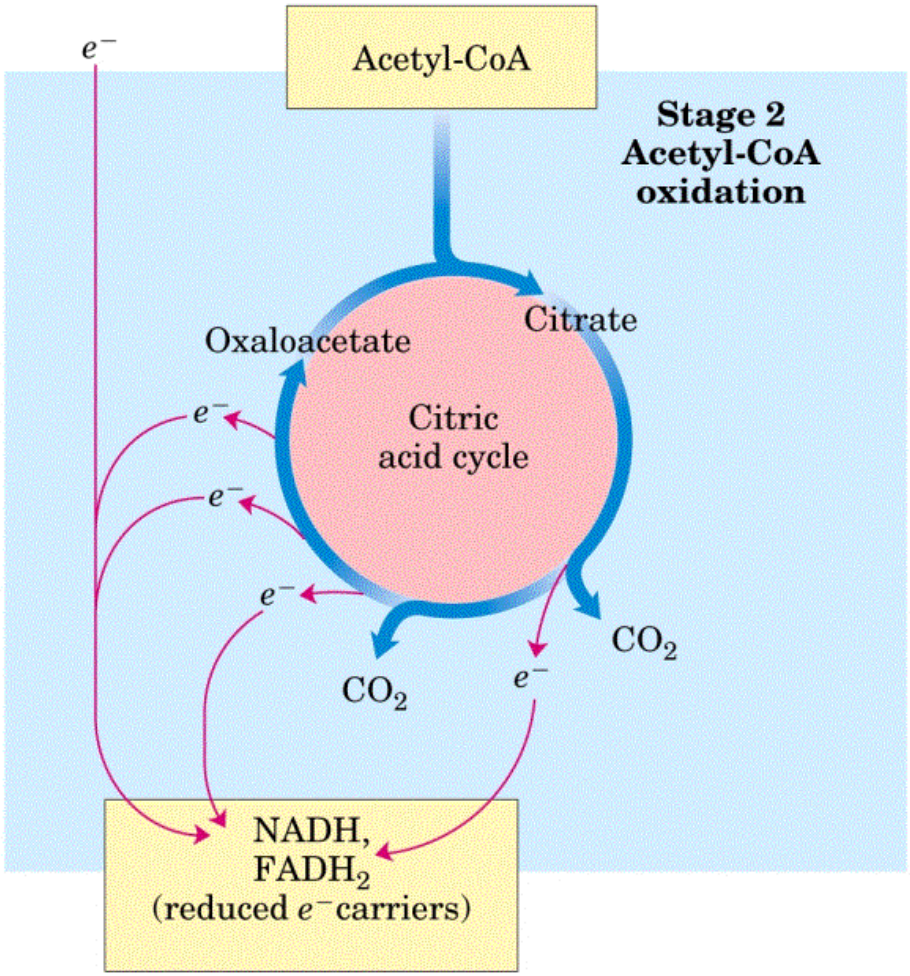


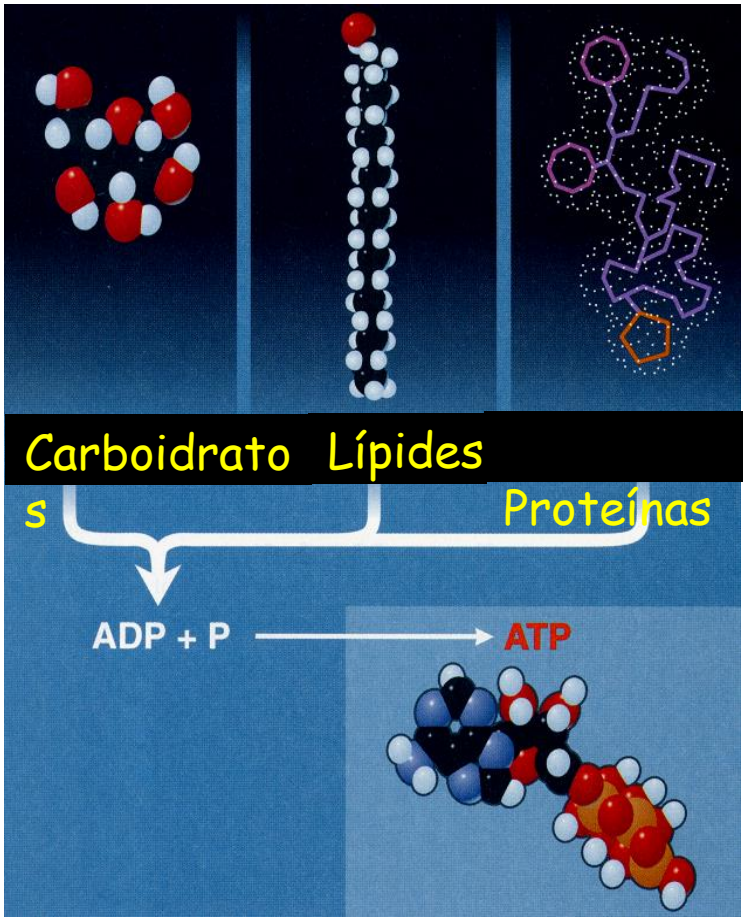
(AUGUSTO, O. 2006)

Metabolismo Energético



Metabolismo Energético





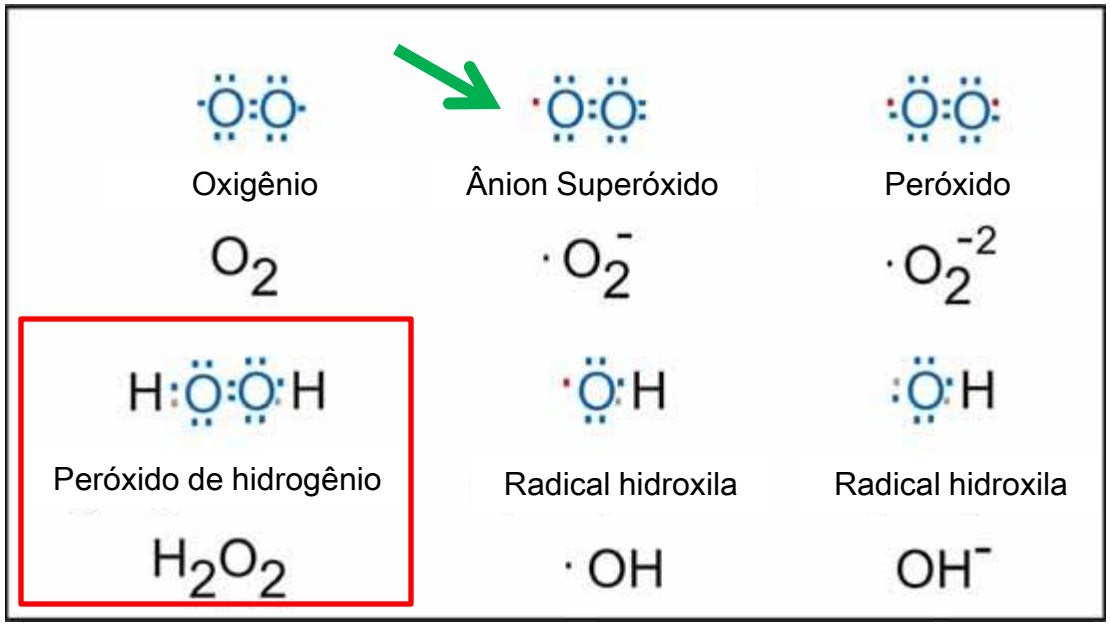
Espécies Reativas

Espécies Reativas

– **Moléculas instáveis (alta reatividade)**

– **Nem sempre são radicais**

– **Tempo de vida curta**



(FERREIRA, L. F. & REID, M. B., 2008)

Espécies Reativas

$R_3C^{\cdot}$ Espécies Reativas de Carbono

$R\text{-}S^{\cdot}$ Espécies Reativas de Enxofre

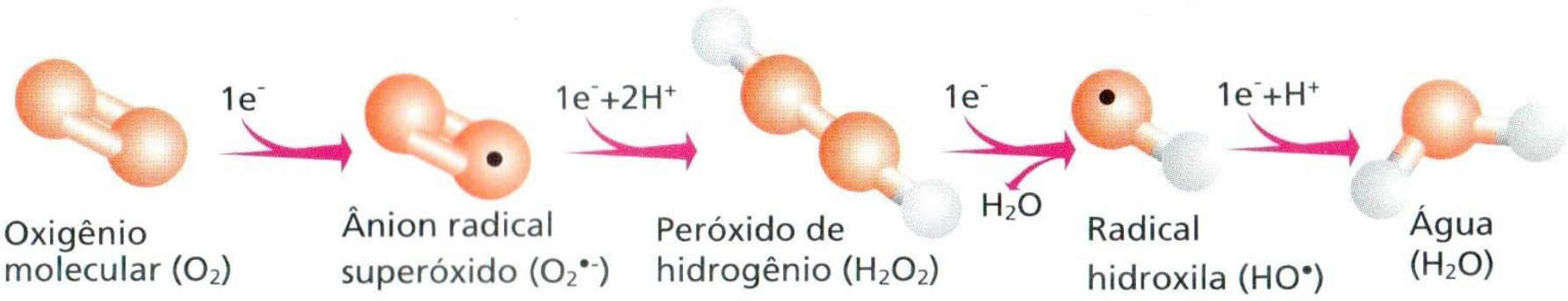
$R_3N^{\cdot}$ Espécies Reativas de Nitrogênio

$R\text{-}O^{\cdot}$ Espécies Reativas de Oxigênio

Espécies Reativas

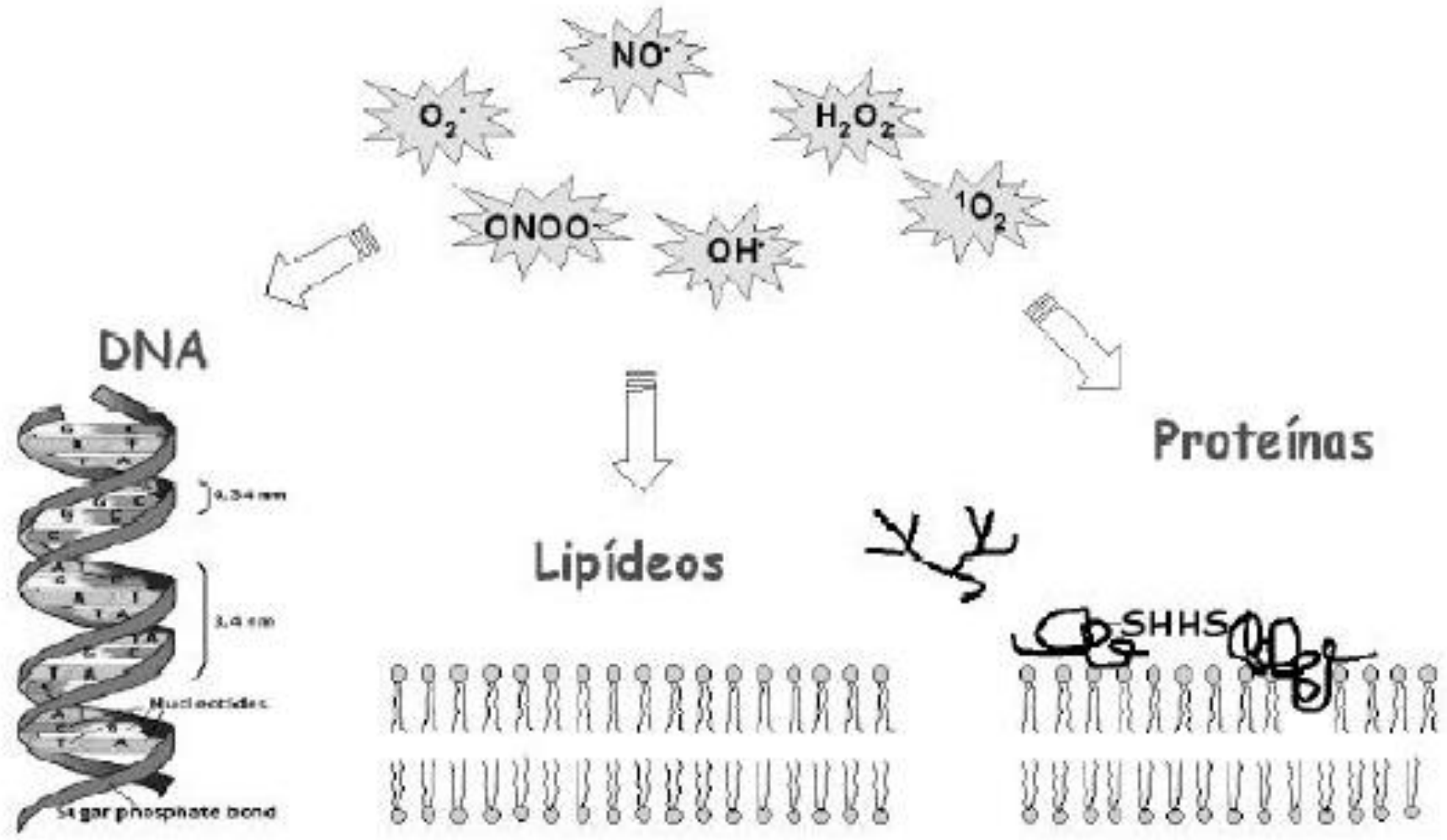
Quadro 1. Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) e de Nitrogênio (ERNs)	
Espécie	**Nome**
$O_2^{\bullet -}$	Ânion radical superóxido
H_2O_2	Peróxido de hidrogênio
$HO^{\bullet}$	Radical hidroxila
$RO^{\bullet}$	Radical alcoxila
$^1O_2$	Oxigênio singlete
HClO	Ácido hipocloroso
$NO^{\bullet}$	Óxido nítrico
$NO_2^{\bullet}$	Dióxido de nitrogênio
$ONOO^-$	Peroxinitrito

Espécies Reativas de Oxigênio



De que maneira as EROs afetam os sistemas biológicos?

Efeitos deletérios das EROs/ERNs



Reações com EROs

$O_2^{-}\cdot + O_2^{-}\cdot + 2H^{+} \rightarrow H_2O_2 + O_2$

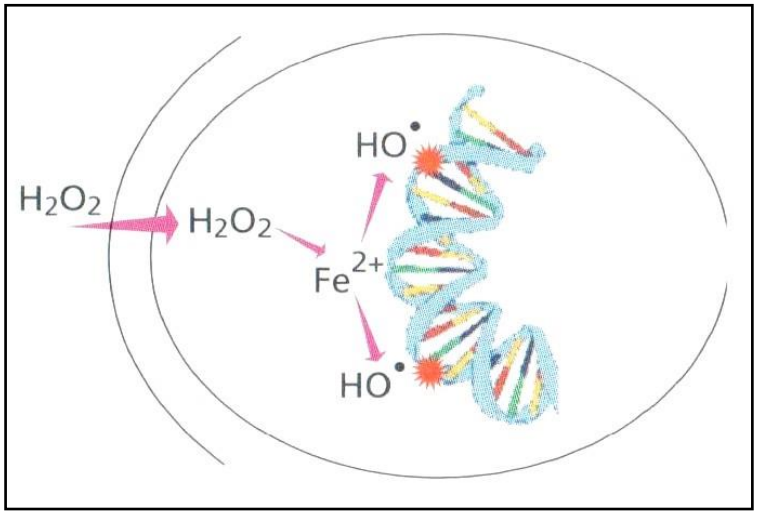
$O_2^{-}\cdot + NO\cdot \rightarrow ONOO^{-}$

Reações com metais

$H_2O_2 + Fe^{2+} \rightarrow + Fe^{3+} + \cdot OH + {}^{-}OH$

$O_2^{-}\cdot Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+} + O_2$

$O_2^{-}\cdot + H_2O_2 \rightarrow + \cdot OH + {}^{-}OH + O_2$



(POWERS, S & JACKSON, M., 2008; AUGUSTO, O. 2006)

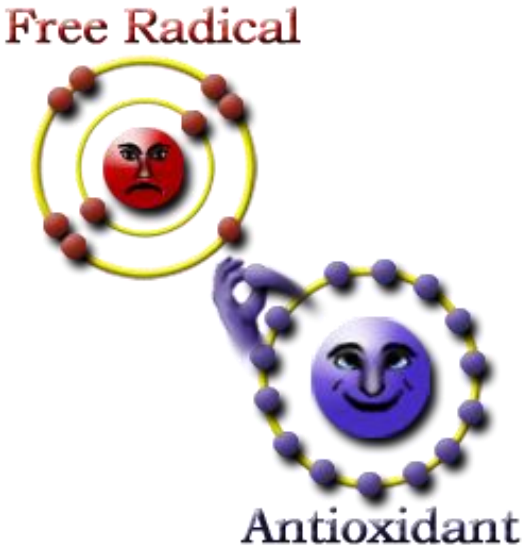
Agentes Antioxidantes

ENZIMÁTICO

- Superóxido dismutase (SOD)
- Catalase
- Glutationa Peroxidase (GSH-Px)

NÃO ENZIMÁTICO

- Glutationa (GSH)
- vitamina C
- vitamina E



Enzimas Antioxidantes

- **Superóxido dismutase (SOD)**

$$2\ O_2^- + 2\ H^+ \rightarrow O_2 + H_2O_2$$

- **Catalase**

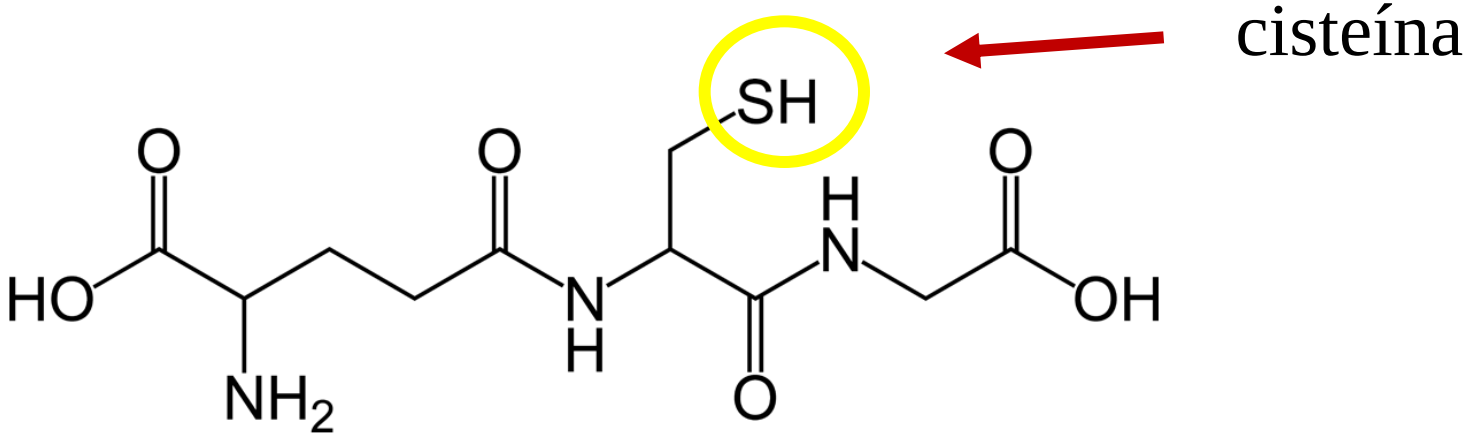
$$2\ H_2O_2 \rightarrow 2\ H_2O + O_2$$

- **Glutationa Peroxidase (GSH-Px)**

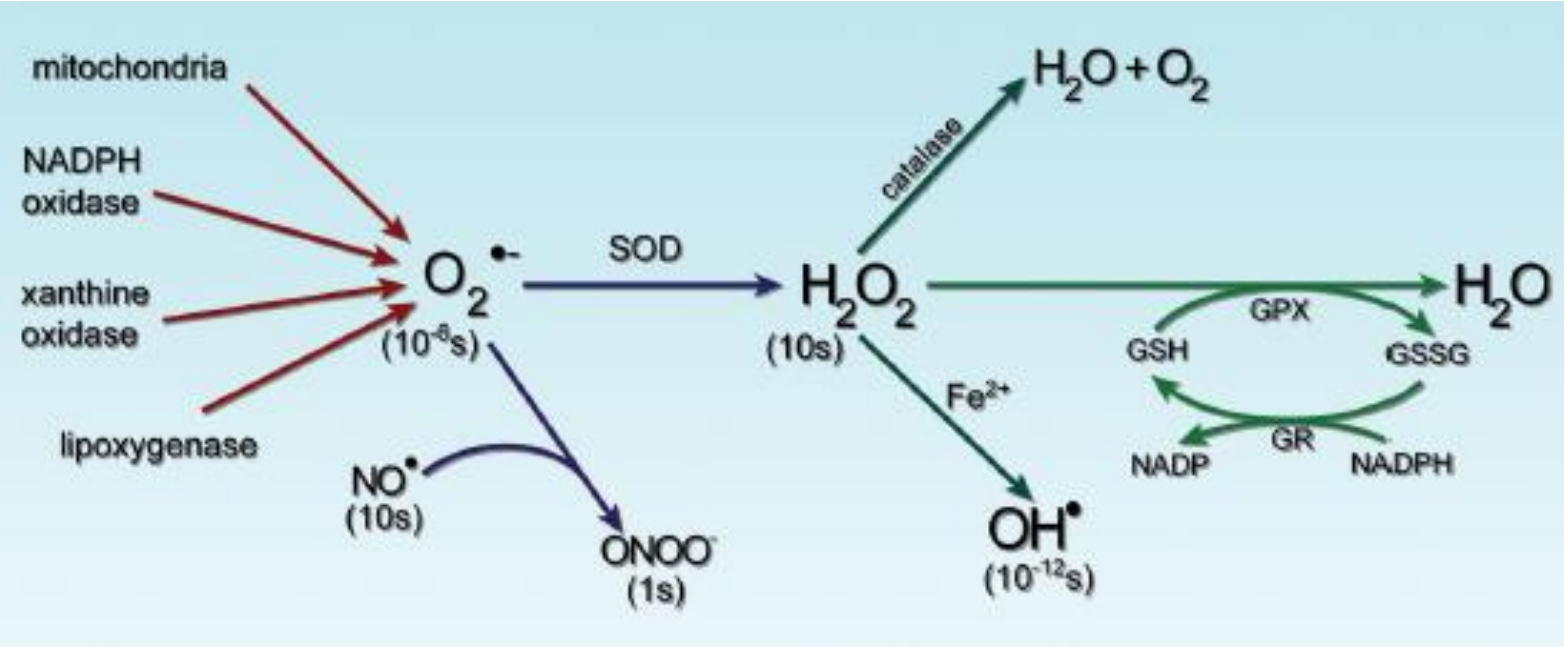
$$H_2O_2 + 2\ GSH \rightarrow 2\ H_2O + GSSG$$

