



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS**

LUANA SANTOS COSTA

**EFEITOS DO TREINAMENTO RESISTIDO E DA *Bowdichia virgilioides* KUNTH NA LESÃO NERVOSA PERIFÉRICA:
AVALIAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO E DA FUNÇÃO
MUSCULAR ESQUELÉTICA**

**São Cristóvão
2020**

LUANA SANTOS COSTA

**EFEITOS DO TREINAMENTO RESISTIDO E DA
Bowdichia virgilioides KUNTH NA LESÃO NERVOSA
PERIFÉRICA: AVALIAÇÃO DO ESTRESSE
OXIDATIVO E DA FUNÇÃO MUSCULAR
ESQUELÉTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Fisiológicas.

Orientador: Prof. Dr. Felipe José Aidar Martins

**São Cristóvão
2020**

Luana Santos Costa

**EFEITOS DO TREINAMENTO RESISTIDO E DA
Bowdichia virgilioides KUNTH NA LESÃO NERVOSA
PERIFÉRICA: AVALIAÇÃO DO ESTRESSE
OXIDATIVO E DA FUNÇÃO MUSCULAR
ESQUELÉTICA**

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Fisiológicas

1º Examinador: Prof.Dr. _____

2º Examinador: Prof. Dr. _____

3º Examinador: Prof. Dr. _____

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por me dar forças, paciência e resiliência até o final dessa jornada, sem ele não conseguiria.

À minha mãe Lia, meus irmãos, minha avó Odete, meu companheiro Pablo e a minha pequena Maria Cecília pelo apoio e compreensão durante o meu percurso (amo vocês).

Ao meu orientador prof. Felipe, pela oportunidade e apoio durante o mestrado, além dos ensinamentos e palavras de calma.

Ao professor Anderson Carlos Marçal pela confiança, por todo auxílio e ensinamento durante a pesquisa e por abrir as portas do laboratório NUPESIN

A todos os colaboradores que fazem parte do Laboratório NUPESIN, em especial ao Uillien, Jéssica e Jymmys. Obrigada por tudo.

A todos do PROCFIS, especialmente Ana Beatriz, Matheus e Sabrina.

Aos meus queridos amigos (as) por todo incentivo e àqueles que direta ou indiretamente, fizeram parte da minha trajetória durante a pós-graduação.

À CAPES e FAPITEC pelo financiamento do estudo.

Gratidão a todos!

RESUMO

Efeitos do Treinamento Resistido e da *Bowdichia virgilioides* Kunth na Lesão Nervosa Periférica: Avaliação do Estresse Oxidativo e Função Muscular Esquelética, Luana Santos Costa, São Cristóvão/SE, 2020.

A Lesão Nervosa Periférica (LNP) é um distúrbio neuromuscular que promove o comprometimento da função muscular esquelética com dano tecidual, perda de massa muscular e diminuição da capacidade motora. Estudos comprovam que consequências da LNP estão associadas ao Estresse Oxidativo (EO). Atualmente existem diversas formas de tratamento para a LNP, que em suma culminam em resultados insatisfatórios. O Treinamento Resistido (TR) tem demonstrado efeito protetor na LNP e seu uso simultâneo a outras técnicas terapêuticas, como a fitoterapia, parece acarretar melhores resultados. A *Bowdichia virgilioides* Kunth é uma espécie, conhecida popularmente por sucupira preta, em que seus componentes têm ação antioxidante comprovada e associada ao TR, é capaz de promover uma melhor resposta antioxidante que seu uso sozinho. Este trabalho objetivou analisar os efeitos de um programa de TR e do Extrato Hidroetanólico (EHE) da entrecasca do caule de *Bowdichia virgilioides* Kunth sob marcadores de EO e da função muscular esquelética em ratos *wistar* submetidos a LNP. A indução da lesão foi realizada através da compressão do nervo ciático direito. Foram utilizados sessenta ratos machos com 3 meses de idade, divididos em 6 grupos (n=10 por grupo): animais que não sofreram nenhuma intervenção (C); animais sedentários que tiveram o nervo exposto, porém não sofreram lesão (S); animais sedentários que receberam veículo e sofreram lesão (L); animais treinados que receberam veículo e sofreram lesão (LT); animais sedentários que sofreram lesão e receberam o EHE. (LE); e animais que sofreram lesão, realizaram protocolo de TR e receberam o EHE (LTE). O TR consistiu no método de escalada em escada, já o EHE foi administrado por via intragástrica (gavage), na dose de 200 mg/kg. As intervenções foram realizadas por um período de 21 dias. Foi aferida temperatura através da termografia e força de preensão de patas traseiras. Após eutanásia, foram avaliados níveis de MDA e SH em amostras de sangue, músculo gastrocnêmio direito, cérebro e fígado, além da quantificação de CK, LDH, AST e ALT séricos e verificado peso do músculo gastrocnêmio direito. Foi observado que o TR associado ao EHE reduziu níveis de MDA em plasma, músculo gastrocnêmico e cérebro ao mesmo tempo em que provocou aumento dos níveis de SH nos mesmos órgãos após indução de LNP. O uso do EHE ou do TR sozinho também foram capazes de provocar uma boa resposta frente a marcadores de EO. O protocolo de exercício, a ingestão do EHE e o uso concomitante de ambos diminuíram a temperatura local. O uso do EHE sozinho ou associado ao TR promoveu diminuição dos níveis pós lesão de CK, LDH e AST, enquanto os níveis de ALT foi semelhante nos seis grupos. Todavia, apenas o grupo que realizou o protocolo de exercício associado ao EHE obteve ganho muscular e melhor resposta motora na neuropatia. Diante do exposto, foi evidenciado que o TR associado a ingestão do EHE da entrecasca de *Bowdichia virgilioides* Kunth acarreta diminuição do EO, que reflete numa melhor capacidade funcional e maior ganho de massa muscular na LNP.

DESCRITORES: Lesão Nervosa Periférica; Treinamento Resistido; Estresse Oxidativo; Produtos Naturais; Músculo Esquelético.

ABSTRACT

Effect of Resistance Training and *Bowdichia virgilioides* Kunth on Peripheral Nerve Injury: Evaluation of Oxidative Stress and Skeletal Muscle Function. Luana Santos Costa. São Cristóvão/SE, 2020.

Peripheral Nerve Injury (PNI) is a neuromuscular disorder that promotes impairment of skeletal muscle function such as loss of muscle mass and decreased functional capacity. Studies prove that consequences of PNI are associated with Oxidative Stress (OE). Currently there are several forms of treatment for PNI, which in short culminate in unsatisfactory results. Resistance Training (RT) has shown a protective effect on PNI and its simultaneous use with other therapeutic techniques, such as phytotherapy, seems to lead to better results. *Bowdichia virgilioides* Kunth is a tree whose components have proven antioxidant action and associated with RT is able to promote a better antioxidant response than its use alone. This work aimed to analyze the effects of a RT and Hydroethanolic Extract (EHE) program of *Bowdichia virgilioides* stem interbark under OE markers and skeletal muscle function in Wistar rats submitted to PNI. The induction of the lesion was performed from compression of the right sciatic nerve. Sixty 3-month-old male rats were divided into 6 groups (n=10 per group): animals that did not undergo any intervention (C); sedentary animals that had the sciatic nerve exposed, but did not suffer injury (S); sedentary animals that received a vehicle and suffered injury (L); trained animals that received a vehicle and suffered injury (LT); animals that suffered injury and received EHE. (LE); and animals that suffered injury, performed the RT protocol and received the EHE (LTE). The RT consisted of the ladder climbing method, while the EHE was administered orally at a dose of 200 mg/kg. The interventions were performed for a period of 21 days. Levels of MDA and SH in blood, right gastrocnemius muscle, brain and liver were evaluated, in addition to the quantification of serum CK, LDH, AST and ALT. In addition, temperature was also measured through thermography, verified weight of the right gastrocnemius muscle and grip strength of the hind legs. The use of EHE or RT alone were also able to provoke a good response against OE markers. The exercise protocol, EHE intake and concomitant use of both decreased temperature at the site of the injury. The use of EHE alone or associated with RT promoted a decrease in CK, LDH and AST levels, while ALT levels were similar in the six groups. However, only the group that performed the exercise protocol associated with EHE obtained muscle gain and better motor response in neuropathy. In view of the above, it was evidenced that the RT associated with the ingestion of the EHE of the *Bowdichia virgilioides* Kunth entrecasca causes a decrease in OE, which supposedly reflects a better functional capacity and greater muscle mass gain in PNI.

SUBJECT HEADINGS: Peripheral nerve injury; Resistance Training; Oxidative Stress; Natural Products; Skeletal Muscle.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1: Características químicas das principais EROS.....	18
Figura 1: Árvore de <i>Bowdichia virgilioides</i> Kunth.....	31
Figura 2: Compressão de nervo ciático.....	36
Figura 3: Desenho cronológico do estudo.....	38
Figura 4: MDA em plasma	42
Figura 5: MDA em músculo gastrocnêmio	43
Figura 6: MDA em cérebro.....	43
Figura 7: MDA em fígado.....	44
Figura 8: SH em plasma	45
Figura 9: SH em músculo gastrocnêmio	46
Figura 10: SH em cérebro.....	46
Figura 11: SH em fígado.....	47
Figura 12: Temperatura.....	48
Figura 13: Peso muscular.....	49
Figura 14: Força de Preensão.....	50
Figura 15: CK plasmático.....	51
Figura 16: LDH plasmático.....	52
Figura 17: AST plasmático.....	52
Figura 18: ALT plasmático.....	53

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

$^1\text{O}_2$ - Oxigênio Singlete

AKT - Serina/Treonina Quinase

AMP - Adenosina Monofosfato

AST - Aspartato Aminotransferase

ATP - Adenosina Trifosfato

CAT - Catalase

CK - Creatina Quinase

CS - Células de Schwann

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

DPPH - 2,2-difenil-1-picrilhidrazina

EHE – Extrato Hidroetanólico

EF - Exercício Físico

eNOS- Óxido Nítrico Sintase endotelial

EO – Estresse Oxidativo

ER - Espécies Reativas

ERE - Espécie Reativa De Enxofre

ERN - Espécie Reativa De Nitrogênio

ERO - Espécie Reativa De Oxigênio

GPx - Glutaciona Peroxidase

GR - Glutaciona Redutase

GSH - Glutaciona Reduzida

H_2O_2 - Peróxido de Hidrogênio

HPLC - cromatografia líquida de alta performance

IGF1 - Fator de Crescimento Semelhante a Insulina Tipo 1

I κ B- α - Proteína Inibitória IKappaB alfa

IRS1 - Receptor de Insulina

iNOS - Óxido Nítrico Sintase induzível

Keap1 - proteína 1 associada à ECH semelhante a Kelch

LDH - Lactato Desidrogenase

LNP - Lesão Nervosa Periférica

MDA - Malondialdeído

MK - mioquinase

mtNOS - Óxido Nítrico Sintase mitocondrial

mTOR - Alvo Da Rapamicina De Mamíferos

NAD⁺ - Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo

NADPH - Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato

NF- κ B - Fator Nuclear de Transcrição Kappa B

nNOS - Óxido Nítrico Sintase neuronal

NO - Oxido Nítrico

NOS - Óxido Nítrico Sintase

NRF2 - Fator 2 Relacionado Ao Fator Nuclear Do Eritróide 2

O₂⁻ - Radical Superóxido

OH⁻ - Radical Hidroxila

ONOO - Peroxinitrito

P13K - Fosfatidilinositol 3-quinase

PIP2 - 4,5-Bifosfato de fosfatidilinositol

PIP3 -Fosfatidilinositol-3,4,5 trifosfatos

RL - Radical Livre

SOD - Superóxido Desmutase

SNC - Sistema Nervoso Central

SNP - Sistema Nervoso Periférico

TNF- α - Fator De Necrose Tumoral Alfa

TR- Treinamento Resistido

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	14
2.1. Lesão Nervosa Periférica.....	14
2.2. Estresse Oxidativo.....	16
2.3. Lesão Nervosa Periférica, Estresse Oxidativo e Suas Consequências.....	20
2.4. Exercício Físico e Treinamento Resistido.....	24
2.5. Exercício Físico e Lesão Nervosa Periférica.....	26
2.6. Treinamento Resistido e Estresse Oxidativo.....	27
2.7. Exercício Físico e Plantas Medicinais.....	29
2.8. Espécie <i>Bowdichia virgilioides</i> Kunth.....	30
3. OBJETIVOS.....	33
3.1. Objetivo Geral.....	33
3.2. Objetivos Específicos.....	33
4. CASUÍSTICA E MÉTODO.....	34
4.1. Campo de Estudo.....	34
4.2. Amostra.....	34
4.3. Grupos Experimentais.....	34
4.4. Indução da Lesão Nervosa Periférica.....	35
4.5. Aplicação dos Recursos Terapêuticos.....	36
4.5.1. Treinamento Resistido.....	36
4.5.2. Ingestão do extrato da entrecasca de <i>Bowdichia virgilioides</i> Kunth.....	37
4.6. Desenho do Estudo.....	38
4.7. Eutanásia e Coleta de Material Biológico.....	38
4.8. Peso Muscular.....	39
4.9. Análise de Estresse Oxidativo.....	39
4.9.1. Determinação de MDA/TBARS <i>in vivo</i>	39
4.9.2. Determinação de Sulfidrilas Totais (Tióis).....	39
4.10. Análise de Dano Tecidual.....	40
4.11. Aferição da Temperatura Local.....	40
4.12. Força de Preensão.....	41
4.13. Análise Estatística.....	41
5. RESULTADOS.....	42

5.1. Lipoperoxidação Lipídica.....	42
5.2. Sulfidrilas Totais.....	45
5.3. Temperatura.....	47
5.4. Peso Muscular.....	49
5.5. Força de Prensão	50
5.6. Marcadores de dano tecidual.....	51
6. DISCUSSÃO	54
7. CONCLUSÃO	61
8. REFERÊNCIAS	62

1. INTRODUÇÃO

A Lesão Nervosa Periférica (LNP) é um problema mundial que acomete cerca de 2,8% das vítimas de trauma múltiplo (ZHANG, 2014). Trata-se de um distúrbio neuromuscular que tem como consequência o comprometimento da função muscular esquelética, podendo provocar dano tecidual, perda de massa muscular e diminuição da capacidade motora, afetando diretamente a qualidade de vida dos pacientes e resultando em problemas sociais e econômicos que causam altos custos financeiros ao usuário e ao sistema de saúde (CHOI *et al.*, 2018; FARONI *et al.*, 2015). Várias são as suas causas, as quais se destacam os acidentes automobilísticos, traumas por arma de fogo e arma branca, quedas, doenças autoimunes, infecções, distúrbios metabólicos, causas iatrogênicas (ESER *et al.*, 2009, SAFAKHAH *et al.*, 2017).

Os danos às terminações nervosas promovidos pela LNP acarretam no desuso do músculo esquelético inervado pelo ramo lesionado. Com isso, há o envolvimento de processos isquêmicos e inflamatórios que resultam no surgimento do Estresse Oxidativo (EO): desequilíbrio entre os níveis de compostos pró e antioxidantes, com predomínio dos primeiros (LU *et al.*, 2019; SHEN *et al.*, 2019). Uma vez que o nervo periférico sofre danos, há um acúmulo de substâncias pró-oxidantes. E, ao mesmo tempo, os níveis de antioxidantes endógenos não são suficientes para manter a resistência ao dano oxidativo (LU *et al.*, 2019).

Esse aumento no nível de agentes pró-oxidantes é capaz de causar rotura das membranas por lipoperoxidação, rotura das cadeias de ácido desoxirribonucleico (DNA) e alterações na estrutura ou função das proteínas, que finalmente resultam em morte celular e perda da função tecidual (PISOSCHI; POP, 2015). O EO na LNP além de envolver o órgão inervado pelo ramo nervoso lesionado, atinge também o cérebro e o conteúdo plasmático, afetando várias redes neurais, componentes do sangue e o metabolismo muscular (USLUSOY *et al.*, 2019).

Atualmente existem diversas formas de tratamento para a LNP, que em suma produzem resultados insatisfatórios na recuperação funcional (SULLIVAN *et al.*, 2016). Por conta disso, tratamentos alternativos são abordados a fim de propiciar um melhor processo de regeneração e melhora funcional (ALBORNOZ *et al.*, 2010). Desse modo, o exercício físico tem se destacado por oferecer uma ampla gama de

benefícios e está bem documentado como forma de terapia em uma miríade de doenças por proporcionar melhora na função cardiovascular, aumento do metabolismo basal, bem estar psicossocial, estimulação da hiperforia e maior função motora, resultando em melhora da capacidade funcional para desempenhar as atividades do dia-a-dia (COOPER; KLUDING; WRIGHT, 2016; GRÖPEL, 2018; PHILLIPS *et al.*, 2017; SOUZA *et al.*, 2017; STAVRES; ZEIGLER; BAYLES, 2018).

Uma modalidade de exercício físico que tem ganhado alto número de adeptos é o Treinamento Resistido (TR), visto que contribui para a prevenção e tratamento de diversos distúrbios (DE SOUSA *et al.*, 2017). O TR tem efeito protetor na LNP embora os mecanismos envolvidos não estejam amplamente elucidados (LOVISON *et al.*, 2018). O mesmo é capaz de provocar adaptações fisiológicas que podem atenuar o EO por produzir mediadores capazes de ativar o sistema antioxidante endógeno (DE SOUSA *et al.*, 2017).

Por outro lado, outra medida alternativa que vem sendo estudada na LNP é o uso de produtos naturais (CHIA *et al.*, 2019). A utilização destes pela população é uma prática comum desde épocas antes de Cristo. Sua importância está relacionada à presença de propriedades terapêuticas associadas a compostos fitoquímicos que causam uma série de respostas ao organismo e atuam como princípios ativos para a confecção de diversos fármacos (NEVES *et al.*, 2020; OMAR; GALALA; BADRIA, 2019). Na LNP, os produtos naturais refletem efeitos benéficos como melhora no desempenho motor, na função sensorial e na condutância elétrica, por vezes relacionados a atenuação do EO (ARAÚJO-FILHO *et al.*, 2016; KIM *et al.*, 2019).

A *Bowdichia virgilioides* Kunth, conhecida popularmente como sucupira-preta, é uma espécie arbórea cuja casca e sementes são amplamente utilizadas na medicina popular para o tratamento de diversas patologias (SILVA *et al.*, 2019). Dos Santos *et al.* (2014) comprovaram forte ação antioxidante *in vitro* e *in vivo* do Extrato Hidroetanólico (EHE) da entrecasca do caule desta planta. Além disso, demonstraram que seu uso concomitante ao TR promoveu maior efeito antioxidante que seu uso sozinho.

Portanto, considerando que há uma necessidade de novas terapias para a LNP e suas complicações, o presente estudo analisou os indicadores de EO e função muscular esquelética em ratos *Wistar* submetidos à LNP que foram sujeitos a sessões de TR e ingestão do EHE da entrecasca do caule de *Bowdichia virgilioides* Kunth.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Lesão Nervosa Periférica

A LNP é um distúrbio neuromuscular que afeta a qualidade de vida dos pacientes por interferir na capacidade de realização de atividades cotidianas, resultando em problemas sociais e econômicos, que podem acarretar altos custos financeiros ao paciente e ao sistema de saúde (FARONI *et al.*, 2015). Este tipo de lesão pode ser causada por acidentes automobilísticos, traumas por arma de fogo e arma branca, quedas, doenças autoimunes, infecções, distúrbios metabólicos, causas iatrogênicas e, em casos raros, pelo exercício físico (ESER *et al.*, 2009, SAFAKHAH *et al.*, 2017; SHIM *et al.*, 2013). O principal público atingido corresponde a jovens do sexo masculino. (SIQUEIRA *et al.*, 2007).

Os nervos fazem parte do Sistema Nervoso Periférico (SNP) e são formados por axônios de neurônios sensoriais e motores ao qual englobam nervos cranianos e espinais, plexos e troncos nervosos periféricos além do Sistema Nervoso Autônomo (VALLAT; MAGY, 2005). A função principal de um nervo é unir o Sistema Nervoso Central (SNC) a órgãos e estruturas periféricas efectoras e/ou receptoras, a exemplo dos músculos (CABALA *et al.*, 2018).

O maior nervo periférico do corpo humano é o nervo ciático, também denominado de nervo isquiático. O mesmo é formado na pelve a partir da união das raízes nervosas do plexo lombossacral da medula espinal, no nível da 4^o vértebra lombar (L4) até a 3^o vértebra sacral (S3). Normalmente evolui como um tronco único e sai como a estrutura mais lateral do forame ciático maior abaixo do músculo piriforme. Na região poplíteia, se bifurca em dois ramos denominados, nervo tibial (medialmente) e nervo fibular comum (lateralmente). O compartimento posterior da coxa, assim como a maioria dos compartimentos da perna e pé são inervados por fibras originárias do nervo ciático (TOMASZEWSK *et al.*, 2016).

Nos nervos, os axônios são agrupados em feixes paralelos, denominados de fascículos que são revestidos por tecido conjuntivo frouxo aos quais oferecem grande resistência, sendo mais espessos nos nervos superficiais, pois estão mais propensos a traumatismos. Revestindo cada axônio individualmente tem-se o endoneuro. Já os fascículos são revestidos pelo perineuro, ao qual contém fibroblastos, adipócitos e

células imunes residentes (macrófagos, mastócitos e linfócitos). Envolvendo o nervo como um todo, tem-se o epineuro (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008; SIQUEIRA, 2007).

Os axônios são isolados eletricamente pelo endoneuro e, em algumas vezes, pela bainha de mielina, complexo lipoprotéico que no SNP é produzida pelas Células de Schwann (CS) e que atua como isolante elétrico além de promover aumento da velocidade de propagação dos impulsos nervosos. Na falta da bainha de mielina, as fibras são ditas amielínicas e os impulsos nervosos são conduzidos de maneira mais lenta. As fibras amielínicas incluem as fibras do Sistema Nervoso Autônomo e as fibras sensoriais que medeiam dor e temperatura (SIQUEIRA, 2007).

