



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM EDUCAÇÃO FÍSICA

EFEITO DO TREINAMENTO RESISTIDO DE ALTA
INTENSIDADE ASSOCIADO À SUPLEMENTAÇÃO DE
Curcuma longa L SOBRE O DANO TECIDUAL E ESTRESSE
OXIDATIVO

DANIELA MARQUES DIAS SANTOS

São Cristóvão

2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM EDUCAÇÃO FÍSICA

EFEITO DO TREINAMENTO RESISTIDO DE ALTA
INTENSIDADE ASSOCIADO À SUPLEMENTAÇÃO DE
Curcuma longa L SOBRE O DANO TECIDUAL E ESTRESSE
OXIDATIVO

DANIELA MARQUES DIAS SANTOS

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

Orientador: Prof. Dr. Jymmys Lopes dos Santos

São Cristóvão

2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

S237e Santos, Daniela Marques Dias
Efeito do treinamento resistido de alta intensidade associado à
suplementação de Curcuma longa L sobre o dano tecidual e
estresse oxidativo / Daniela Marques Dias Santos ; orientador
Jymmys Lopes dos Santos. – São Cristóvão, SE, 2023.
71 f. : il.

Dissertação (mestrado em Educação Física) – Universidade
Federal de Sergipe, 2023.

1. exercícios físicos. 2. Curcumina. 3. Treinamento de resistência.
4. Tecidos (Anatomia e fisiologia). 5. Stress oxidativo. I. Santos,
Jymmys Lopes dos, orient. II. Título.

CDU 796.015:612.766.1:582.572.7

DANIELA MARQUES DIAS SANTOS

EFEITO DO TREINAMENTO RESISTIDO DE ALTA
INTENSIDADE ASSOCIADO À SUPLEMENTAÇÃO DE
Curcuma longa L SOBRE O DANO TECIDUAL E ESTRESSE
OXIDATIVO

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

Aprovada em ____/____/____

1° Examinador

2° Examinador

3° Examinador

PARECER

Dedico este trabalho às minhas filhas, Júlia Catarina e Beatriz. Vocês são as pessoas mais importantes da minha vida. Amo vocês, infinitamente e incondicionalmente!

AGRADECIMENTOS

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

À minha mãe Maria das Graças pelo apoio e as orações durante a minha jornada.

Às minhas filhas, Júlia Catarina e Beatriz, por toda torcida e incentivo! Amo vocês.

Ao meu esposo, Anderson pelo companheirismo e paciência. Te amo, marido!

Ao professor Anderson Carlos Marçal pela confiança e o apoio no estágio de Docência.

Ao meu orientador, prof. Dr. Jymmys Lopes, pela oportunidade em realizar esse grande sonho e o apoio, paciência, ajuda e confiança durante todo o mestrado. Você foi excepcional, fora de série e mais que especial. Obrigada por tudo.

Gratidão a todos!

RESUMO

Introdução: Há algumas décadas, o exercício físico vem sendo preconizado como adjuvante para a melhora da saúde devido seus efeitos benéficos na prevenção e atenuação de patologias crônicas e redução de peso. Quando ele é realizado de forma adequada, propicia ajustes favoráveis aos sistemas fisiológicos, entretanto, o exercício físico resistido, exaustivo, de média a alta intensidade, pode ocasionar alterações fisiológicas, elevando a concentração de espécies reativas de oxigênio (EROs), ocasionando danos moleculares e teciduais, podendo induzir a fadiga. Neste sentido, várias formas de suplementação são utilizadas para reduzir essas reações, principalmente, suplementações antioxidantes, como, vitaminas C e E, polifenóis, carotenoides, entre outras. A curcumina é um polifenol, principal ingrediente ativo da erva perene chamada de *Curcuma longa* L. Sendo tradicionalmente utilizada como erva medicinal devido às suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antimutagênicas, antimicrobianas, e propriedades anticancerígenas. **Objetivo:** Analisar o efeito do treinamento resistido de alta intensidade associado à suplementação da *Curcuma longa* L em marcadores de dano muscular e de estresse oxidativo em ratos da linhagem Wistar. **Métodos:** O treinamento resistido foi realizado em aparelho de agachamento segundo modelo de Tamaki, a intensidade de 75% de um RM, durante por quatro semanas. Foram analisados os marcadores de dano tecidual creatina quinase (CK), lactato aminotransferase (LDH), aspartatos aminotransferase (ALT) e aspartatos aminotransferase (AST), como também os marcadores de estresse oxidativo como substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) por meio do malonaldeído (MDA) e sulfidrilas (SH). **Resultados:** Os resultados mostraram que a *Curcuma longa* L, foi eficiente na atenuação dos os marcadores de dano tecidual CK, e ALT, quando comparado os grupos e treinados na ordem de 81.89% e 56.3% respectivamente. Quando comparamos os grupos GT em relação ao grupo GST, ficou evidenciado uma redução significativa nos marcadores de dano tecidual CK, LDH e AST, na ordem de 39.7%, 33.6% e 45.5% respectivamente. Referente ao estresse oxidativo ao analisar, sobre a ingestão da *Curcuma longa* L, a ingestão foi capaz de atenuar significativamente a taxa de lipoperoxidação hepática e, consequentemente, reduzir a produção de MDA neste tecido induzida pelo exercício resistido de alta intensidade na ordem de 47,03%, ao passo que não foi observada mesma resposta nos demais tecidos. Não obstante, o consumo do extrato da cúrcuma nos grupos que passaram por intervenção de exercício resistido de alta intensidade gerou redução nos valores de SH nos tecidos muscular estriado cardíaco e no estriado esquelético sóleo na ordem de 38.95% e 26.93%, respectivamente. **Conclusão:** Neste estudo ficou evidenciado que o uso da *Curcuma longa* L, foi capaz de diminuir o marcador de dano muscular CK. Além disso, a suplementação de curcumina teve um significativo efeito antioxidante e a dose de 200 mg/kg de peso corporal por via oral demonstrou ser eficaz quando administrada uma hora antes do exercício. Portanto, o treinamento físico associado com a suplementação de extrato de *Curcuma longa* L representa uma alternativa potencial terapêutica fitoterápica para atenuação dos marcadores de dano tecidual e estresse oxidativo.