Glutationa (GSH)

Principal tampão redox celular



Vias de Produção e Eliminação de EROs



(ALLEN, D.G.; LAMB G.D. ; WESTERBLAD, H., 2008)

Vitaminas



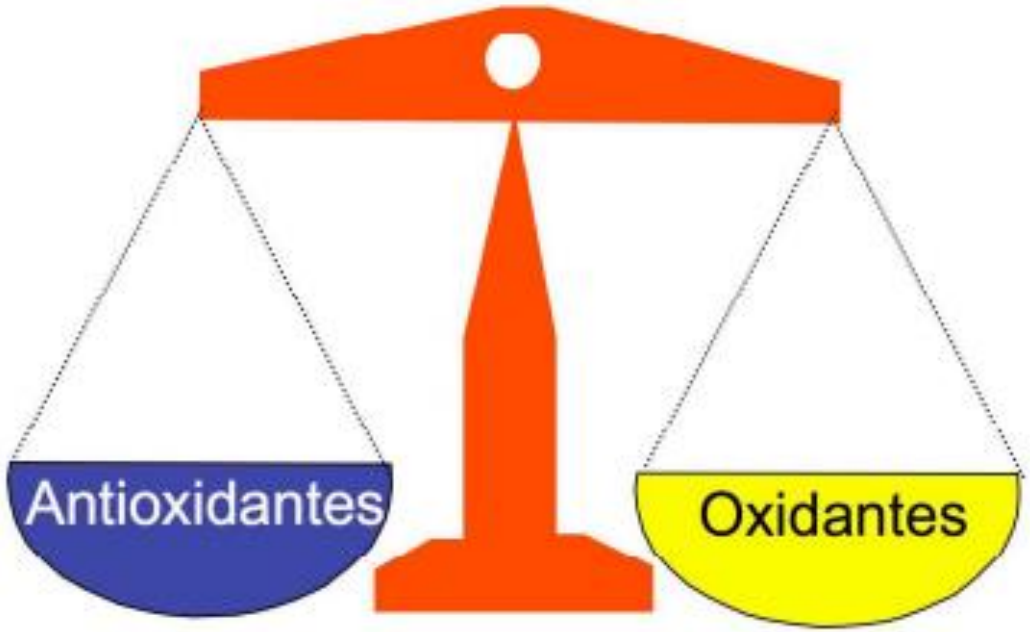



Vitam
A
Vitamin B
Folic acid
Vitamin
C
Vitamin
D
Vitamin
E
Vitamin
K
Minerals


Vitamin

Porque os mecanismos e conteúdos de antioxidantes são importantes para a função celular?

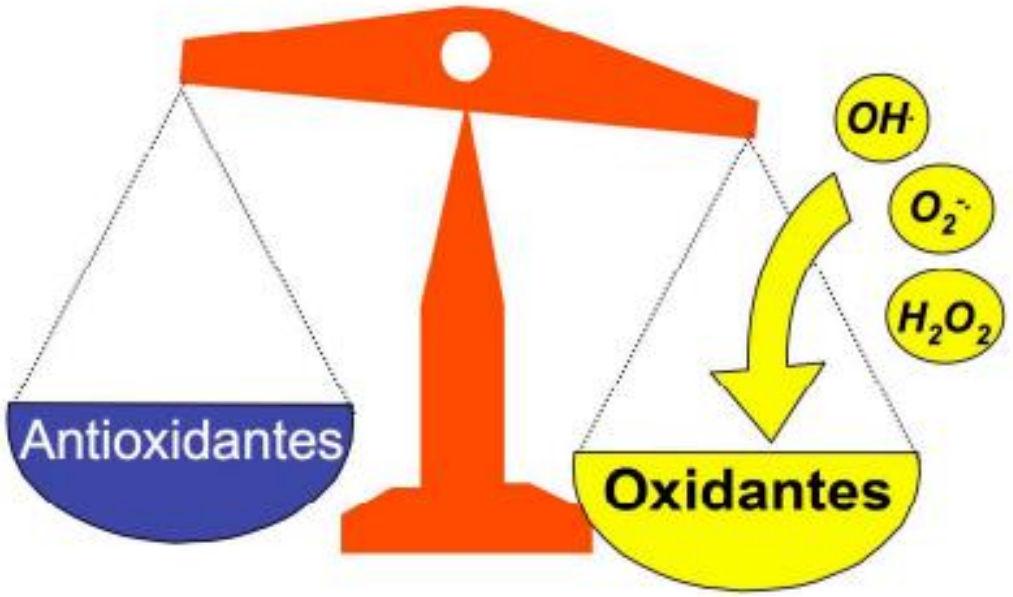
Equilíbrio Redox



↓

FUNCIONAMENTO ÓTIMO CELULAR

Estresse Oxidativo



Oxidação de estruturas celulares:
membranas, proteínas e DNA

↓

DISFUNÇÃO CELULAR

JONES, 2006

Porque os mecanismos e conteúdos de antioxidantes são importantes para a função MUSCULAR?

Tópicos abordados

√ **1. Estado Redox Celular: Conceitos Básicos**

- Radicais livres (RL) / espécies reativas de oxigênio (EROs)
- Agente oxidante / agente redutor
- Estresse oxidativo

2. Músculo Esquelético

- Estrutura e funções

3. Fadiga Muscular Esquelética

- Conceituações
- Classificações
- Causas

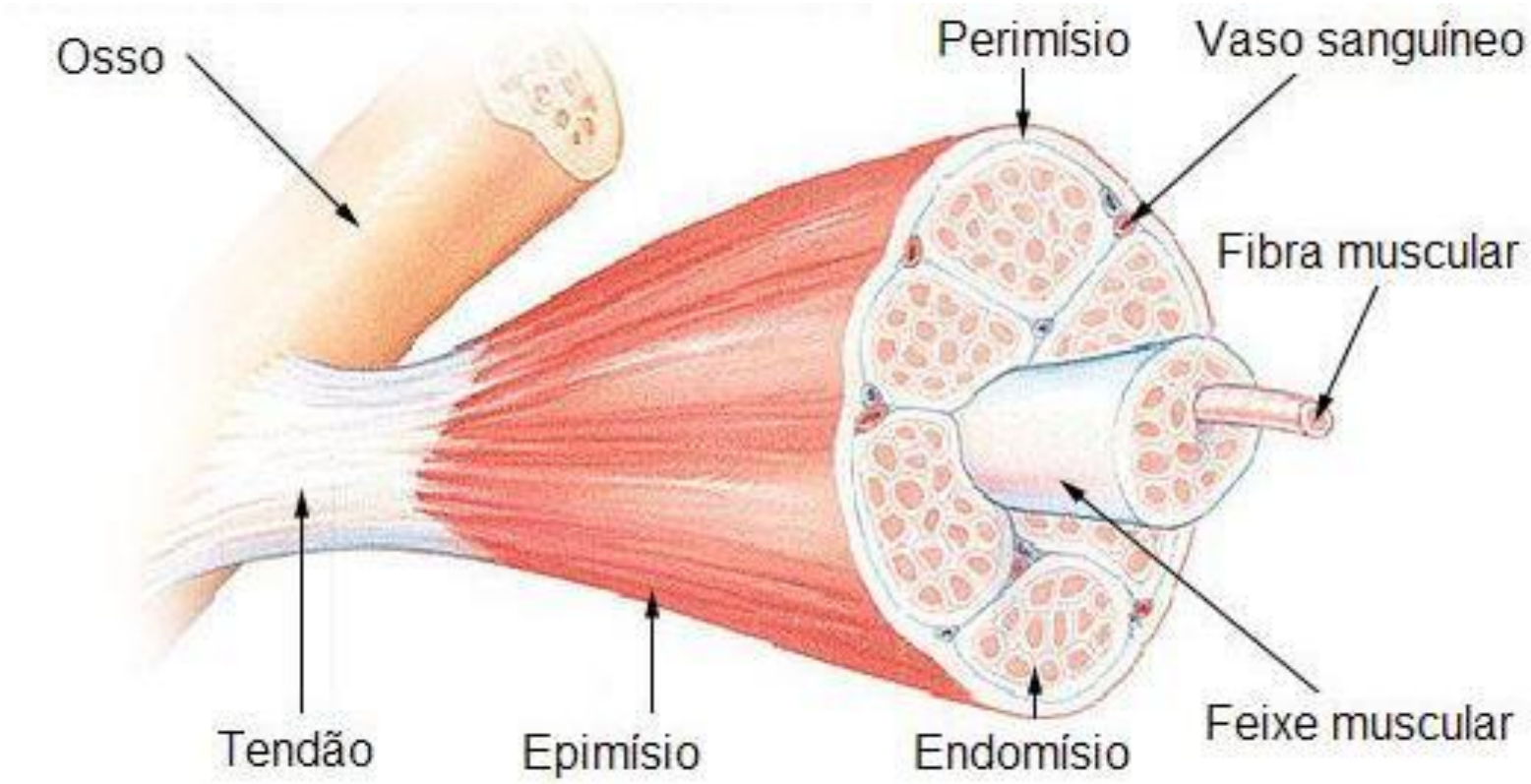
4. EROS no Músculo Esquelético

- Vias de Produção
- Defesa antioxidante

5. Efeitos de EROs na Função Muscular

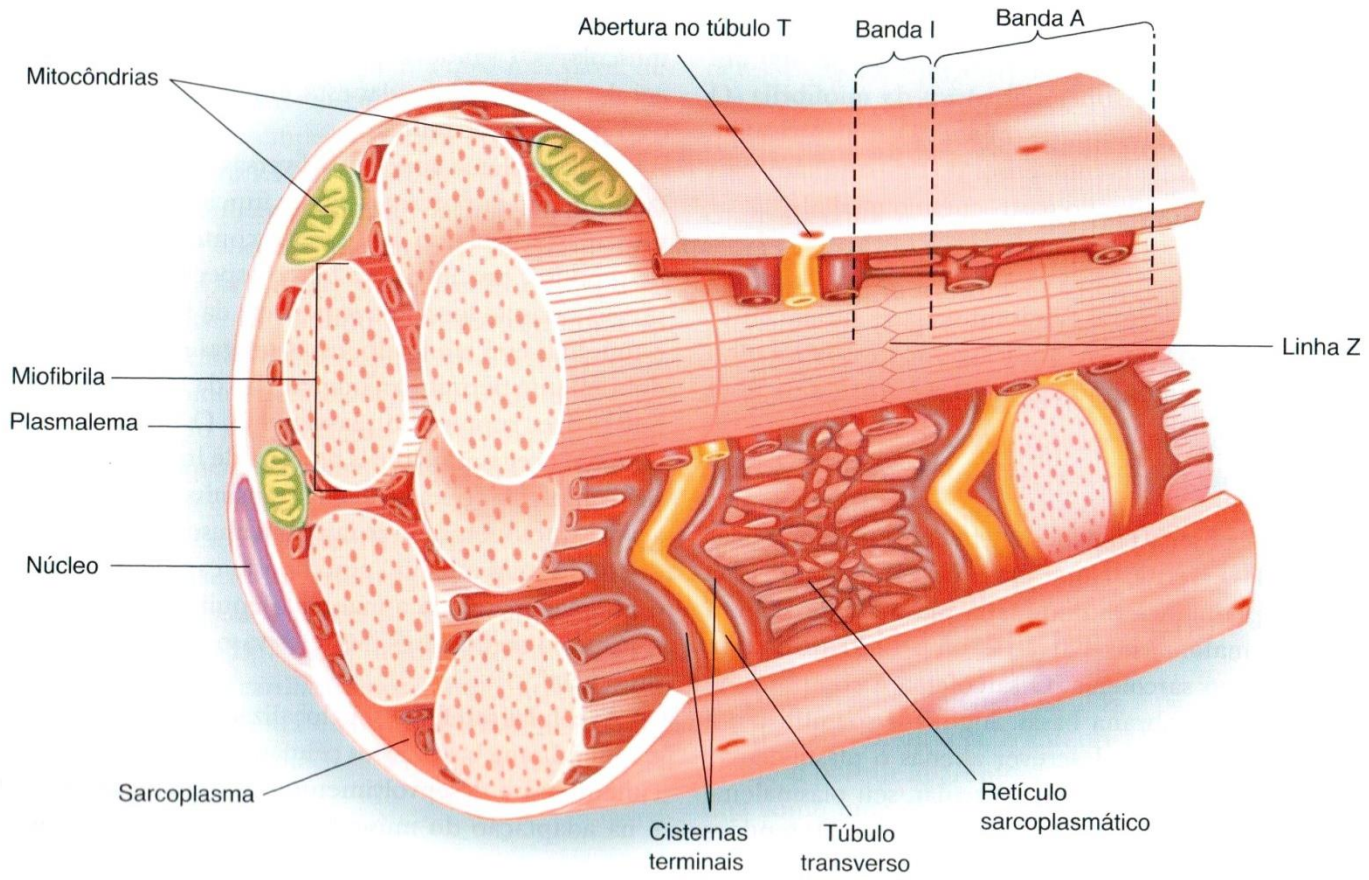
- Malefícios e benefícios da produção de EROS no exercício

Estrutura do Músculo Esquelético



wikipedia.org

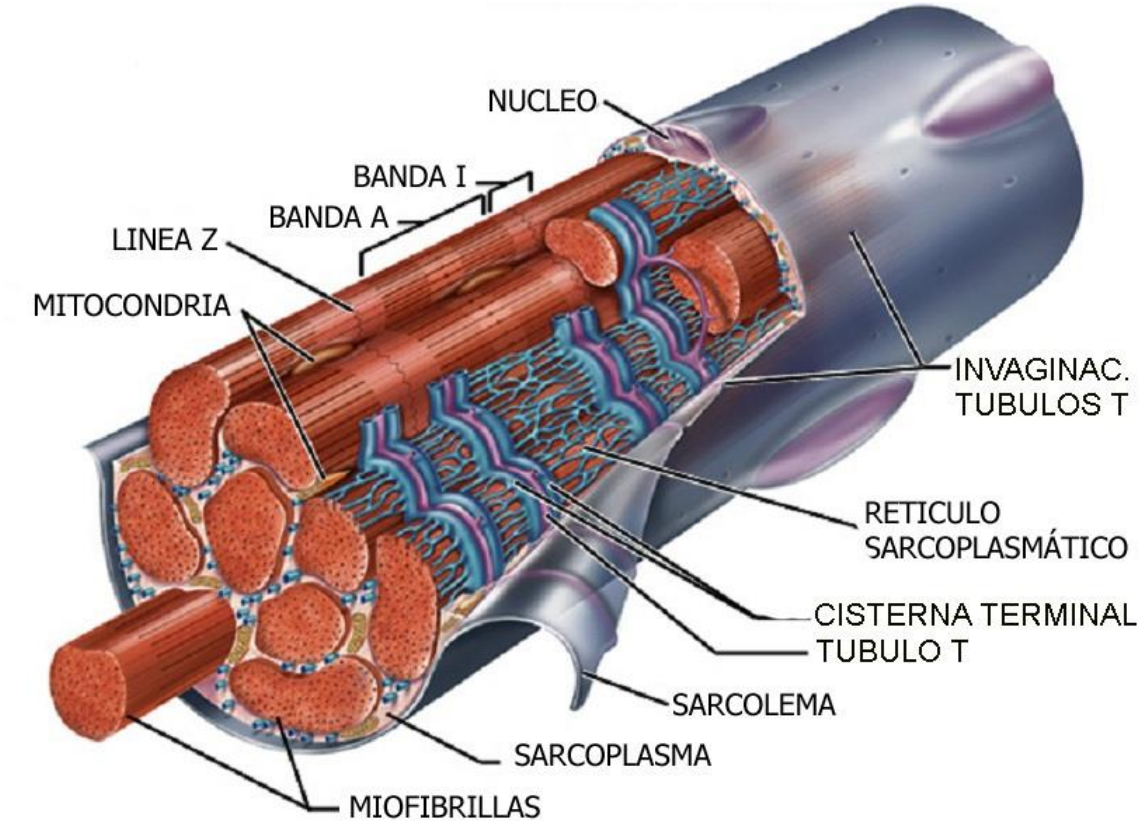
Estrutura do Músculo Esquelético



(COSTIL, D. L.; KENNEDY, W. L.; WILMORE, J. H., 2010)

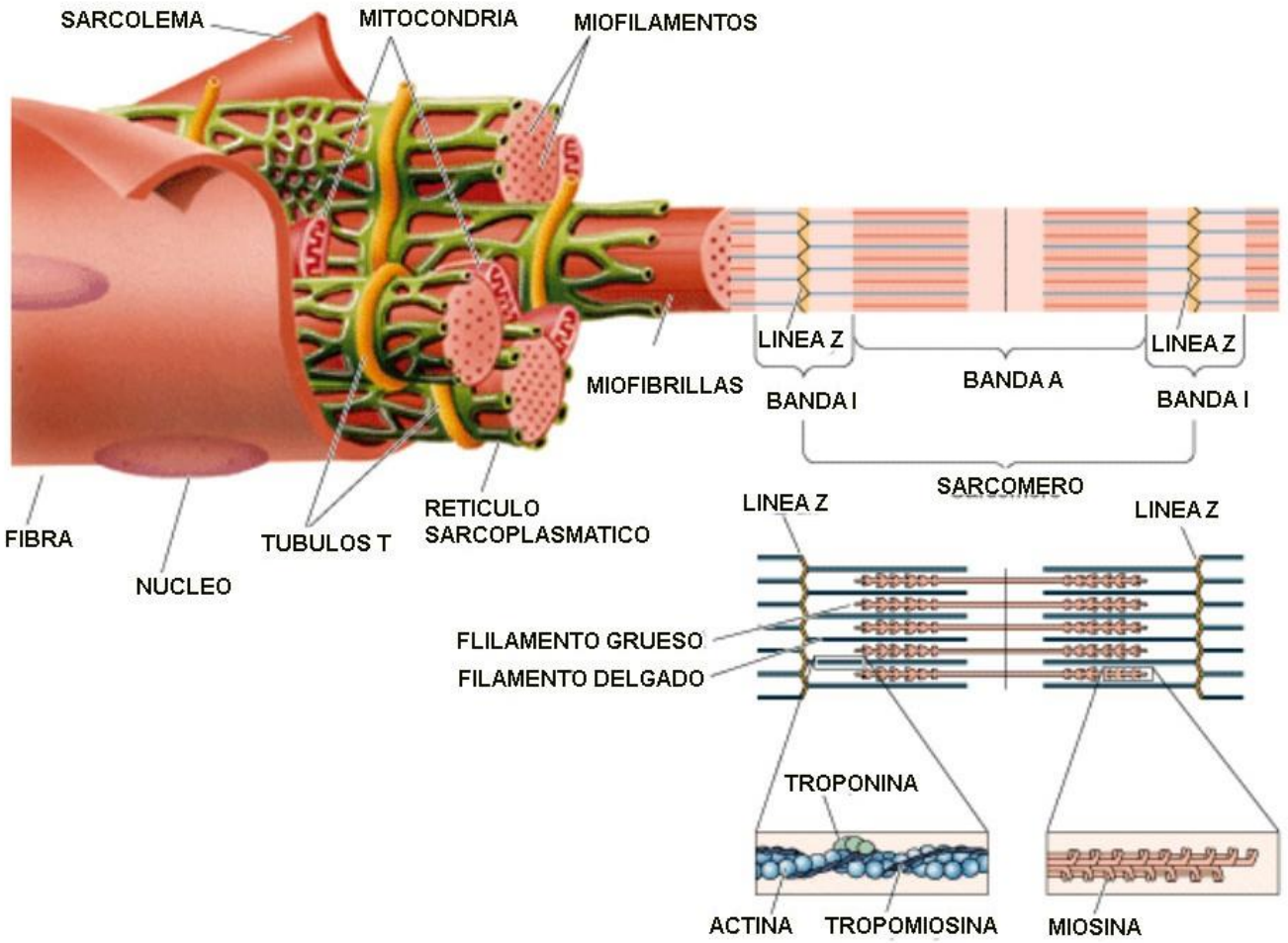
Estrutura do Músculo Esquelético





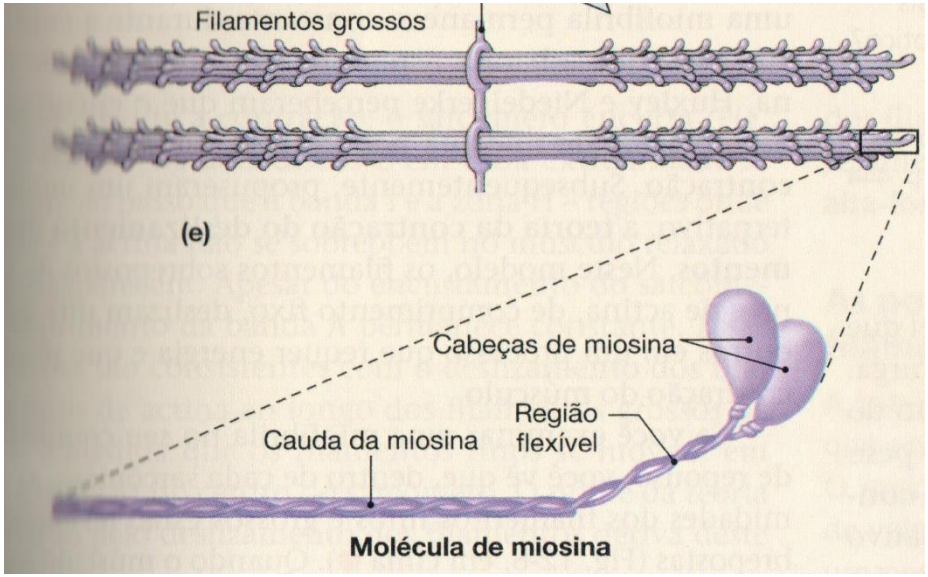
http://www.clubdofitness.com.br/quais-sao-fibras-musculares-voce-usa/