Quando um nervo é lesionado o nível de reparo está proporcionalmente relacionado à extensão e tipo de lesão. A classificação da lesão permite definir o prognóstico do indivíduo afetado e o melhor tratamento a ser utilizado (BURNETT; ZAGER, 2004; DA SILVA; CAMARGO, 2010). A classificação mais utilizada é aquela proposta por Sir Herbert Seddon em 1947, que as divide em três graus: neuropraxia, axonotmese e neurotmeze (GRINSELL; KEATING, 2014).

A neuropraxia é caracterizada como uma lesão leve em que ocorre interrupção temporária da condução nervosa, devido ao dano na bainha de mielina, gerando assim uma desmielinização, sem anormalidades axonais. O indivíduo afetado pode apresentar perda da função motora e sensitiva temporária e devido ao fato de não ocorrer uma perda axonal, este tipo de lesão apresenta um bom prognóstico. A remielização ocorre em dias ou semanas, propiciando a recuperação total da função do nervo (DA SILVA; CAMARGO, 2010; MARTINS *et al.*, 2013).

Na axonotmese, a maioria do tecido conjuntivo que envolve o nervo permanece preservado, no entanto, ocorre o bloqueio da condução nervosa devido a perda da continuidade axonal e degeneração da porção distal do axônio lesionado. A regeneração espontânea pode ocorrer, a qual necessita de um tempo maior (meses) e a volta da capacidade funcional quase sempre não é efetiva (DA SILVA; CAMARGO, 2010; JIANG *et al.*, 2014; MARTINS *et al.*, 2013).

A Neurotmeze é o grau mais grave de LNP, na qual ocorre à ruptura total do nervo, desencadeando perda completa da continuidade axonal e do tecido conjuntivo que o envolve, causando deposição de tecido cicatricial, gerando fibrose e impedindo

a regeneração espontânea, o que remete a necessidade de intervenção cirúrgica (MARTINS *et al.*, 2013).

Até o momento, não existe tratamento farmacológico específico que melhore o reparo do nervo após a lesão. O tratamento mais utilizado é a microcirurgia, ao qual restaura a continuidade nervosa e melhora o reparo, no entanto, raramente promove a recuperação funcional completa do nervo lesionado, portanto, modelos de estudos pre-clínicos permanecem essenciais (CAILLAUD *et al.*, 2018).

Dentre os modelos de experimentos que promovem a atrofia muscular por desuso em roedores, a desnervação por compressão (axonotmese) do nervo ciático é amplamente utilizada em decorrência de prejuízos à inervação motora. Deste modo, observa-se em torno de 40% de redução na massa de músculos glicolíticos e oxidativos após 10 dias da desnervação motora e perda da sua função, além da promoção de Estresse Oxidativo (KLINE *et al.*, 2007; USLUSOY *et al.*, 2019).

2.2. Estresse Oxidativo

A definição de Estresse Oxidativo (EO) foi construída em 1985 pelo alemão Helmut Sies ao qual descreveu que o EO se dá pelo aumento de agentes oxidantes em oposição à defesa antioxidante. Vários processos patológicos estão diretamente ligados ao estresse oxidativo como as doenças cardiovasculares, Alzheimer, câncer e *Diabetes Mellitus* (VOLLAARD; SHEARMAN; COOPER *et al.*, 2005).

Diretamente ligado ao EO estão as Espécies Reativas (ER), que são átomos, moléculas ou íons oxidantes, que, em suma, possuem alta reatividade e formam três classes de compostos: espécies reativas de oxigênio (EROs), espécies reativas de enxofre (EREs) e espécies reativas de nitrogênio (ERNs). As espécies reativas podem ainda ser divididas em dois grupos: os radicais livres e os compostos não radicalares, uma vez que há espécies que não apresentam elétrons desemparelhados e mesmo assim apresentam potencial pro-oxidante às estruturas biológicas (FERREIRA; MATSUBARA, 1997; MARTELLI; NUNES, 2014).

Os elétrons dentro dos átomos ocupam regiões chamadas orbitais em que pode conter no máximo dois elétrons. O Radical livre (RL) é qualquer molécula que possui um elétron desemparelhado, ou seja, um elétron encontrado apenas em seu orbital,

tornando-se instável e reativo devido ao fato dos elétrons se tornarem mais estáveis quando emparelhados nos orbitais (CARVAJAL, 2019). Trata-se de um produto comum das vias metabólicas, como reações redox ou por processos enzimáticos, podendo reduzir e oxidar outras moléculas, causando danos importantes para o organismo (KEHRER; KLOTZ, 2015; ZHANG *et al.*, 2019).

A primeira evidência de RL em células foi relatada em um estudo de Commoner em 1954 ao qual foi proposto que radiações ionizantes danificam as células por meio de RLs (POWERS; RADAK; JI, 2016). O potencial de reatividade dos RL pode ser classificado de acordo com sua capacidade de reduzir um elétron, que refletem a tendência de uma espécie química de receber elétrons e ser reduzida (WINTERBOURN, 2008).

As ERs são subprodutos de inúmeras reações em diversos compartimentos celulares, como o citoplasma, membrana celular, retículo endoplasmático, mitocôndrias e peroxissomo. Elas também podem ser geradas por enzimas como as NADPH (Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato) (FORRESTER *et al.*, 2018).

Grande parte das EROs são produzidas em processos aeróbios, como a respiração celular. A mitocôndria é a principal fonte de produção das EROs, 2% a 5% do oxigênio molecular sofre redução de um elétron nos complexos I e III da cadeia de transportadora de elétrons, gerando o radical superóxido (O_2^-) (CARVAJAL, 2019; POWERS; NELSON; HUDSON, 2010). O O_2^- é considerado a principal ERO e dá origem a outros EROs de importância biológica como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), radical hidroxila (OH^-) e oxigênio singlete (1O_2) (CARVAJAL, 2019).

No reticulo endoplasmático as EROs são produzidas através de um grupo de citocromos coletivamente conhecidos como enzimas do citocromo P450 e b5, cuja função é o metabolismo dos xenobióticos e a introdução de ligações duplas nos ácidos graxos. As NADPH oxidases (NOX) consistem em diversas enzimas dentro da célula que produzem EROs. Tratam-se de complexos enzimáticos ligado à membrana que transfere elétrons do NADPH para o oxigênio (CARVAJAL, 2019).

A Xantina Oxidase (XO) tem importância no papel catalítico na degradação de purinas, transformando hipoxantina em xantina e xantina em ácido úrico com a concomitante produção de O_2^- . A atividade do XO é aumentada em distúrbios

inflamatórios das vias aéreas, danos na reperfusão isquêmica, aterosclerose, diabetes e em distúrbios autoimunes (CANTU-MEDELLIN; KELLEY, 2013).

Óxido nítrico sintase (NOS) é uma família de enzimas que geram Oxido Nítrico (NO) a partir de L-arginina, NADPH e O₂. É composta por NOS neuronal (nNOS), NOS endotelial (eNOS) e NOS induzível (iNOS), todos localizados no citosol. A forma eNOS é a principal fonte de NO nas células. Além disso, existe a NOS mitocondrial (mtNOS), uma isoforma localizada nas mitocôndrias. A sua localização na referida organela garante a formação de Peroxinitrito (ONOO⁻), a partir da presença de NO e O₂ (DI MEO; NAPOLITANO; VENDITTI, 2019; FORRESTER *et al.*, 2018).

As ERs são essenciais para a homeostase e possuem várias funções reguladoras nas células, tais como ativação de leucócitos durante o processo de explosão respiratória, eliminação de antígenos, estimulação de genes que codificam fatores de transcrição, diferenciação e desenvolvimento, envolvimento na vasorregulação, papel regulador fundamental nas cascatas de sinalização intracelular, em vários tipos de células, como fibroblastos, células endoteliais, células musculares lisas vasculares, miócitos cardíacos e tecido tireoidiano e aumento da expressão de enzimas antioxidantes (GOMES; SILVA; OLIVEIRA, 2012; PISOSCHI; POP, 2015; PIZZINO *et al.*, 2017).

O papel regulador das ERs é uma descoberta relativamente recente, uma vez que por várias décadas estas foram pensados como causadoras de efeitos exclusivamente ruins. Apesar de sua importância, as ERs estão envolvidas em vários processos deletérios. As mesmas podem reagir com a maioria das macromoléculas biológicas causando sua modificação oxidativa, o que pode resultar na perda de sua função. O duplo papel desempenhado pelas ER parece depender da extensão de sua produção. De fato, se produzidos em grande escala causam danos oxidativos e disfunção tecidual (DI MEO; NAPOLITANO; VENDITTI, 2019).

As EROs incluem espécies altamente reativas, como o OH⁻, considerado a ER mais potente, embora apresente uma meia-vida relativamente curta. Possui a capacidade de atacar a maioria das moléculas biológicas, principalmente os lipídeos (BETTERIDGE, 2000). As EROs incluem também espécies menos reativas, entre as quais estão o O₂ e o H₂O₂. Da mesma forma, as ERN incluem espécies não muito

reativas como o NO e espécies muito reativas como o ONOO⁻ (DI MEO; NAPOLITANO; VENDITTI, 2019).

Nos seres vivos, existem várias ER. A tabela adaptada de Zhang *et al.* (2019) apresenta algumas espécies reativas, seu grau de reatividade representada por “+” e seus principais alvos:

Tabela 1 - Características químicas das principais ERs

Espécies	Reatividade	Alvo preferido
Radical livre:		
Óxido nítrico (NO [•])	+	Metais
Anión de radical superóxido (O ₂ ^{•-})	++	Cluster Fe – S, NO [•]
Radicais hidroxila (OH [•])	+++++	Qualquer macromolécula
Anión de radical carbonato (CO ₃ ^{•-})	++++	Tyr, Trp, tióis, guanina
Dióxido de nitrogênio (NO ₂ [•])	+++	Thiols, Tyr
Radical alcóxila (RO [•])	++++	Compostos orgânicos
Radical peróxil (ROO [•])	+++	Compostos orgânicos
Não radicais:		
Peróxido de hidrogênio (H ₂ O ₂)	++	Tióis, metais
Peroxinitrito (ONOO ⁻ / ONOOH)	++++	CO ₂ , Cys, Trp, Met, Metais
Ácido hipocloroso (HOCl)	++++	Amino, tióis
Oxigênio singlete (¹ O ₂)	++	Guanina, lipídios não saturados, aminoácidos

Legenda: A tabela apresenta reatividade e alvo preferido das principais EROS. A reatividade é definida de acordo com um potencial de redução de elétrons (E^o) em pH7 ou a taxa de reação com glutathione (GSH) para radicais e não radicais, e é fornecida com uma descrição relativa de + e ++ (baixo), +++ (mediar) e ≥ +++++ (alto). **Abreviação:** Cys, Cysteine; Fe-S, sulfeto de ferro (II); Met, Metionina; EROS, espécies reativas de oxigênio; Tyr, tirosina; Trp, triptofano; Elétron não emparelhado indicado por um ponto sobrescrito à direita que precede o símbolo de carga.

As ERs induzem a peroxidação lipídica de ácidos graxos, especialmente os poli-insaturados, por serem mais susceptíveis à peroxidação e possuem maior número de ligações insaturadas, onde após uma cadeia de reações, é formado ao final o malondialdeído (MDA), produto utilizado como biomarcador de EO associado a condições clínicas (AYALA; MUÑOZ; ARGÜELLES, 2014; SIES, 2015).

Os agentes oxidantes podem também atravessar as membranas nucleares gerando uma grande quantidade de produtos modificados na base ou no açúcar do DNA, provocando mutações genéticas, instabilidade dos microssatélites ou afetando ligações a fatores de transcrição. Além disso, as ERs podem também promover

alterações na estrutura ou função das proteínas. O dano oxidativo das proteínas é irreversível e proteínas danificadas podem ativar proteassomas para a degradação de proteínas oxidadas (LU *et al.*, 2019; NAVARRO-YEPES *et al.*, 2014; ORTUÑO-SAHAGÚN; PALLÀS; ROJAS-MAYORQUÍN; 2014).

Em condições normais, antes das ERs exercerem seu efeito danoso, o organismo é capaz de desativá-las e proteger as moléculas dos seus danos utilizando o sistema de defesa antioxidante, ao qual desempenha papel importante na prevenção da oxidação de moléculas. O mesmo pode didaticamente ser dividido em antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos ou endógenos e exógenos (KAWAMURA; MURAOKA, 2018; VAZATTA *et al.*, 2009).

Os antioxidantes enzimáticos endógenos compreendem a Superóxido Desmutase (SOD), Catalase (CAT), Glutathione Peroxidase (GPx), Glutathione Redutase (GR) e Glutathione Reduzida (GSH); quanto aos antioxidantes endógenos não enzimáticos tem-se a bilirrubina, ceruloplasmina, hormônios sexuais, melatonina, coenzima Q, ácido úrico entre outros. Os antioxidantes exógenos são adquiridos na dieta ao qual pode-se citar vitamina E (tocoferóis), vitamina C (ácido ascórbico) e β -caroteno (carotenoides) e compostos polifenólicos (FINAUD; LAC; FILAIRE, 2006; GRISSA *et al.*, 2007; HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2007; URSINI; MAIORINO; FORMAM, 2016).

Os antioxidantes atuam impedindo a formação de ER, principalmente pela inibição das reações em cadeia com o ferro e o cobre. São capazes de deter agentes pró-oxidantes, evitando a formação de lesões e perda da integridade celular. Além disso, possuem a capacidade de reparar as lesões causadas por ER pela remoção de danos da molécula de DNA e a reconstituição das membranas celulares danificadas. Em algumas situações, pode ocorrer uma adaptação do organismo em resposta a geração das ER com o aumento da síntese de enzimas antioxidantes (BIANCHI; ANTUNES, 1999).

2.3. Lesão Nervosa Periférica, Estresse Oxidativo e Suas Consequências

O músculo esquelético representa um conjunto de células musculares estriadas, projetadas para realizar contração, força e movimento. O mesmo é

agregado a componentes de maquinaria metabólica e reguladora, responsáveis por produção de energia e homeostase celular (MUKUND; SUBRAMANIAM, 2020). É composto por uma variedade de proteínas e é regulado pela síntese e degradação destas. O aumento na degradação proteica e interrupção da síntese de proteínas resulta em perda da massa muscular que também é denominado de atrofia muscular, ao qual é acompanhada de perda de função motora (ASAMI *et al.*, 2018; LANG *et al.*, 2017).

A principal via que regula a síntese de massa muscular é a “IGF1-Akt / PKB-mTOR”. A sinalização inicia com a ligação do ligante de Fator de Crescimento Semelhante a Insulina Tipo 1 (IGF1) ao seu receptor, resultando na interação ao substrato do receptor de insulina (IRS1). Este, por sua vez, ativa fosfatidilinositol 3-quinase (P13K) para produzir fosfatidilinositol-3,4,5 trifosfatos (PIP3) via fosforilação de 4,5-bifosfato de fosfatidilinositol (PIP2). O PIP3 ativa proteínas AKT (serina/treonina quinase) que funcionam principalmente para promover o crescimento celular via fosforilação direta e ativação do alvo da rapamicina de mamíferos (mTOR), a qual promove aumento da tradução e síntese de proteínas (HAWLEY *et al.*, 2011; MUKUND; SUBRAMANIAM, 2020; SARFSTEIN; WERNER, 2013).

Um dos mais importantes sistemas proteolíticos relacionados a perda de massa muscular é o sistema ubiquitina-proteossomo. Este é responsável por degradar proteínas. Para a degradação proteica pelo proteossomo, proteínas celulares devem receber uma ligação covalente de múltiplos monômeros de ubiquitina. A ubiquitina pode ser conjugada a substratos proteicos específicos, este processo que necessita de três componentes enzimáticos: E1, uma enzima ativadora de ubiquitina; E2, uma enzima conjugadora de ubiquitina; e E3, uma enzima ligante de ubiquitina (TEIXEIRA; FILIPPIN; XAVIER, 2012).

No início a E1 é ativada em uma reação dependente de energia, ao qual transfere, através da E2, a ubiquitina para a E3, que catalisa a ligação da ubiquitina à proteína, marcando-a para ser degradada. Tal processo de degradação de proteína ocorre no proteossomo (20S ou 26S), que é um complexo composto de uma ou três grandes enzimas com a função de degradar proteínas desnecessárias ou danificadas da célula (TEIXEIRA; FILIPPIN; XAVIER, 2012).

A ativação da via IGF1-Akt / PKB-mTOR inibe antagonicamente o FOXO, fator de transcrição que quando ativado estimula a transcrição das E3 ligases Atrogin 1 e MURF1, responsáveis pela degradação proteica (KANDARIAN; JACKMAN, 2006).

Pesquisas demonstram uma importante função de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), mediado pela geração de EROs na atrofia muscular. Estas citocinas promovem ativação do Fator Nuclear de Transcrição Kappa B (NF-kB), ao qual exerce papel nos processos gerais que mediam a perda de massa muscular (THOMA; LIGHTFOOT, 2018).

A via de sinalização do NF-kB é composta por uma família de fatores de transcrição e sua ativação ocorre qual a translação desse para o núcleo, por meio da ubiquitinação e degradação da Proteína Inibitória IKappaB alfa (IkB- α). Quando o NF-kB transloca-se para o núcleo, atua numa região promotora responsável pela transcrição de genes envolvidos com a resposta ao EO como o MURF1, sendo sua ativação suficiente para induzir atrofia muscular (KANDARIAN; JACKMAN, 2006; LI *et al.*, 2003).

A função muscular esquelética está intimamente associada à inervação do motoneurônio (LANG *et al.*, 2017). Por interromper a comunicação neuromuscular, a LNP induz a lesão na musculatura esquelética, desencadeando diminuição de fibras musculares, uma vez que o músculo deixa de receber sinais de contração necessários para a sua função (POSSAMAI; SIEPKO; ANDRÉ, 2010).

A LNP promove dano a terminações nervosas, o que causa desuso do músculo esquelético inervado pelo ramo lesionado. Com isso, há o envolvimento de processos isquêmicos e inflamatórios que resultam no surgimento do EO. Após 7 dias de lesão do nervo ciático, a produção de ERs aumenta cerca de 30 vezes (MULLER *et al.*, 2007). A ampliação dos níveis de ERs no músculo desnervado pode se dar por intermédio da NADPH oxidase, xantina oxidase e mitocôndrias (POWERS; OZDEMIR; HYATT, 2019).

Apesar do aumento da atividade da xantina oxidase no músculo inativo, ainda há controvérsias na literatura se seu aumento é responsável pela geração de EO na LNP. O único papel da NADPH oxidase nas fibras musculares é a produção de EROS, há relatos que seu aumento promove o EO em atrofia associada a vários distúrbios incluindo LNP. Já em relação a mitocôndria, sabe-se que é a fonte primária de ER nos

músculos esqueléticos durante desuso prolongado (POWERS; OZDEMIR; HYATT, 2019).

O EO atua em diversas vias associadas a atrofia muscular. É possível que o aumento das ERs danifique direta ou indiretamente as proteínas, aumentando sua rotatividade. Além disso, o aumento da ERs pode danificar enzimas críticas, como as envolvidas no metabolismo energético. O EO pode promover a inibição da via IGF1-Akt / PKB-mTOR, suprimindo a síntese proteica e promovendo atrofia muscular. Alternativamente, a ativação de AMPK desencadeada pelo EO também inibe a síntese de proteínas via fosforilação de mTOR (MUKUND; SUBRAMANIAM, 2020).

Outro bom candidato para um efeito de EO na sinalização é o NF- κ B. Sabe-se que o NF- κ B desempenha um papel na atrofia muscular e está bem estabelecido que sua atividade transcricional pode ser modulada pelo Peróxido de Hidrogênio. Demonstrou-se também que a ER mitocondrial leva à regulação positiva da expressão da ubiquitina ligase Atrogin-1 podendo, portanto, contribuir para a atrofia através da degradação aumentada de proteínas pelo sistema proteassoma 26S (LI *et al.*, 2003).

É importante salientar que apesar do evento inicial ser provavelmente uma perda de inervação que leva à disfunção muscular e aumento da geração de ERs e aumento do EO, as consequências desses eventos podem produzir um feedback positivo do dano oxidativo que, por sua vez, danifica neurônios adicionais ou junções neuromusculares, exacerbando ainda mais o aumento da geração de ERs musculares e continuando o ciclo de danos (MULLER, 2007).

O tecido lesado propicia um aumento de marcadores de dano muscular como a creatina quinase- CK; lactato desidrogenase-LDH; e aspartato aminotransferase-AST (BERNEIRA *et al.*, 2018). Estas enzimas encontram-se normalmente no interior celular e seu extravasamento indica lesão tecidual. Quanto maior o tempo de desnervação muscular, maior será o dano ao músculo e consequente perda de sua função (POSSAMAI; SIEPKO; ANDRÉ, 2010).

Além do EO no órgão inervado pelo nervo lesionado, a LNP promove a liberação de certos mediadores inflamatórios e ERs no conteúdo plasmático e nos gânglios da raiz dorsal que, por sua vez, ascende para o cérebro. Surpreendentemente pouca atenção é dada a resposta nervosa central (ULLAH *et al.*, 2018; USLUSOY *et al.*, 2019). O EO nos tecidos neurais causa sinalização e

homeostase interrompida e é responsável por inúmeros eventos que vão desde o desdobramento de proteínas até a morte de neurônios. Os níveis mais altos de expressão de ERs também ativam NFκB a jusante, que por sua vez inicia a transcrição de mediadores pró-inflamatórios no SNC (PINHO; AGUIAR; RADÁK, 2019; ULLAH *et al.*, 2018).