Palavras chaves: Exercício resistido; Curcumina; Atividade física, Dano tecidual.

ABSTRACT

Introduction: For some decades, physical exercise has been advocated as an adjuvant for improving health due to its beneficial effects in the prevention and mitigation of chronic pathologies and weight reduction. When it is performed properly, it provides favorable adjustments to the physiological systems, however, resisted, exhausting, medium to high intensity physical exercise can cause physiological changes, increasing the concentration of reactive oxygen species (ROS), causing molecular damage and tissue damage, which can induce fatigue. In this sense, various forms of supplementation are used to reduce these reactions, mainly antioxidant supplements, such as vitamins C and E, polyphenols, carotenoids, among others. Curcumin is a polyphenol, the main active ingredient of the perennial herb called *Curcuma longa* L. It is traditionally used as a medicinal herb due to its antioxidant, anti-inflammatory, antimutagenic, antimicrobial, and anticancer properties. **Objective:** To analyze the effect of high-intensity resistance training associated with *Curcuma longa* L supplementation on markers of muscle damage and oxidative stress in Wistar rats. **Methods:** Resistance training was performed using a squat machine according to Tamaki's model, at an intensity of 75% of one RM, for four weeks. The tissue damage markers creatine kinase (CK), lactate aminotransferase (LDH), aspartate aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) were analyzed, as well as oxidative stress markers such as thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) using the malonaldehyde (MDA) and sulfhydryls (SH). **Results:** The results showed that *Curcuma longa* L was efficient in attenuating the tissue damage markers CK and ALT, when comparing the groups and trained in the order of 81.89% and 56.3% respectively. When comparing the GT groups in relation to the GST group, a significant reduction in tissue damage markers CK, LDH and AST was evidenced, in the order of 39.7%, 33.6% and 45.5% respectively. Regarding oxidative stress when analyzing the ingestion of *Curcuma longa* L, ingestion was able to significantly attenuate the rate of hepatic lipoperoxidation and, consequently, reduce the production of MDA in this tissue induced by high-intensity resistance exercise in the order of 47, 03%, while the same response was not observed in the other tissues. However, the consumption of turmeric extract in the groups that underwent high-intensity resistance exercise intervention generated a reduction in SH values in the cardiac striated muscle tissue and in the soleus skeletal muscle tissue of around 38.95% and 26.93%, respectively. **Conclusion:** In this study it was evidenced that the use of *Curcuma longa* L was able to decrease the CK muscle damage marker. In addition, curcumin supplementation had a significant antioxidant effect and the oral dose of 200 mg/kg body weight was shown to be effective when administered one hour before exercise. Therefore, physical training associated with the supplementation of *Curcuma longa* L extract represents a potential alternative phytotherapeutic therapy for the attenuation of markers of tissue damage and oxidative stress.

Keywords: Resistance exercise; Curcumin; Physical activity, Tissue damage.

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	14
2- REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 Benefícios do Exercício Físico	16
2.2 Exercício Resistido (ER).....	17
2.3 Estresse Oxidativo e o Exercício Físico Resistido	19
2.4 - Exercício Físico resistido e Danos teciduais	22
2.5 Exercício Físico Resistido e Suplementação antioxidante	25
2.6 Curcuma Longa L.....	26
2.7 Curcumina e Exercício Físico	28
3 – OBJETIVOS.....	30
3.1- Geral.....	30
3.2 - Específicos	30
4 – MÉTODOS	30
4.1 – Animais	30
4.2 - Grupos experimentais	31
4.3 - Protocolo de Treinamento de Resistência.....	31
4.4 – Suplementação.....	33
4.5 - Coleta de Amostras	33
4.6 - Determinação de marcadores bioquímicos séricos	33
4.6.1 - Protocolo para determinação da Aspartato Amino Transferase (AST) e Alanina Amino Transferase (ALT)	34
4.6.2 - Sistema para determinação da Desidrogenase Láctica (LDH).....	34
4.6.3 - Sistema para determinação quantitativa da atividade da Creatina Quinase Total (CK).....	35
4.7 - Determinação de marcadores de estresse oxidativo tecidual	35
5- ANÁLISE ESTATÍSTICA	36
6- RESULTADOS	37
6.1 - Marcadores de dano muscular	37