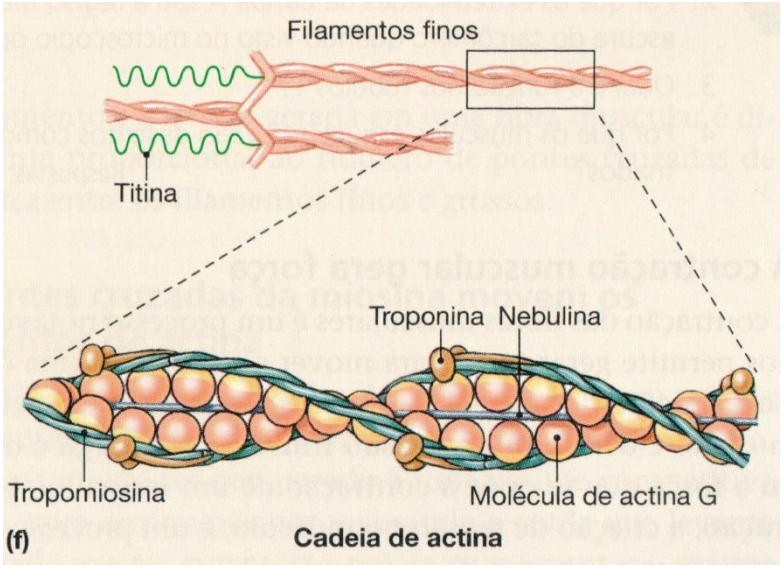
Organização das Fibras Musculares



http://www.sobiologia.com.br/conteudos/FisiologiaAnimal/sustentacao7.php

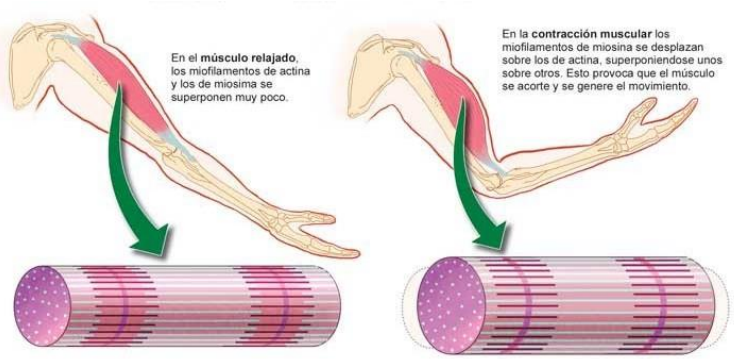
Proteínas Contráteis



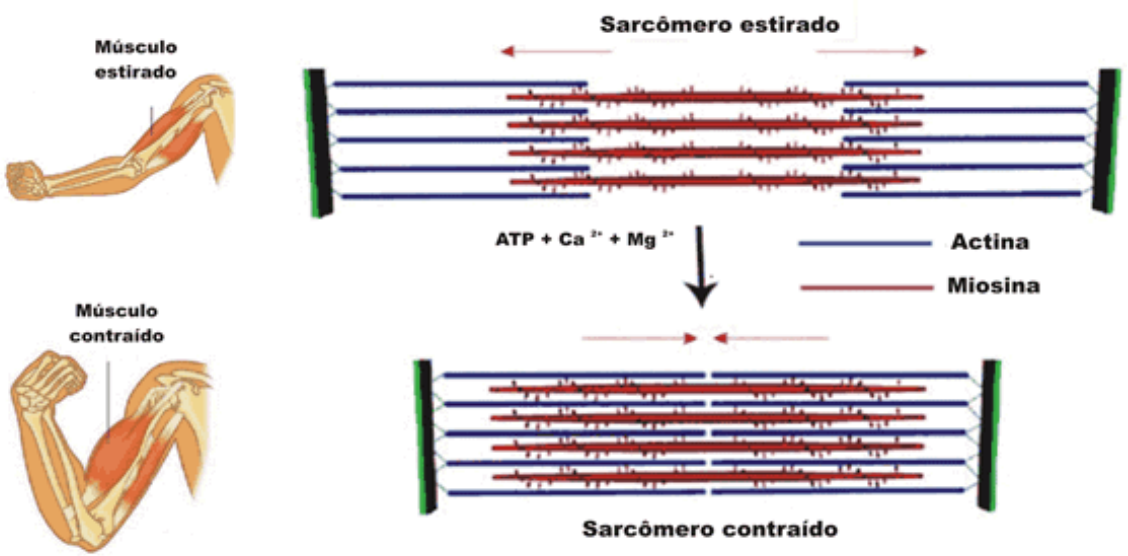


(SILVERTHORN, D. U., 2010)

Contração Muscular

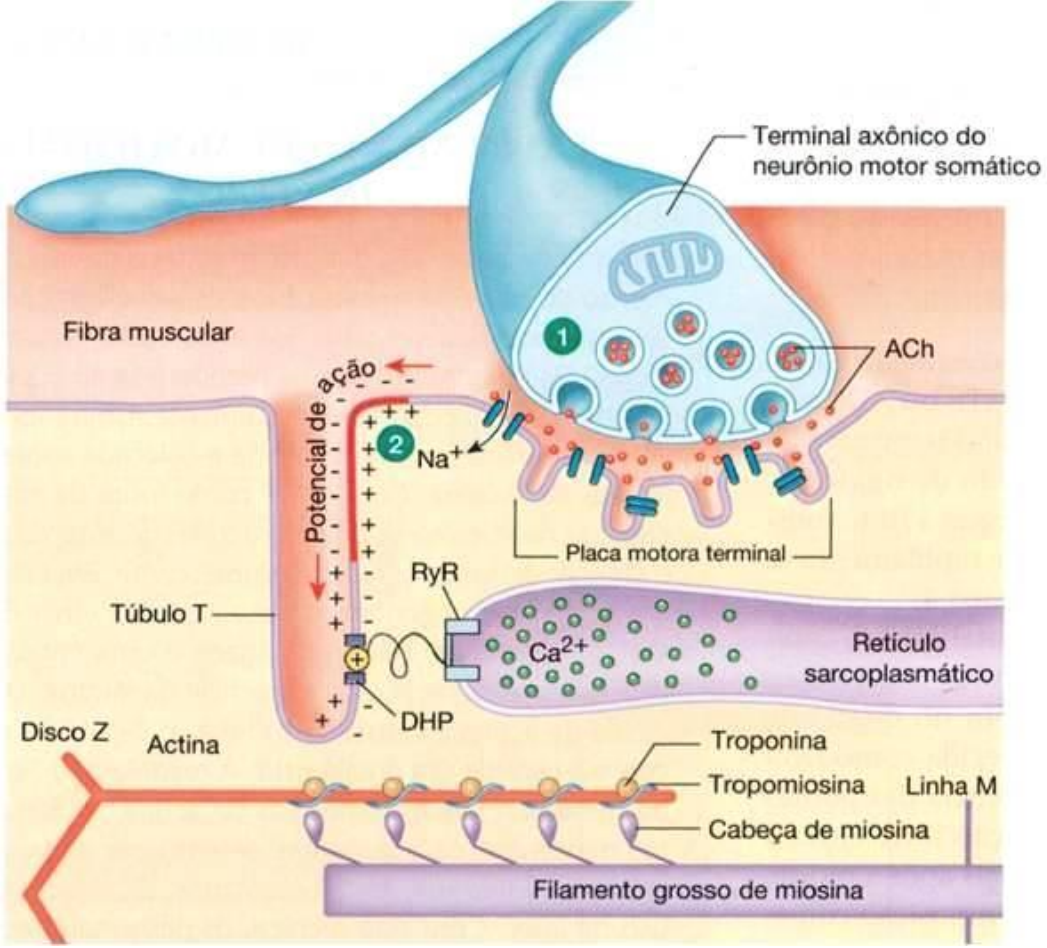


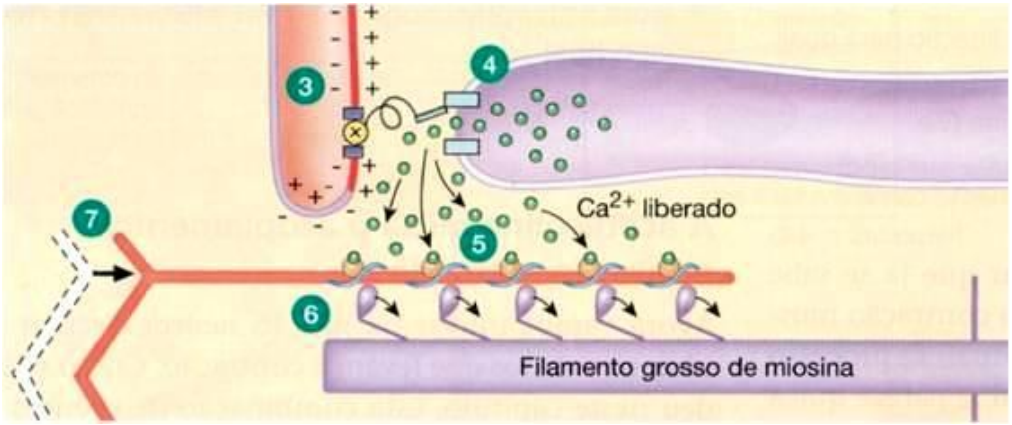
http://blogmiguelh.blogspot.com.br/



http://www.sobiologia.com.br/conteudos/Histologia/epitelio22.php

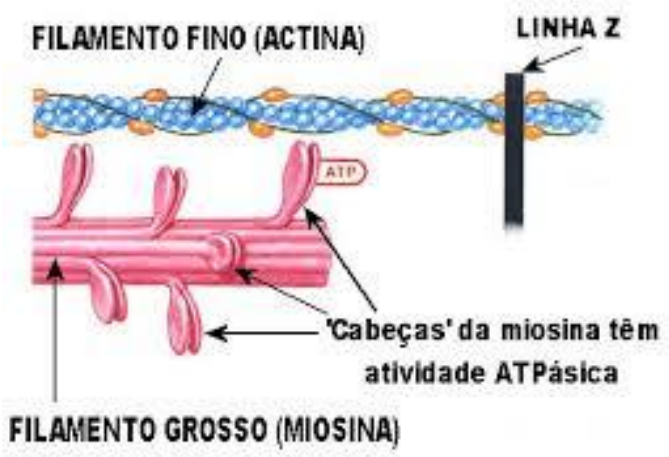
Contração Muscular

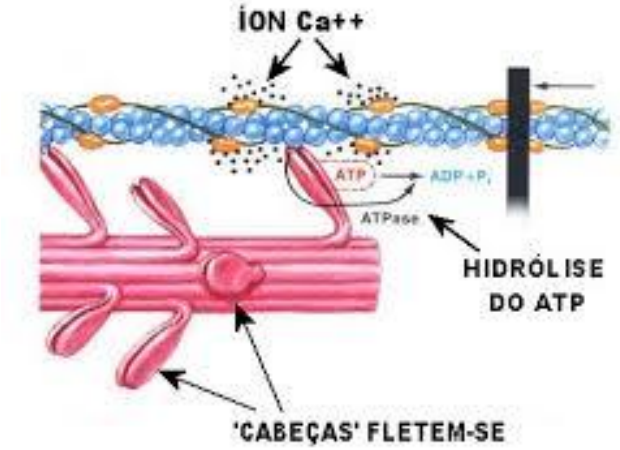




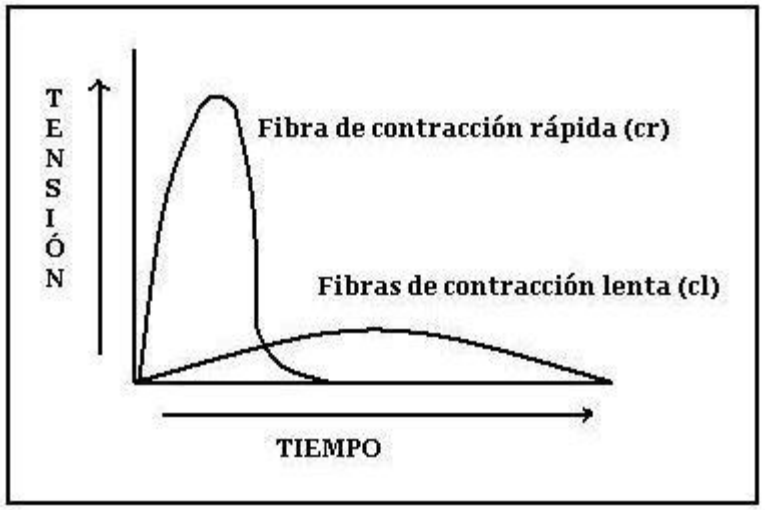
(SILVERTHORN, D. U., 2010)

Deslocamento dos miofilamentos



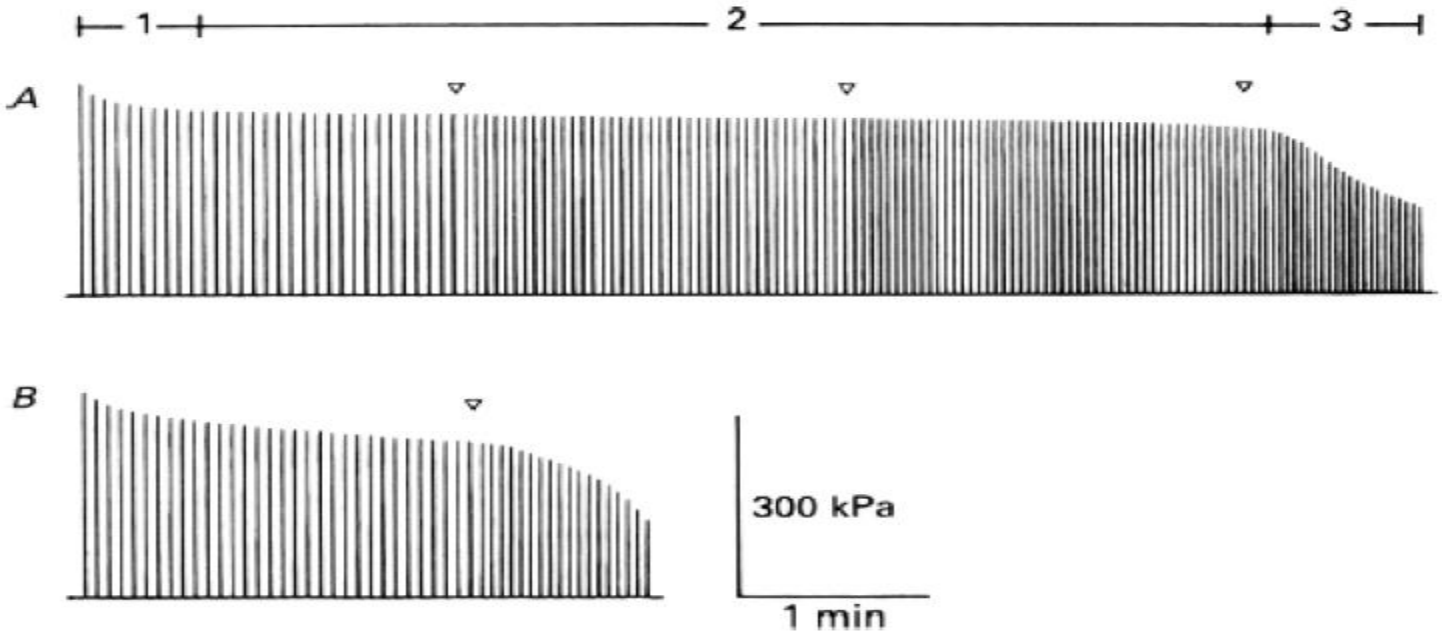


Velocidade de Contração
X
tipos de fibras



lookfordiagnosis.com

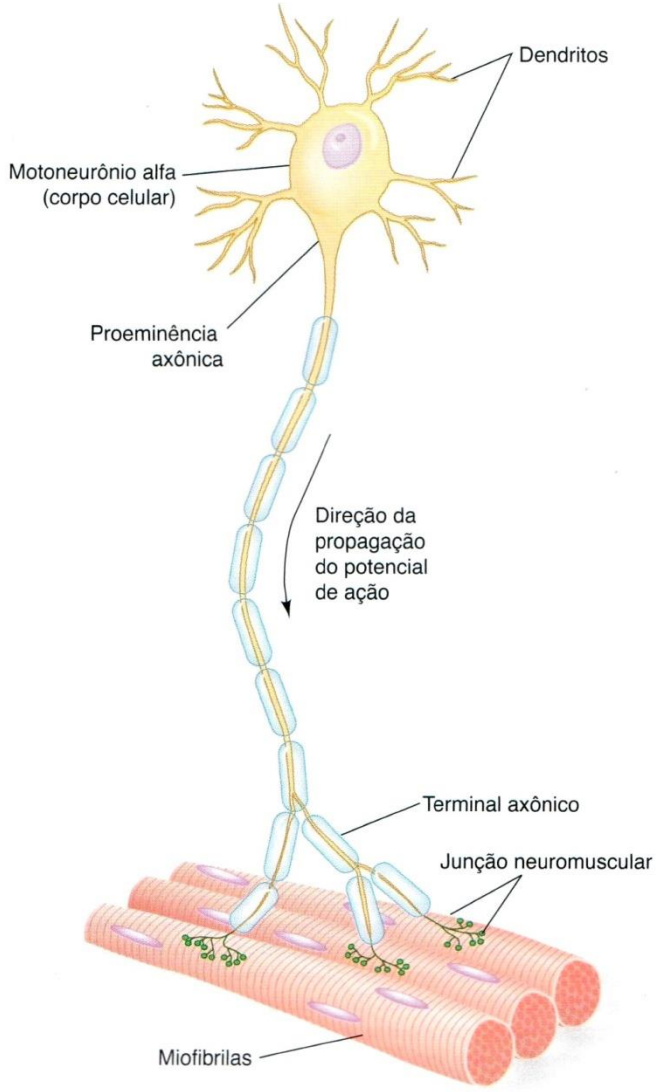
Fadiga x Tipos de fibra



A. Fibras FDB em repetidas contrações tetânicas
B. O mesmo tipo de fibra em presença de inibidor de fosforilação oxidativa mitocondrial

(ALLEN, D.G.; LAMB G.D. ; WESTERBLAD, H., 2008)

Unidade Motora



Neurônio + todas as fibras ligadas a este neurônio

(COSTIL, D. L.; KENNEDY, W. L.; WILMORE, J. H., 2010)

Tópicos abordados

√ 1. Estado Redox Celular: Conceitos Básicos

- Radicais livres (RL) / espécies reativas de oxigênio (EROs)
- Agente oxidante / agente redutor
- Estresse oxidativo

√ 2. Músculo Esquelético

- Estrutura e funções

3. Fadiga Muscular Esquelética

- Conceituações
- Classificações
- Causas

4. EROS no Músculo Esquelético

- Vias de Produção
- Defesa antioxidante

5. Efeitos de EROs na Função Muscular

- Malefícios e benefícios da produção de EROS no exercício

Fadiga Muscular (FM)



- Definição

  - Perda progressiva e temporária de potência e tensão muscular que quando continuada acarreta em exaustão (ALLEN; LAMB; WESTERBLAD, 2008).