Estudos pré-clínicos e clínicos mostraram que as LNP podem ser acompanhadas por variações da temperatura da pele na região inervada pelo nervo lesado (SACHARUK *et al.*, 2011). O aumento de ERs atua na indução desse fenômeno. O NO promove o relaxamento muscular dos vasos sanguíneos levando à vasodilatação (processo que culmina na formação da hiperemia e hipertermia). Além disso, as ERs ativam o NF-κB a jusante, favorecendo a ativação de leucócitos e expressão de mediadores pró-inflamatórios como a histamina, serotonina, bradicinina, prostaglandina e prostaciclina, responsáveis por promover aumento da permeabilidade vascular e vasodilatação, que tem como consequência o aumento da temperatura local (POLUHA; LORENZI, 2018).

2.4. Exercício Físico e Treinamento Resistido

A inatividade física é um dos principais contribuintes para a mortalidade. Cerca de 3,2 milhões de mortes por ano são atribuíveis à inatividade física. Diretrizes globais e nacionais para atividade física estão sendo implementadas em todo o mundo dado os impactos do sedentarismo para indivíduos e sistema de saúde (TAYLOR, 2014).

O exercício físico (EF) é caracterizado por repetições de movimentos direcionados e estruturados, havendo elevação no consumo de oxigênio ocasionado pelo recrutamento das fibras musculares no momento da ação do movimento. O exercício é um subgrupo de atividade física, definida como qualquer movimento corporal originado pelo musculoesquelético que resulte em um gasto energético, contudo, o EF especificamente, deve ser realizado de forma elaborada e orientada com o objetivo de manter a aptidão física. Também pode-se defini-lo como qualquer movimentação muscular que resulte em força (CASPERSEN *et al.*, 1985; DE FÁTIMA; FILHO, 2007).

O EF é classificado de acordo com suas exigências metabólicas: a) exercícios aeróbios- necessitam de oxigênio para queima dos substratos que produzirão energia; b) exercícios anaeróbios- utilizam uma forma de energia independente de oxigênio, ao qual se encaixam o Treinamento Resistido (TR) e os de velocidade (DOMICIANO; DE ARAÚJO; MACHADO, 2010; PATEL *et al.*, 2017).

O TR caracteriza-se como um exercício em que há demanda de contrações em conjuntos musculares específicos contra uma resistência externa (NEVES *et al.*, 2019). O mesmo é um método eficaz de treinamento para indivíduos com variados objetivos por propiciar benefícios como aumento da força muscular, potência, agilidade e resistência localizada, além de alterações na composição corporal, especialmente no ganho de massa magra e óssea e perda de massa gorda (FLECK, 1988; HUMBURG *et al.*, 2007; KRAEMER *et al.*, 2003).

O TR é um importante promotor de síntese proteica, principalmente por regular positivamente a expressão de IGF-1 (AHTIAINEN *et al.*, 2016), que promove uma cascata de sinalização intracelular a qual provoca a ativação da mTOR, responsável pela estimulação de fatores de transcrição responsáveis pela síntese proteica muscular (HAWLEY *et al.*, 2011; SARFSTEIN; WERNER, 2013).

O EF promove alterações físicas e bioquímicas importantes para gerar adaptações, possibilitando, assim, a realização de uma grande diversidade de combinações para alcançar metas propostas ou atenuar comorbidades (FLECK, 1988; MACINNIS; GIBALA, 2017). Segundo a American College of Sports Medicine (2011) é necessária uma sobrecarga entre 70-85% de 1 repetição máxima (RM) para que o corpo seja submetido a um alto estresse mecânico, ao qual seria suficiente para causar exaustão ao finalizar cada série de exercícios, promovendo posteriormente benefícios decorrentes aos processos adaptativos ao treinamento resistido.

Na atualidade o TR tem sido utilizado como forma de tratamento para diversas patologias por conta de seus efeitos benéficos como melhora na função cardiovascular, aumento do metabolismo basal, bem estar psicossocial, estimulação da hiperforia e maior função motora, resultando em melhora da capacidade funcional para desempenhar as atividades do dia-a-dia (GRÖPEL, 2018; PHILLIPS *et al.*, 2017; SOUZA *et al.*, 2017; STAVRES; ZEIGLER; BAYLES, 2018).

2.5. Exercício Físico e Lesão Nervosa Periférica

As formas de tratamento para a LNP refletem resultados insatisfatórios na recuperação funcional (FARONI *et al.*, 2015). Para isso, tratamentos alternativos têm sido procurados com a finalidade de promover um melhor processo de regeneração e melhora funcional de nervos e músculos desnervados (ALBORNOZ *et al.*, 2010).

A atividade física programada e estruturada oferece uma série de benefícios para a saúde. Várias formas de exercício físico têm sido utilizadas no tratamento da LNP para propiciar a manutenção das propriedades musculares durante desnervação e promover a recuperação funcional (COOPER; KLUDING; WRIGHT, 2016; POSSAMAI *et al.*, 2012).

Muitos estudos são destinados a avaliar mecanismos envolvidos nos benefícios do exercício nas LNPs. Alguns relacionam os bons efeitos à liberação de substâncias secretadas pelos músculos envolvidos e pelos corpos dos motoneurônios correspondentes (POSSAMAI; SIEPKO; ANDRÉ, 2010). No entanto, os resultados do exercício frente à lesão são dependentes do tipo, tempo e intensidade do treinamento (UDINA *et al.*, 2011).

Pagnussat *et al.* (2012) verificaram o efeito da aplicação do treinamento de agarrar e treinamento em esteira, realizados por 3 semanas, sobre a recuperação funcional e morfológica do nervo mediano e ulnar de ratos Wistar. Os dois tipos de treinamento propiciaram uma melhor regeneração e recuperação dos animais tratados em comparação aos do grupo controle.

Num estudo de Safakhah *et al.* (2017) foi demonstrado que o exercício em esteira durante 21 dias, após a indução da neuropatia, aumentou o limiar de dor mecânica (diminuição da alodinia mecânica) e dor térmica, além de diminuir os níveis de TNF- α no nervo afetado. Já Martins *et al.* (2018) utilizaram um protocolo de treinamento excêntrico em camundongos com esmagamento do nervo ciático durante 8 semanas e constataram que os grupos que realizaram o protocolo de treinamento apresentaram melhor recuperação funcional do que os grupos lesionados não exercitados e isso pode se dá devido a maiores níveis de IGF-1 dos animais que praticavam exercício físico.

Uma das modalidades de exercício que vem sendo estudada na LNP é o TR, considerado um dos métodos mais eficientes para aumentar a força e a massa muscular (MALANOTTE *et al.*, 2017), a exemplo de Liao et al. (2017) ao qual verificaram que o treinamento resistido utilizando um protocolo de saltos em meio aquático provocou uma melhor regeneração nervosa e aumento de massa muscular em grupos de ratos com transecção de nervo periférico, que àqueles com lesão e nenhuma intervenção após 28 dias de cirurgia. A realização de exercícios resistidos resulta em maior ativação e dispersão neuromuscular dos receptores de acetilcolina na placa terminal, estimulando o aumento do diâmetro da junção neuromuscular, o que levaria a benefícios nesse tipo de lesão comparado a grupos sedentários (DESCHENES *et al.*, 2000).

Portanto, tendo em vista que o exercício resistido induz alterações morfológicas e bioquímicas, discute-se a possibilidade de que o mesmo exerça ação no tratamento de diversas patologias, a exemplo da LNP.

2.6. Treinamento Resistido e Estresse Oxidativo

O exercício físico, tanto aeróbio (metabolismo aeróbio) quanto anaeróbio (sistema ATP-PC [adenosina trifosfato e creatina fosfato] e glicólise), promove importantes adaptações morfofuncionais e metabólicas no corpo. Durante o repouso, 10% a 20% do sangue flui normalmente para o musculo esquelético, no entanto, durante o exercício esse volume pode aumentar para até 85% a 90%, com um maior aporte de glicose e oxigênio. Em termos de bioenergética, o exercício ativa as vias produtoras de ERO, como a cadeia de transporte de elétrons, promovendo sua produção (VAZATTA *et al.*, 2009; VARGAS-MENDOZA *et al.*, 2019).

Apesar do exercício anaeróbio ser executado independente do aporte de oxigênio, o mesmo promove a produção do EROs agudamente. Provavelmente ocorra a partir da ativação do mecanismo da xantina oxidase, resultante da degradação do AMP (Adenosina Monofosfato) para produção de ATP (Adenosina Trifosfato), que ocorre através da reação catalisada pela enzima mioquinase (MK). A xantina desidrogenase se converte para a oxidase devido as intensas contrações nas pausas durante o treinamento resistido além do acúmulo de cálcio intracelular e baixa

concentração de O^2 . Portanto, ocorre utilização do oxigênio ao invés de NAD^+ (Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo) pela xantina oxidase, produzindo o O^2- . (HELLSTEN, 1999; SJÖDIN; WESTING; APPLE, 1990; VAZATTA *et al.*, 2009).

A produção de ERs no músculo esquelético de forma moderada, durante TR, é necessária para que haja sinalização redox promovendo benefícios na célula muscular, como produção de força durante a contração, captação de glicose e aumento na concentração de proteínas antioxidantes (STEINBACHER; ECKEL, 2015). A quantidade de ERO produzida é dependente de critérios como intensidade, tempo e volume do TR, além do período de repouso. De fato, uma única sessão de exercício extenuante ou prolongado leva à produção de grandes quantidades de ERs. Por outro lado, sessões de um programa de treinamento produzem baixas quantidades de ERO, o que pode induzir respostas adaptativas benéficas para o organismo (DI MEO; NAPOLITANO; VENDITTI, 2019; GARBER *et al.*, 2011).

Hoje, a evidência científica é forte em relação a como um estilo de vida fisicamente ativo atenua o EO. Tal fator pode ser um dos mecanismos responsáveis pela a melhora em vários aspectos clínicos de indivíduos praticantes de EF, como envelhecimento celular atenuado, aumento da sensibilidade à insulina, regulação do perfil lipídico e redução de disfunção endotelial (DE SOUSA *et al.*, 2017). Mattson (2008) definiu hormesis como um processo em que a exposição a uma dose baixa de um agente químico ou um fator ambiental que seja prejudicial em doses altas induz a um efeito benéfico sobre a célula ou organismo. Desta forma, a produção de ERs pelo TR pode gerar efeitos benéficos a saúde, como a melhora do sistema antioxidante (BOGDANIS *et al.*, 2013).

Em resposta ao aumento de ERO durante o TR contínuo, há ativação do Fator 2 Relacionado Ao Fator Nuclear Do Eritróide 2 (NRF2), um poderoso fator de transcrição nuclear que coordena um complexo do sistema citoprotetor antioxidante. Em condições normais, o fator Nrf2 encontra-se inativo no citoplasma, sendo inibido pela proteína repressora Keap1 (proteína 1 associada à ECH semelhante a Kelch), a qual é rica em cisteína e pode ser oxidada por várias substâncias incluindo as EROs, como consequência da oxidação, há alteração de sua conformação. Com isso, Nrf2 é liberado, facilitando, assim, a acumulação e a translocação nuclear do mesmo. No núcleo, o Nrf2 se liga a sequências regulatórias chamadas AREs, ativando um grande grupo de genes associados à resposta antioxidante e desintoxicante (BARBOSA *et al.*, 2019; VARGAS-MENDOZA *et al.*, 2019).

O TR contínuo promove a ativação do Sistema Antioxidante Endógeno enzimático, que regula enzimas como a GPx, GR, Cat e SOD e o não enzimático, que incluem glutatona e ácido alfa lipóico, entre outros (POWERS; RADAK; JI, 2016; VARGAS-MENDOZA *et al.*, 2019). Desta forma, estudos envolvendo a prática de exercício físico resistido associados a diversos distúrbios devem ser ampliados dada a sua capacidade de alterações metabólicas benéficas.

2.7. Exercício Físico e Plantas Medicinais

É sabido que o sedentarismo predispõe indivíduos e desenvolverem uma variedade de doenças crônicas, enquanto que a prática de exercício regular promove vários benefícios a saúde. No entanto, de acordo com a teoria da hormesia do exercício, quando o agente estressor (a sessão de treinamento) está ausente, nenhuma adaptação ocorre. Quando a sessão de treinamento está dentro de um intervalo específico de intensidade e duração e é seguida por um período de descanso, ocorre uma adaptação positiva, já se as sessões de exercício forem muito pesadas ou prolongadas e não forem seguidas por períodos de descanso, pode resultar em danos à saúde (BOGDANIS *et al.*, 2013; MASSARO, MARIKA *et al.*, 2019).

Os produtos à base de plantas são extratos de sementes, raízes, folhas, cascas, frutos ou flores, e contêm vários fitoquímicos que podem atuar promovendo uma série de vantagens associados ao exercício físico. Tais benefícios estão relacionados a síntese de glicogênio, reduzindo os metabólitos esportivos e aumentando a tolerância à hipóxia, reserva de várias substâncias glicogênicas, melhorando a resistência ao exercício e acelerando o metabolismo do nitrogênio da uréia, promoção de diminuição da fadiga, entre outros. (SELLAMI, *et al.*, 2018; ZHOU; JIANG, 2019).

Suplementos antioxidantes implicam em efeitos diretos ou indiretos relacionados ao exercício. Diretamente podem envolver a redução da fadiga muscular no nível da função contrátil. Já indiretamente, incluem aprimoramento do treinamento, redução de estressores fisiológicos que afetam negativamente o treinamento (doença ou a própria resposta do treinamento) ou melhora na capacidade de recuperação do treino (MYBURGH, 2014).

Uma classe de antioxidante natural que tem seu uso bastante estudado

relacionado ao exercício é a dos polifenóis, compostos que possuem uma estrutura molecular caracterizada pela presença de um ou mais anéis fenólicos (anéis aromáticos com um ou mais substituintes hidroxílicos). Existem várias subclasses de polifenóis, definidas com base no número elementos estruturais dos anéis fenólicos. Os principais grupos de polifenóis são: ácidos fenólicos, estilbenos, lignanas, álcoois fenólicos e flavonoides (DAGLIA; 2012; LIMA; BEZERRA, 2012; QUIÑONES; MIGUEL; ALEIXANDRE, 2012; ANGELO; JORGE, 2007).

A justificativa para o uso de polifénóis em praticantes de exercício físico é que a produção excessiva de radicais induzida pelo exercício intenso é muito alta para os mecanismos de eliminação endógenos; o dano muscular induz a explosão oxidativa dos neutrófilos; e os lipídios e proteínas da membrana são danificados por reações de oxidação. Os polifenóis estão associados a diminuição de alguns efeitos provocados pelo exercício como a dor muscular excessiva de início tardio, rigidez muscular, redução da força muscular, diminuição de marcadores de dano no músculo esquelético e comprometimento imunológico (MARIKA *et al.*, 2019; MYBURGH, 2014).

2.8. Espécie *Bowdichia virgilioides* Kunth

A *Bowdichia virgilioides* Kunth é uma espécie arbórea leguminosa, nativa da América do Sul, pertencente à família *Fabaceae*, subfamília *Papilionoidae*. É amplamente distribuída pelo Brasil uma vez que é encontrada na vegetação da Mata Atlântica, Caatinga, Pantanal e Cerrado, com predominância na região central, norte e nordeste. Popularmente a árvore é conhecida como "sucupira", "sucupira-roxa" ou "sucupira-preta" (ALBUQUERQUE; GUIMARÃES, 2007; KANEGAE *et al.*, 2000; JUCK *et al.*, 2006; LIMA, 2008; RIBEIRO-OLIVEIRO; RANAL; SANTANA, 2013; SAMPAIO *et al.*, 2001; SILVA *et al.*, 2011).



Figura 1 - Árvore da *Bowdichia Virgilioides* Kunth
Fonte: Google Imagens

A madeira da *B. virgilioides* Kunth possui alta densidade e longa durabilidade natural, por conta disso, é amplamente utilizada como dormentes, em postes, embarcações, construção civil e fabricação de móveis de luxo, o que promove relevada importância econômica. Pela sua alta resistência ao fogo, a árvore é muito utilizada em cercas de áreas de pastagem natural sujeita a queimadas anuais. Por sua evidente beleza, a espécie arbórea é bastante empregada no paisagismo além do que é bastante utilizada em programas de reflorestamento e na recuperação de áreas degradadas de preservação permanente (SMIDERLE; SOUSA, 2003; ALBUQUERQUE *et al.*, 2007).

As cascas e sementes da *B. Virgilioides* kunth são amplamente utilizadas na medicina popular para o tratamento de diversos distúrbios como: diarreia, cefaleia, gota, diabetes, úlcera, bronquite, febre, inflamação do útero, inflamações em geral, reumatismo, artrite, doenças de pele, além do uso como tônico corporal e facilitador da digestão. (ALMEIDA *et al.*, 2006; ARRIAGA *et al.*, 2000; BARROS *et al.*, 2010; GOMES *et al.*, 2008; SMIDERLE; SOUSA, 2003.)

Devido a sua importância medicinal, a espécie foi incluída na farmacopeia brasileira (BRANDÃO *et al.*, 2006). Já foram descritas e comprovadas cientificamente atividades anti-hiperglicemiante (SOUZA *et al.*, 2009), antimalárica (DEHARO *et al.*, 2001), antibacteriana (ASSIS *et al.*, 2018), de inibição da enzima acetilcolinesterase (BARBOSA-FILHO *et al.*, 2006), anti-inflamatória (BARROS *et al.*, 2010) analgésica (THOMAZZI *et al.*, 2010), antinociceptiva (SHAM *et al.*, 2016), ansiolítica (VIEIRA et

al., 2013) e antioxidante (DOS SANTOS, *et al.*, 2014).

Leite *et al.* (2014) identificaram a presença de polifenóis através do sistema de cromatografia líquida de alta performance (HPLC) no extrato bruto da casca da *B. virgilioides* Kunth, com presença de ácido clorogênico e cafeico, flavanoides quercina, rutina e kaempferol. Shan *et al.* (2016) detectaram a presença de várias classes de compostos polifenólicos da triagem fitoquímica do EHE da entrecasca do caule de *B. Virgilioides* Kunth (fenóis, taninos, flavanoides, xantonas e catequinas). Além disso, verificaram maior presença de compostos fenólicos no extrato bruto que em suas frações.

Num estudo de nosso laboratório, Dos Santos *et al.* (2014) descobriram a exibição de uma resposta dose dependente na atividade antioxidante do EHE da entrecasca de *B. virgilioides* Kunth. Também foi observado que o EHE possui cinética de reação moderada, exigindo 60 min para reduzir o nível do radical livre DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazina) em mais da metade através da curva dose-resposta. Por fim, Dos Santos *et al.* (2014) comprovaram que o EHE foi capaz de diminuir a peroxidação lipídica *in vitro* e *in vivo* em ratos *Wistar* e seu uso concomitante ao exercício resistido promoveu maior efeito antioxidante que seu uso sozinho, além de reduzir as concentrações sanguíneas de marcadores de dano muscular (LDH, AST e CK) provocadas por sessões de treinamento resistido.

Testes de toxicidade foram utilizados por Silva (2009) para avaliar os efeitos do extrato das cascas do caule de *B. virgilioides* Kunth em camundongos, numa dose 10 vezes maior que aquelas responsáveis por causar efeitos anti-inflamatórios, antinociceptivos e imunossupressores. Não foi observado alterações clínicas e morte dos animais, o que confere proteção para o uso popular das diversas estruturas da espécie.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Analisar os efeitos de um programa de Treinamento Resistido e do Extrato Hidroetanólico da entrecasca do caule de *Bowdichia virgilioides* Kunth sob marcadores de Estresse Oxidativo e da função muscular esquelética em ratos *wistar* submetidos à Lesão Nervosa Periférica após esmagamento de nervo ciático direito.

3.2. Objetivos Específicos

- Avaliar os efeitos do Treinamento Resistido e do Extrato Hidroetanólico da entrecasca do caule de *B. virgilioides* Kunth sob indicadores bioquímicos de Estresse Oxidativo (MDA e SH) na Lesão Nervosa Periférica;
 - Avaliar temperatura no local da lesão por meio da termografia;
 - Avaliar o peso muscular de músculo innervado pelo nervo lesionado após sessões de Treinamento Resistido e ingestão do Extrato Hidroetanólico da entrecasca do caule de *B. virgilioides* Kunth;
 - Avaliar a força de preensão de membros inferiores após sessões de Treinamento Resistido e ingestão do Extrato Hidroetanólico da entrecasca do caule de *B. virgilioides* Kunth na Lesão Nervosa Periférica;
 - Avaliar os efeitos do Treinamento Resistido e do Extrato Hidroetanólico da entrecasca do caule de *B. virgilioides* Kunth sob marcadores de dano tecidual (CK, LDH, AST, ALT) na Lesão Nervosa Periférica.

4. CASUÍSTICA E MÉTODO

4.1. Campo de Estudo

Trata-se de um estudo pré-clínico e experimental, desenvolvido no Núcleo de Pesquisa em Sinalização Intracelular (NUPESIN), localizado no Departamento de Morfologia do Campus de São Cristóvão da Universidade Federal de Sergipe (UFS).

4.2. Amostra

Foram utilizados 60 ratos machos, adultos, que possuíam pesos entre 300 e 350g, da linhagem *Wistar*, provenientes do Biotério Setorial do NUPESIN. Os ratos foram submetidos a gaiolas coletivas e permaneceram no biotério, em temperatura ambiente entre 22° e 24°C e com luz controlada (claro/ escuro). A água e a alimentação foram administradas *ad libitum*. O experimento foi conduzido segundo normas estabelecidas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA). A experimentação com animais somente iniciou mediante aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Animais (CEPA) da UFS, sob número de protocolo 02/2019.

4.3. Grupos Experimentais

Os animais foram aleatoriamente divididos em seis grupos, compostos por 10 animais cada:

- a) Controle (C): animais sedentários que receberam veículo e não sofreram nenhum tipo de lesão.
- b) Sham (S): animais sedentários que receberam veículo, tiveram o nervo exposto, porém não sofreram lesão.
- c) Lesão (L): animais sedentários que receberam veículo e sofreram lesão em nervo.
- d) Lesão + Treinamento Resistido (LT): animais que sofreram lesão nervosa, submetidos a protocolo de exercício e receberam veículo.

e) Lesão + Extrato (LE): animais que sofreram lesão nervosa, sedentários e receberam extrato hidroetanólico da casca do caula de *B. virgilioides* Kunth.

f) Lesão + Treinamento Resistido + Extrato (LTE): animais que sofreram lesão nervosa, realizaram protocolo de treinamento de exercício e receberam extrato da casca do caule de *B. virgilioides* Kunth.