6.2 - Marcadores do estresse oxidativo	38
7 – DISCUSSÃO	41
8 – CONSIDERAÇÕES FINAIS	46
REFERÊNCIAS.....	47

ÍNDICE DE IMAGENS E FIGURAS

Imagem 1. Tipos de fibras musculares.....	14
Figura 1. Modelo de treinamento resistido (agachamento) para ratos	16
Figura 2. Parâmetros do dano tecidual no soro	38
Figura 3. Parâmetros de marcadores de estresse oxidativo para o marcador SH nos grupos intervenções e controle que receberam ou não extrato de cúrcuma	40
Figura 4. Parâmetros de marcadores de estresse oxidativo para o marcador MDA nos grupos intervenções e controle que receberam ou não extrato de cúrcuma	41

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Protocolo de treinamento resistido	32
--	----

LISTA DE FÓRMULAS, ABREVIATURA E SIGLAS

DMIE- Dano muscular induzido pelo exercício

EF- Exercício Físico

SM- Síndrome metabólica

DM2- Diabetes melitos tipo 2

DCV- doença cardiovascular

CK- Creatina quinase

LDH- Lactato aminotransferase

ALT- Aspartatos aminotransferase

AST- Aspartatos aminotransferase

EROS -Espécies reativas de oxigênio

TNF alfa – Fator de necrose tumoral

TBARs – Espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico

CL – Cúrcuma Longa

COX2 - Ciclo-oxigenase-2

ER – Exercício resistido

ATP - Trifosfato de adenosina

1RM- Repetição máxima

DNA- Ácido desoxirribonucleico

RL- Radicais livres

EAOs- espécies ativas de oxigênios

DM- Diabetes melitos

MB- Mioglobina

ERNs- espécies reativas de nitrogênio

MDA- Malonaldeído

CAT- Catalase

SOD- superóxido dismutase

GST- Glutathione s-transferase

NO- oxido nítrico

NRF2- nuclear factor erythroid 2-related factor 2

DMIT- Dor muscular de início tardio

ATP - Trifosfato de adenosina

IL-6 – Interleucina 6

IL-1 – Interleucina 1

IL-2 – Interleucina 2

IL-8 – Interleucina 8

IL-12 – Interleucina 12

NF-kB- Fator de transcrição nuclear

GSSG- Glutathiona oxidada

EGFR – Receptor do fator de crescimento epidérmico

OMS- Organização mundial da saúde

TNF alfa- Fator de Necrose Tumoral Alfa

NUPESIN – Núcleo de pesquisa em sinalização intracelular

PTR- Protocolo de treinamento resistido

EO- Estresse oxidativo

1 – INTRODUÇÃO

Desde a década de 1950 a atividade física é preconizada como adjuvante para a melhora da saúde, entre seus efeitos benéficos são: prevenção e atenuação de patologias crônicas, redução de peso, redução de morte ocasionada por doenças cardiovasculares (1). Dessa forma, o exercício físico se mostra como um aliado as políticas públicas na promoção de saúde.

Quando o exercício físico é realizado de forma adequada, respeitando a intensidade, tempo, volume e tempo de recuperação adequado, propicia ajustes favoráveis aos sistemas fisiológicos (2). Entretanto, o exercício físico resistido, exaustivo, de média a alta intensidade, pode ocasionar alterações fisiológicas na produção de espécies reativas de oxigênio (EROS) e diminuição da recuperação muscular, levando a lesões que podem ocasionar prejuízos no mecanismo de reparação tecidual ocasionado por esse tipo de exercício (3,4). Muitos tipos de suplementos estão disponíveis para melhorar o desempenho no exercício, atenuar a fadiga ou proporcionar uma recuperação eficiente após o exercício (5).

O dano muscular induzido pelo exercício (DMIE) afeta a todos os indivíduos, dependendo do tipo, intensidade e duração do exercício que realizam, e do estado de treinamento do indivíduo (9,10,16). O treinamento de resistência(7), o treinamento intervalado de alta intensidade(8), a corrida de trilhas(9,10), e a descida(11) contribuem para o DMIE, levando a uma interrupção muscular ultraestrutural e um aumento nos níveis de citocina inflamatória(12). O inchaço do membro afetado, a diminuição da amplitude de movimento e a capacidade de produção de força muscular prejudicada que podem resultar em DMIE, que são indesejáveis(12–14).

Sendo o treinamento resistido comumente usados pela população em geral e atletas para aumentar a força muscular, resistência, potência e massa muscular(15). Além de melhorar o consumo máximo de oxigênio, é um poderoso modulador do estresse oxidativo (EO), que está relacionado com a fisiopatologia de várias doenças (16). Assim, é importante prevenir ou minimizar os danos musculares após o exercício atenuando as respostas inflamatórias. Neste contexto, as suplementações com compostos dietéticos tornaram-se cada vez

mais popular para uso na melhoria e acelerando a recuperação pós-exercício (17,18).

Nos últimos anos, tem sido visível o aumento do interesse científico em entender o efeito da curcumina no estresse oxidativo e dano muscular induzido pelo exercício (9,11). Estudos recentes indicaram que suas propriedades medicinais estão associadas à redução da dor(20,21); além de prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares (22,23).