  - Redução da força máxima produzida pelo exercício devido ao uso intenso da musculatura (POWERS; NELSON; HUDSON, 2010)

Aspectos funcionais da Fadiga



http://vejaoesporte.blogspot.com.br/2008/07

↓ **Força muscular**



http://www.drosmarsaude.com

↓ **Velocidade de contração**

↑ **Tempo de relaxamento da contração**

Fadiga Muscular Esquelética no exercício



http://www.webrun.com.br

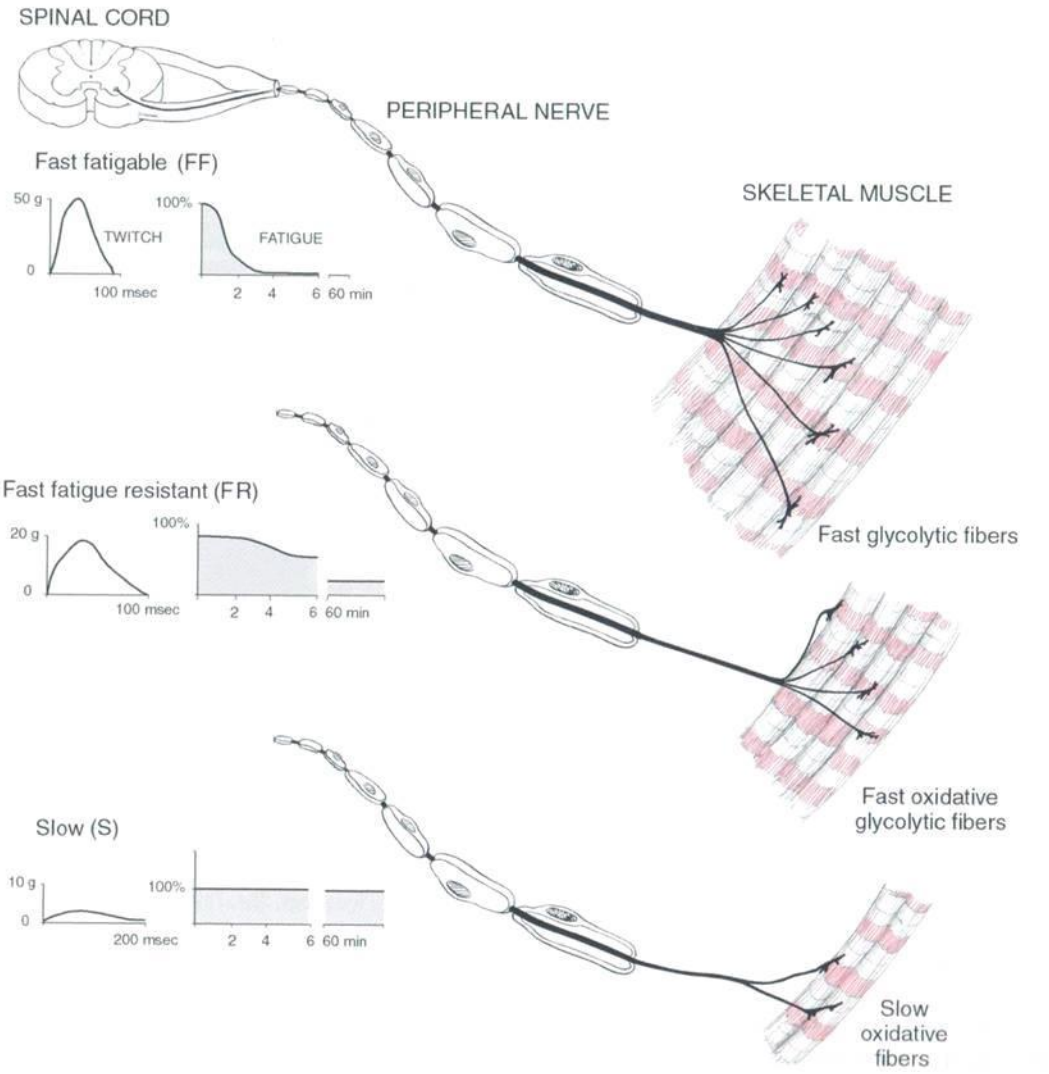
- Exigências no sistema muscular esqueléticos pelo exercício:
  - Padrão de recrutamento de fibras para realização do exercício (intensidade)
  - Duração do recrutamento de fibras (duração do exercício

Características dos Tipos de Fibras

RECRUTAMENTO ELEVADO

RECRUTAMENTO MODERADO

RECRUTAMENTO BAIXO

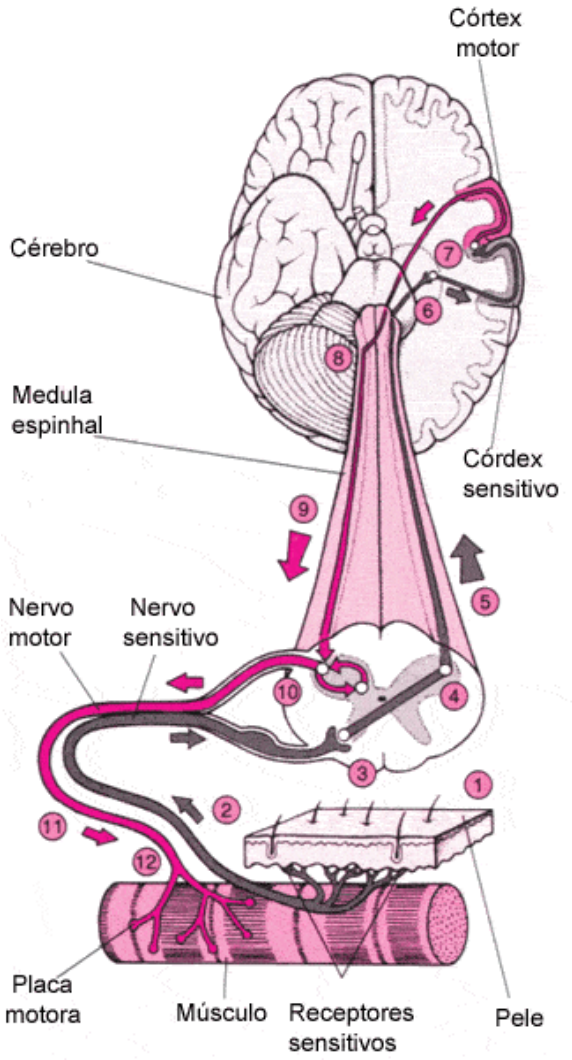


(LIEBER, R. L., 2010)

Classificação da Fadiga Muscular

➢ Quanto ao sistema neural

- ❖ **Fadiga central**
- ❖ **Fadiga periférica**



(ALLEN, D.G.; LAMB G.D. ; WESTERBLAD, H., 2008)

Classificação da Fadiga Muscular

➢ Quanto a velocidade de recuperação

❖ **Fadiga de rápida recuperação** (+ ou – 5 min)

- Frequência de estimulação alta (próxima da máxima - 50 a 100 Hz) . ex: levantar um objeto pesado



valeesportivooficial.blogspot.com.br

❖ **Fadiga de recuperação lenta** (1 -2h)

- Frequência de estimulação baixa (submáxima - 10 a 20Hz). ex: caminhada, corrida, pedalada, etc.



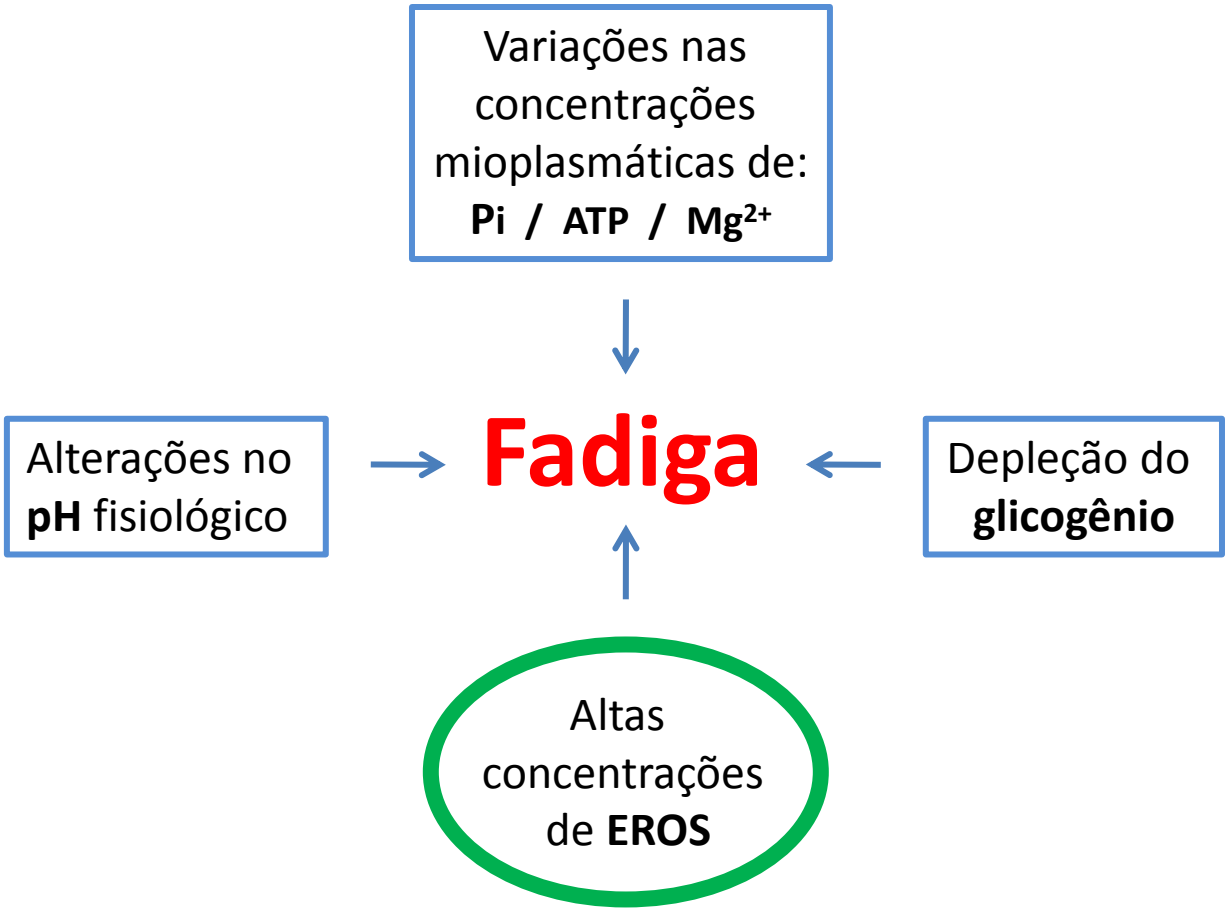
serasaexperian.com.br



blogspot.com.br

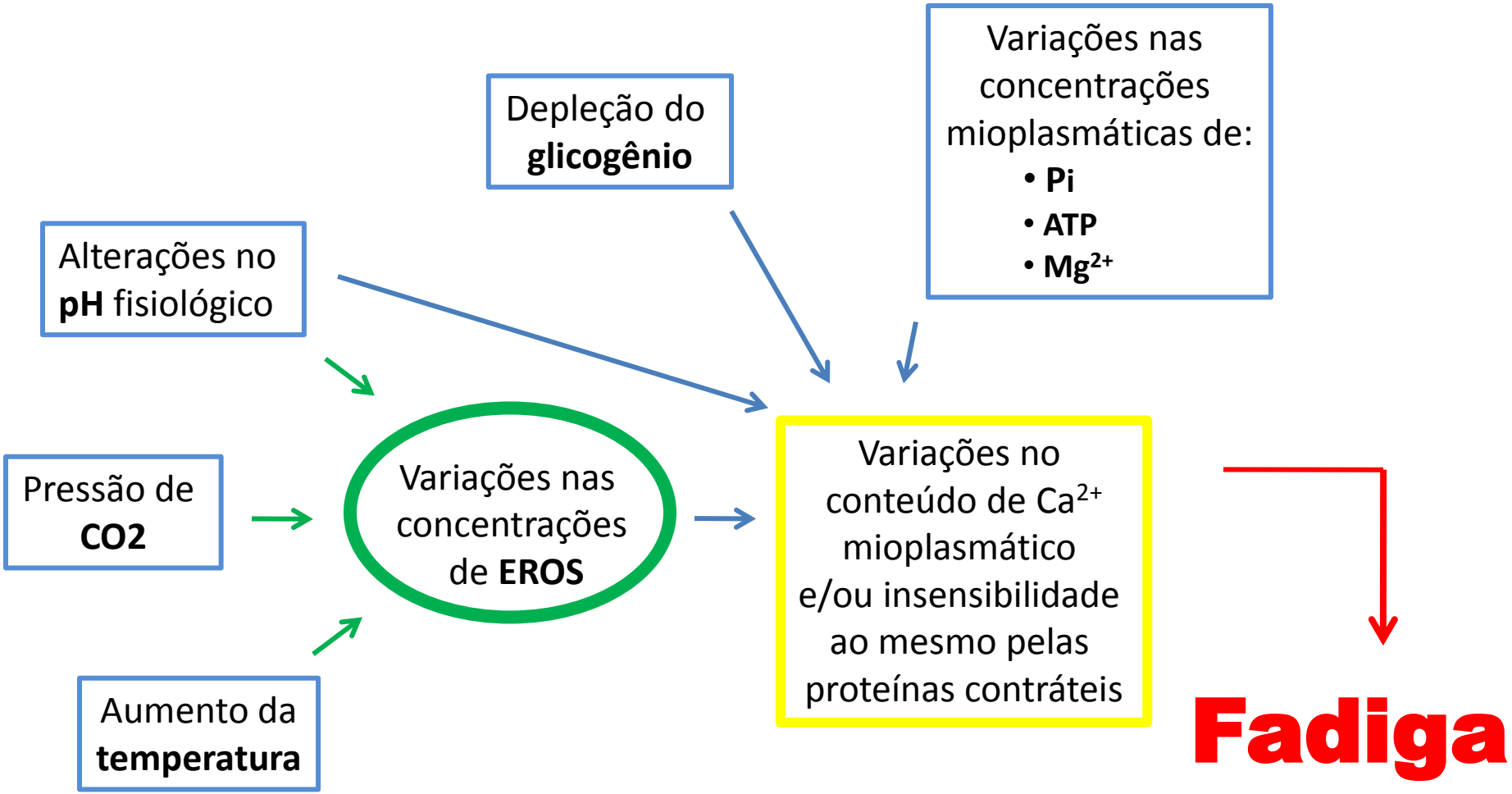
(ALLEN, D.G.; LAMB G.D. ; WESTERBLAD, H., 2008)

Alterações metabólicas da Fadiga Muscular Periférica



(ALLEN, D.G.; LAMB G.D. ; WESTERBLAD, H., 2008; FERREIRA, L. F. & REID, M. B., 2008)

Estresse metabólico envolvidos na fadiga muscular periférica



(ALLEN, D.G.; LAMB G.D. ; WESTERBLAD, H., 2008; FERREIRA, L. F. & REID, M. B., 2008)

Tópicos abordados

√ **1. Estado Redox Celular: Conceitos Básicos**

- Radicais livres (RL) / espécies reativas de oxigênio (EROs)
- Agente oxidante / agente redutor
- Estresse oxidativo

√ **2. Músculo Esquelético**

- Estrutura e funções

√ **3. Fadiga Muscular Esquelética**

- Conceituações
- Classificações
- Causas

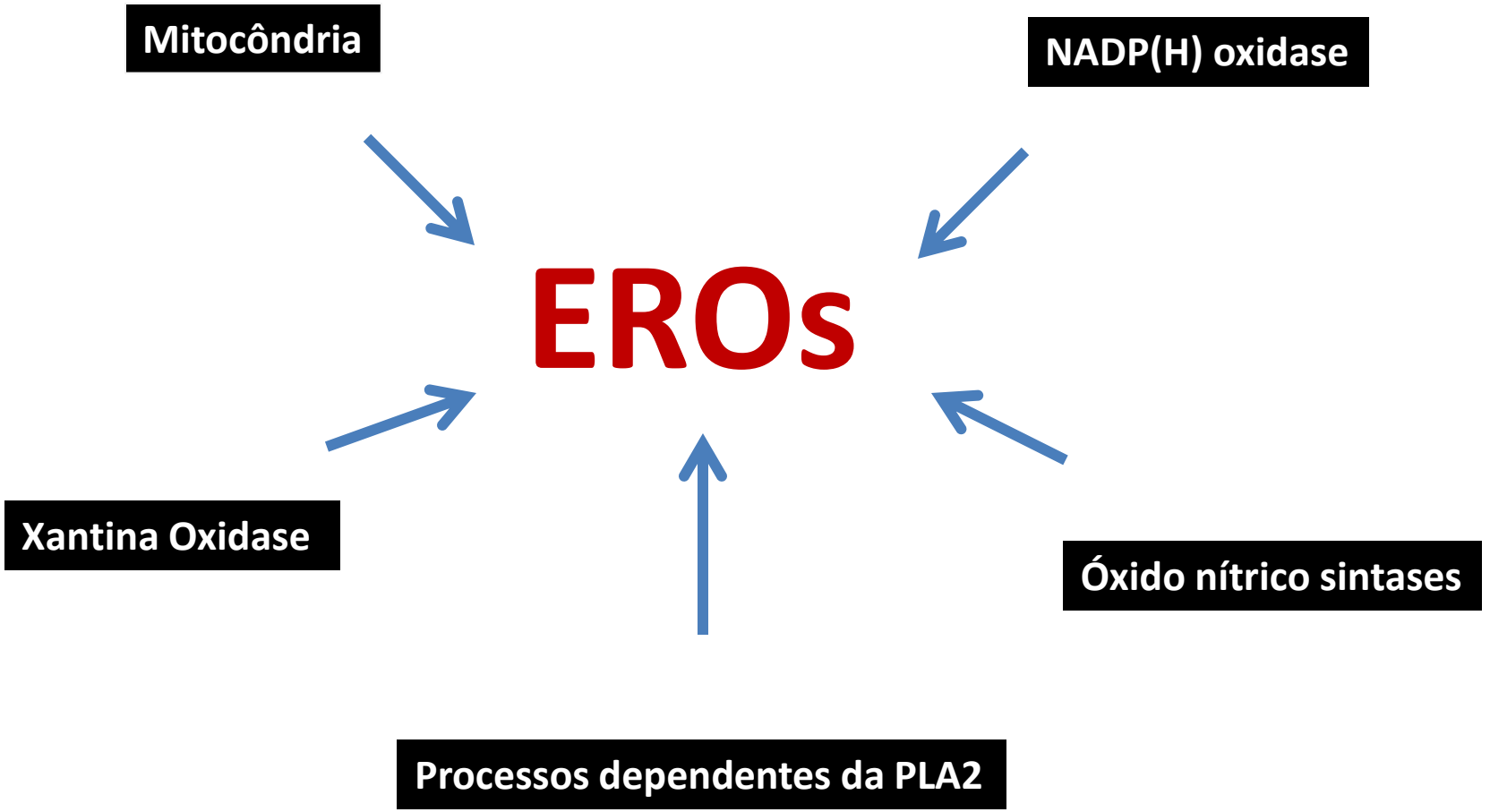
4. EROS no Músculo Esquelético

- Vias de Produção
- Defesa antioxidante

5. Efeitos de EROs na Função Muscular

- Malefícios e benefícios da produção de EROS no exercício

Sítios de produção de EROs no ME

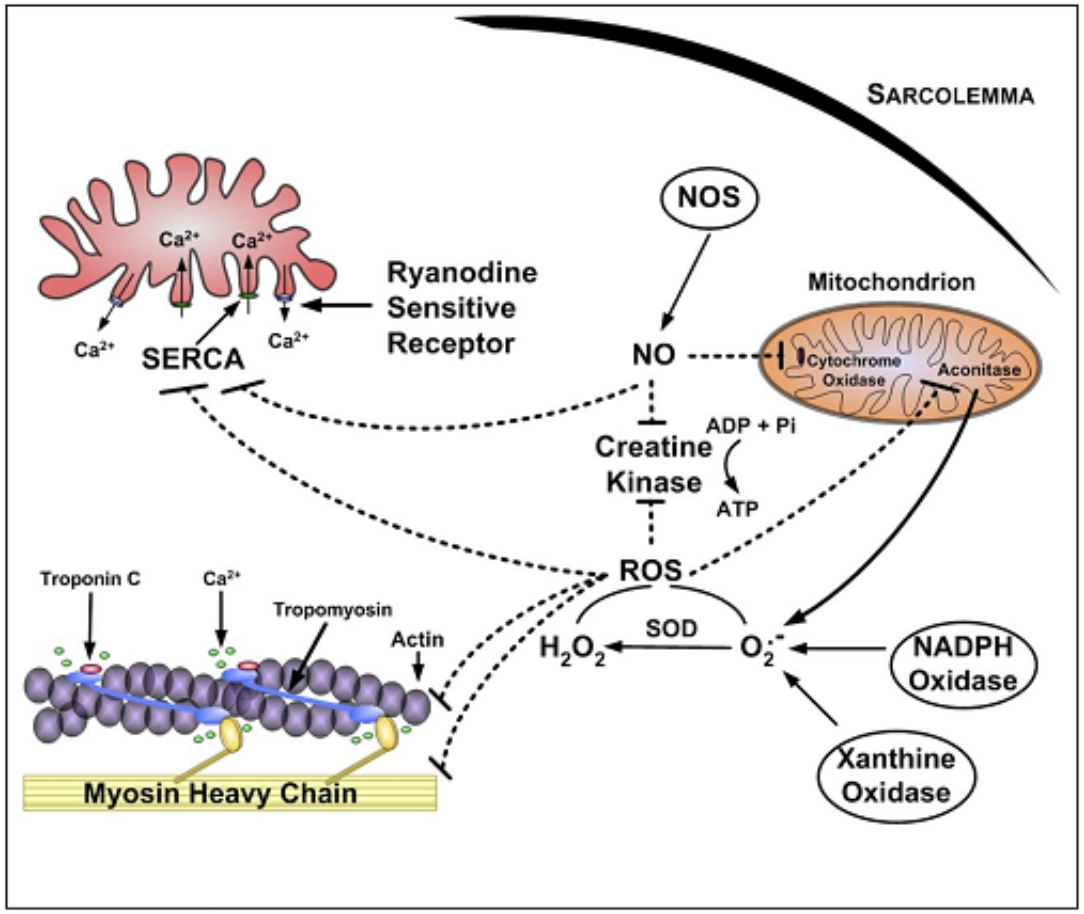


Espécies Reativas de Oxigênio (EROs)