4.4. Indução da Lesão Nervosa Periférica

O nervo periférico mais comumente afetado é o ciático, por este fator, o fácil acesso cirúrgico e por conter ramificações bem localizadas, o mesmo é o principal nervo utilizado em estudos experimentais com ratos (ESER *et al.*, 2009). Assim, após confirmação do efeito anestésico (10 mg.kg⁻¹ de ketamina e 85 mg.kg⁻¹ de xilazina intraperitoneal) através da verificação do estado de consciência do animal e reflexo ao pinçamento da cauda, realizou-se a tricotomia de membro inferior direito e assepsia da região com uso de Povidine, seguido de uma incisão, paralela às fibras do bíceps femoral, para expor o nervo ciático dos ratos. Posteriormente, os animais foram submetidos ao esmagamento unilateral do nervo direito a nível acima de sua trifurcação com o auxílio de uma pinça cirúrgica, durante 30 segundos, desencadeando uma axonotmese (MALANOTTE *et al.*, 2017). A pressão de esmagamento seguiu o mesmo padrão para todos os animais. Os roedores, então, foram suturados com fios de sutura 2,0. Nos cuidados pós-operatório realizou-se a antibioticoterapia profilática com pentabiótico reforçado intraperitoneal em dose única (0,1mg/100g), analgesia com opioide morfina (0,3mg/100g) intraperitoneal e acomodação de dois animais por gaiolas, estas contendo água e ração, em ambiente climatizado (BARBOSA *et al.*, 2016). Um dia após a indução da lesão, os animais foram utilizados nos protocolos experimentais descritos adiante (Figura 2).



Figura 2. Compressão de nervo ciático
Fonte: Dados da pesquisa

4.5. Aplicação dos Recursos Terapêuticos

Os recursos terapêuticos consistem em administração do EHE da entrecasca do caule de *B. virgilioides* Kunth e do TR, bem como a combinação dos dois recursos simultaneamente (extrato + exercício).

4.5.1. Treinamento Resistido

Para a realização do exercício, foi utilizada uma escada vertical de madeira (1,1 x 0,18m, 2cm de espaço entre os degraus e 80° de inclinação). O protocolo de treinamento consiste numa adaptação do protocolo sugerido por Hornberger; Farrar (2004). Antes da realização do TR, houve familiarização prévia dos animais com o equipamento durante 2 semanas. Inicialmente os ratos foram motivados a subir a escada por meio de estímulo manual na cauda. Na parte superior da escada havia uma caixa escura (20 x 20 x 20cm) que permitia o descanso dos animais entre uma série e outra. O intervalo de descanso adotado foi de 2 minutos. Este procedimento repetiu-se até que os ratos subissem voluntariamente a escada por três vezes consecutivas sem a necessidade de incentivo na cauda.

Após a familiarização, foi realizado o exercício para determinação de Uma Repetição Máxima (1RM), em que os animais escalavam a escada carregando progressivamente cargas mais pesadas, sendo que a carga inicial consistia de 50%

do peso corporal do animal, com incremento de 10% cada vez que o animal realizava a escalada efetiva, até chegar a 100%. Assim, determinou-se o 1RM. A carga de cada sessão de treinamento iniciou-se com 60% da obtida no teste de 1RM e teve aumento de 10% em cada semana. Realizou-se 3 séries de 8 repetições.

Os animais subiram em uma escada com uma carga de aparatos (composta de tubos falcons contendo pesos de chumbo, presos por uma fita adesiva) fixada por fita adesiva na porção proximal da sua cauda. O treinamento foi realizado três vezes por semana, em dias alternados, durante 3 semanas após a lesão. A familiarização foi realizada antes da indução da lesão. Os animais foram pesados a cada início de treinamento para adequação da carga. Os ratos sedentários não realizaram protocolo de exercício, no entanto, foram colocados no ambiente de treinamento para que o estresse do meio seja igual para todos os grupos.

4.5.2. Ingestão do extrato da entrecasca de *Bowdichia virgilioides* Kunth

As cascas do caule de *B. virgilioides* Kunth foram coletadas no povoado Fazenda Riachão, no município de Japaratuba, Sergipe - Brasil (10° 32'04.49S, 36°53'57" O). A exsicata desta espécie é encontrada no herbário da UFS sob número de registro ASE 23107 (SISGEN AA5B37). As cascas de *B. virgilioides* foram secas à temperatura ambiente e reduzidas a pó utilizando moinho de facas e, em seguida, submetidas à maceração com etanol a 90%, durante 5 dias. Após este período, houve filtração e concentração em rotaevaporador (LS LOGEN) sob pressão reduzida a 45°C, obtendo-se o EHE.

A administração do EHE foi feita na dose de 200mg/kg de peso corporal, via intragástrica (gavage) utilizando uma cânula de inox específica para roedores e com a extremidade arredondada para que não cause lesão, três vezes por semana, em 20 dias alternados, durante 3 semanas após a lesão. A dose e via de administração utilizada baseia-se no estudo de Dos Santos *et al.* (2014), que utilizou os mesmos padrões na administração do EHE da entrecasca de *B. virgilioides* Kunth em seu experimento. Os animais controle receberam água destilada (veículo), na mesma quantidade do EHE.

mmol. L⁻¹) + 15µL de solução Triton a 10% e centrifugada a 3000 x g por 10 min a ± -80°C.

4.8. **Peso Muscular**

Após da dissecação do músculo Gastrocnêmio direito foi realizada a execução de pesagem de massa úmida do mesmo. Posteriormente, foi feita uma relação entre peso muscular e peso corporal total, a qual utilizou-se a seguinte formula:

$$\text{(Peso muscular / Peso corporal total) x1000}$$

4.9. **Análise de Estresse Oxidativo**

4.9.1. **Determinação de MDA/TBARS *in vivo***

Seguindo o método descrito por Lapenna *et al.* (2001) a oxidação de lipídios foi determinada pela mensuração de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS). Alíquotas de 200µL das amostras (sangue e tecidos) foram adicionadas a uma mistura de 400µL formada por partes iguais de ácido tricloroacético (TCA) 15%, HCl 0,25 N e TBA 0,375%, mais 2,5 mM de butilato de hidroxitolueno (BHT) e 40µL de dodecil sulfato de sódio (SDS) 8,1%, sendo aquecida por 30 min a 95°C em estufa. O pH da mistura foi ajustado para 0,9 com HCl concentrado. BHT foi usado para prevenir a peroxidação lipídica durante o aquecimento. Após resfriamento à temperatura ambiente e adição de 4 mL de butanol, o material foi centrifugado a 800 xg por 15 min a ± 4 °C e a absorbância do sobrenadante foi medida em 532 nm. O coeficiente de extinção molar utilizado foi 1,54 x 10⁵ M⁻¹ cm⁻¹ e o resultado de TBARS expresso em nmol Eq MDA/mg para as amostras de plasma e tecidos.

4.9.2. **Determinação de Sulfidrilas Totais (Tióis)**

A quantificação do nível antioxidante do plasma e tecidos foi mesurada através da determinação dos grupos sulfidrilas, realizada conforme a metodologia descrita por Faure; Lafond (1995) em que alíquotas de 50 µL de amostras foram misturados em 1 mL de tampão tris-EDTA, pH 8,2. Em seguida, foi realizada a primeira leitura (A) no

espectrofotômetro em 412 nm. Após a leitura, as amostras foram transferidas para tubos de ensaio e misturas a 20 µL de DTNB 10 mM diluído em metanol (4 mg/mL), ficando em repouso no escuro. Ao final de 15 min, a segunda leitura de absorvância (A2) foi realizada. A concentração de SH foi calculada conforme equação: $(A2-A1) - B \times 1,57 \text{ mM} \times 1000$ sendo o resultado expresso em nmol.mg^{-1} .

4.10. Análise de Dano Tecidual

Como indicadores de dano tecidual, realizou-se análise de marcadores de dano muscular e hepático sérico: CK, LDH, AST, e ALT. Foram utilizados os kits comerciais (Labtest®, Santa Lagoa, Minas Gerais, Brasil) em que o plasma de cada animal foi homogeneizado em reagentes específicos a 37°C e realizada a leitura num espectrofotômetro (BioespectroModel SP-22 UV/Visible, Minas Gerais- Brasil)

4.11. Aferição da Temperatura Local

Os procedimentos foram realizados de acordo com as recomendações da Associação Européia de Termologia (RING; AMMER, 2012). A temperatura e a umidade relativa foram controladas entre 21-22° C e 42-50%, monitorados por um Hibrid Thermo-Hygrometer Hikari HTH-240 (Hikari, China). A pata posterior direita foi utilizada para realizar as leituras de temperatura, as quais foram captadas no 7º, 14º e 21º dias após cirurgia.

Para a captação da temperatura foi utilizada uma máquina termográfica de modelo Seek Reveal Pro (Seek Thermal, Santa Barbara, USA). A mesma possui sensor térmico com campo de visão de 320 x 240 pixels, medição de temperatura de -4,0 a 330,0°C, com condição de trabalho de 0,30 a 550m de distância e Lanterna de LED de 300 lúmens, Taxa de quadros de >15 Hz Fast Frame no Modo Normal, sensibilidade térmica < 70 mK, e campo de visão 32 graus FOV.

4.12. Força de Preensão

O teste de força de preensão baseia-se na tendência natural do animal para agarrar uma barra ou grade quando suspenso pela cauda. O objetivo do teste é avaliar o tônus neuromuscular e/ou força muscular dos membros anteriores e posteriores ao mesmo tempo ou separadamente. Alterações na força de preensão têm sido interpretadas como evidências de aumento ou redução da força muscular (MAHMOOD, 2010).

Foi mensurada a força de preensão que o animal impunha sobre a grade de metal do Grip Strength Meter (Insight®, São Paulo, Brasil). Para fazer a avaliação, o animal foi tracionado pela cauda com firmeza crescente e foi permitido que agarrasse em uma grade conectada a um transdutor de força, até perder a preensão. A medição foi realizada 3 vezes no 7º, 14º e 21º dia. Dessa maneira, o animal aplicou uma força de preensão sobre a grade que foi registrada pelo aparelho, sendo utilizado o valor da média aritmética em gramas entre os resultados registrados em cada dia (BURNES *et al.*, 2008; CORADINIA *et al.*, 2015).

4.13. Análise Estatística

Foi realizada a estatística descritiva sendo utilizadas as medidas de tendência central, média (\bar{X}) \pm Desvio Padrão (DP) e intervalo de confiança 95% (IC 95%). Para verificação da normalidade das variáveis utilizou-se o teste de Shapiro Wilk, devido tamanho da amostra. Para a avaliação do desempenho entre os grupos foi feito o teste ANOVA (One Way ou Two Way) com Post Hoc de Bonferroni, sendo considerada significativa diferença estatística $p < 0.05$. O tratamento estatístico foi realizado por meio do programa estatístico GraphPad Prism versão 7.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, E.U.A).

5. RESULTADOS

5.1. Lipoperoxidação Lipídica

Nas figuras 4, 5, 6 e 7 se encontram os valores de MDA em amostras do plasma, músculo gastrocnêmio, cérebro, e fígado respectivamente após as intervenções.

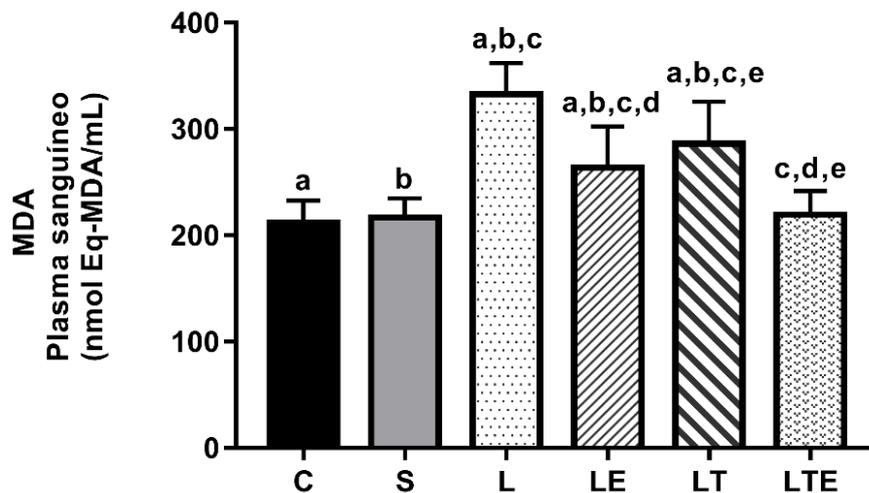


Figura 4 - MDA em plasma

MDA em plasma (*nmol Eq-MDA/mL*) após intervenção nos diversos grupos em que: C- Controle; S- Sham; L- Lesão; LE- Lesão + Extrato; LT- Lesão + Treinamento; LTE- Lesão + Treinamento + Extrato. Valores expressos em média±desvio padrão (n=10 em cada grupo). As letras iguais representam diferenças estatísticas entre os grupos determinadas pela Anova one way com post hoc de Bonferroni.

Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas concentrações de MDA no plasma entre C ($212 \pm 20,5$ nmol Eq-MDA/ml, IC 95% 198-227) e L ($333 \pm 29,5$ nmol Eq-MDA/ml, IC 95% 312-354) com $p < 0,0001$; C e LE ($264 \pm 38,6$ nmol Eq-MDA/ml, IC 95% 236-291) com $p = 0,0038$; C e LT ($286 \pm 39,9$ nmol Eq-MDA/ml, IC 95% 258-315) com $p < 0,0001$; S (217 ± 18 nmol Eq-MDA/ml, IC 95% 204-230) e L com $p < 0,0001$; S e LE com $p = 0,0115$; S e LT com $p < 0,0001$; L e LE com $p < 0,0001$; L e LT com $p = 0,0123$; L e LTE ($219 \pm 22,3$ nmol Eq-MDA/ml, IC 95% 204-235) com $p < 0,0001$; LE e LTE com $p = 0,0210$; LT e LTE com $p < 0,0001$.

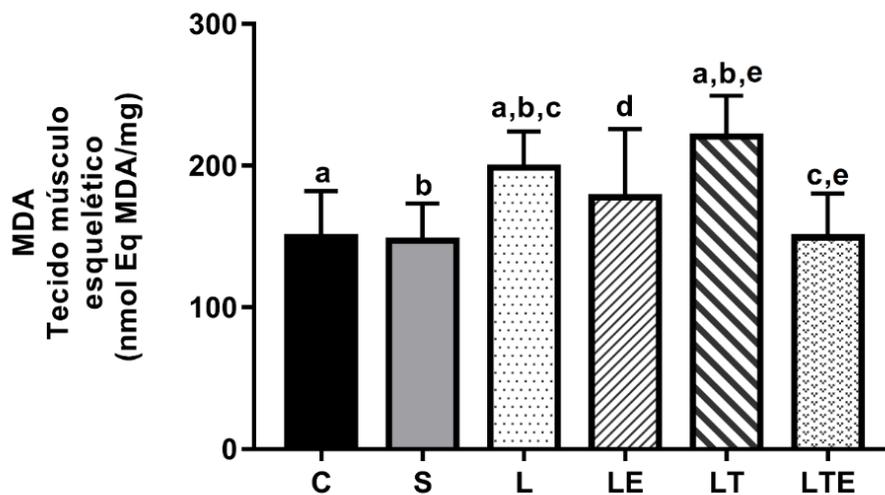


Figura 5 - MDA em músculo gastrocnêmio

MDA em músculo gastrocnêmio direito (nmol Eq-MDA/mg) após intervenção nos diversos grupos em que: C- Controle; S- Sham; L- Lesão; LE- Lesão + Extrato; LT- Lesão + Treinamento; LTE- Lesão + Treinamento + Extrato. Valores expressos em média±desvio padrão (n=10 em cada grupo). As letras iguais representam diferenças estatísticas entre os grupos determinadas pela Anova one way com post hoc de Bonferroni.

No músculo gastrocnêmio encontrou-se diferenças estatisticamente significativas entre C ($150 \pm 32,4$ nmol Eq-MDA/mg, IC 95% 127-173) e L ($199 \pm 25,4$ nmol Eq-MDA/mg, IC 95% 128-166) com $p=0,0234$; C e LT ($221 \pm 28,7$ nmol Eq-MDA/mg, IC 95% 241-200) com $p=0,002$; S ($147 \pm 26,4$ nmol Eq-MDA/mg, IC 95% 166-128) e L com $p=0,0134$; S e LT com $p < 0,0001$; L e LTE ($149 \pm 30,9$ nmol Eq-MDA/mg IC 95%, 200-241) com $p=0,0221$; LT e LTE com $p=0,002$.

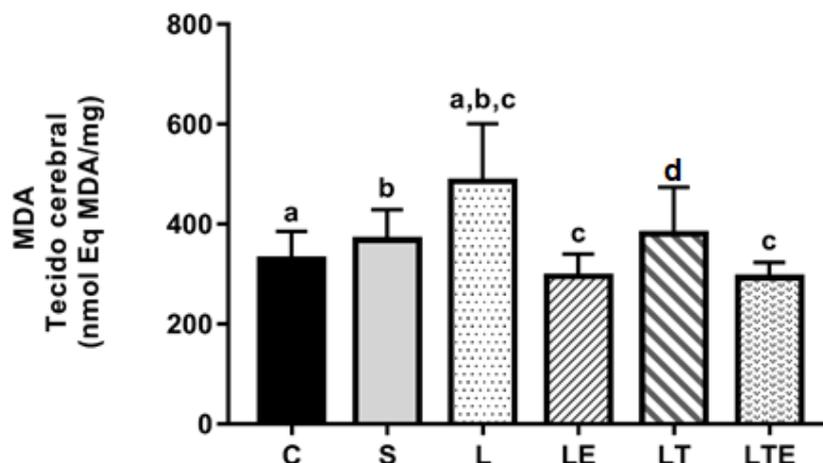
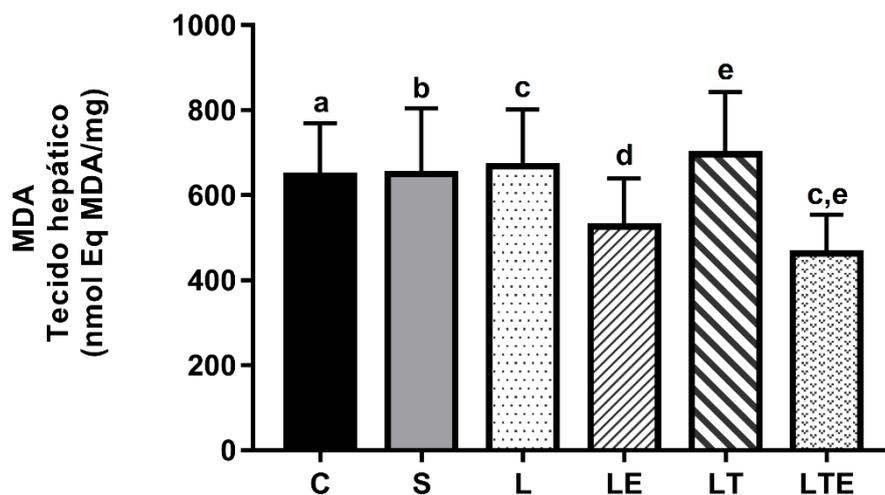


Figura 6 - MDA em cérebro

Níveis de MDA em cérebro (nmol Eq-MDA/mg) após intervenção nos diversos grupos em que: C- Controle; S- Sham; L- Lesão; LE- Lesão + Extrato; LT- Lesão + Treinamento; LTE- Lesão + Treinamento + Extrato. Valores expressos em média±desvio padrão (n=10 em cada grupo). As letras iguais representam diferenças estatísticas entre os grupos determinadas pela Anova one way com post hoc de Bonferroni.

Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas concentrações de MDA em cérebro entre o grupo C ($330 \pm 55,1$ nmol Eq-MDA/mg, IC 95% 288-372) e L (486 ± 116 nmol Eq-MDA/mg, IC 95% 397-575), com $p=0,0006$; S ($368 \pm 60,6$ nmol Eq-MDA/mg, IC 95% 322-415) e L com $p=0,0191$; L e LE ($295 \pm 45,1$ nmol Eq-MDA/mg, IC 95% 261-330) com $p<0,0001$; L e LTE (293 ± 30 nmol Eq-MDA/mg, IC 95% 270-316) com $p<0,0001$.

**Figura 7- MDA em Fígado**

Níveis de MDA hepático (nmol Eq-MDA/mg) após intervenção nos diversos grupos em que: C- Controle; S- Sham; L- Lesão; LE- Lesão + Extrato; LT- Lesão + Treinamento; LTE- Lesão + Treinamento + Extrato. Valores expressos em média±desvio padrão (n=10 em cada grupo). As letras iguais representam diferenças estatísticas entre os grupos determinadas pela Anova one way com post hoc de Bonferroni.

Em tecido hepático encontrou-se diferenças estatisticamente significativas nas concentrações de MDA entre L (668 ± 135 nmol Eq-MDA/mg, IC 95% 564-771) e LTE ($463 \pm 91,7$ nmol Eq-MDA/mg, IC 95% 3933-544) com valor de $P=0,0230$; LTE e LT (696 ± 146 nmol Eq-MDA/mg, IC 95% 809-584) com $p=0,055$.

5.2. Sulfidrilas Totais

Nas figuras 8, 9, 10 e 11 se encontram os valores de SH em plasma, músculo gastrocnêmio, cérebro e fígado respectivamente após as intervenções.