A cúrcuma é uma planta perene herbácea rizoma (*Curcuma longa* L) da família gengibre(24). Suas propriedades medicinais são conhecidas há milhares de anos, no entanto, a capacidade de determinar os mecanismos exatos de ação e os componentes bioativos só recentemente foi investigada(18). Curcumina (1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-dione), também chamada de diferuloylmethane, é o principal polifenólido natural encontrado no rizoma de *Curcuma longa* (cúrcuma) e em outros *Curcuma* spp(25). A *Curcuma longa* L, é tradicionalmente utilizada em países asiáticos como erva medicinal devido às suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias(26), antimutagênicas, antimicrobianas(27,28), e propriedades anticancerígenas(29,30).

Evidências em modelo animal, demonstram o potencial efeito positivo da suplementação de curcumina para atividade e desempenho esportivo(5), melhorando a recuperação muscular e redução da inflamação(31), redução do estresse oxidativo(19), prevenção de fadiga e danos(5,32). Embora essas evidências ainda possam ser informativas, podem restringir a compreensão do efeito da suplementação da cúrcuma e o tipo de treinamento. Portanto, mais estudos ainda serão necessários para confirmar seus potenciais.

Considerando a relevância do estudo em modelo animal, o presente estudo avaliou os efeitos potenciais da suplementação de *Curcuma longa* L em ratos wistar submetidos ao treinamento resistido de alta intensidade, sobre os marcadores de estresse oxidativo e do dano muscular. Uma vez que verificado o efeito do produto, o mesmo poderá ser considerado como uma alternativa de suplemento a ser disponibilizada ao mercado? . Dessa forma, formulando como hipótese, que a suplementação de extrato de *Curcuma longa* L teria efeitos positivos na atenuação dos marcadores de estresse oxidativo e do dano muscular

induzidos pelo exercício, em ratos wistar submetidos ao treinamento resistido de alta intensidade.

2- REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Benefícios do Exercício Físico

O exercício físico (EF) é uma atividade realizada com repetições sistemáticas de movimentos orientados, com consequente aumento no consumo de oxigênio decorrente do recrutamento das fibras musculares durante a execução do movimento.(33) O exercício físico representa um subgrupo de atividade física planejada com a finalidade de manter o condicionamento. Pode também ser definido como qualquer atividade muscular capaz de induzir uma série de respostas fisiológicas nos sistemas corporais com propósito à manutenção e/ou otimização do condicionamento físico(33,34).

O exercício físico é classificado conforme sua exigência metabólica.(35) Aqueles com maior requerimento de oxigênio são classificados como exercícios aeróbicos cíclicos(35). Por outro lado, quando o exercício é realizado com baixo requerimento de oxigênio, estes são classificados como anaeróbicos acíclicos, e ainda classificados em resistidos (ou de força) e os de velocidade (35). Estes são bastante empregados para ganho de massa magra (hipertrofia muscular), aumento da densidade mineral óssea, ganho de força e resistência muscular localizada (36–38).

O músculo esquelético é um tecido integral do corpo que desempenha papéis fundamentais na força, no desempenho (tanto no esporte quanto nas atividades diárias) e na regulação metabólica(39). Conforme o indivíduo cresce, há aumento correspondente na massa muscular esquelética (39). No entanto, uma vez que o crescimento esteja completo, geralmente não há aumento líquido na massa muscular(39). Além disso, a partir da quarta década de vida, a massa muscular esquelética naturalmente começa a diminuir a uma taxa de aproximadamente 0,8% ao ano, um processo denominado sarcopenia(39).

Dado o músculo ter um papel instrumental na locomoção, produção de força e regulação metabólica, a condição de perda ou baixos níveis de massa muscular aumentam o risco de doenças crônicas, como síndrome metabólica (SM), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e doença cardiovascular (DCV), bem como quedas e diminuição da capacidade de realizar atividades da vida diária, contribuindo para a redução da qualidade de vida(40,41). Dessa forma, otimizar a massa muscular ao longo da vida para um ótimo desempenho e saúde, em geral, é de extrema importância (40,41).

Os exercícios de alta intensidade aumentam a taxa metabólica e consequentemente aumentam a produção de espécies reativas de oxigênio, isso pode ocorrer por meio do aumento do consumo de oxigênio ou pelo estímulo do metabolismo anaeróbio e dano muscular (42).

Dessa forma, estudos de Owens(43) e Clarkson(15), mostraram que a preocupação pela recuperação do desempenho atlético vigoroso passou a ser de interesse de muitos grupos de pessoas, desde atletas de alto desempenho até indivíduos recreativamente ativos (15,43).