EROs afetam sistemas biológicos dependendo de:

- **Concentrações**
- **Localização (proximidade)**

EROs X Contração Muscular



(POWERS, 2008)

MITOCHONDRIAL REDOX POTENTIAL DURING CONTRACTION IN SINGLE INTACT MUSCLE FIBERS

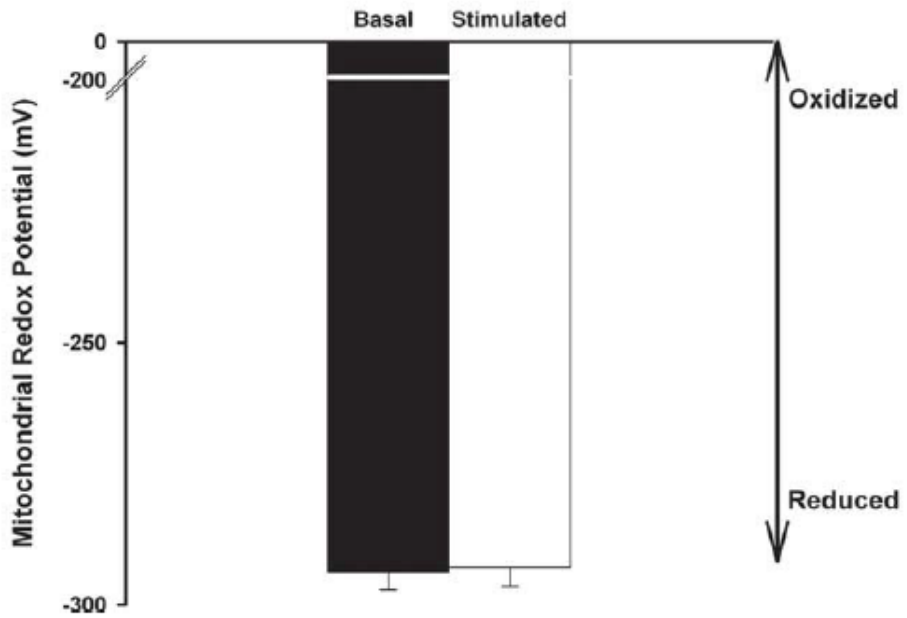
LUKE P. MICHAELSON, MSN, GUOLI SHI, PhD, CHRIS W. WARD, PhD, and GEORGE G. RODNEY, PhD

Organizational Systems and Adult Health, University of Maryland School of Nursing, 655 West Lombard Street, Baltimore, Maryland 21201, USA

Accepted 4 March 2010

mitochondria[24,25] under non-physiological conditions. More recently, superoxide production in FDB fibers during repeated tetanic stimulation was found not to increase, according to MitoSOX red fluorescence.[18] Thus, the contribution of mitochondria-derived ROS to the changes in cellular

y discussed, Aydin MitoSOX red fluorescence upon tetanic stimulation of single FDB fibers,[18] suggesting that superoxide production was not increased with increased contractile activity. Furthermore, it has been suggested that, during aerobic contractile activity, skeletal muscle mitochondria are in state III respiration,[26,27] which limits ROS production. Taken together, these data argue against major formation of ROS within mito-



■ Pré-estimulação

□ Pós-estimulação

(MICHAELSON, et al, 2010)

MITOCHONDRIAL REDOX POTENTIAL DURING CONTRACTION IN SINGLE INTACT MUSCLE FIBERS

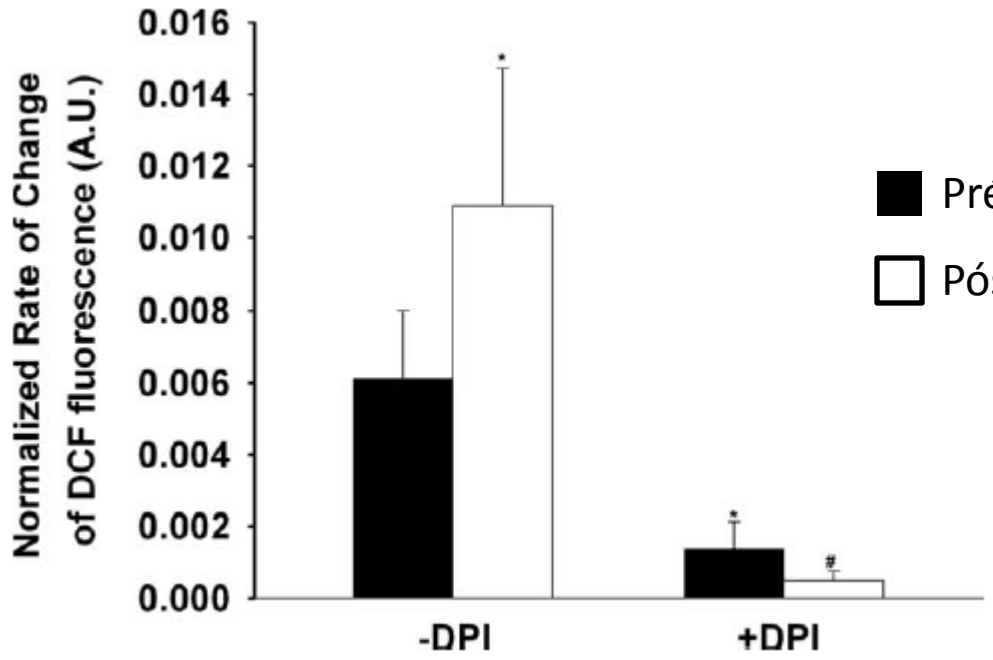
LUKE P. MICHAELSON, MSN, GUOLI SHI, PhD, CHRIS W. WARD, PhD, and GEORGE G. RODNEY, PhD

Organizational Systems and Adult Health, University of Maryland School of Nursing, 655 West Lombard Street, Baltimore, Maryland 21201, USA

Accepted 4 March 2010

stress,[34] as well as the exercise pressor reflex.[35] Herein we found that DPI reduced the basal rate of DCFH oxidation and nearly abolished the rate of contraction-induced DCFH oxidation (Fig. 4).

DPI inhibits other flavoenzymes and therefore



Pré-estimulação

Pós-estimulação

(MICHAELSON, et al, 2010)

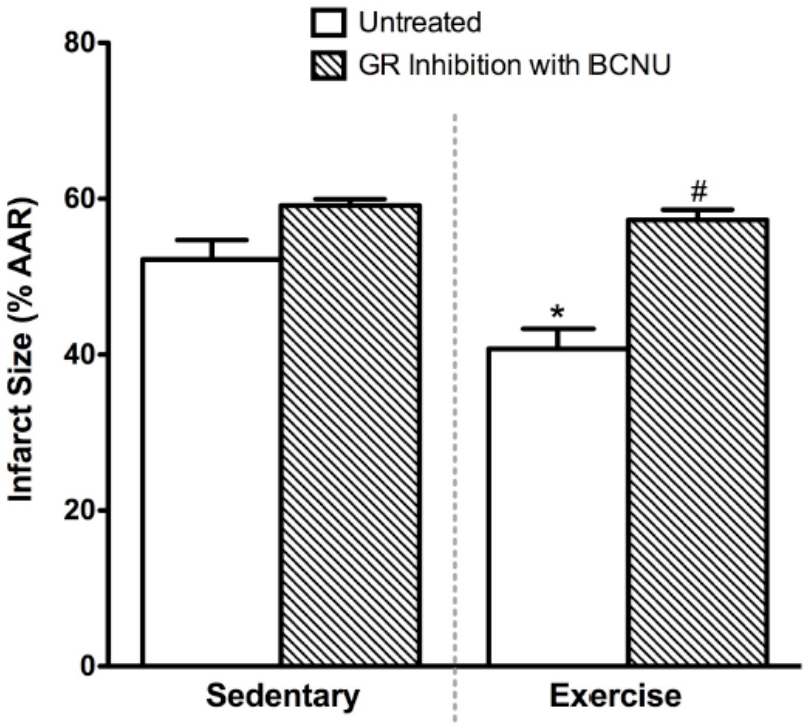
Redox-dependent increases in glutathione reductase and exercise preconditioning: role of NADPH oxidase and mitochondria

Chad R. Frasier[1], Fatiha Moukdar[1], Hetal D. Patel[1], Ruben C. Sloan[1], Luke M. Stewart[1], Rick J. Alleman[1], Justin D. La Favor[2], and David A. Brown[1]

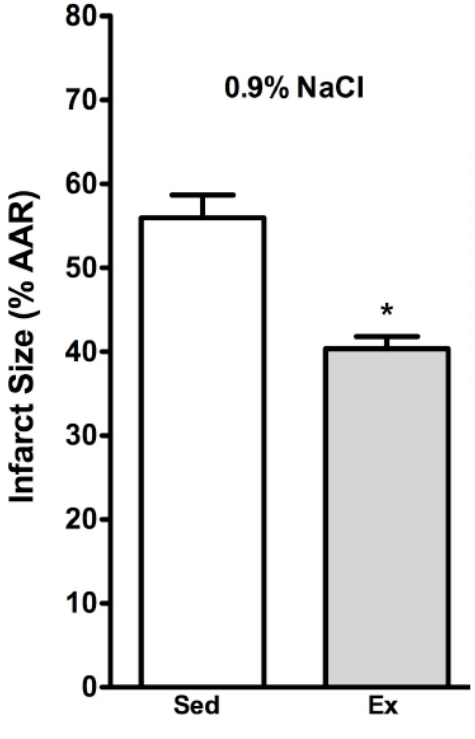
[1]Department of Physiology

[2]Department of Kinesiology, Brody School of Medicine, East Carolina University, Greenville, NC 27834, USA

Cardiovascular Research Advance Access published January 22, 2013

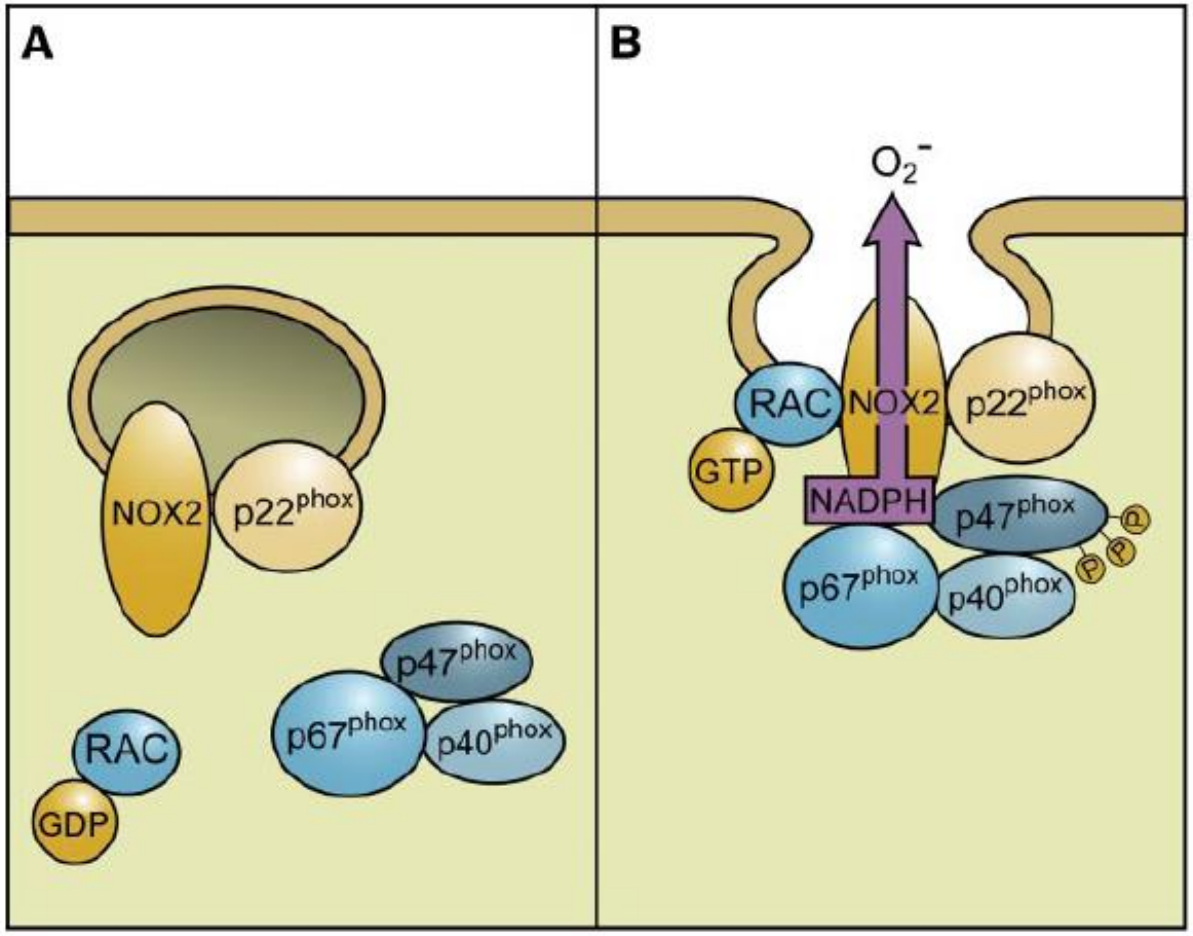


(FRASIER, et al, 2013)



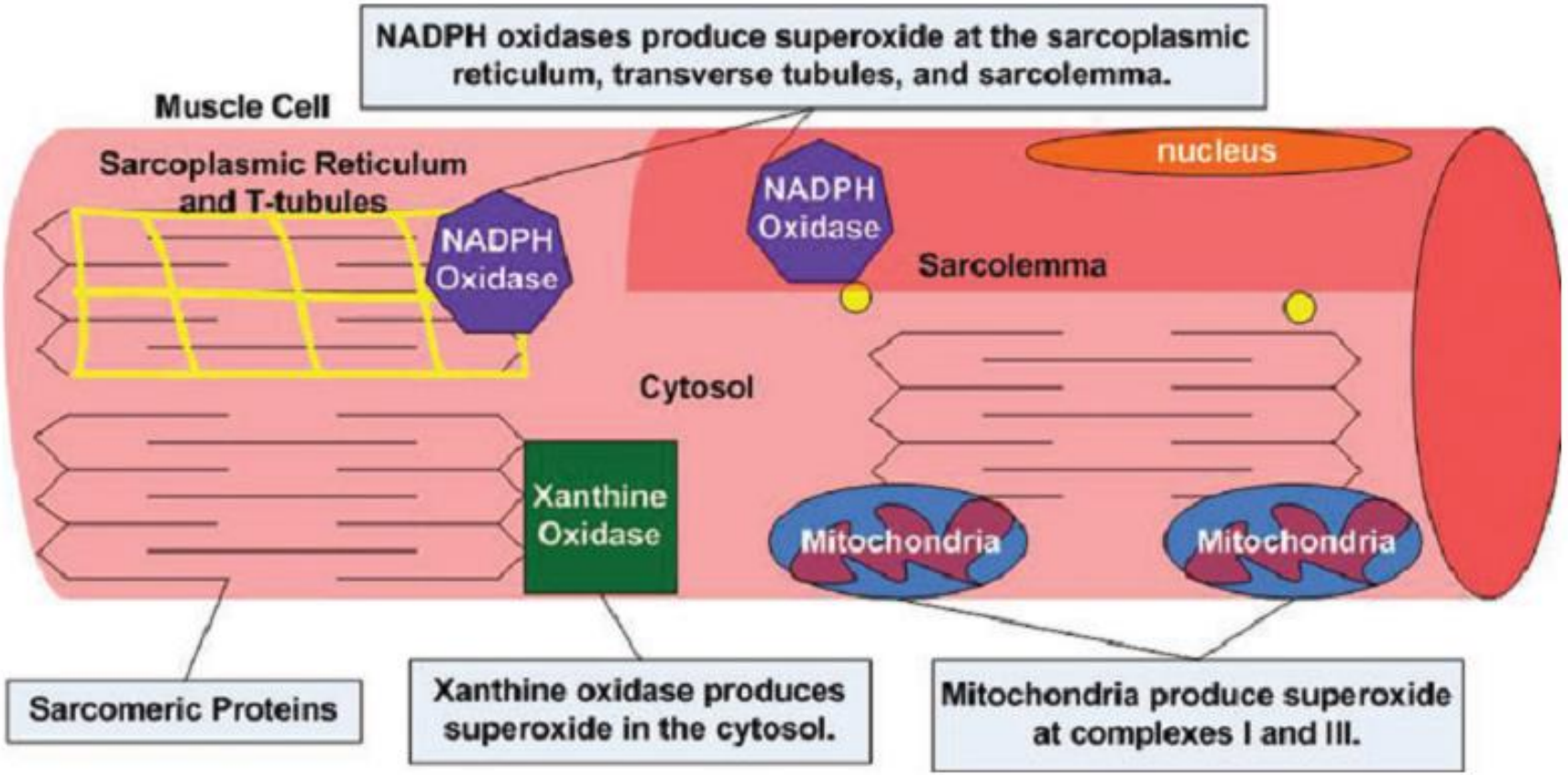
(FRASIER, et al, 2013)

NADP(H) oxidase

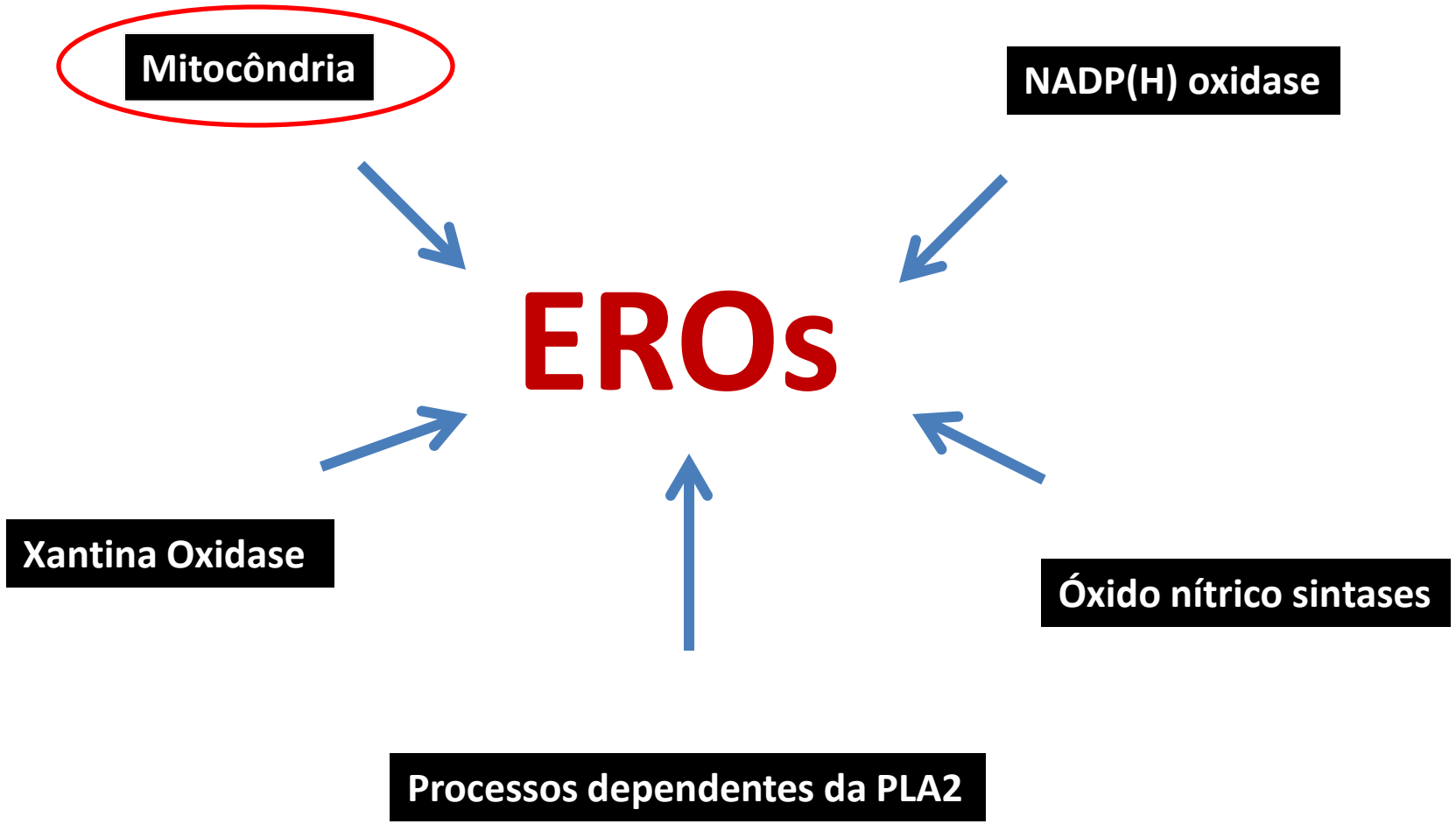


(BEDARD & KRAUSE, 2007)

Localização das fontes de EROs no ME



Sítios de produção de EROS e contração Muscular Esquelética



Tópicos abordados

√ 1. Estado Redox Celular: Conceitos Básicos

- Radicais livres (RL) / espécies reativas de oxigênio (EROs)
- Agente oxidante / agente redutor
- Estresse oxidativo