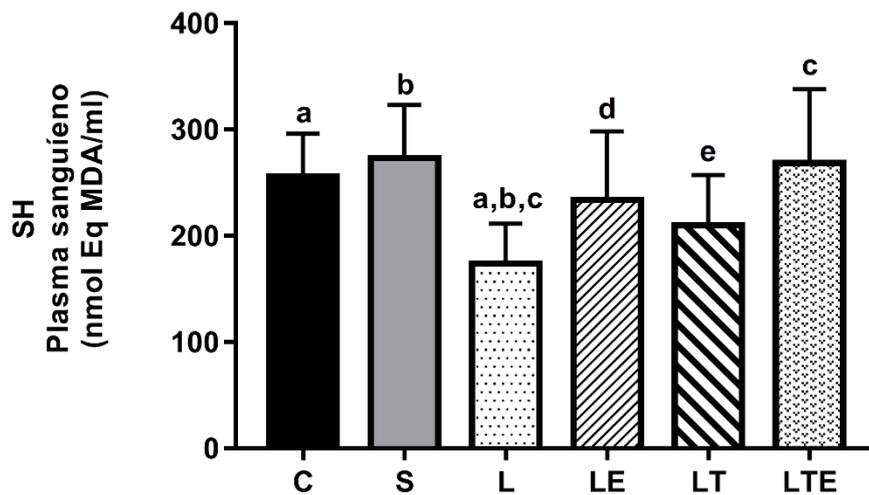


Figura 8 - SH plasmático

Níveis de SH plasmático (nmol/ml) após intervenção nos diversos grupos em que: C- Controle; S- Sham; L- Lesão; LE- Lesão + Extrato; LT- Lesão + Treinamento; LTE- Lesão + Treinamento + Extrato. Valores expressos em média±desvio padrão (n=10 em cada grupo). As letras iguais representam diferenças estatísticas entre os grupos determinadas pela Anova one way com post hoc de Bonferroni.

Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas concentrações de SH no plasma entre C (256±40,4 nmol/ml, IC 95% 225-287) e L (174±37,7 nmol/ml, IC 95% 143-203) com $p=0,0275$; S (273±50 nmol/ml, IC 95% 235-312) com $p=0,0034$; L e LTE (268±69,7 nmol/ml IC 95% 212-322) com $p=0,0062$.

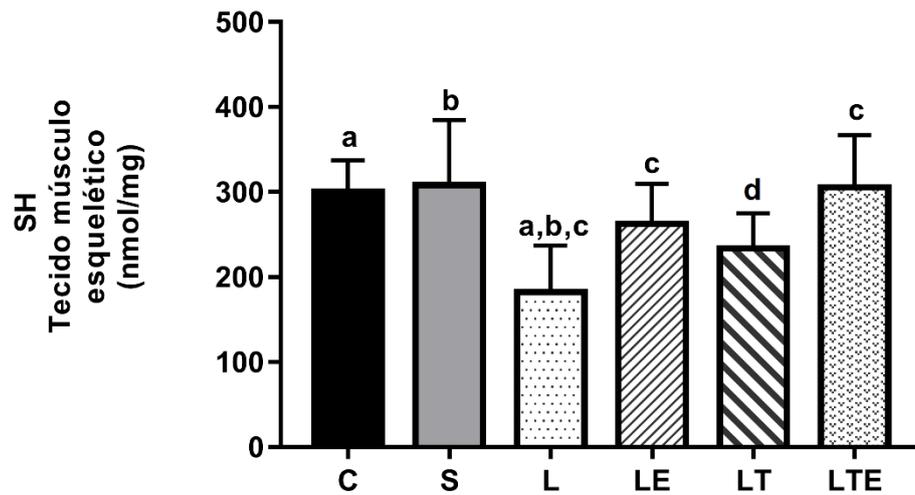


Figura 9 - SH em músculo gastrocnêmio

Níveis de SH em músculo gastrocnêmio (nmol/mg) após intervenção nos diversos grupos em que: C- Controle; S- Sham; L- Lesão; LE- Lesão + Extrato; LT- Lesão + Treinamento; LTE- Lesão + Treinamento + Extrato. Valores expressos em média±desvio padrão (n=10 em cada grupo). As letras iguais representam diferenças estatísticas entre os grupos determinadas pela Anova one way com post hoc de Bonferroni.

Também no músculo gastrocnêmio, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas concentrações de SH entre C ($301 \pm 36,5$ nmol/mg, IC 95% 274-327) e L ($182 \pm 46,8$ nmol/mg, IC 95% 229-296) com $p = 0,0004$; S ($308 \pm 76,7$ nmol/mg, IC 95% 253-263) e L com $p = 0,0002$; L e LE ($263 \pm 46,8$ nmol/mg, IC 95% 229-296) com $p = 0,0444$; L e LTE ($306 \pm 60,9$ nmol/mg, IC 95% 262-349).

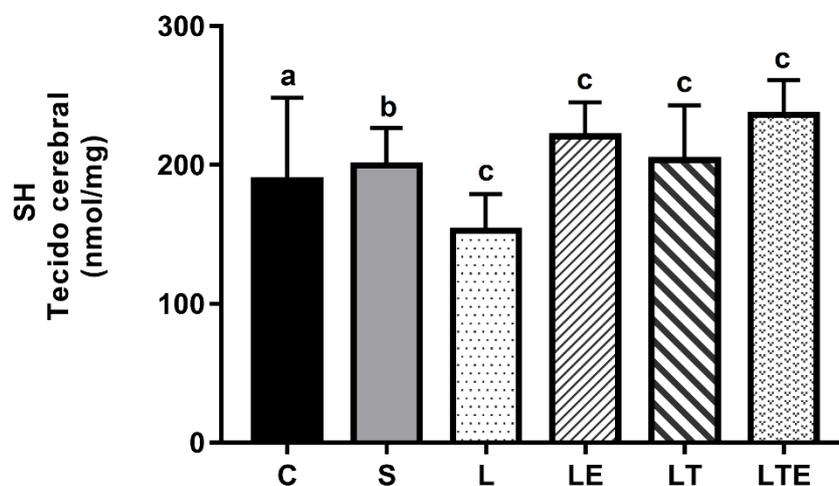


Figura 10 - SH em cérebro

SH em cérebro (nmol/ml) após intervenção nos diversos grupos em que: C- Controle; S- Sham; L- Lesão; LE- Lesão + Extrato; LT- Lesão + Treinamento; LTE- Lesão + Treinamento + Extrato. Valores expressos em média±desvio padrão (n=10 em cada grupo). As letras iguais representam diferenças estatísticas entre os grupos determinadas pela Anova one way com post hoc de Bonferroni.

No cérebro foram encontradas diferenças significativas nas concentrações de SH entre L ($153\pm 26,5$ nmol/mg, IC 95% 134-172) e LE ($221\pm 24,4$ nmol/mg, IC 95% 203-238) com $p=0,0013$; L e LT ($204\pm 39,3$ nmol/mg, IC 95% 176-232) com $p=0,0370$; L e LTE ($236\pm 25,1$ nmol/mg IC 95% 218-254) com $p<0,0001$.

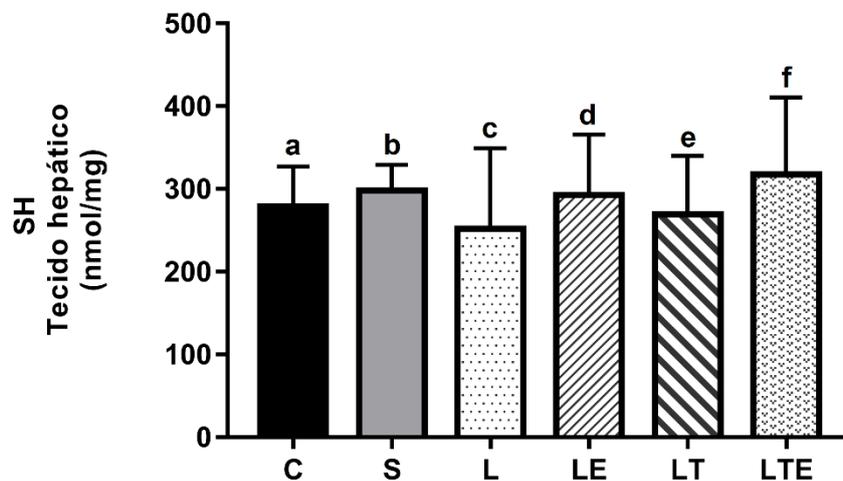


Figura 11 - SH em tecido hepático

SH em tecido hepático (nmol/mg) após intervenção nos diversos grupos em que: C- Controle; S- Sham; L- Lesão; LE- Lesão + Extrato; LT- Lesão + Treinamento; LTE- Lesão + Treinamento + Extrato. Valores expressos em média±desvio padrão (n=10 em cada grupo). As letras iguais representam diferenças estatísticas entre os grupos determinadas pela Anova one way com post hoc de Bonferroni. O símbolo “#” representa não significância estatística.

Já em tecido hepático não foi encontrada diferença significativa entre os grupos.

5.3. Temperatura

Na figura 12 se encontram os valores dos diversos grupos em relação a temperatura em graus celsius, nos diversos momentos da intervenção.

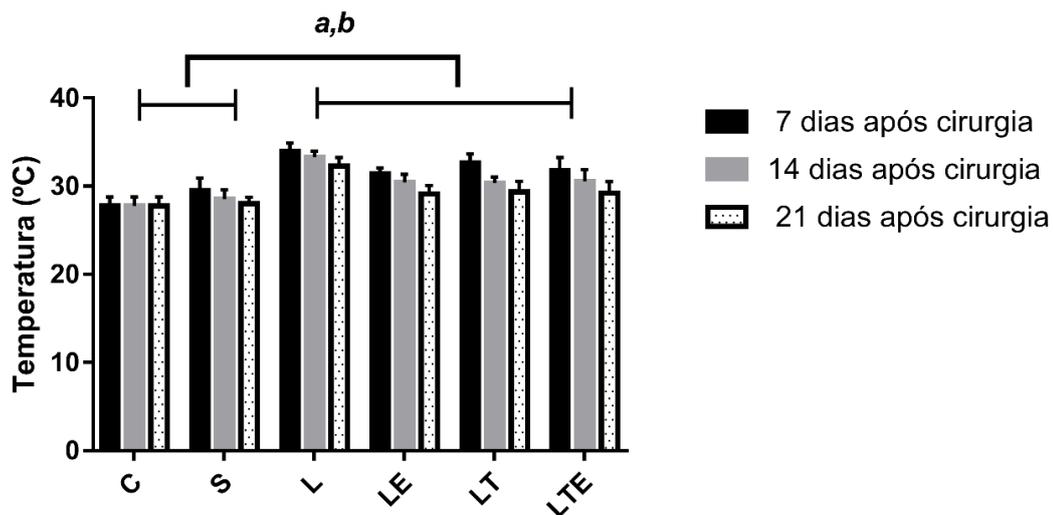


Figura 12 - Temperatura Local

Temperatura (°C) após intervenção nos diversos grupos em que: C- Controle; S- Sham; L- Lesão; LE- Lesão + Extrato; LT- Lesão + Treinamento; LTE- Lesão + Treinamento + Extrato. Valores expressos em média±desvio padrão (n=10 em cada grupo). As letras iguais representam diferenças estatísticas entre os grupos determinadas pela Anova two way com post hoc de Bonferroni.

Quando observada a temperatura, verifica-se diferenças significativas entre vários grupos. Na primeira semana foram encontradas diferenças significativas entre o grupo C 7 dias ($27,4 \pm 0,92^{\circ}\text{C}$, IC 95% 26,6-27) em relação ao L 7 dias ($27,75 \pm 1,75^{\circ}\text{C}$, IC 95% 26,88-28,62); LE 7 dias ($33,4 \pm 1,11^{\circ}\text{C}$, IC 95% 31,47-32,54); LT 7 dias ($32,4 \pm 0,96^{\circ}\text{C}$, IC 95% 29,71-31,09) e LTE 7 dias ($32,75 \pm 1,03^{\circ}\text{C}$, IC 95% 31,88-32,62) com $p < 0,0001$; S 7 dias ($30,32 \pm 1,41^{\circ}\text{C}$, IC 95% 28,32-30,68) em relação a L e LT 7 dias com $p < 0,0001$; LE 7 dias com $p = 0,0002$ e LTE com $p = 0,0281$. Na segunda semana houveram diferenças entre C 14 dias ($27,75 \pm 1,03^{\circ}\text{C}$, IC 95% 26,88-28,62) em relação a L 14 dias ($33,3 \pm 0,67^{\circ}\text{C}$, IC 95% 32,83-33,78) e LT 14 dias ($31 \pm 0,23^{\circ}\text{C}$, IC 95% 31,46-32,54) com $p < 0,0001$; LE 14 dias ($30,56 \pm 1,33^{\circ}\text{C}$, IC 95% 29,53-31,58) com $p = 0,0002$ e LTE 14 dias ($30,33 \pm 0,7^{\circ}\text{C}$, IC 95% 29,79-30,88) com $p = 0,00281$. S 14 dias ($29,5 \pm 1,06^{\circ}\text{C}$, IC 95% 27,61-29,39) em relação a L 14, LE e LT 14 dias com $p < 0,0001$. L 14 dias em relação a LE e LT 14 dias com $p < 0,0001$ e LTE 14 dias com $p = 0,0116$. Já na terceira semana houveram diferenças significativas entre C 21 dias ($28,4 \pm 0,84^{\circ}\text{C}$, IC 95% 27,8-28) em relação a L 21 dias ($32,3 \pm 0,94^{\circ}\text{C}$, IC 95% 31,62-31,98) com $p < 0,0001$; S 21 dias ($28,8 \pm 0,64^{\circ}\text{C}$, IC 95% 28-28,8) em relação a L 21 dias com $p < 0,0001$; L 21 dias em relação a LE 21 dias ($29 \pm 1,03^{\circ}\text{C}$, IC 95% 28,22-30,22); LT 21 dias ($29,1 \pm 0,99^{\circ}\text{C}$, IC 95% 28,39-30,22) com $p < 0,0001$ e LTE 21 dias

($28,33 \pm 1,22$ °C, IC 95% 28,39-30,27) com $p < 0,0001$. Além de diferenças entre LT 21 dias em relação a LTE 21 dias com $p = 0,0018$.

5.4. Peso Muscular

Na figura 13 se encontram os valores dos diversos grupos da relação entre peso muscular (gastrocnêmio direito) e peso corporal total após a intervenção.

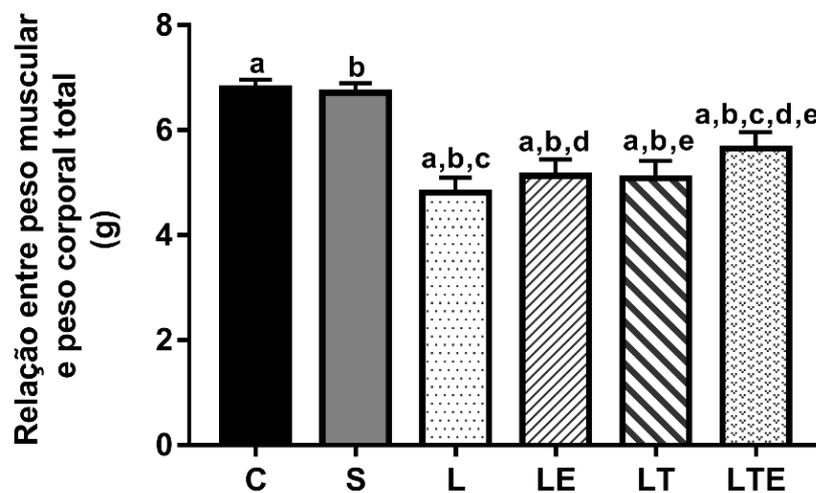


Figura 13: Relação entre peso muscular e peso corporal total
Relação entre peso muscular e peso corporal total (g) após intervenção nos diversos grupos em que: C- Controle; S- Sham; L- Lesão; LE- Lesão + Extrato; LT- Lesão + Treinamento; LTE- Lesão + Treinamento + Extrato. Valores expressos em média±desvio padrão (n=10 em cada grupo). As letras iguais representam diferenças estatísticas entre os grupos determinadas pela Anova one way com post hoc de Bonferroni.

A relação entre peso muscular e peso corporal total alterou-se ao longo do experimento. Foram observadas diferenças significativas em relação entre C ($6,8 \pm 0,16$ g, IC 95% 6,68-6,92) em relação ao grupo L ($4,81 \pm 0,28$ g, IC 95% 4,61-5,01) com $p < 0,0001$, ao Grupo LT ($5,08 \pm 0,33$ g, IC 95% 4,84-5,32) com $p < 0,0001$, ao Grupo LE ($5,13 \pm 0,31$ g, IC 95% 4,90-5,86) com $p < 0,0001$ e Grupo LTE ($5,65 \pm 0,31$ g, IC 95% 5,43-5,87), com $p < 0,001$. Foram observadas diferenças entre S ($6,71 \pm 0,18$ g, IC 95% 6,58-6,84) e L com $p < 0,001$; de S em relação ao LE $p = 0,0001$; S em relação a LT com $p = 0,0001$; e de S em relação ao LTE ($p = 0,0001$). Identificou-se diferença entre L e LTE com $p < 0,0001$; LE e LTE com $p = 0,0003$; LT e LTE com $p = 0,0014$.

5.5. Força de Preensão

Na figura 14 se encontram os valores dos diversos grupos em relação a força de preensão das patas em gramas, nos diversos momentos da intervenção.

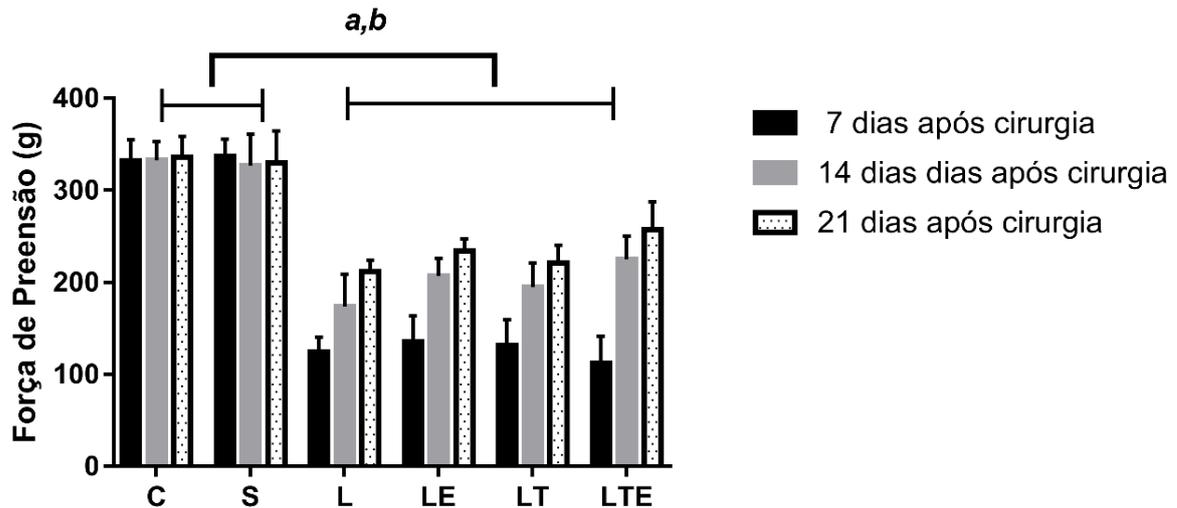


Figura 14: Força de preensão

Força de preensão (g) após intervenção nos diversos grupos em que: C- Controle; S- Sham; L- Lesão; LE- Lesão + Extrato; LT- Lesão + Treinamento; LTE- Lesão + Treinamento + Extrato. Valores expressos em média±desvio padrão (n=10 em cada grupo). As letras representam diferenças estatísticas entre os grupos determinadas pela Anova two way com post hoc de Bonferroni.

Na primeira semana houveram diferenças entre o grupo C 7 dias ($332,13 \pm 23,01$ g, IC 95% 312,89-351,36) em relação ao Grupo L 7 Dias ($127,50 \pm 16,31$ g, IC 95% 113,86-141,14); LT 7 Dias ($131,75 \pm 29,68$ g, IC 95% 106,93-156,57); LE 7 Dias ($139,50 \pm 27,44$ g, IC 95% 116,56-162,44); e LTE 7 Dias ($118,63 \pm 28,03$ g, IC 95% 95,19-142,06) com $p < 0,0001$. Além de diferenças entre S 7 Dias ($336,88 \pm 18,77$ g, IC 95% 321,19-352,56) em relação ao grupo L, LT, LE e LTE 7 dias com $p < 0,0001$. Na segunda semana foram verificadas diferenças significativas entre o C 14 Dias ($332,38 \pm 20,96$ g, IC 95% 314,86-349,89) em relação a L 14 Dias ($189,13 \pm 14,31$ g, IC 95% 177,16-201,09); LT 14 Dias ($194,38 \pm 28,44$ g, IC 95% 170,60-218,15); LE 14 Dias ($201,88 \pm 13,01$ g, IC 95% 191,00-212,75) e LTE 14 Dias ($224,75 \pm 26,14$ g, IC 95% 202,90-246,60) e com $p < 0,0001$. S 14 Dias ($326,88 \pm 34,21$ g, IC 95% 298,27-355,48) e L, LT, LE e LTE 14 dias com $p < 0,0001$. Ainda houve diferença entre L 14 dias em relação a LTE 14 Dias com $p < 0,0001$. Já na terceira semana foram encontradas diferenças significativas entre C 21 Dias ($336,13 \pm 22,45$ g, IC 95% 317,35-354,90),

em relação L ($207,88 \pm 7,90$ g, IC 95% 201,27-214,48); LE 21 Dias ($233,13 \pm 14,57$, IC 95% 220,94-245,31); e LT 21 Dias ($223,75 \pm 19,11$ g, IC 95% 207,77-239,73) e LTE ao LTE 21 Dias ($262,63 \pm 30,19$ g, IC 95% 237,38-287,87) com $p < 0,0001$; S 21 Dias ($329,75 \pm 34,75$ g, IC 95% 300,70-358,80) em comparação ao grupo L, LT, LE e LTE 21 dias com $p < 0,0001$. Além de diferenças entre L 21 dias e LTE 21 Dias com $p = 0,0138$.