2.2 Exercício Resistido (ER)

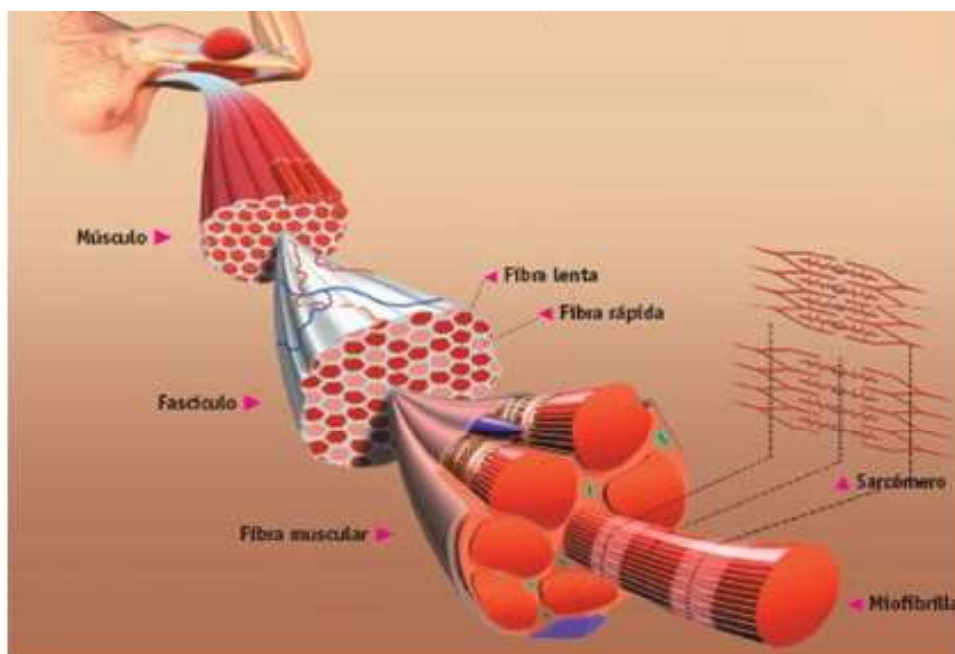
O exercício resistido e treinamento resistido são termos usados para o treinamento de resistência e eventos como o de levantamentos de peso ou fisiculturismo(33). De forma técnica o treinamento realizado com pesos está relacionado com levantamento tanto de pesos livres quanto por máquinas que proporcionam a produção de resistência (33).

O ER é definido como um programa de treinamento de força no qual os participantes exercitam a musculatura contra uma força externa e com a intensidade definida de acordo com cada indivíduo(44). Sua principal finalidade consiste em aumentar a força muscular, sendo necessário o músculo mover-se contra uma força oposta, chamada resistência(44). A medida estabelecida para a resistência é uma máxima repetição (1RM,) isto é, a carga máxima para uma repetição, e a partir dela, frações são utilizadas, como por exemplo, 80% de 1RM (44).

No exercício resistido (ER) ocorrem contrações voluntárias da musculatura esquelética de um determinado segmento corporal contra alguma resistência externa, ou seja, contra uma força que se opõe ao movimento, sendo que essa oposição pode ser oferecida pela própria massa corporal, por pesos livres ou por equipamentos, como aparelhos de musculação, elásticos ou resistência manual (33,34). O ER é um método essencial de treinamento para indivíduos com os mais diversos objetivos e níveis de aptidão física (45), por propiciar benefícios como aumento da força e de resistência muscular (45), levando a alterações morfofuncionais em diversos tipos de fibras, principalmente, as do tipo IIa e IIb (46).

As fibras musculares do tipo IIa, também chamadas de intermediárias ou mistas, são constituídas em sua grande maioria por fibras brancas cujo metabolismo é predominantemente anaeróbio, além disso, apresenta capacidade oxidativa superior quando comparada a outros tipos de fibras musculares, o que as torna ligeiramente mais resistentes à fadiga(47). Quanto às fibras do tipo IIb, estas são do tipo glicolíticas, ou seja, tem seu metabolismo anaeróbio(47). Por conta destas características, as fibras musculares são de contrações rápidas com acúmulo de ácido láctico, bem como íons H^+ , ao fim de sequências de contrações duradouras, o que contribui para a formação de EROs (48).

Imagem 1. Tipos de fibras musculares



Fonte: <https://www.hsnstore.pt/blog/desporto/tipos-de-fibras-musculares/>

Outra característica importante para esse tipo de fibra é o elevado número de motoneurônios presentes, conferindo assim, em alto número de recrutamento e velocidade de condução(47). Quanto ao aspecto estrutural, as fibras musculares do tipo IIb possuem fibra muscular de diâmetro grande, com a densidade capilar, mitocondrial e o conteúdo da mioglobina baixos(47,48). No tocante ao armazenamento energético, caracteriza-se por um alto predomínio de fosfocreatina e glicogênio(48). Porém, devido à alta atividade ATPásica da miosina e de enzimas glicolíticas, esta fibra muscular apresenta baixa eficiência energética e resistência à fadiga (49).

Devido ao metabolismo energético destas fibras, fica claro que durante o exercício, vias de formação de EROs são ativadas, o que pode levar à redução da força e da contratilidade muscular, aceleração dos processos de fadiga, fatores estes que contribuem diretamente para o aumento das lesões musculares devido à oxidação de biomoléculas (lipídios, proteínas e DNA) (50–53). Todavia, em baixas concentrações, as EROs exercem importantes papéis fisiológicos em reações redox essenciais à vida, como aumento da permeabilidade ao Ca^{2+} , aumento da força de contratilidade muscular, regulação da expressão gênica, regulação metabólica, regulação do fluxo sanguíneo, fagocitose e degradação de microrganismos por células específicas, síntese de mediadores inflamatórios e detoxificação tecidual (53).