√ 2. Músculo Esquelético

- Estrutura e funções

√ 3. Fadiga Muscular Esquelética

- Conceituações
- Classificações
- Causas

√ 4. EROS no Músculo Esquelético

- Vias de Produção
- Defesa antioxidante

5. Efeitos de EROs na Função Muscular

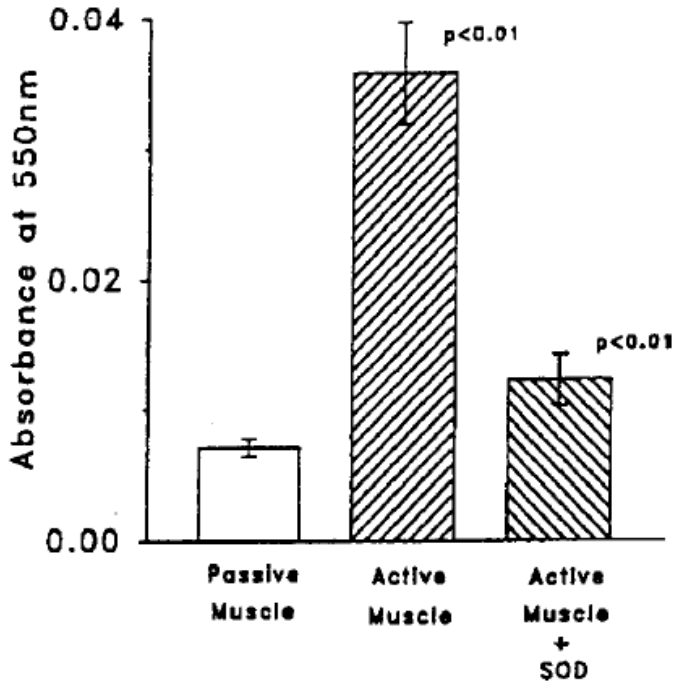
- Malefícios e benefícios da produção de EROS no exercício

Free radical induced respiratory muscle dysfunction

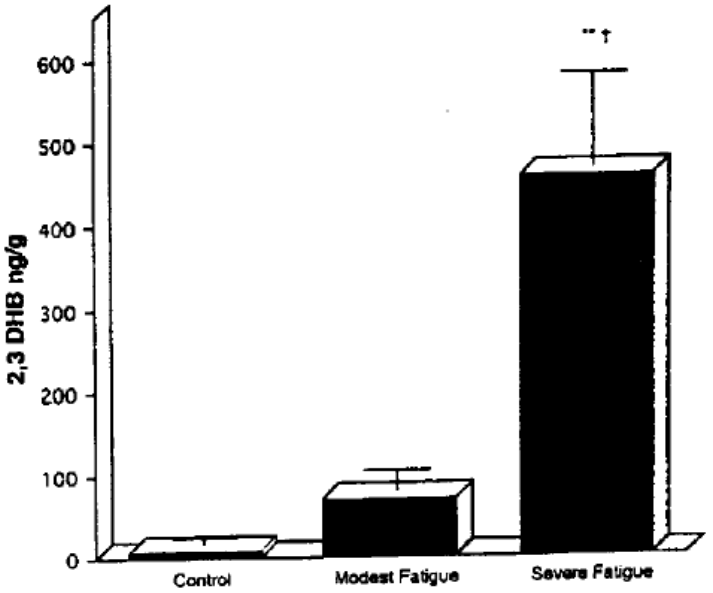
Gerald Supinski

MetroHealth Medical Center, Pulmonary Division, Department of Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA

Produção de superóxido no músculo ativo



Produção de radical hidroxila relacionado a Fadiga



Será que a administração de antioxidantes melhora função celular?

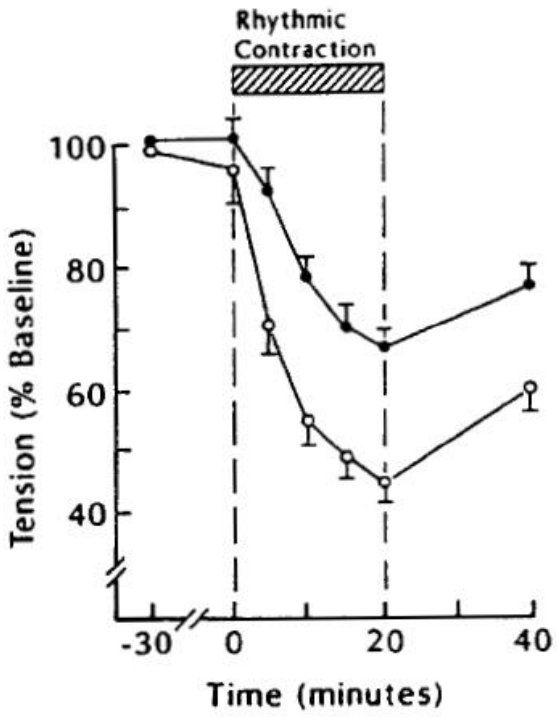


Free radical induced respiratory muscle dysfunction

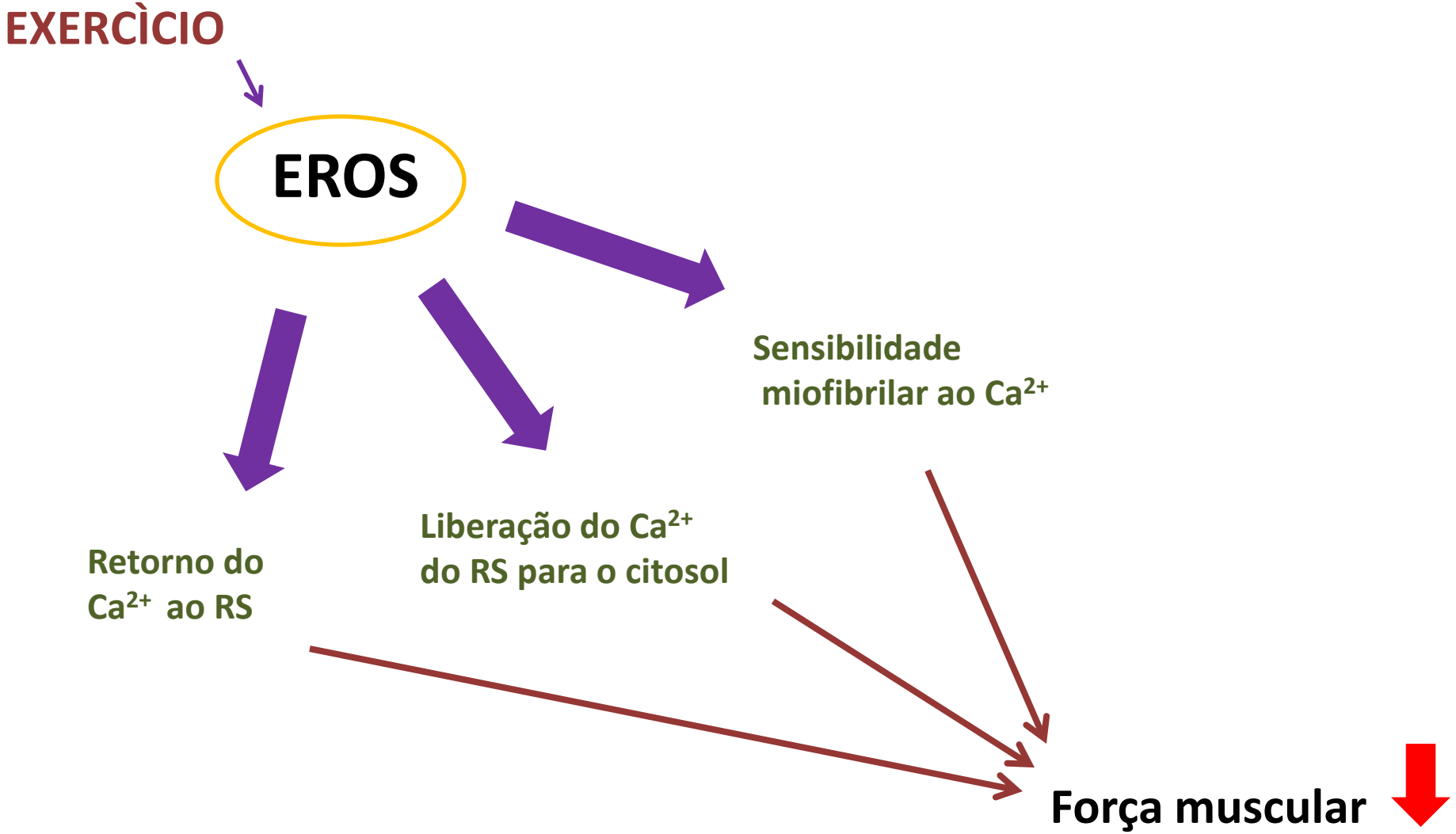
Gerald Supinski

MetroHealth Medical Center, Pulmonary Division, Department of Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA

NAC reduzindo Fadiga



Efeitos de EROS na contratilidade muscular esquelética



Será que a administração de antioxidantes melhora função celular?



Disfunção celular



Funcão celular ótima

?

Contents lists available at ScienceDirect

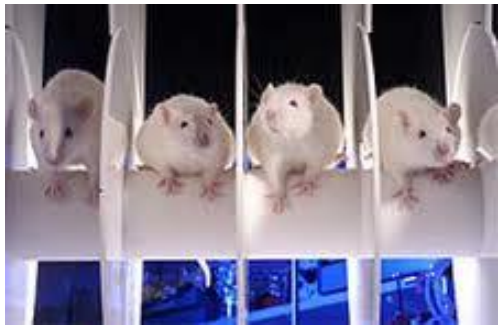
Free Radical Biology & Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/freeradbiomed

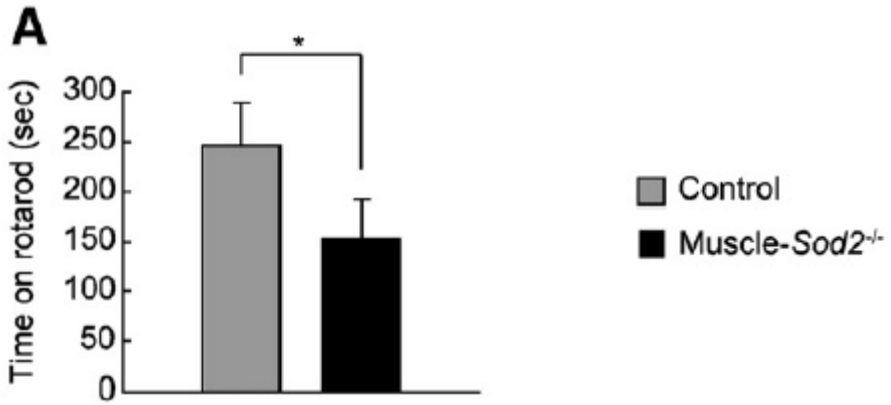
Original Contribution

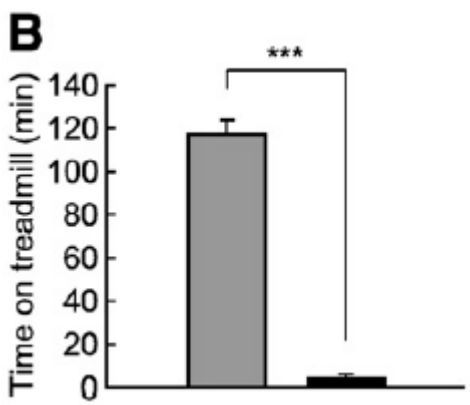
Oxidative stress in skeletal muscle causes severe disturbance of exercise activity without muscle atrophy

Hirotomo Kuwahara [a,b,1], Tetsuro Horie [a,1], Shin Ishikawa [a], Chizuru Tsuda [a], Satoru Kawakami [a,c,d], Yoshihiro Noda [a], Takao Kaneko [a], Shoichi Tahara [a], Toshiaki Tachibana [e], Masataka Okabe [e], Judith Melki [f], Riya Takano [a], Toshihiko Toda [a], Daichi Morikawa [a,b], Hidetoshi Nojiri [a,b], Hisashi Kurosawa [b], Takuji Shirasawa [a,d,g,*], Takahiko Shimizu [a,c,*]







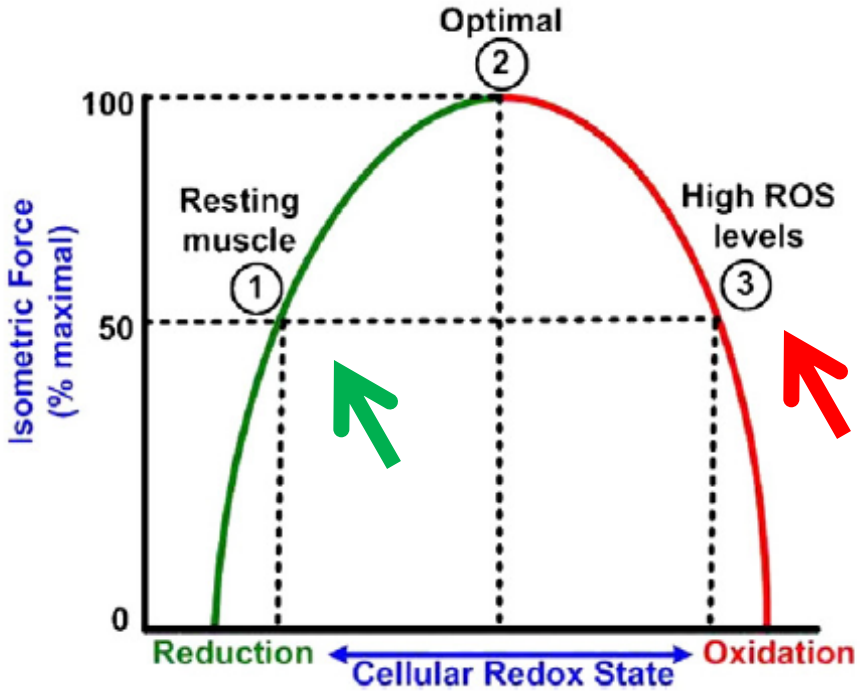


KUWAHARA, 2010)

Efeitos dos níveis de EROs no ME na força Muscular.

- **Níveis basais de EROS são necessários para o normal funcionamento celular.**

- **Níveis elevados de EROS provocam disfunção muscular resultando em fraqueza e fadiga muscular.**



(POWERS, 2011)

Será que a administração de antioxidantes melhora função celular?



Disfunção celular



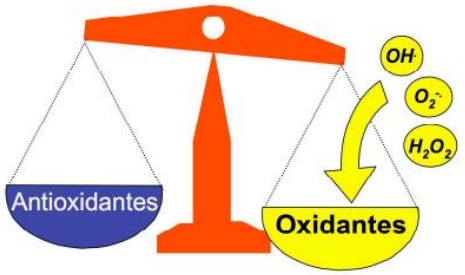
Funcão celular ótima

?

Efeito da produção de EROs no Músculo Esquelético

Respostas

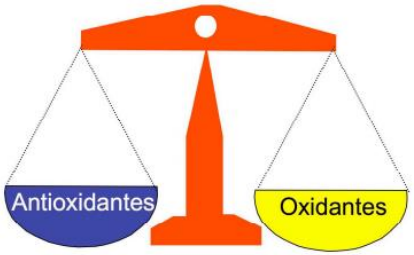
negativas



Estresse Oxidativo

Disfunção e danos muscular (Fadiga)