5.6. Marcadores de dano tecidual

Nas figuras 15, 16, 17 e 18 se encontram os valores plasmáticos de CK, LDH, ALT e AST respectivamente nos diversos grupos após intervenções.

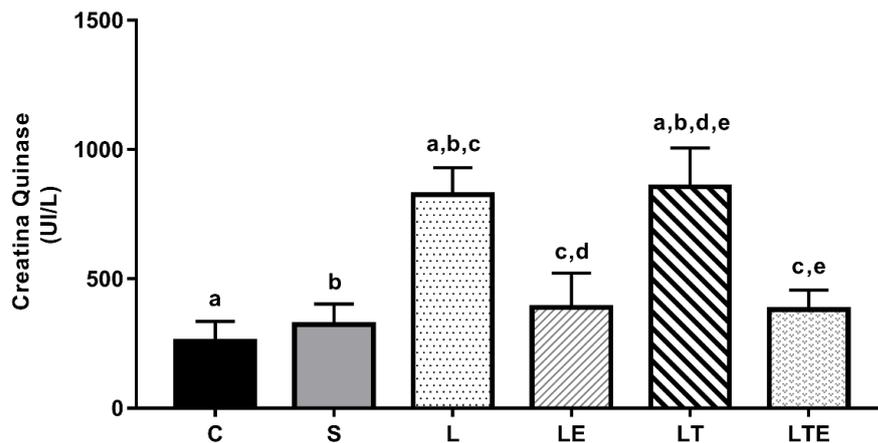


Figura 15 - CK plasmático

CK plasmático (UI/L) após intervenção nos diversos grupos em que: C- Controle; S- Sham; L- Lesão; LE- Lesão + Extrato; LT- Lesão + Treinamento; LTE- Lesão + Treinamento + Extrato. Valores expressos em média ± desvio padrão (n=10 em cada grupo). As letras iguais representam diferenças estatísticas entre os grupos determinadas pela Anova one way com post hoc de Bonferroni.

Foram identificadas diferenças estatisticamente significativas nas concentrações de CK entre o grupo C ($258 \pm 76,68$ UI/L, IC 95% 177,5-338,4) e L ($825 \pm 105,03$ UI/L, IC 95% 657,04-992,05) com $p < 0,0001$; C e LT ($855,6 \pm 150,2$, IC 95% 669,1-1042) com $p < 0,0001$; S ($323,5 \pm 79,04$ UI/L, IC 95% 240,06-406,05) e L com $p < 0,0001$; S e LT com $p < 0,0001$; L e LE ($389,3 \pm 133$, IC 95% 224,2-554,4) com $p < 0,0001$; L e LTE ($381 \pm 75,23$, IC 95% 287,6-474,4) com $p < 0,0001$; LT e LE com $p < 0,0001$; LT e LTE com $p < 0,0001$.

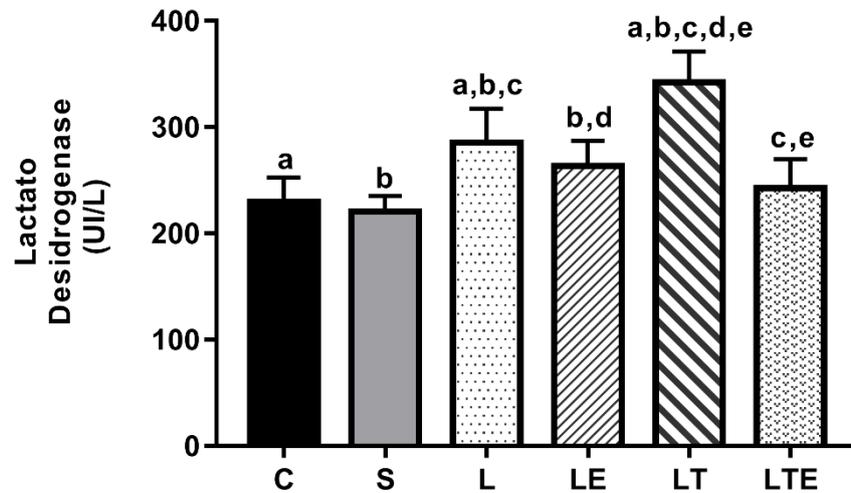


Figura 16 - LDH plasmático

L- Lesão; LE- Lesão + Extrato; LT- Lesão + Treinamento; LTE- Lesão + Treinamento + Extrato. Valores expressos em média±desvio padrão (n=10 em cada grupo). As letras iguais representam diferenças estatísticas entre os grupos determinadas pela Anova one way com post hoc de Bonferroni.

Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas concentrações de LDH entre C (230±22,8 UI/L, IC 95% 212-247) e L (285±31,8 UI/L, IC 95% 261-310) com $p=0,0004$; C e LT (342±28,9 UI/L, IC 95% 318-367) com $p<0,0001$; S (221±14,7 UI/L, IC 95% 209-232) e L com $p<0,0001$; S e LE (285±31,8 UI/L, IC 95% 245-282) com $p=0,0118$; S e LT com $p<0,0001$; L e LT com $p=0,0005$; L e LTE (243±27,3 UI/L, IC 95% 222-264) com $p=0,0121$; LE e LT com $p=0,0002$; LT e LTE com $p<0,0001$.

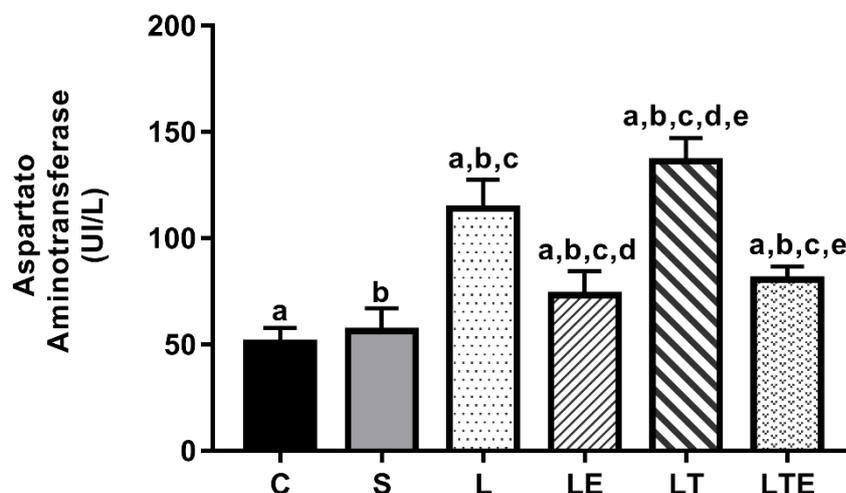
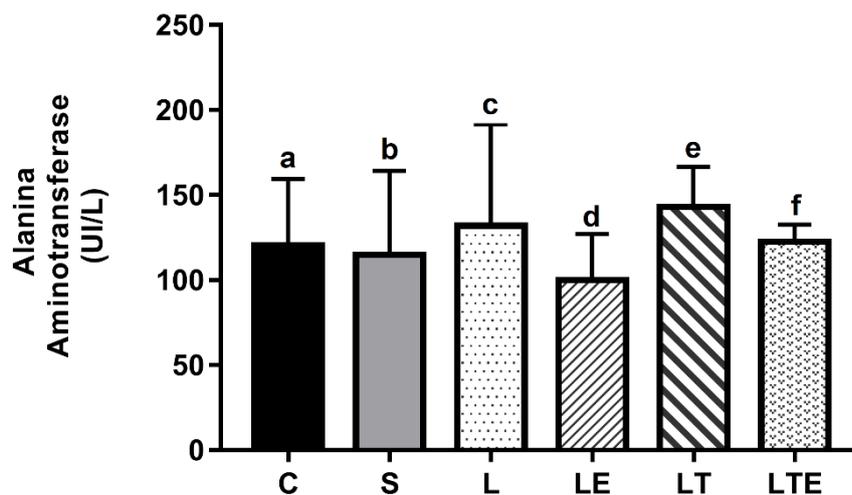


Figura 17 - AST plasmático

AST plasmático (UI/L) após intervenção nos diversos grupos em que: C- Controle; S- Sham; L- Lesão; LE- Lesão + Extrato; LT- Lesão + Treinamento; LTE- Lesão + Treinamento + Extrato. Valores expressos em média±desvio padrão (n=10 em cada grupo). As letras iguais representam diferenças estatísticas entre os grupos determinadas pela Anova one way com post hoc de Bonferroni.

Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas concentrações de AST entre C (51.0±6.73 UI/L, IC 95% 46,2-55,8) e L (114.0±13.60 UI/L, IC 95% 104-124) com $p < 0,0001$; C e LE (73.3±11.20 UI/L, IC 95% 65.3 - 81.3) com $p = 0.0002$; C e LT (136.0±10.80 UI/L, IC 95% 129-144) com $p < 0,0001$; C e LTE (80.6±6.18 UI/L, IC 95% 76.2-85.0) com $p < 0,0001$; Também houve diferenças entre S (56.4±4.73 UI/L, IC 95% 48,8 -64.1) e L com $p < 0,0001$; S e LE com $p = 0.0081$; S e LT com $p < 0,0001$; S e LTE com $p < 0,0001$. Foram encontradas diferenças entre L e LE com $p < 0,0001$; L e LT com $p = 0,0024$; L e LTE com $p < 0,0001$. Houve ainda diferenças entre LE e LT com $p < 0,0001$ e LT e LTE com $p < 0,0001$.

**Figura 18 - ALT plasmático**

AST plasmático (UI/L) após intervenção nos diversos grupos em que: C- Controle; S- Sham; L- Lesão; LE- Lesão + Extrato; LT- Lesão + Treinamento; LTE- Lesão + Treinamento + Extrato. Valores expressos em média±desvio padrão (n=10 em cada grupo). As letras iguais representam diferenças estatísticas entre os grupos determinadas pela Anova one way com post hoc de Bonferroni. O símbolo “#” representa não significância estatística.

Não houve diferenças significativas entre os valores de ALT.

6. DISCUSSÃO

No presente estudo foi verificado que o TR associado a ingestão do EHE da entrecasca do caule de *Bowdichia virgilioides* Kunth promoveu diminuição de marcadores de EO o que acarretou maior capacidade funcional, ganho de massa muscular, além de diminuição da temperatura local e de marcadores de dano muscular em *ratos Wistar* submetidos a LNP após compressão de nervo ciático direito.

Os resultados obtidos no presente estudo revelam que a indução da lesão no nervo provocou um aumento significativo nas concentrações de MDA no plasma, músculo gastrocnêmio direito (inervado pelo nervo lesionado) e cérebro após 21 dias de cirurgia. O MDA é um dos principais biomarcadores do dano oxidativo (TSIKAS, 2017). Consiste no produto final de uma série de reações químicas que ocorrem na peroxidação lipídica, em que, basicamente, seria a degradação da membrana celular por ação das espécies reativas, sendo mensurada pela formação de MDA através de sua complexação com ácido tiobarbitúrico (GARCIA *et al.*, 2013; KUWAHARA *et al.*, 2010).

A literatura aponta que a LNP provoca EO. O aumento de ERs é considerado uma das principais origens do dano neural após a LNP e desempenha um papel negativo na recuperação funcional do nervo após a lesão (CAILLAUD *et al.*, 2018; HSU *et al.*, 2016; QIAN *et al.*, 2018; QIU *et al.*, 2019). Uslusoy *et al.* (2019) comprovaram aumento do MDA em plasma, músculo esquelético e cérebro após 28 dias de compressão do nervo ciático em *ratos Wistar* e afirmam que esse aumento é resultado do alto consumo de oxigênio, conteúdo de ferro e ácidos graxos poliinsaturados, mas baixo nível de antioxidantes destes órgãos.

No nosso estudo, observa-se que o protocolo de exercício promoveu um aumento de MDA localmente no músculo esquelético, porém, pode ter provocado um efeito antioxidante sistêmico, fato que os níveis plasmáticos de MDA foram menores no grupo L que no grupo LT. CHEN *et al.* (2015) e CHIS *et al.* (2017) realizaram protocolos de exercício físico em *ratos* com LNP diabética induzida por estreptozotocina e após 5 semanas e 27 dias, respectivamente, verificaram diminuição de níveis de MDA causados pela lesão.

Processos isquêmicos durante o TR leva à geração de EROs (BROWN *et al.*, 2018). A produção de EROs no músculo esquelético de forma moderada é necessária

para que haja sinalização redox promovendo benefícios na célula muscular, como produção de força durante a contração, captação de glicose e aumento de antioxidantes endógenos em todo o organismo (STEINBACHER; ECKEL, 2015). Tais repostas são dependentes do tipo, duração e intensidade do exercício (HE *et al.*, 2016). O aumento dos antioxidantes se dá através da ativação do Fator 2 Relacionado Ao Fator Nuclear Do Eritróide 2 (NRF2), um poderoso fator de transcrição nuclear que coordena o sistema citoprotetor antioxidante ao qual desempenha papel importante na prevenção da oxidação de moléculas. (VARGAS-MENDOZA *et al.*, 2019).

O grupo que recebeu apenas extrato também obteve menores níveis de MDA no plasma, e no músculo apresentou resultados semelhantes aos grupos C e S (sem lesão nervosa). Concomitantemente, os ratos lesionados que realizaram TR associado a ingestão do EHE apresentaram resultados semelhantes aos grupos de animais sem LNP, tanto no plasma, quanto no músculo esquelético, fato este que corrobora com Dos Santos *et al.* (2014) ao qual comprovaram que o TR associado ao EHE da entrecasca de *B. virgilioides* Kunth em ratos *Wistar* promoveu maior efeito antioxidante que o extrato sozinho.

O extrato da entrecasca *B. virgilioides* Kunth possui alta ação antioxidante comprovada *in vitro* e *in vivo* (DOS SANTOS *et al.*, 2014). Leite *et al.* (2014) demonstraram que sua ação antioxidante está relacionada a existência de polifenóis. Os mesmos observaram a presença destas substâncias no extrato hidroetanólico através do HPLC, no qual identificaram a aparição do ácido clorogênico, cafeico e flavanoides. Shan *et al.* (2016) também detectaram várias classes de compostos polifenólicos através da triagem fitoquímica do EHE da entrecasca do caule de *B. virgilioides* Kunth (fenóis, taninos, flavanoides, xantonas e catequinas).

Os polifenóis são estruturas químicas constituídas de um ou mais anéis aromáticos com porções hidroxila. São capazes de proteger lipídios, proteínas, carboidratos e DNA dos danos oxidativos, reduzindo os radicais livres, os tornando estáveis após doarem um elétron da hidroxila para o radical. Atuam também induzindo aumento nos níveis de antioxidantes endógenos, como a enzima glutationala peroxidase, ácido ascórbico e superóxido dismutase (MARKOVIC *et al.*, 2012; SARUBBO *et al.*, 2018; YAHFOUFI *et al.*, 2018). A utilização de produtos naturais ricos em compostos polifenólicos em animais mostra-se capaz de prevenir componentes celulares da peroxidação lipídica (IBITOYE; AJIBOYE, 2018).

Nas amostras do cérebro, em nosso estudo, os grupos LE e LTE obtiveram

uma diminuição significativa nos níveis de MDA quando comparados ao grupo L. Evidências crescentes apontam que os polifenóis podem ter efeitos benéficos na proteção neuronal, agindo contra o EO. Estes possuem a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica modulando o SNC (FILOSA; DI MEO; CRISPI, 2018). Vieira *et al.* (2013) observaram que o extrato aquoso da *B. virgilioides* Kunth reverteu distúrbios no SNC em camundongos através de sua administração via intragástrica.

No presente estudo, foi avaliado também os níveis de MDA em amostras hepáticas. A LNP não promoveu aumento de MDA no órgão. Não obstante, os grupos que fizeram uso do EHE também não apresentaram aumento do MDA hepático, mostrando que o EHE não tem efeito hepatotóxico.

Ainda em relação ao EO, os níveis de SH plasmático apresentaram valores menores no grupo L que nos grupos C, S e LTE, que por sua vez, demonstram resultados similares entre si. No músculo gastrocnêmico direito o nível de SH estava maior nos grupos C, S, LE e LTE, o grupo treinado apresentou resultado significativamente similar aos grupos sem lesão. O SH consiste num biomarcador indireto da defesa antioxidante. Encontra-se no resíduo Cys da GSH e em outros antioxidantes (ZHANG *et al.*, 2019). As moléculas contidas no grupo de cadeia lateral sulfidril, atuam como antioxidantes estabilizando os RLs ao receberem seu elétron não emparelhado (MCLEAY *et al.*, 2017). No cérebro a LNP não propiciou diminuição nos níveis de SH em comparação aos grupos C e S, no entanto os três grupos com lesão que utilizaram os recursos terapêuticos, obtiveram maiores níveis de SH que o grupo L.

A diminuição nos níveis de SH promovida pela LNP ocorre devido à sua depleção como resultado do aumento da produção de ERs nos órgãos afetados (RIFFEL *et al.*, 2018). Nossos dados corroboram com o estudo de Sakhaee *et al.* (2020), no qual demonstraram que a constrição de nervo ciático promove um declínio de SH total em ratos e que a administração de compostos antioxidantes reverte esse decréscimo. Uslusoy *et al.* (2019) verificaram que ingestão por 28 dias do extrato de *Hypericum perforatum* L., planta medicinal que dentro de seus compostos ativos encontram-se os polifenóis, provocou aumento de GSH (principal grupamento SH em mamíferos) em cérebro, plasma e músculo esquelético em ratos *Wistar* sujeitos a compressão de nervo ciático.

Safakhah *et al.* (2017) demonstraram que um protocolo de exercício por três semanas promoveu aumento da Capacidade Antioxidante Total no soro de ratos

Wistar submetidos a LNP. Já Costa *et al.* (2019), observaram que um protocolo de treinamento de alta intensidade associado a um composto polifenólico resultou no aumento de SH em amostras de sangue, músculo gastrocnêmio e fígado em ratos *wistar*. As alterações em relação aos níveis de SH no presente trabalho causadas pelo exercício, pelo EHE e o uso de ambos concomitantemente nos órgãos avaliados, sugerem que as terapias utilizadas têm ação positiva no controle do EO na LNP.

Estudos pré-clínicos e clínicos mostraram que as LNPs podem ser acompanhadas por variações da temperatura na região inervada pelo nervo lesado (SACHARUK *et al.*, 2011). O aumento de ERs estão relacionadas com esse fenômeno. Algumas espécies reativas promovem o relaxamento muscular dos vasos sanguíneos levando à vasodilatação (processo que culmina na formação da hiperemia e hipertermia). Além disso, as ERs ativam o NF- κ B a jusante, favorecendo a ativação de leucócitos e expressão de mediadores pró-inflamatórios como a histamina, serotonina, bradicinina, prostaglandina e prostaciclina, responsáveis por promover aumento da permeabilidade vascular e vasodilatação, que tem como consequência o aumento da temperatura local (POLUHA; LORENZI, 2018).

Observou-se em nossa pesquisa que a LNP foi capaz de aumentar a temperatura local desde o 7^o ao 21^o dia de indução. Não obstante, os recursos terapêuticos utilizados foram capazes de promover uma diminuição da temperatura. Tais resultados podem ser vistos a partir do 14^o dia e continua até a última avaliação. O efeito obtido associado a resultados anteriores, sugerem que o TR e o EHE estão relacionados a atenuação do EO das consequências da LNP.

O aumento na degradação proteica e interrupção da síntese de proteínas propicia a atrofia muscular, ao qual é acompanhada de perda de função motora (ASAMI *et al.*, 2018; LANG *et al.*, 2017). O EO atua em diversas vias associadas a atrofia muscular. É possível que o aumento das ERs danifique direta ou indiretamente as proteínas, aumentando sua rotatividade. O EO pode promover a inibição da via IGF1-Akt/PKB-mTOR, principal via de síntese proteica (MUKUND; SUBRAMANIAM, 2020). As ERs induzem a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α , as quais promovem ativação do NF- κ B, que por sua vez, exerce papel nos processos gerais que mediam a perda de massa muscular (THOMA; LIGHTFOOT, 2018). As EROs também levam à regulação positiva da expressão de Atrogin-1, um membro da família da ubiquitina ligase específica do músculo, componente de um dos mais

importantes sistemas proteolíticos relacionados a atrofia muscular (ENOKI *et al.*, 2016).

No atual trabalho, foi observado que a LNP induz a uma perda de massa muscular significativa, evidenciada pela diminuição do peso do músculo gastrocnêmio direito nos animais com lesão em comparação aos animais sem lesão. Ocorreu também redução da capacidade funcional, revelada pela diminuição da força de preensão. Estes resultados estão de acordo com Ullah *et al.* (2019) que observaram que a constrição do nervo ciático causou uma diminuição na massa do músculo gastrocnêmico, além da redução da força de preensão em camundongos Balb/c.

Curiosamente, na nossa pesquisa, dos grupos com utilização dos recursos terapêuticos, apenas o grupo LTE ocasionou um aumento significativo em comparação ao grupo L, tanto na massa muscular, quanto na força de preensão. A diferença da força de preensão do grupo L em relação ao LTE pode ser visualizada ao 14° dia e permanece no 21° pós cirurgia. De fato o grupo LTE apresentou resultados inferiores de EO aos demais grupos com lesão, o que sugere que o TR junto ao EHE da entrecasca de *B. virgilioides* Kunth gera uma diminuição do EO que causa um aumento de massa muscular e melhor recuperação funcional, além de que, sugere que a cinética da resposta neuromuscular é mais lenta que a resposta ao EO.