2.3 Estresse Oxidativo e o Exercício Físico Resistido

Nas últimas décadas, o papel dos Radicais Livres (RL) ou Espécies Ativas de Oxigênio (EAOs) em processos fisiopatológicos relacionados a fatores de risco cardiometabólicos têm sido intensamente investigados(54). Um número consistente de evidências sugere associação do estresse oxidativo a condições clínicas como doenças cardiovasculares (54,55), diabetes mellitus (DM) (56), neoplasias(57), doenças respiratórias e distúrbios neurológicos (58).

O organismo procura manter sempre o equilíbrio entre os sistemas agressores e defensores, porém, muitas vezes esse equilíbrio pode ser quebrado. O exercício, por promover um aumento da produção de radicais livres, pode fazer com que isso ocorra, gerando o estresse oxidativo(59). O termo estresse oxidativo

é utilizado em circunstâncias nas quais o excesso de radicais livres resulta em dano tecidual ou na produção de compostos tóxicos ou danosos aos tecidos(59). O organismo encontra-se sob estresse oxidativo quando há um desequilíbrio entre a formação de radicais livres e o sistema de defesa antioxidante, com predominância no primeiro (60). Esse estresse pode ocorrer devido a uma maior produção de ERO e/ou a uma diminuição na capacidade de defesa antioxidante (59).

Pesquisas vêm demonstrando a relação entre o estresse oxidativo e o exercício físico, grande parte dos estudos observam músculos de forma isolada, utilizando tanto modelo experimental quanto seres humanos, tendo como fonte imprescindível de EROS a mitocôndria(61,62). Os marcadores de estresse oxidativo se mostram elevados logo após a sessão do exercício físico, dessa forma, o exercício físico seria capaz de resultar em um quadro de estresse oxidativo (61).

Exercícios físicos de alta intensidade ou exaustivos afetam a homeostase do corpo, como o status redox e alteram as funções fisiológicas(5). Lesões musculares ou danos são causados por mecanismos físicos ou químicos(5). As EROs estão relacionadas com a fadiga do músculo esquelético por meio do rompimento da integridade da membrana celular causada pela peroxidação lipídica(5). O vazamento das células libera enzimas específicas do citosol ou proteínas, como creatina quinase (CK), mioglobina (Mb), aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) no sangue, indicando dano muscular e hepático. Outros biomarcadores, como lactato, amônia, ureia e glicose são amplamente usados para avaliar a fadiga (5).

A geração de EROs e espécies reativas de nitrogênio (ERNs) pelo exercício físico pode ser caracterizada como um fenômeno dose-resposta(63,64). O exercício de intensidade moderada produz baixos níveis de EROs e ERNs, o que, por sua vez, causa adaptação dos sistemas antioxidante e reparador(63). Em contraste, o exercício de alta intensidade pode acelerar a geração de EROs e ERNs, o que frequentemente excede a capacidade de defesa antioxidante e resulta em um estado de estresse oxidativo(65). Consequentemente, redução na força muscular, aumento de dor muscular e, até mesmo, danos musculares estruturais podem ocorrer (65). As EROs são representadas por radicais livres

como superóxido ($O_2^{\bullet-}$), hidroxil ($OH^{\bullet}$), peroxil ($ROO^{\bullet}$), alcóxil ($RO^{\bullet}$) e moléculas não radicais, como peróxido de hidrogênio (H_2O_2), oxigênio simpleto ($1/2 O_2$) e ozônio (O_3)(53,66). Quanto aos produtos de oxidação decorrentes do estresse oxidativo, os mais estudados são o malondialdeído (MDA), proteína carbonilada (PCN) e óxido nítrico (NO), visto que se sabe que os lipídios e proteínas constituem a maior parte da massa das membranas biológicas (67).

Vários estudos relataram que a cúrcuma inibe a eliminação de radicais superóxido, peróxido de hidrogênio e óxido nítrico de macrófagos ativados, reduzindo o complexo de ferro e inibindo a peroxidação lipídica (32). Já por meio da ação das enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione S-transferase (GST), o organismo mantém a concentração de EROs dentro dos limites fisiológicos, formando o mecanismo antioxidante enzimático (68). A SOD converte enzimaticamente o radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$) em peróxido de hidrogênio (H_2O_2) (69), enquanto a CAT é responsável pela decomposição de H_2O_2 em H_2O e O_2 (70).

O mecanismo que controla a expressão gênica da enzima antioxidante em diferentes tecidos, incluindo o músculo esquelético, envolve o Nrf2, que desempenha papel central na proteção celular contra o estresse oxidativo, por meio da ativação da transcrição na região promotora de genes antioxidantes(71,72).

Diante desse quadro, a musculatura ativa vias de reparação que podem ser divididas em degenerativa, regenerativa e remodelação do tecido que foi submetido ao esforço após a prática de exercício físico(73). As lesões musculares podem ocasionar dores, extravasamento de proteína para o plasma, prejuízo no desempenho físico e diminuição da ação e/ou atividade do sistema imune que podem por sua vez, contribuir para a geração de marcadores detectáveis por testes específicos (73). Protocolos de treinamento resistido promove aumento de marcadores de estresse oxidativo(74), mais especificamente em protocolos que utilizam o movimento na fase excêntrica(75).