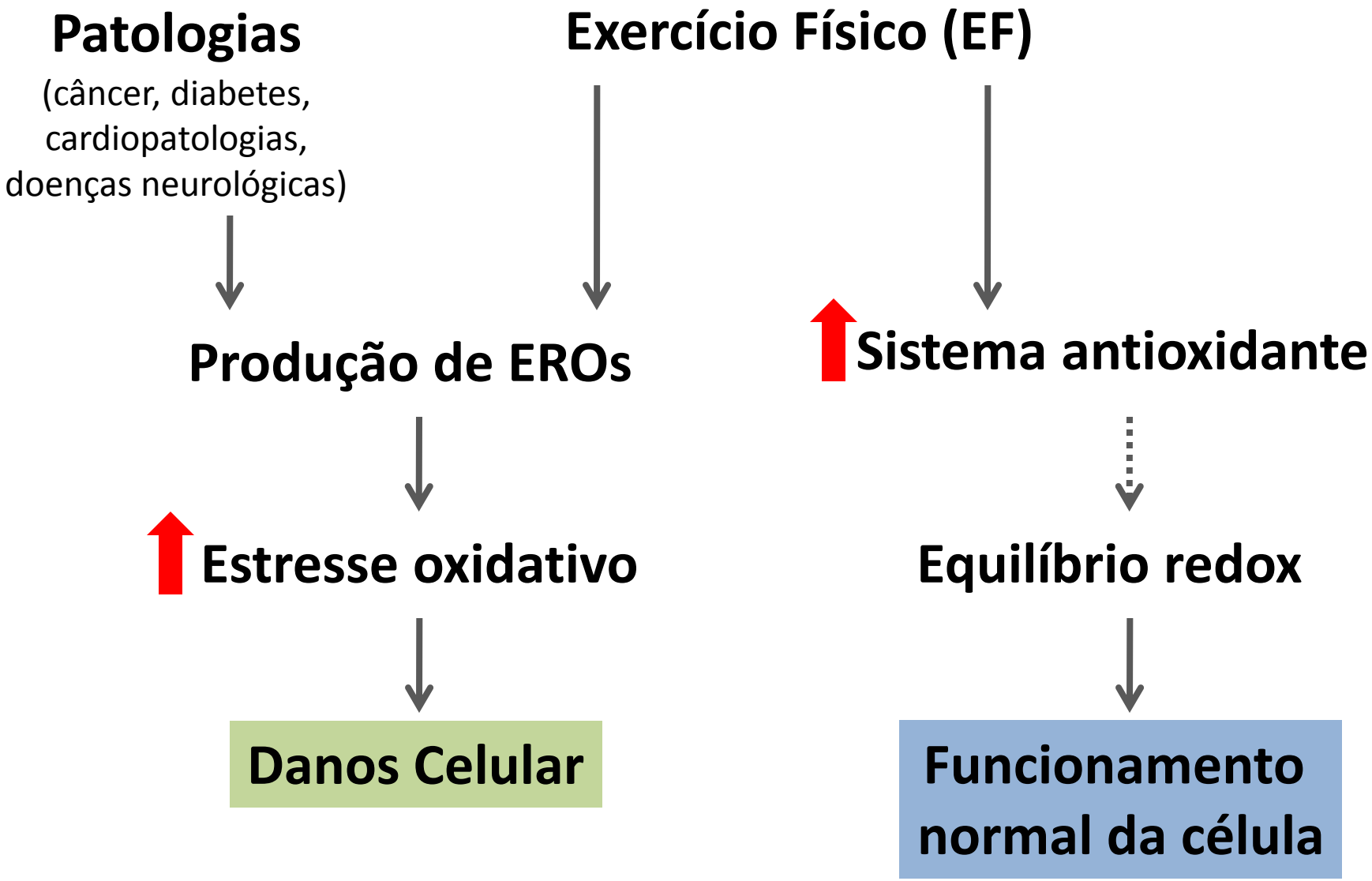
positivas

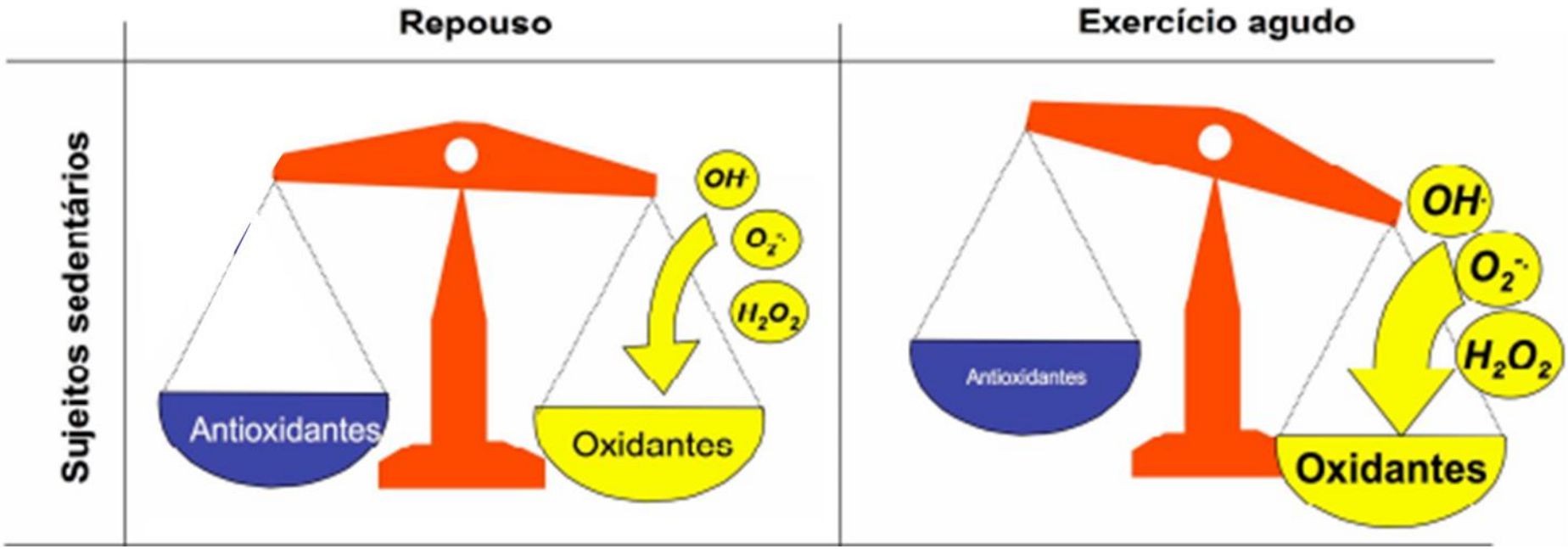


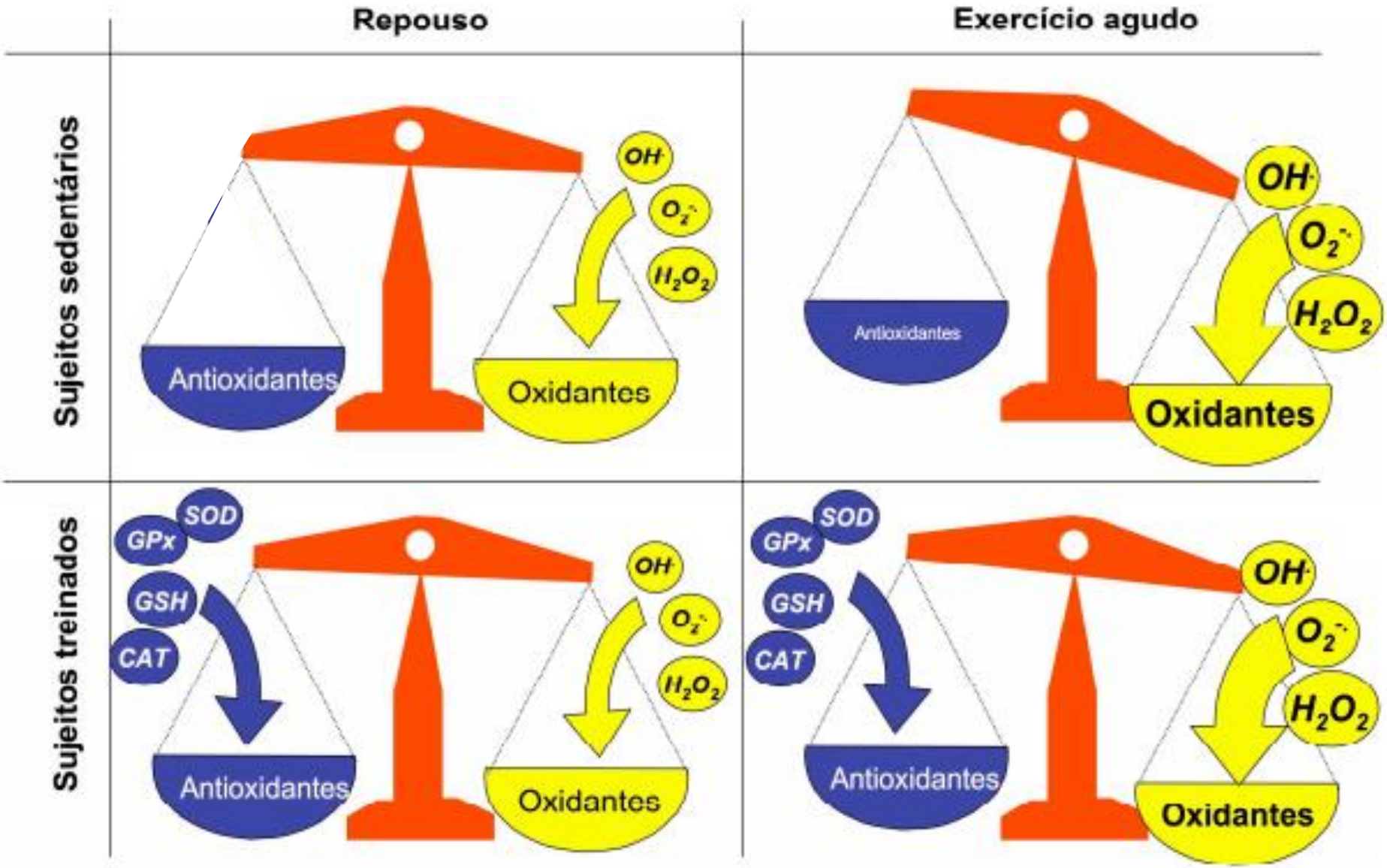
Equilíbrio redox

Funcionamento normal da célula (Sinalização celular)

Situações de Estresse Oxidativo




Repouso
Exercício agudo
Sujeitos sedentários
Antioxidantes
Oxidantes
OH·
O2·-
H2O2
Antioxidantes
Oxidantes
OH·
O2·-
H2O2


Repouso
Exercício agudo
Sujeitos sedentários
Sujeitos treinados
Antioxidantes
Oxidantes
OH·
$O_2^{\cdot-}$
H_2O_2
SOD
GPx
GSH
CAT

OBRIGADA!

flucia@usp.br

Mestranda

Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular do Exercício

Escola de Educação Física e Esportes

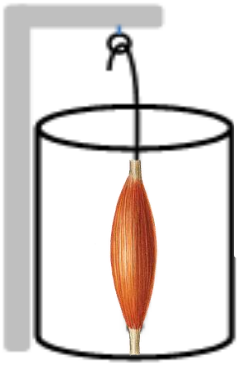
Universidade de São Paulo

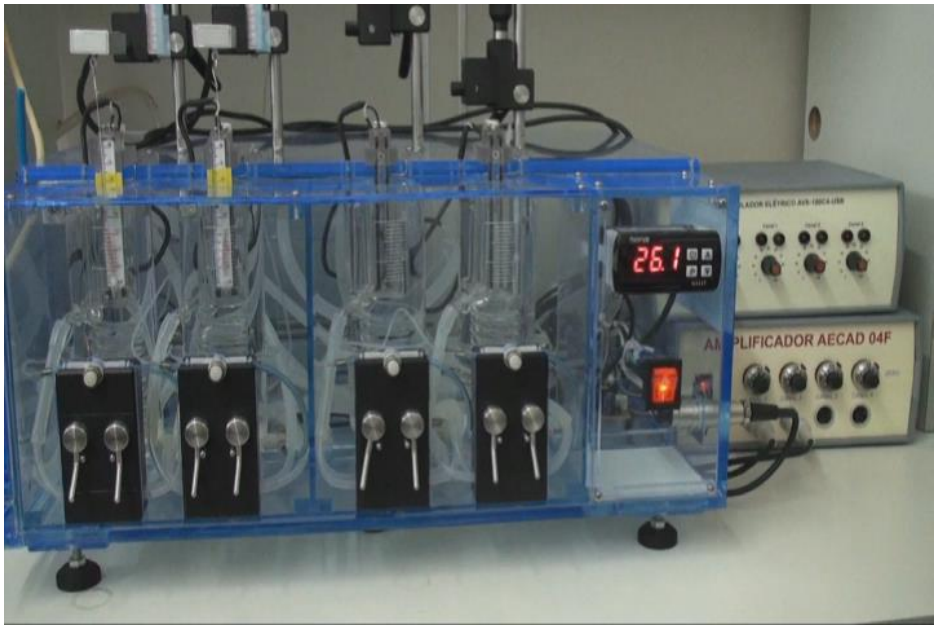
(EEFE-USP)



Efeitos de EROs na Função Muscular

- **Função muscular (banho de órgãos)**

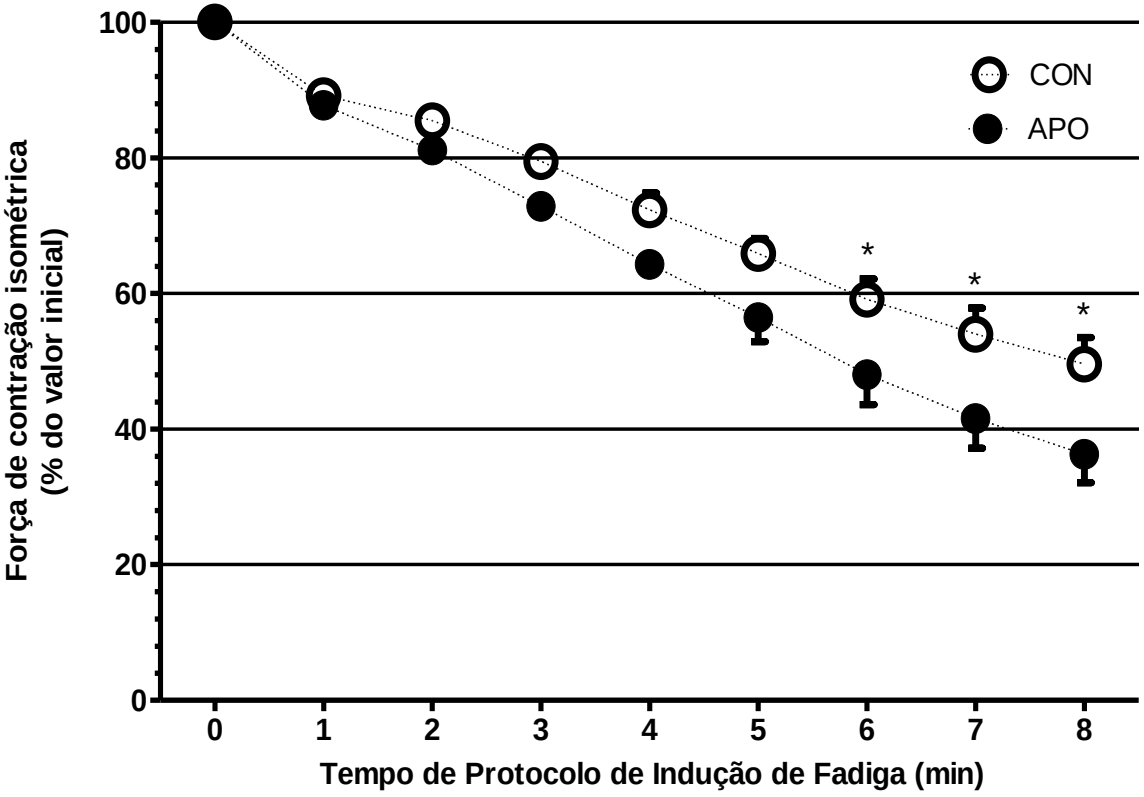




- solução fisiológica (Krebs)
- carbogênio (95% O_2)
- 25°C

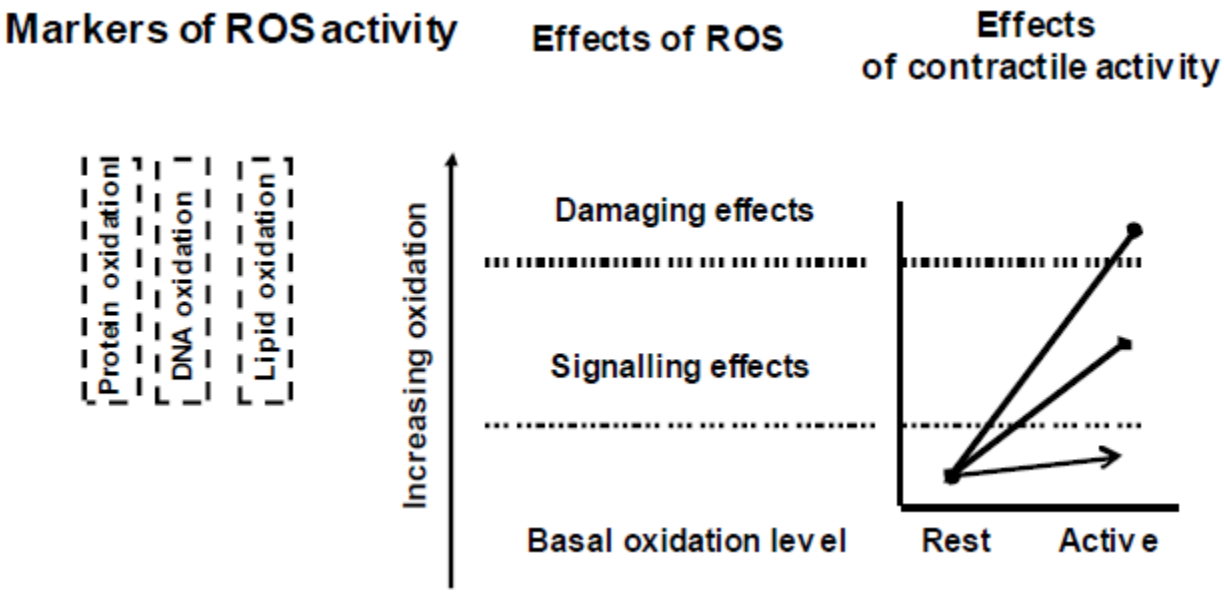
Força **Fadiga**

Indução a Fadiga



* CON vs. APO ($p < 0.05$)

VESSONI, 2011


Markers of ROS activity
Effects of ROS
Effects
of contractile activity
Protein oxidation
DNA oxidation
Lipid oxidation
Increasing oxidation
Damaging effects
Signalling effects
Basal oxidation level
Rest
Active


Glutathione
600mg


GLUTATHIONE SOAP
135g


L-GLUTATHIONE
250 mg
Healthy Origins
Setria
L-Glutathione
Reduced
100 % Natural
250 mg 60 Capsules
Pharmaceutical Grade
SOURCE NATURALS
REDUCED
GLUTATHIONE
SUBLINGUAL COMPLEX

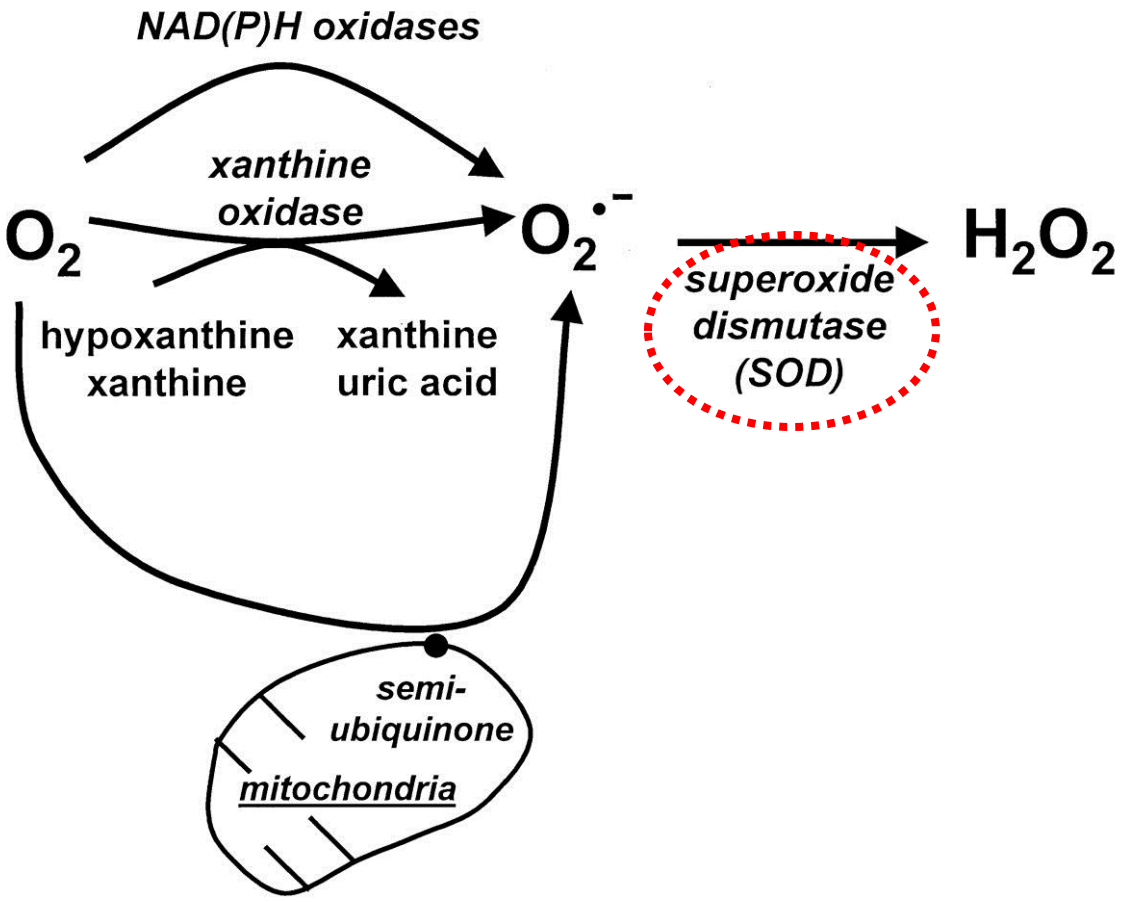

GLUTATHIONE
LOTION
PhP220.00/bottle
(120ml)
whitens,
blocks (SPF15),
moisturizes and is
Hydroquinone Free
Glutathione
Lotion
New Light Formula
For best results,
use with Health First
Gluta capsule and
Gluta soap.


Perricone MD
COSMECEUTICALS
Acyl-Glutathione
Eye Lid Serum
15 mL/0.5 fl oz

Utilização de Antioxidantes

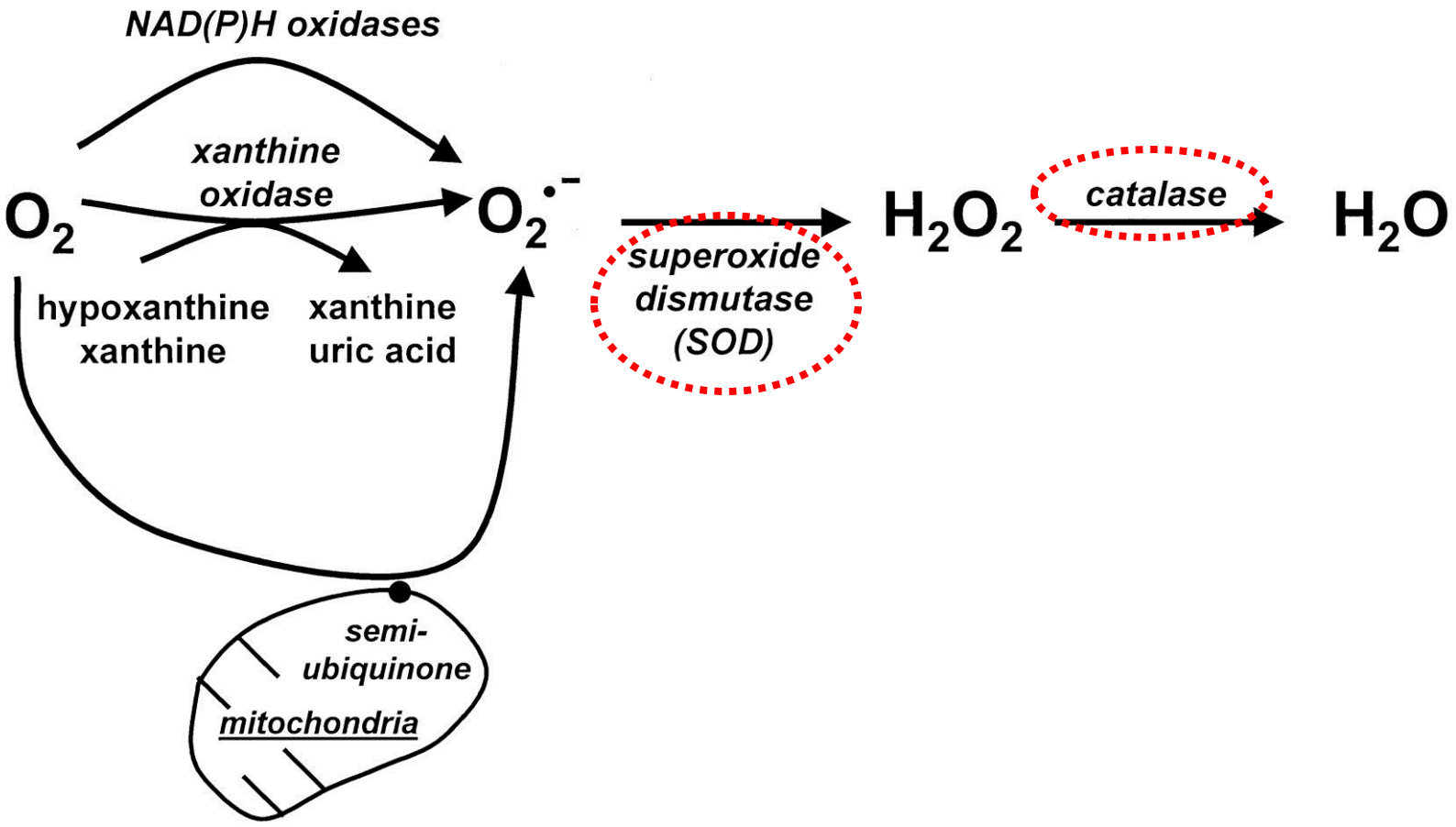


Vias de Produção e Eliminação de EROs



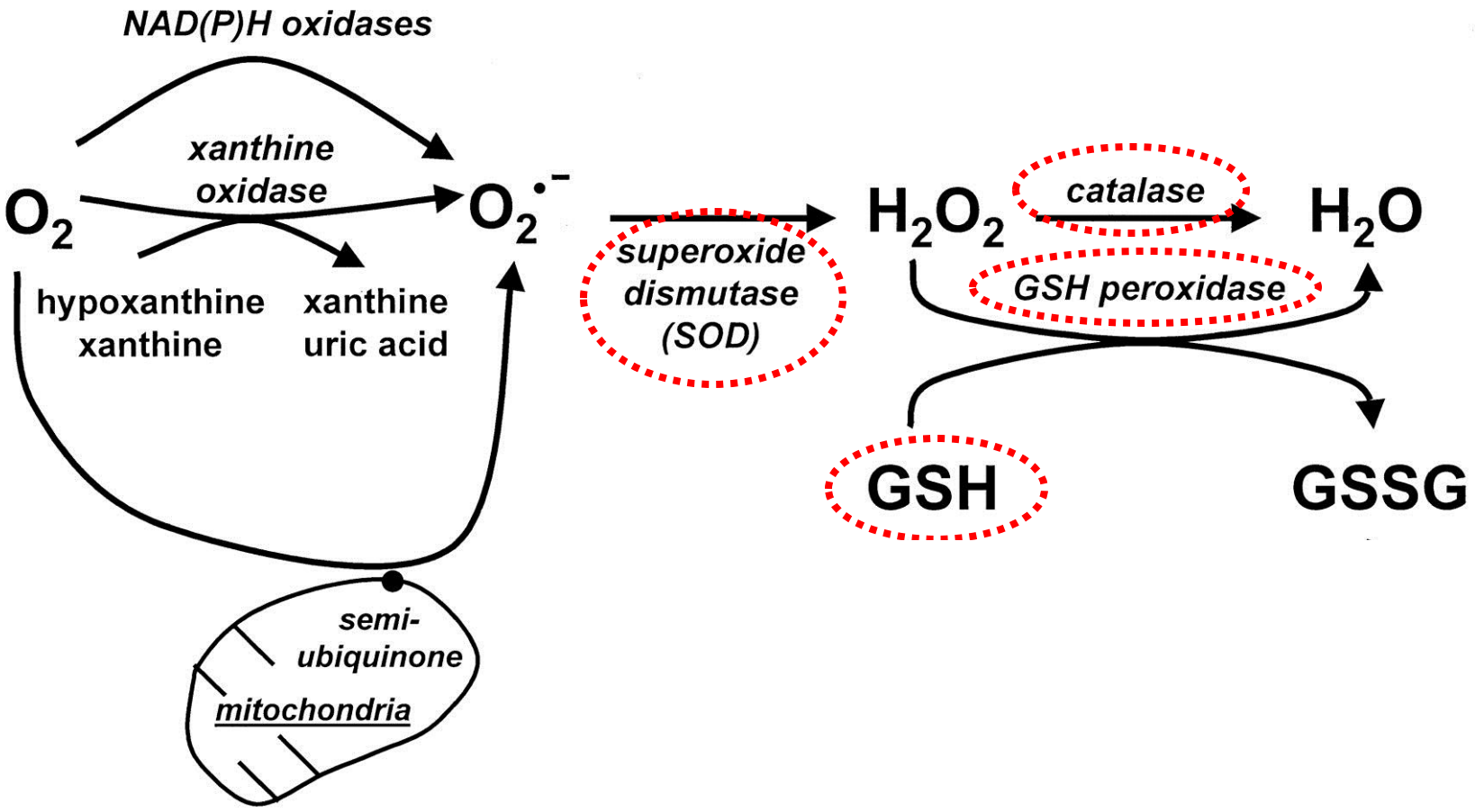
(Dröge, 2002)