Com a degradação muscular, há a ruptura do sarcolema, alterações nos componentes contráteis das miofibrilas e na matriz extracelular e dano ao citoesqueleto, o que leva a extravasamento de enzimas que normalmente se encontram no interior celular como a CK, LDH e AST, em que primeiramente são absorvidas pelo sistema linfático e depois alcançam à circulação sanguínea. O aumento destas enzimas é amplamente utilizado no diagnóstico de doenças musculares esqueléticas (CRUZAT *et al.*, 2007; FONSECA *et al.*, 2016; HAMMOUDA *et al.*, 2012). A CK é encontrada particularmente em tecidos que exigem altas demandas de energia, principalmente em tecidos musculares. Atua na obtenção de energia de maneira anaeróbia por facilitar a transferência de fosfatos de alta atividade da fosfocreatina para conversão de ADP em ATP (KITZENBERG; COLGAN; GLOVER, 2016). O LDH está presente em grandes quantidades no músculo esquelético, é responsável pela conversão anaeróbica do piruvato em lactato (AKMALI; SAGHEBEJOO, 2019). Já a AST é menos específica do músculo, uma vez

que também está presente no fígado e sua atividade sérica pode aumentar devido a danos hepáticos ou musculares (TVARIJONAVICIUTE, *et al.*, 2017).

Em nosso estudo, pode-se observar que a indução da LNP promoveu aumento dos níveis de CK, LDH e AST. O uso do EHE sozinho e associado ao TR levou a um menor nível sérico dessas enzimas, no entanto, o grupo LT apresentou níveis maiores de LDH e AST que o grupo com LNP sem intervenções. A literatura mostra que o treinamento de alta intensidade eleva os valores séricos destas proteínas, utilizando-as como parâmetro para avaliar a intensidade do esforço físico e lesões musculares (RECH, *et al.*, 2014; FONSECA *et al.*, 2016). Ao mesmo tempo, estudos apontam que a ingestão de substâncias antioxidantes tendem a diminuir estes após sessões de treinamento (DE ARAÚJO *et al.*, 2019; SANTOS *et al.*, 2019; SUZUKI, *et al.*, 2020). Dos Santos *et al.* (2014) demonstraram que a administração intragástrica do EHE da entrecasca do caule de *B. virgilioides* Kunth reduziu os níveis séricos de CK, LDH e ALT após sessões de treinamento resistido de alta intensidade em ratos wistar.

Por fim, os níveis de ALT também foram avaliados. A ALT consiste numa enzima predominantemente hepática, por conta disso, sua elevação no conteúdo sérico está associada a distúrbios no fígado (ISIK; DOGAN, 2018; NIE *et al.*, 2011). Não houve diferenças significativas entre os grupos quanto aos níveis de ALT, enquanto os níveis de AST encontraram-se elevados pela LNP e TR, mas não pela ingestão do EHE. Este fato propõe que o aumento do AST está exclusivamente elevado pelo dano em musculatura esquelética e que o EHE da entrecasca de *B. virgilioides* Kunth não está associado a um dos principais efeitos adversos relacionados ao uso de plantas medicinais: a hepatotoxicidade (GARCÍA-CORTÉS *et al.*, 2016), além de exibir uma proteção relacionada aos níveis de marcadores de dano muscular.

Também não foram observados outros efeitos indicadores de toxicidade após administração do EHE como comportamento agressivo, perda de pelugem, de peso e morte de animais (SILVA *et al.*, 2016). Nossos dados confirmam os estudos de Da Silva *et al.* (2016) e Santos *et al.* (2020) nos quais verificaram que a administração do extrato aquoso da entrecasca do caule de *B. virgilioides* Kunth não provocou alterações hepáticas, perda de peso, piloereção, irritabilidade e morte em roedores,

respostas similares à administração de extratos de outras espécies da família *Fabaceae* (COSSETIN *et al.*, 2020; DONGMO *et al.*, 2019).

Os resultados do presente trabalho têm aplicação prática importante para a pesquisa pré-clínica e embasamento para futuras aplicações para com a população que sofre com LNP. O papel do TR na LNP em estudos com animais é escasso, além do que, seu uso associado a um produto natural com ação antioxidante na patologia não foi explorado. O trabalho pode ser um instrumento para os cientistas em relação às pesquisas mais avançadas na área, além de poder atrair a indústria alimentícia, farmacêutica e profissionais da saúde dado o baixo custo das terapias utilizadas e sua fácil implementação.

Em síntese, o TR associado a ingestão do EHE da entrecasca de *Bowdichia virgilioides* Kunth foi capaz de atenuar padrões de EO, atrofia e capacidade funcional além de marcadores de dano muscular. Todavia, há limitações no estudo a qual destaca-se a ausência de avaliação de marcadores bioquímicos específicos de atrofia muscular, além da avaliação de marcadores bioquímicos em diferentes períodos. Sugerimos que esses assuntos possam ser submetidos a maiores investigações no futuro.

7. CONCLUSÃO

Neste trabalho demonstramos que a LNP promove aumento de marcadores de EO, que por sua vez, estão relacionados a diminuição da função muscular esquelética. Por isto, é relevante estudar o uso de tratamentos que promovam uma resposta antioxidante na patologia. Evidenciamos que o TR associado a ingestão do EHE da entrecasca do caule de *Bowdichia virgiloides* Kunth acarreta diminuição do EO, que reflete numa melhor capacidade motora e maior ganho de massa muscular na LNP.

A partir disso, foi possível observar que houve uma redução da peroxidação lipídica no plasma ocasionada pelo TR. A administração do EHE reduz a lipoperoxidação no plasma e cérebro. Já o TR associado ao extrato, simultaneamente, diminui o dano oxidativo em plasma, músculo gastrocnêmico e cérebro após LNP. Ao mesmo tempo, foi verificado o aumento de sulfidrilas totais pelos seguintes protocolos: (1) pelo TR, houve aumento no cérebro, (2) pelo EHE, ocasionando aumento no cérebro e no músculo gastrocnêmio e (3) pelo uso do TR combinado com o EHE, que ocasionou o aumento de sulfidrilas no plasma, cérebro e no músculo gastrocnêmio.

O protocolo de exercício, a ingestão do EHE e o uso concomitante de ambos reduziram a temperatura na LNP a partir do 14^o dia de indução da lesão. Foi possível evidenciar também que o uso do EHE sozinho ou associado ao TR promoveram diminuição dos níveis pós lesão da CK, LDH e AST, enquanto os níveis de ALT foram semelhantes nos seis grupos. Todavia, apenas o grupo que realizou o protocolo de exercício associado ao EHE apresentou indução de ganho de massa muscular e melhor resposta motora na neuropatia.

Finalmente, recomenda-se que novas pesquisas sejam realizadas a fim de confirmar os efeitos do TR e do EHE da entrecasca de *Bowdichia virgiloides* Kunth na LNP, bem como os mecanismos fisiológicos envolvidos em suas ações. Tais pesquisas poderão contribuir para o desenvolvimento de novas terapias não invasivas e de baixo custo.

8. REFERÊNCIAS

ACSM, AHA. Support federal physical activity guidelines. **Indianapolis. American College of Sports Medicine**, 2011.

ALBORNOZ, P. *et al.* Non-surgical therapies for peripheral nerve injury. **British Medical Bulletin**, v. 100, n. 1, p. 73-100, 2011.

ALBUQUERQUE, K. S. *et al.* Métodos para a superação da dormência em sementes de sucupira-preta (*Bowdichia virgilioides* Kunth.). **Ciência e Agrotecnologia**, v. 31, n. 6, p. 1716-1721, 2007.

ALBUQUERQUE, K. S.; GUIMARÃES, R. M. Comportamento fisiológico de sementes de *Bowdichia virgilioides* Kunth. sob diferentes temperaturas e condições de luz. **Cerne**, v. 13, n. 1, p. 64-70, 2007.

ALMEIDA, C. F. C. B. R.; AMORIM, E. L. C.; ALBUQUERQUE, U. P.; MAIA, M. B. S. Medicinal plants popularly used in the Xingó region – a semi-arid location in Northeastern Brazil. **Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine**, v. 2, n. 15, p. 1-7, 2006.

ANGELO, P. M.; JORGE, N. Compostos fenólicos em alimentos-uma breve revisão. **Revista do Instituto Adolfo Lutz (Impresso)**, v. 66, n. 1, p. 01-09, 2007.

AHTIAINEN, J. P. *et al.* Effects of resistance training on expression of IGF-1 splice variants in younger and older men. **European Journal of Sport Science**, v. 16, n. 8, p. 1055-1063, 2016.

AKMALI, A.; SAGHEBJOO, M. High-intensity interval training with long duration intervals is more effective than short duration intervals for improving glycolytic capacity in the rats' gastrocnemius muscle. **Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation**, 2019.

ARAÚJO-FILHO, H. G. *et al.* Neuroprotective effect of natural products on peripheral nerve degeneration: a systematic review. **Neurochemical research**, v. 41, n. 4, p. 647-658, 2016.

ARRIAGA, A. M. C.; GOMES, G. A.; BRAZ-FILHO, R. Constituents of *Bowdichia virgilioides*. **Fitoterapia**, v. 71, n. 2, p. 211-212, 2000.

ASAMI, Y. *et al.* Resveratrol attenuates denervation-induced muscle atrophy due to the blockade of atrogin-1 and p62 accumulation. **International journal of medical sciences**, v. 15, n. 6, p. 628, 2018.

ASSIS, I. B. *et al.* Evaluation of biological activity, toxicity, and phytochemical content of *Bowdichia virgilioides* (Fabaceae) aqueous extract. **Pharmacognosy Magazine**, v. 14, n. 57, p. 403, 2018.

AYALA, A.; MUÑOZ, M. F.; ARGÜELLES, S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2014, 2014.

BARBOSA, J. E. *et al.* Perfil da Expressão do mRNA do Nrf2, NF- κ B e PPAR β/δ em Pacientes com Doença Arterial Coronariana. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 113, n. 6, p. 1121-1127, 2019.

BARBOSA, R. A. *et al.* Hydroalcoholic extract of red propolis promotes functional recovery and axon repair after sciatic nerve injury in rats. **Pharmaceutical biology**, v. 54, n. 6, p. 993-1004, 2016.

BARBOSA-FILHO, J. M. Quimiodiversidade e potencialidade farmacológica da flora paraibana. **Caderno de Farmácia**, v. 13, n. 2, p. 85-102, 1997.

BARROS, V. G. Anti-inflammatory effect of the ethanolic extract from *Bowdichia virgilioides* H.B.K stem bark. **A. Academia Brasileira de Ciências**, v. 82, n. 3, 2010.

BERNEIRA, J. O. *et al.* Marcadores de dano muscular após ciclismo prolongado envolvendo múltiplos sprints. **Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício**, v. 12, n. 76, p. 574-581, 2018.

BETTERIDGE, D. What is oxidative stress?. **Metabolism-Clinical and Experimental**, v. 49, n. 2, p. 3-8, 2000.

BIANCHI, M. de L. P.; ANTUNES, L. M. G. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. **Revista de nutrição**, v. 12, n. 2, p. 123-130, 1999.

BOGDANIS, G. C. *et al.* Short-term high-intensity interval exercise training attenuates oxidative stress responses and improves antioxidant status in healthy humans. **Food and Chemical Toxicology**, v. 61, p. 171-177, 2013.

BRANDÃO, M. G. L. *et al.* Medicinal plants and other botanical products from the Brazilian Official Pharmacopoeia. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, n. 3, p. 408-420, 2006.

BROWN, M. *et al.* The acute effects of walking exercise intensity on systemic cytokines and oxidative stress. **European journal of applied physiology**, v. 118, n. 10, p. 2111-2120, 2018.

BURNES, L. A. *et al.* Enhanced muscle fatigue occurs in male but not female ASIC3^{-/-} mice. **American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v.294, n.04, pp.1347-1355, 2008.

BURNETT, M. G.; ZAGER, E. L. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. **Neurosurgical Focus**, v. 16, n. 5, p. 1-7, 2004.

CABALA, R. W. *et al.* Mapeamento comparativo de nervos periféricos em caninos e bovinos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 70, n. 3, p. 731-740, 2018.

CAILLAUD, M. *et al.* Local low dose curcumin treatment improves functional recovery and remyelination in a rat model of sciatic nerve crush through inhibition of oxidative stress. **Neuropharmacology**, v. 139, p. 98-116, 2018.

CANTU-MEDELLIN, N.; KELLEY, E. E. Xanthine oxidoreductase-catalyzed reduction of nitrite to nitric oxide: insights regarding where, when and how. **Nitric Oxide**, v. 34, p. 19-26, 2013.

CASPERSEN, C. J. *et al.* Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. **Public health reports**, v. 100, n. 2, p. 126-131, 1985.

CARVAJAL CARVAJAL, C. Especies reactivas del oxígeno: formación, función y estrés oxidativo. **Medicina Legal de Costa Rica**, v. 36, n. 1, p. 91-100, 2019.

CHIA, J. S. M. *et al.* Inhibitory Effects of Melicope ptelefolia Extract on Compound Action Potentials in Frog Sciatic Nerves and Its Possible Mechanism of Action. **Sains Malaysiana**, v. 48, n. 8, p. 1619-1625, 2019.

CHEN, Y. *et al.* Treadmill training combined with insulin suppresses diabetic nerve pain and cytokines in rat sciatic nerve. **Anesthesia & Analgesia**, v. 121, n. 1, p. 239-246, 2015.

CHIS, I. C. *et al.* Quercetin in association with moderate exercise training attenuates injuries induced by experimental diabetes in sciatic nerves. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 68, n. 6, p. 877-886, 2017.

CHOI, W. H. *et al.* Apigenin inhibits sciatic nerve denervation–induced muscle atrophy. **Muscle & nerve**, v. 58, n. 2, p. 314-318, 2018.

COOPER, A.; KLUDING, M.; WRIGHT, E. Emerging relationships between exercise, sensory nerves, and neuropathic pain. **Frontiers in neuroscience**, v. 10, p. 372, 2016.

CORADINIA, J. G. *et al.* Avaliação da força de preensão em ratos Wistar, normais e obesos, submetidos à natação com sobrecarga após compressão do nervo mediano. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.55, n.01, p.43-47, 2015.

COSSETIN, J. F. *et al.* Hydroalcoholic extract of leaf of *Arachis hypogaea* L. (Fabaceae) did not induce toxic effects in the repeated-dose toxicity study in rats. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, p. 104683, 2020.

COSTA, R. A. Extrato hidroetanólico da entrecasca da *S. Cumini* (L.) skeels reduz o estresse oxidativo de ratos wistar submetidos ao treinamento de natação intervalado de alta intensidade. **Revista Brasileira de Nutrição Esportiva**, v. 13, n. 79, p.406-420 2019.

CRUZAT, V. F. *et al.* Current aspects about oxidative stress, physical exercise and supplementation. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 13, n. 5, p. 336-42, 2007.

DAGLIA, M. Polyphenols as antimicrobial agents. **Current opinion in biotechnology**, v. 23, n. 2, p. 174-181, 2012.

DA SILVA, C. K.; CAMARGO, E. A. Mecanismos Envolvidos na Regeneração de Lesões Nervosas Periféricas. **Saúde e Pesquisa**, v. 3, n. 1, 2010.

DA SILVA, J. P. *et al.* Aqueous extract of *Bowdichia virgilioides* stem bark inhibition of allergic inflammation in mice. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 10, n. 34, p. 575-584, 2016.

DE ARAÚJO, S. S. *et al.* Does *Croton Argyrophyllus* Extract Has an Effect on Muscle Damage and Lipid Peroxidation in Rats Submitted to High Intensity Strength Exercise?. **International journal of environmental research and public health**, v. 16, n. 21, p. 4237, 2019.

DE FÁTIMA M., M.; FILHO, D. C. Sobral. Exercício físico e o controle da pressão arterial. **Revista Brasileira Medicina Esporte**, v. 13, n. 2, 2007.

DE SOUSA, C. V. *et al.* The antioxidant effect of exercise: a systematic review and meta-analysis. **Sports medicine**, v. 47, n. 2, p. 277-293, 2017.

DEHARO, E. *et al.* A search for natural bioactive compounds in Bolivia through a multidisciplinary approach. Part V. Evaluation of the antimalarial activity of plants used by the Tacana Indians. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 77, n. 1, p. 91–98, 2001.

DESCHENES, M. R. *et al.* Effects of resistance training on neuromuscular junction morphology. **Muscle & nerve**, v. 23, n. 10, p. 1576-1581, 2000.

DI MEO, S.; NAPOLITANO, G.; VENDITTI, P. Mediators of Physical Activity Protection against ROS-Linked Skeletal Muscle Damage. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 12, p. 3024, 2019.

DONGMO, O. L. M. *et al.* Acute and sub-acute toxicity of the aqueous extract from the stem bark of *Tetrapleura tetrapleura* Taub.(Fabaceae) in mice and rats. **Journal of ethnopharmacology**, v. 236, p. 42-49, 2019.

DOMICIANO, A. M.O.; DE ARAÚJO, A. P. S.; MACHADO., V. H. R. Treinamento aeróbio e anaeróbio: uma revisão. **REVISTA UNINGÁ REVIEW**, v. 3, n. 1, p. 2-2, 2010.

DOS SANTOS, J. L. *et al.* Protective effect of a hydroethanolic extract from *Bowdichia virgilioides* on muscular damage and oxidative stress caused by strenuous resistance training in rats. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 11, n. 1, p. 58, 2014.

ENOKI, Y. *et al.* Indoxyl sulfate potentiates skeletal muscle atrophy by inducing the oxidative stress-mediated expression of myostatin and atrogin-1. **Scientific reports**, v. 6, n. 1, p. 1-16, 2016.

ESER, F. et al. Etiological factors of traumatic peripheral nerve injuries. *Neurology, India.*, v. 4, n. 57, p. 434-437, 2009.

FARONI, A. et al. Peripheral nerve regeneration: experimental strategies and future perspectives. **Advanced drug delivery reviews**, v. 81-82, p. 160-167, 2015.

FAURE, P.; LAFOND, J. L. Measurement of plasma sulfhydryl and carbonyl groups as a possible indicator of protein oxidation. In: **Analysis of free radicals in biological systems**. Birkhäuser Basel, 1995. p. 237-248.

FERREIRA, A. L. A.; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Revista da associação médica brasileira**, v. 43, n. 1, p. 61-68, 1997.

FILOSA, S.; DI MEO, F.; CRISPI, S. Polyphenols-gut microbiota interplay and brain neuromodulation. **Neural regeneration research**, v. 13, n. 12, p. 2055, 2018.

FINAUD, J.; LAC, G.; FILAIRE, E. Oxidative stress. **Sports medicine**, v. 36, n. 4, p. 327-358, 2006.

FLECK, S.J. Cardiovascular adaptations to resistance training. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 20, n. 5, p. 146-51, 1988.

FONSECA, L. B. et al. Use of cold-water immersion to reduce muscle damage and delayed-onset muscle soreness and preserve muscle power in jiu-jitsu athletes. **Journal of athletic training**, v. 51, n. 7, p. 540-549, 2016.

FORRESTER, S. J. et al. Reactive oxygen species in metabolic and inflammatory signaling. **Circulation research**, v. 122, n. 6, p. 877-902, 2018.

GARBER, C. E. et al. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 43, n. 7, p. 1334-1359, 2011.

GARCIA, C, S. et al. Evaluation of lipid damage related to pathological and physiological conditions. **Drug and Chemical Toxicology**, v. 36, p. 306–312, 2013.

GARCÍA-CORTÉS, M. et al. Hepatotoxicity by dietary supplements: a tabular listing and clinical characteristics. **International journal of molecular sciences**, v. 17, n. 4, p. 537, 2016.

GOMES, E. C. S. *et al.* PLANTAS DA CAATINGA DE USO TERAPÊUTICO: LEVANTAMENTO ETNOBOTÂNICO. **Engenharia Ambiental: Pesquisa e Tecnologia**, v. 5, n. 2, p. 74-85, 2008.

GOMES, E. C.; SILVA, A. N.; OLIVEIRA, M. R. de. Oxidants, antioxidants, and the beneficial roles of exercise-induced production of reactive species. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2012, 2012.

GRINSELL, D.; KEATING, C. P. Peripheral nerve reconstruction after injury: a review of clinical and experimental therapies. **BioMed research international**, v. 2014, 2014.

GRISSA, O. *et al.* Antioxidant status and circulating lipids are altered in human gestational diabetes and macrosomia. **Translational Research.**, v.150, p.164-71, 2007.

GRÖPEL, P. *et al.* Endurance-and resistance-trained men exhibit Lower cardiovascular responses to psychosocial stress than untrained men. **Frontiers in psychology**, v. 9, p. 852, 2018.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. **Free radicals in biology and medicine. Acta Cryst**, v. 73, p. 384-385, 2017.

HAMMOUDA, O. *et al.* Effect of short-term maximal exercise on biochemical markers of muscle damage, total antioxidant status, and homocysteine levels in football players. **Asian journal of sports medicine**, v. 3, n. 4, p. 239, 2012.

HAWLEY, J. A.; HARGREAVES, M.; JOYNER, M. J.; ZIERATH, J. R. Integrative Biology of Exercise. **Cell**, v. 159, n. 4, p. 738-749, 2014.

HE, F. *et al.* Redox mechanism of reactive oxygen species in exercise. **Frontiers in physiology**, v. 7, p. 486, 2016.

HELLSTEN, Y. *et al.* AMP deamination and purine exchange in human skeletal muscle during and after intense exercise. **The Journal of physiology**, v. 520, n. 3, p. 909-920, 1999.

HORNBERGER, T. A. Jr, FARRAR, R. P. Physiological hypertrophy of the FHL muscle following 8 weeks of progressive resistance exercise in the rat. **Canadian Journal of applied physiology**, v. 29, n.1, p.16-31, 2004.