2.4 - Exercício Físico resistido e Danos teciduais

Atualmente, o consenso que o exercício resistido, quando praticado de forma regular, é determinante para a aquisição de força, hipertrofia, e associado a um estilo de vida saudável, exerce benefícios e previne o risco de morbidades, contribuindo assim, para a diminuição da mortalidade(76,77). No entanto, em oposição aos seus potenciais efeitos benéficos, o exercício resistido de alta intensidade, pode induzir alterações orgânicas acentuadas, principalmente quando os diversos tecidos, órgãos ou sistemas não estão adaptados suficientemente para suportar os ajustes homeostáticos impostos pelos diferentes tipos de sobrecarga(64,77). Durante a execução de movimento simples, por exemplo, é verificado aumento do estresse mecânico às células dos sistemas ósteo-articular e cardiovascular, além disso, aumento da temperatura corporal e da taxa metabólica(77).

Desse modo, ajustes tanto nas estruturas musculares quanto sistêmicas são evidenciados. No entanto, quando este movimento é realizado contra resistência e sob alta intensidade podem gerar e/ou exacerbar lesões decorrentes desta atividade(78–80).

O estresse mecânico é o mais investigado e, frequentemente, aceito como o fator dominante em induzir o dano muscular(15,81–83). Isso porque é mais comum ocorrer o dano muscular após uma contração excêntrica do que em contrações concêntrica ou isométrica, atribuído ao fato de que conforme o músculo é alongado durante a ação excêntrica diminui o número de ligações de pontes cruzadas o que resulta em um aumento de força realizado por ponte cruzada predispondo a “falência” das proteínas contráteis (81), portanto é um processo agudo. Ou seja, a contração muscular excêntrica resulta em uma razão maior de carga por fibra muscular do que na contração concêntrica(15). Adicionalmente, após o término da ação excêntrica pode não ocorrer a sobreposição dos miofilamentos em alguns sarcômeros e esta ação realizada repetidas vezes faz com que a tensão que deveriaser suportada pela interação da actina com a miosina passa a ser imposta somente aos elementos elásticos destes sarcômeros, o que pode provocar o seu rompimento(84).

O estresse tecidual decorrente do exercício induz o recrutamento e migração de leucócitos e células do sistema imune para o local lesionado, o qual é proporcional à intensidade do exercício(85,86). Esse mecanismo obedece à uma via de sinalização a partir de mediadores inflamatórios e células do sistema complemento e ativação das cascatas de coagulação e fibrinolíticas(87). As possíveis lesões estão relacionadas tanto ao componente contrátil quanto ao não contrátil, como a matriz extracelular, sarcolema e lâmina basal (88,89).

O fato do estresse mecânico causado pelas ações excêntricas induzir o dano muscular não elucida o mecanismo do dano encontrado após exercícios com ações (90), primariamente concêntricas(91), e poucos estudos têm investigado este mecanismo .

Neste caso, considera-se hipoteticamente que o dano muscular é causado pelo estresse metabólico. Este modelo propõe que o evento inicial do DMIE seja causado por deficiências metabólicas, o que aumentaria a vulnerabilidade da fibra muscular ao estresse mecânico.

Essas deficiências metabólicas ocorrem principalmente quando os fluxos das vias bioenergéticas, oxidativa e glicolítica, são consideravelmente aumentados durante o exercício físico para uma maior síntese de adenosina trifosfato (ATP). O fluxo metabólico aumentado em excesso ou por um longo período de tempo faz com que haja a depleção do glicogênio com conseqüente redução do nível de ATP à concentrações suficientemente baixas para induzir o dano muscular (81).

Tanto o estresse mecânico como o metabólico são sucedidos pela perda da homeostasia do cálcio (Ca^{+2}). O nível de Ca^{+2} no citosol é regulado pelo número de tampões de Ca^{+2} e por mecanismos de transporte presentes nas células musculares. Quando estes mecanismos estão comprometidos diversas vias degradativas são ativadas, incluindo as vias fosfolipolíticas e proteolíticas cálcio-dependentes que degradam as proteínas contráteis e estruturais e, também, a membrana miofibrilar (81). Além disso, outros fatores agudos também podem influenciar na ocorrência do DMIE, como a temperatura, a acidose do meio celular causado pelo aumento dos íons de hidrogênio (H^+) e alterações iônicas importantes do líquido intra e extra- celulares.

Após estes estágios iniciais do DMIE ocorre o segundo estágio, de

maneira mais lenta, atribuído à resposta inflamatória para remover e regenerar o tecido lesionado (15,81,92). Clarkson e Hubal (2002)(15) caracterizam o processo inflamatório pela infiltração de fluído e proteínas plasmáticas no tecido danificado e pelo aumento da população de células inflamatórias. A proliferação dessas células amplifica o dano muscular inicial pelo processo de fagocitose do tecido necrosado realizado pelos neutrófilos (primeiras células inflamatórias que se instalam no local do dano) em conjunto com os macrófagos (presentes no próprio tecido). Elevados níveis de neutrófilos no músculo fazem com que ocorra a liberação de enzimas proteolíticas e de espécies reativas de oxigênio que degradam o tecido e aumentam a permeabilidade da membrana (15,90,92,93).