Vias de Produção e Eliminação de EROs



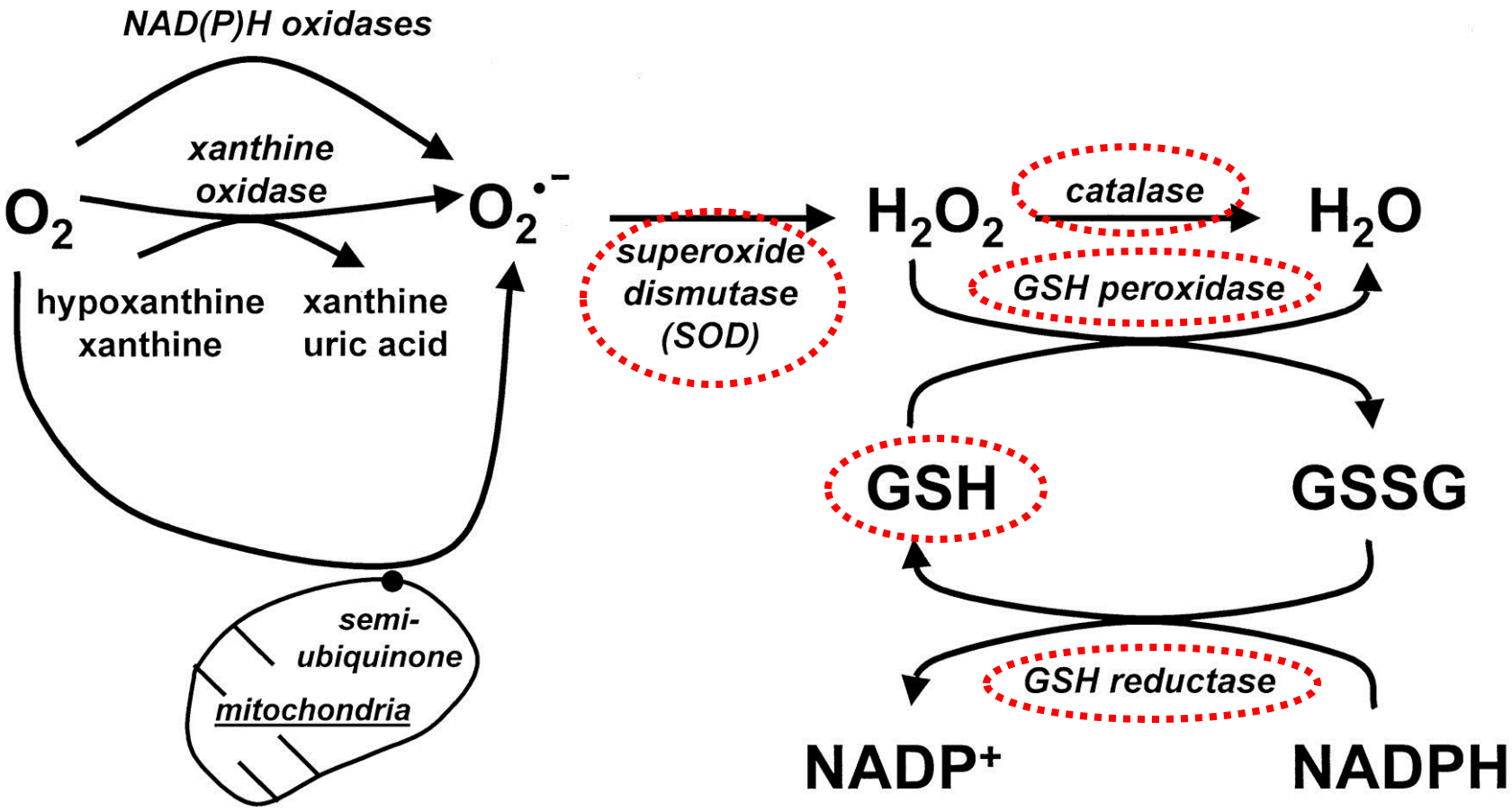
(Dröge, 2002)

Vias de Produção e Eliminação de EROs



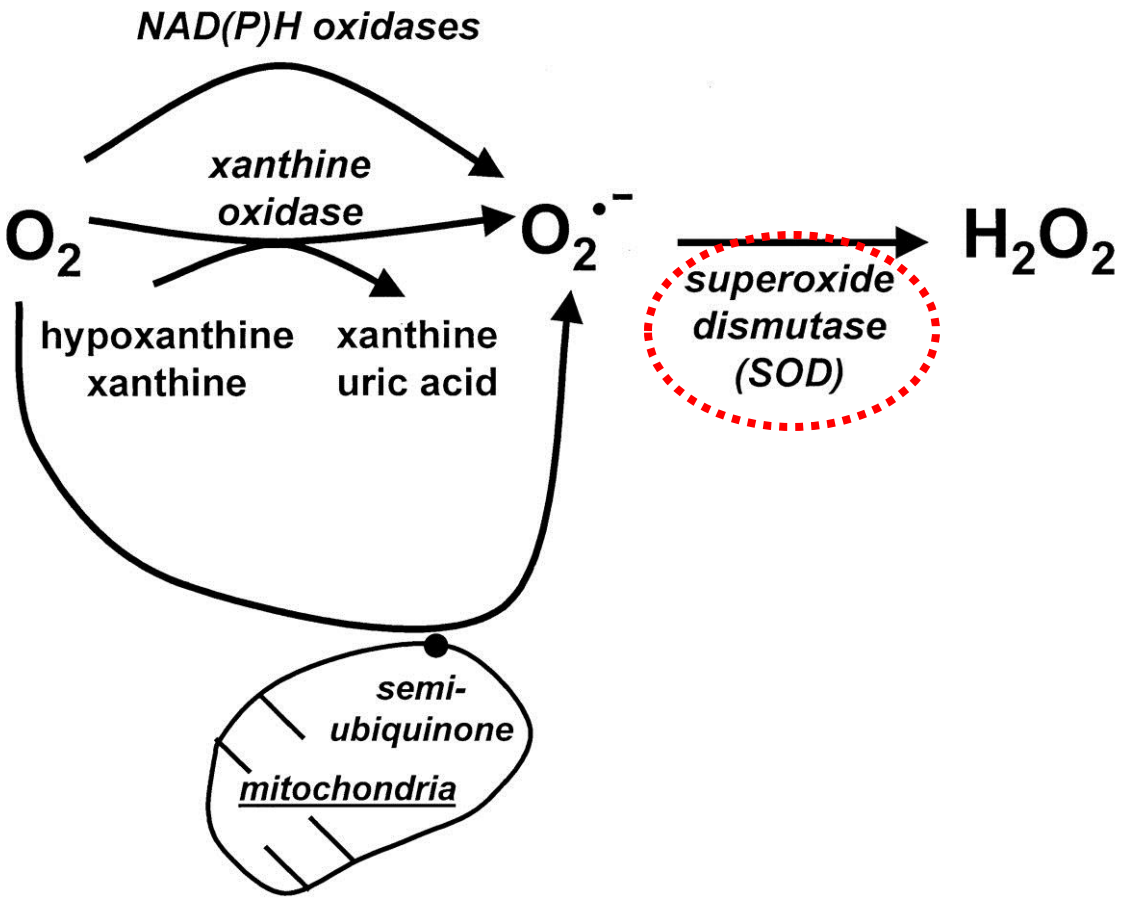
(Dröge, 2002)

Vias de Produção e Eliminação de EROs



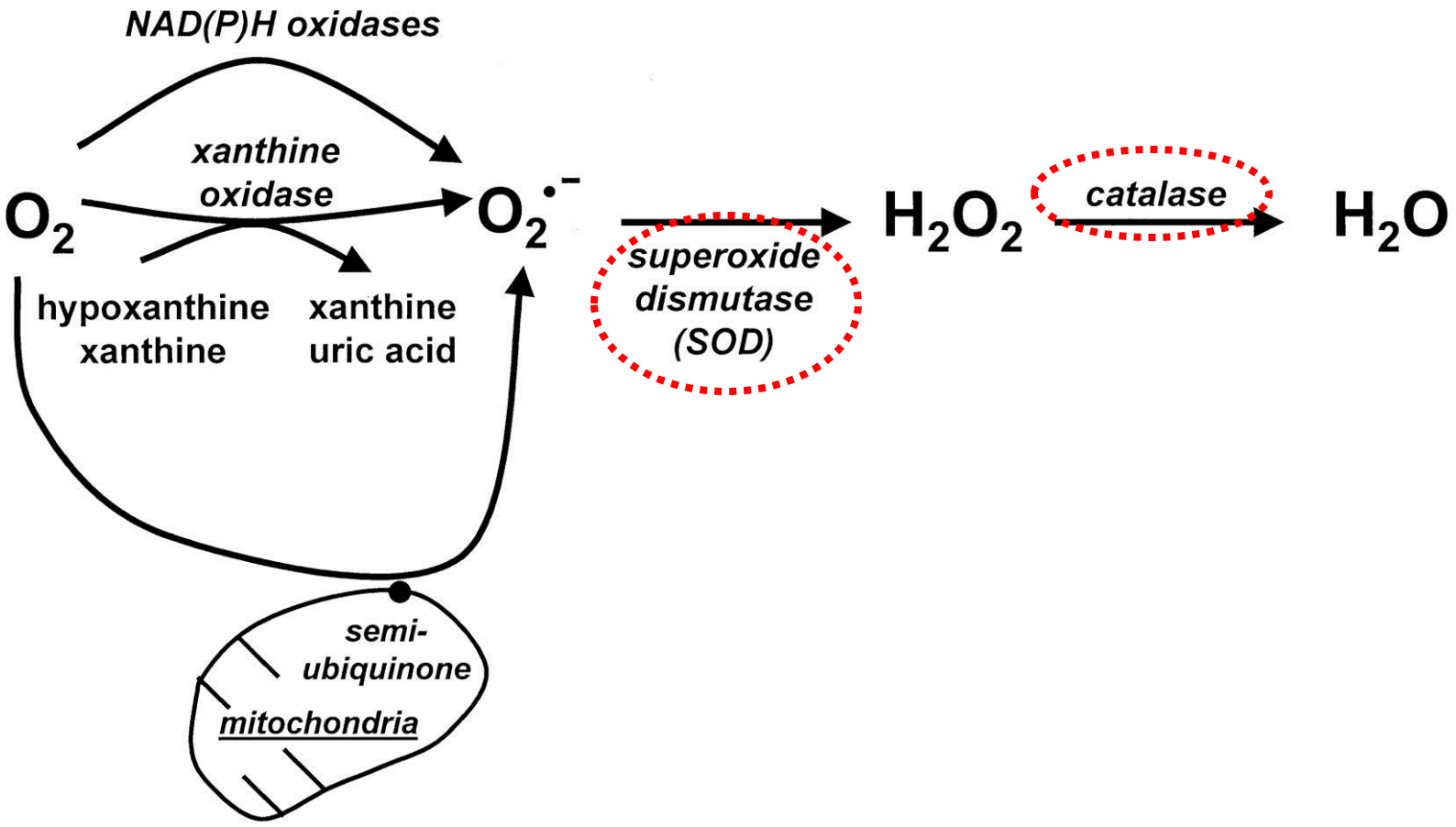
(Dröge, 2002)

Vias de Produção e Eliminação de EROs



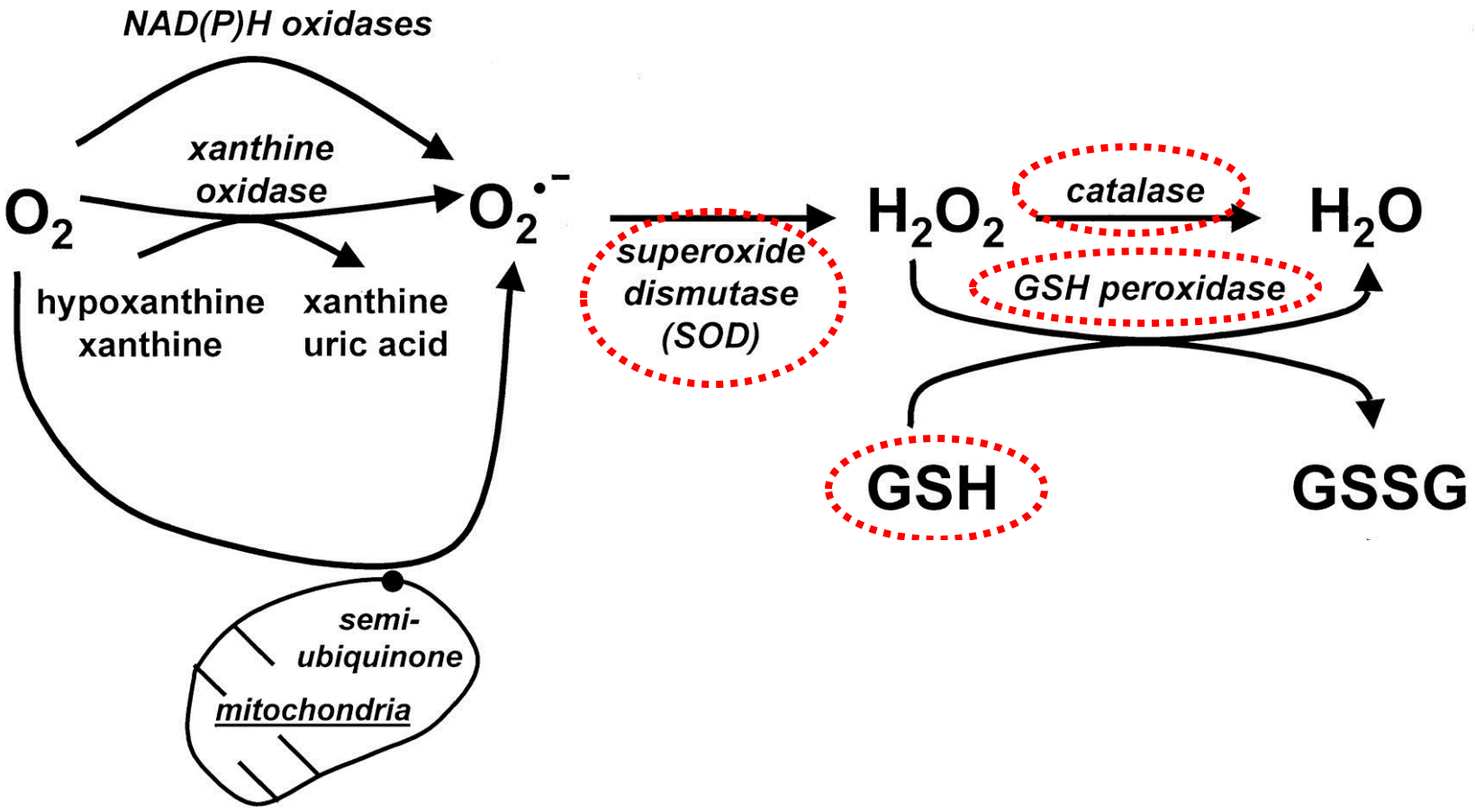
(Dröge, 2002)

Vias de Produção e Eliminação de EROs



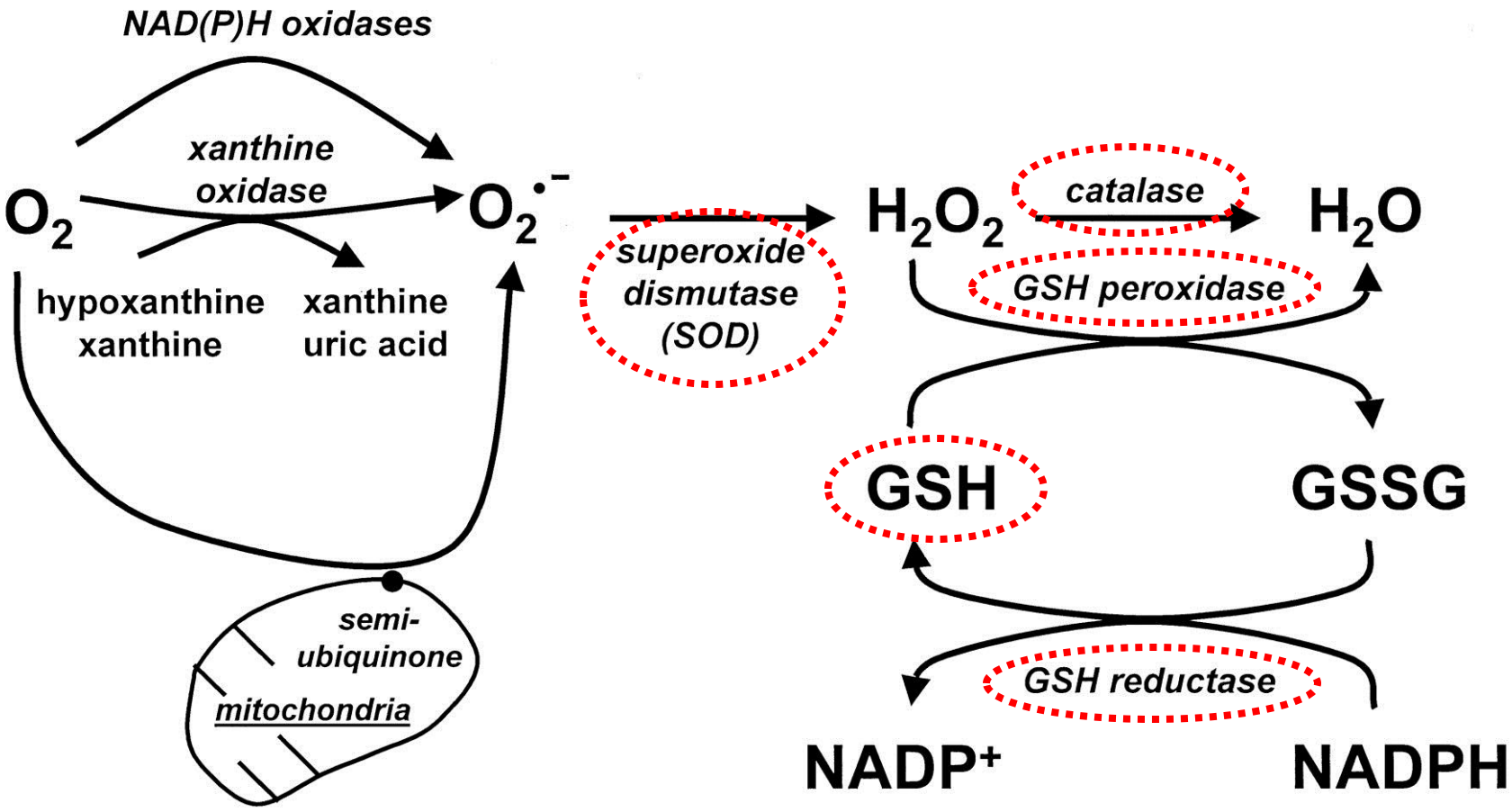
(Dröge, 2002)

Vias de Produção e Eliminação de EROs



(Dröge, 2002)

Vias de Produção e Eliminação de EROs



(Dröge, 2002)