- HSU, C. *et al.* Sesame oil improves functional recovery by attenuating nerve oxidative stress in a mouse model of acute peripheral nerve injury: role of Nrf-2. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 38, p. 102-106, 2016
- HUMBURG H, *et al.* 1-set vs. 3-set resistance training: a crossover study. **Journal of Strength and Conditioning Research.**, v. 21, n. 2, p. 578-582, 2007.
- IBITOYE, O. B.; AJIBOYE, T. O. Dietary phenolic acids reverse insulin resistance, hyperglycaemia, dyslipidaemia, inflammation and oxidative stress in high-fructose diet-induced metabolic syndrome rats. **Archives of physiology and biochemistry**, v. 124, n. 5, p. 410-417, 2018.
- IMRAN, A. *et al.* Foeniculum vulgare (Fennel) promotes functional recovery and ameliorates oxidative stress following a lesion to the sciatic nerve in mouse model. **Journal of food biochemistry**, v. 43, n. 9, p. e12983, 2019.
- ISIK, O.; DOGAN, I. Effects of bilateral or unilateral lower body resistance exercises on markers of skeletal muscle damage. **Biomedical journal**, v. 41, n. 6, p. 364-368, 2018.
- JUCK, D. B. *et al.* Two new isoflavonoids from *Bowdichia virgilioides*. **Natural product research**, v. 20, n. 1, p. 27-30, 2006.
- JUNQUEIRA, L. C.U.; CARNEIRO, J. Histologia Básica. Texto e Atlas. 11^a edição. **Rio de Janeiro: Guanabara**, 2008.
- KANEGAE, M. F.; BRAZ, V. S.; FRANCO, A. C. Efeitos da seca sazonal e disponibilidade de luz na sobrevivência e crescimento de *Bowdichia virgilioides* em duas fitofisionomias típicas dos cerrados do Brasil Central. **Revista Brasileira de Botânica**, v. 23, n. 4, p. 459-468, 2000.
- KANDARIAN, S. C.; JACKMAN, R. W. Intracellular signaling during skeletal muscle atrophy. **Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine**, v. 33, n. 2, p. 155-165, 2006.
- KAWAMURA, T.; MURAOKA, I. Exercise-induced oxidative stress and the effects of antioxidant intake from a physiological viewpoint. **Antioxidants**, v. 7, n. 9, p. 119, 2018.
- KEHRER, J. P.; KLOTZ, L. Free radicals and related reactive species as mediators of tissue injury and disease: implications for health. **Critical reviews in toxicology**, v. 45, n. 9, p. 765-798, 2015.
- KIM, M. *et al.* The natural plant flavonoid apigenin is a strong antioxidant that effectively delays peripheral neurodegenerative processes. **Anatomical Science International**, v. 94, n. 4, p. 285-294, 2019.

KITZENBERG, D.; COLGAN, S. P.; GLOVER, L. E. Creatine kinase in ischemic and inflammatory disorders. **Clinical and translational medicine**, v. 5, n. 1, p. 1-10, 2016.

KLINE, W. O. *et al.* Rapamycin inhibits the growth and muscle-sparing effects of clenbuterol. **Journal of applied physiology**, v. 102, n. 2, p. 740-747, 2007.

KRAEMER, W.J., *et al.* American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. **Medicine and science in sports and exercise** v. 2, n.34, p.364-380, 2003.

LANG, F. *et al.* Dynamic changes in the mouse skeletal muscle proteome during denervation-induced atrophy. **Disease models & mechanisms**, v. 10, n. 7, p. 881-896, 2017.

LAPENNA, D. *et al.* Reaction conditions affecting the relationship between thiobarbituric acid reactivity and lipid peroxides in human plasma. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 31, n. 3, p. 331-335, 2001.

LEITE, L. H. *et al.* Composição química e estudo da atividade antibacteriana de *Bowdichia virgilioides* Kunth (Sucupira)–Fabaceae–Papilionoidae. **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas**, v. 13, n. 5, p. 477-487, 2014.

LI, Y. *et al.* TNF- α increases ubiquitin-conjugating activity in skeletal muscle by up-regulating UbCH2/E220k. **The FASEB Journal**, v. 17, n. 9, p. 1048-1057, 2003.

LIAO, Chien-Fu *et al.* Effects of swimming exercise on nerve regeneration in a rat sciatic nerve transection model. **BioMedicine**, v. 7, n. 1, 2017.

LIMA, I. L. P. **Etnobotânica quantitativa de plantas do Cerrado e extrativismo de mangaba (*Hancirnia speciosa* Gomes) no Norte de Minas Gerais: implicações para manejo sustentável**. 2008. 106 f. Dissertação (Mestrado em Ecologia) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Brasília, Brasília, 2008.

LIMA, F. O; BEZERRA, A. S. Flavonoides e radicais livres. **Disciplinarum Scientia Naturais e Tecnológicas**, v. 13, n. 1, p. 111-124, 2012.

LOVISON, K. *et al.* Resistance exercise recovery morphology and AQP1 expression in denervated soleus muscle of Wistar rats. **Motricidade**, v. 14, n. 1, p. 40-50, 2018.

LU, Yingfeng *et al.* Fibroblast growth factor 21 facilitates peripheral nerve regeneration through suppressing oxidative damage and autophagic cell death. **Journal of cellular and molecular medicine**, v. 23, n. 1, p. 497-511, 2019.

MACINNIS, M. J.; GIBALA, M. J. Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity. **The Journal of physiology**, v. 595, n. 9, p. 2915-2930, 2017.

MAHMOOD, D. *et al.* Comparison of antinociceptive and antidiabetic effects of sertraline and amitriptyline on streptozotocin-induced diabetic rats. **Human & Experimental Toxicolog**, v. 29, n. 10, p. 881-6, 2010.

MALANOTTE, J. A. *et al.* Jumping in aquatic environment after sciatic nerve compression: nociceptive evaluation and morphological characteristics of the soleus muscle of Wistar rats. **Einstein (São Paulo)**, v. 15, n. 1, p. 77-84, 2017.

MARKOVIC, J. M. D. *et al.* A joint application of spectroscopic, electrochemical and theoretical approaches in evaluation of the radical scavenging activity of 3-OH flavones and their iron complexes towards different radical species. **Dalton Transactions**, v. 41, p. 7295-7303, 2012.

MARTELLI, F.; NUNES, F. M. F. Radicais livres: em busca do equilíbrio. **Ciência e Cultura**, v. 66, n. 3, p. 54-57, 2014.

MARTINS, D. F. *et al.* Long-term regular eccentric exercise decreases neuropathic pain-like behavior and improves motor functional recovery in an axonotmesis mouse model: the role of insulin-like growth factor-1. **Molecular neurobiology**, v. 55, n. 7, p. 6155-6168, 2018.

MARTINS, R. S. *et al.* Traumatic injuries of peripheral nerves: a review with emphasis on surgical 36 indication. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, São Paulo, v. 71, n. 10, p. 811–814, 2013.

MASSARO, M. *et al.* Effect of Cocoa Products and Its Polyphenolic Constituents on Exercise Performance and Exercise-Induced Muscle Damage and Inflammation: A Review of Clinical Trials. **Nutrients**, v. 11, n. 7, p. 1471, 2019.

MATTSON, M. P. Hormesis defined. **Ageing Research Reviews**, v. 7, p. 1-7, 2008.

MCLEAY, Y. *et al.* Dietary thiols in exercise: oxidative stress defence, exercise performance, and adaptation. **Journal of the international society of sports nutrition**, v. 14, n. 1, p. 12, 2017.

MUKUND, K.; SUBRAMANIAM, S. Skeletal muscle: A review of molecular structure and function, in health and disease. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine**, v. 12, n. 1, p. e1462, 2020.

MULLER, F. L. *et al.* Denervation-induced skeletal muscle atrophy is associated with increased mitochondrial ROS production. **American journal of physiology-Regulatory, integrative and comparative physiology**, v. 293, n. 3, p. R1159-R1168, 2007.

MYBURGH, K. H. Polyphenol supplementation: benefits for exercise performance or oxidative stress?. **Sports Medicine**, v. 44, n. 1, p. 57-70, 2014.

NAVARRO-YEPES, J. *et al.* Oxidative stress, redox signaling, and autophagy: cell death versus survival. **Antioxidants & redox signaling**, v. 21, n. 1, p. 66-85, 2014.

NEVES, A. M. L. *et al.* Knowledge and Self-use of Medicinal Plants by Health University Students in Brasília-Brazil. **F1000Research**, v. 9, n. 244, p. 244, 2020.

NEVES, R. V. P. *et al.* Dynamic, Not Isometric Resistance Training Improves Muscle Inflammation, Oxidative Stress and Hypertrophy in Rats. **Frontiers in physiology**, v. 10, p. 4, 2019.

NIE, J. *et al.* Resting and post-exercise serum biomarkers of cardiac and skeletal muscle damage in adolescent runners. **Scandinavian journal of medicine & science in sports**, v. 21, n. 5, p. 625-629, 2011.

OMAR, R. M.; GALALA, A. A.; BADRIA, F. Medicinal Plants: Dual source of enzymes and enzyme modulators. **Polymorphism**, v. 3, 2019.

ORTUÑO-SAHAGÚN, D.; PALLÀS, M.; ROJAS-MAYORQUÍN, A. E. Oxidative stress in aging: advances in proteomic approaches. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2014, 2014.

PAGNUSSAT, A. S. *et al.* Effect of skilled and unskilled training on nerve regeneration and functional recovery. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, São Paulo, V. 45, n. 8, p. 753-762, 2012.

PATEL, H. *et al.* Aerobic vs anaerobic exercise training effects on the cardiovascular system. **World journal of cardiology**, v. 9, n. 2, p. 134, 2017.

PHILLIPS, B. E. *et al.* Physiological adaptations to resistance exercise as a function of age. **JCI insight**, v. 2, n. 17, 2017.

PINHO, R. A.; AGUIAR, A. S.; RADÁK, Z. Effects of Resistance Exercise on Cerebral Redox Regulation and Cognition: An Interplay Between Muscle and Brain. **Antioxidants**, v. 8, n. 11, p. 529, 2019.

PISOSCHI, A. M.; POP, A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. **European journal of medicinal chemistry**, v. 97, p. 55-74, 2015.

PIZZINO, G. *et al.* Oxidative stress: harms and benefits for human health. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2017, 2017.

POLUHA, R. L.; GROSSMANN, E. Mediadores inflamatórios relacionados às disfunções temporomandibulares artrogênicas. **BrJP**, v. 1, n. 1, p. 60-65, 2018.

POSSAMAI, F.; SIEPKO, C. M.; ANDRÉ, E. S. Investigação dos efeitos do exercício terapêutico na regeneração nervosa periférica. **Acta Fisiátrica**, v. 17, n. 4, p. 142-147, 2010.

POSSAMAI, F. *et al.* Repercussões morfológicas e funcionais do exercício sobre a regeneração nervosa periférica. **Fisioterapia em Movimento**, v. 25, n. 3, p. 617-627, 2012.

POWERS, S. K.; RADAK, Z.; JI, L. L. Exercise-induced oxidative stress: past, present and future. **The Journal of physiology**, v. 594, n. 18, p. 5081-5092, 2016.

POWERS, S.; OZDEMIR, M.; HYATT, H. Redox control of proteolysis during inactivity-induced skeletal muscle atrophy. **Antioxidants and Redox Signaling**, n. 09, 2019.

QIAN, Y. *et al.* 3D melatonin nerve scaffold reduces oxidative stress and inflammation and increases autophagy in peripheral nerve regeneration. **Journal of pineal research**, v. 65, n. 4, p. e12516, 2018.

QIU, J. *et al.* Isoquercitrin promotes peripheral nerve regeneration through inhibiting oxidative stress following sciatic crush injury in mice. **Annals of Translational Medicine**, v. 7, n. 22, 2019.

QUIÑONES, M.; MIGUEL, M.; ALEIXANDRE, A. Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular. **Nutrición hospitalaria**, v. 27, n. 1, p. 76-89, 2012.

RECH, A. *et al.* The effects of strength, aerobic, and concurrent exercise on skeletal muscle damage in rats. **Muscle & nerve**, v. 50, n. 1, p. 79-86, 2014.

RIBEIRO-OLIVEIRA, J. P.; RANAL, M. A.; SANTANA, D. G. de. A amplitude amostral interfere nas medidas de germinação de *Bowdichia virgilioides* Kunth?. **Ciência Florestal**, v. 23, n. 4, p. 623-634, 2013.

RIFFEL, A. P. K. *et al.* Treatment with ascorbic acid and α -tocopherol modulates oxidative-stress markers in the spinal cord of rats with neuropathic pain. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 51, n. 4, 2018.

RING, E. F. J.; AMMER, Kurt. Infrared thermal imaging in medicine. **Physiological measurement**, v. 33, n. 3, p. R33, 2012.

ROJAS, R.; RIBBON, R. Guilda de aves em *Bowdichia virgilioides* (Fabaceae: Faboideae) em área de cerrado de Furnas, Minas Gerais. **Ararajuba**, v. 5, n. 2, p.189-194, 1997.

SACHARUK, V. Z. *et al.* Thermographic evaluation of hind paw skin temperature and functional recovery of locomotion after sciatic nerve crush in rats. **Clinics**, v. 66, n. 7, p. 1259-1266, 2011.

SAFAKHAH, H. A. *et al.* Forced exercise attenuates neuropathic pain in chronic constriction injury of male rat: an investigation of oxidative stress and inflammation. **Journal of pain research**, v. 2017, n. 10, p. 1457-1488, 2017.

SAKHAE, M. H. *et al.* Cedrol protects against chronic constriction injury-induced neuropathic pain through inhibiting oxidative stress and inflammation. **Metabolic Brain Disease**, 2020.

SAMPAIO, L. S. V. *et al.* Ácido sulfúrico na superação da dormência de sementes de Sucupira-preta (*bowdichia virgilioides* h.b.k. - fabaceae). **Revista Brasileira de Sementes**, v. 23, n. 1, p.184-190, 2001.

SANTOS, J. L. *et al.* Ethanolic extract and ethyl acetate fraction of *Coutoubea spicata* attenuate hyperglycemia, oxidative stress and muscle damage in alloxan-induced diabetic rats subjected to resistance exercise training program. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 45, n. 4, p. 401-410, 2020.

SANTOS R., M. D. *et al.* The effects of aqueous extract of *Bowdichia virgilioides* Kunth in the immune functions of thymocytes and B-lymphocytes. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 14, n. 6, p. 247-257, 2020.

SARFSTEIN R.; WERNER, H. Minireview: Nuclear insulin and insulin-like growth factor-1 receptors: A novel paradigm in signal transduction. **Endocrinology**, v. 18, n. 5, p. 1-8, 2013.

SARUBBO, F. *et al.* Effects of resveratrol and other polyphenols on Sirt1: relevance to brain function during aging. **Current neuropharmacology**, v. 16, n. 2, p. 126-136, 2018.

SELLAMI, M. *et al.* Herbal medicine for sports: a review. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 15, n. 1, p. 14, 2018.

SHAN, A. Y. V. *et al.* Antioxidant and antinociceptive effect of the hydroethanolic extract and fractions of the bark of *Bowdichia virgilioides* in orofacial pain. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 10, n. 15, p. 320-329, 2016.

SHEN, Y. *et al.* Microarray Analysis of Gene Expression Provides New Insights Into Denervation-Induced Skeletal Muscle Atrophy. **Frontiers in physiology**, v. 10, p. 1298, 2019.

SHIM, H. Y. *et al.* Sciatic nerve injury caused by a stretching exercise in a trained dancer. **Annals of rehabilitation medicine**, v. 37, n. 6, p. 886, 2013.

SIES, H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. **Redox biology**, v. 4, p. 180-183, 2015.

SILVA, J. P. da *et al.* Avaliação da atividade antinociceptiva e antiinflamatória do extrato aquoso bruto da casca de *Bowdichia virgilioides* KUNTH. 2009.

SILVA, L. C. N.; SILVA JÚNIOR, C. A.; SOUZA, R. M.; MACEDO, A. J.; SILVA, M. V.; CORREIA, M. T. S. Comparative analysis of the antioxidant and DNA protection capacities of *Anadenanthera colubrina*, *Libidibia ferrea* and *Pityrocarpa moniliformis* fruits. **Food and Cheicalm Toxicology**, v. 49, n. 9, p. 2222-2228, 2011.

SILVA, S. L. *et al.* Avaliação da toxicidade aguda pré-clínica do extrato metanólico das cascas do caule de *Parahancornia amapa* (Apocynaceae). **Acta Amazonica**, v. 46, n. 1, p. 73-80, 2016.

SILVA, T. L. *et al.* New cathepsin V inhibitor from stems of *Bowdichia virgilioides*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 29, n.4, p. 491-494, 2019.

SIQUEIRA, R. Lesões nervosas periféricas: uma revisão. **Revista de Neurociências**, v. 15, n. 3, p. 226–223, 2007.

SJÖDIN, B.; WESTING, Y.; APPLE, F. S. Biochemical mechanisms for oxygen free radical formation during exercise. **Sports medicine**, v. 10, n. 4, p. 236-254, 1990.

SMIDERLE, O. J.; SOUSA, R. C. P. de. Dormência em sementes de paricarana (*Bowdichia virgilioides* Kunth-Fabaceae-Papilionidae). **Revista Brasileira de Sementes**, v. 25, n. 2, p. 48-52, 2003.

SOUZA, R. R. *et al.* Resistance training improves aortic structure in Wistar rats. **Brazilian journal of physical therapy**, v. 21, n. 4, p. 244-250, 2017.

SOUZA, V. H. *et al.* Avaliação do Potencial Antidiabético de Cinco Plantas Medicinais em Ratos. **Latin American Journal of Pharmacy (formerly Acta Farmacéutica Bonaerense)**, v. 28, n. 4, p. 609-612, 2009.

STEINBACHER, P.; ECKL, P. Impact of oxidative stress on exercising skeletal muscle. **Biomolecules**, v. 5, p. 356-377, 2015.

STAVRES, J.; ZEIGLER, M. P.; BAYLES, M. Six weeks of moderate functional resistance training increases basal metabolic rate in sedentary adult women. **International Journal of Exercise Science**, v. 11, n. 2, p. 32-41, 2018.

SULLIVAN, R., *et al.* Peripheral nerve injury: stem cell therapy and peripheral nerve transfer. **International journal of molecular sciences**, v.17, n. 12, p. 2101, 2016.

SUZUKI, Y. *et al.* Short-term Ubiquinol-10 supplementation alleviates tissue damage in muscle and fatigue caused by strenuous exercise in male distance runners. **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**, 2020.

TAYLOR, D. Physical activity is medicine for older adults. **Postgraduate medical journal**, v. 90, n. 1059, p. 26-32, 2014.

TEIXEIRA, V. O. N.; FILIPPIN, L. I.; XAVIER, R. M. Mecanismos de perda muscular da sarcopenia. **Revista brasileira de reumatologia**, v. 52, n. 2, p. 252-259, 2012.

THOMA, A; LIGHTFOOT, A. P. NF-κB and inflammatory cytokine signalling: role in skeletal muscle atrophy. **Muscle Atrophy**. Springer, Singapore, p. 267-279, 2018.

THOMAZZI, S. M. *et al.* Antinociceptive and anti-inflammatory activities of *Bowdichia virgilioides* (sucupira). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 127, n. 2, p. 451–456, 2010.

TOMASZEWSKI, K. A. *et al.* Surgical anatomy of the sciatic nerve: A meta-analysis. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 34, n. 10, p. 1820-1827, 2016.

TSIKAS, D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. **Analytical biochemistry**, v. 524, p. 13-30, 2017.

TVARIJONAVICIUTE, A. *et al.* Measurement of Creatine kinase and Aspartate aminotransferase in saliva of dogs: a pilot study. **BMC veterinary research**, v. 13, n. 1, p. 168, 2017.

UDINA, E.; COBIANCHI, S.; ALLODI, I.; NAVARRO, X. Effects of activity dependent strategies on regeneration and plasticity after peripheral nerve injuries. **Annals of Anatomy**, v. 193, p. 347–353, 2011.

ULLAH, Imran *et al.* Dental pulp-derived stem cells can counterbalance peripheral nerve injury-induced oxidative stress and supraspinal neuro-inflammation in rat brain. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 1-10, 2018.

URSINI, F.; MAIORINO, M.; FORMAN, H. J. Redox homeostasis: The Golden Mean of healthy living. **Redox biology**, v. 8, p. 205-215, 2016.

USLUSOY, F. *et al.* Hypericum perforatum L. supplementation protects sciatic nerve injury-induced apoptotic, inflammatory and oxidative damage to muscle, blood and brain in rats. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 71, n. 1, p. 83-92, 2019.

VALLAT, J. M.; MAGY, L. Peripheral neuropathies: an overview. **EMC-Neurol.**, v.2, p. 175-181, 2005.

VARGAS-MENDOZA, N. *et al.* Antioxidant and adaptative response mediated by Nrf2 during physical exercise. **Antioxidants**, v. 8, n. 6, p. 196, 2019.

VAZATTA, R. *et al.* Exercício físico e mecanismo antioxidante de defesa. **Saúde em Revista**, v. 11, n. 28-29, p. 7-15, 2009.

VIEIRA, L. F. de A. *et al.* Anxiolytic-like effect of the extract from *Bowdichia virgilioides* in mice. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 23, n. 4, p. 680-686, 2013.

VOLLAARD, N. B.; SHEARMAN, J. P.; COOPER, C. E. Exercise-induced oxidative stress. **Sports medicine**, v. 35, n. 12, p. 1045-1062, 2005.

WINTERBOURN, C. C. Reconciling the chemistry and biology of reactive oxygen species. **Nature chemical biology**, v. 4, n. 5, p. 278, 2008.

YAHFOUFI, N. *et al.* The immunomodulatory and anti-inflammatory role of polyphenols. **Nutrients**, v. 10, n. 11, p. 1618, 2018.

ZHANG, L. *et al.* Biochemical basis and metabolic interplay of redox regulation. **Redox biology**, p. 101284, 2019.

ZHANG, Y. *et al.* Triptolide improves nerve regeneration and functional recovery following crush injury to rat sciatic nerve. **Neuroscience letters**, v. 561, p. 198-202, 2014.

ZHOU, S.; JIANG, J. Anti-fatigue effects of active ingredients from traditional Chinese medicine: a review. **Current medicinal chemistry**, v. 26, n. 10, p. 1833-1848, 2019.