Com certeza, todo o processo do DMIE é muito complexo e ainda não está bem estabelecido. Na tentativa de esclarecer esta problemática, muitos estudos têm se dedicado à investigação do DMIE e às implicações positivas e negativas ao treinamento físico(83,84,94–99). Para isso utilizam-se como ferramentas investigatórias, diversos tipos de protocolos para induzir o dano em conjunto com alguns marcadores e parâmetros que surgem ou se modificam após o DMIE.

Os marcadores indiretos mais utilizados em pesquisas com DMIE são: cinética da creatina quinase (CK) sérica (91,100), cinética da mioglobina (Mio) sérica(101), parâmetros de performance (força) (93,102) e dor muscular de início tardio (DMIT) (103).

O exercício físico regular tem sido recomendado para reduzir o risco de doenças cardiovasculares, diabetes mellitus e câncer. No entanto, o exercício resistido de alta intensidade é conhecido por provocar inflamação transitória, dano muscular, dor muscular de início tardio (DMIT) e até lesão hepática em ratos. Tais danos musculares e a DMIT podem resultar em perda de força muscular e dor significativa(5).

Os atletas buscam equilibrar sua carga de treinamento com a recuperação para otimizar o desempenho enquanto previnem doenças. Em contraste com uma grande proporção da população geral, que realiza níveis baixos a moderados de atividade física e está em risco de inflamação crônica de baixo grau, os atletas podem ser suscetíveis a um estado inflamatório elevado. Isto é resultado de

crises agudas e repetidas de exercícios extenuantes, que podem suprimir transitoriamente a função imunológica e aumentar o risco de infecção oportunista por vírus, bactérias e reativação viral. Tal condição pode comprometer a disponibilidade de treinamento e o desempenho (104).

2.5 Exercício Físico Resistido e Suplementação antioxidante

Conforme os esclarecimentos acima citados, o exercício resistido de alta intensidade aumenta a produção de radicais livres, assim gerando estresse oxidativo, com isso muitos são os estudos que preconizam o uso de suplementos alimentares ricos em antioxidantes por atletas e indivíduos ativos(105–108). Atualmente, os principais suplementos usados para atenuação dos efeitos e/ou produção dos radicais livres são produtos farmacêuticos que contém em sua formulação as vitaminas A (Retinol), E (α -Tocoferol), C (Ácido ascórbico), betacaroteno, os quais também estão presentes em muitos alimentos como, por exemplo, a uva, a groselha, o chá verde e mirtilo (109,110) .

Embora o exercício resistido de alta intensidade promova aumento na produção de EROs, em contra partida, algumas vitaminas como as vitaminas “E” e “C”, conjuntamente atuam como um efeito protetor por reduzir e/ou prevenir danos causados por radicais livres. A vitamina E por ser lipossolúvel atua na prevenção de algumas reações na cascata de peroxidação lipídica das membranas celulares, interferindo na propagação dos radicais lipídicos. A vitamina C, um antioxidante solúvel em água, por sua vez, é encontrado no citoplasma onde o fluído extracelular interage diretamente com os radicais livres assim havendo um impedimento no dano oxidativo por estes agentes. Desta forma, devido as diferentes características e distribuição intracelular das vitaminas E e C, estudos tem demonstrado que o uso combinado apresenta efeito antioxidante mais eficaz do que quando utilizadas isoladamente(73,111). Isso porque com a geração dos oxidantes provindos da membrana celular oxidam a vitamina E, neutralizando e formando o radical tocoferil, o qual pode ser regenerado pela vitamina C (52,111).

A vitamina A, uma vitamina lipossolúvel relacionada ao retinol (vitamina A pré-formada) e que compartilham atividades biológicas. Entre as suas funções

apresenta a capacidade de inibir a oxidação de compostos pelos peróxidos. O mecanismo pelo qual estas substâncias protegem os sistemas biológicos contra os danos mediados pelos radicais livres(112).

Betacaroteno antioxidante lipossolúvel que está presente nas membranas celulares. Apresenta de forma eficaz como neutralizador de oxigênio singlete em condições de hipóxia tecidual. Isto se deve, em parte, a sua ação direta com o ânion superóxido e com os radicais peroxila devido à sua longa cadeia que contém duplas ligações conjugadas (113,114). Senturk et al. (107) constatou efeito antioxidante após dois meses de suplementação com vitaminas (A-50mg/dia, C-1000mg/dia e E-800mg/dia) em 18 indivíduos (nove sedentários e nove treinados) onde foi verificado o potencial antioxidante que as vitaminas tem sobre a prevenção da resposta inflamatória após exercício intenso. Hoffman et al. (110), examinaram a influência da suplementação antioxidante frente ao estresse oxidativo induzido por um programa de exercício desenvolvido em jogadoras de futebol, notaram que uma suplementação com antioxidante quando ingeridas após uma partida de futebol (contendo ácido ascórbico e outros) atuam sinergicamente com os antioxidantes endógenos, isto se deve, em parte, ao equilíbrio entre o aumento de glutathione oxidada (GSSG) induzida pelo exercício associado a uma redução da peroxidação lipídica.

Como forma de amenizar estes danos, é comum na prática de exercício a utilização de compostos que possam evitar estes danos ou até mesmo repará-los. Entre as alternativas encontram-se os suplementos contendo vitaminas antioxidantes ou substâncias com esta propriedade como os compostos do metabolismo secundário de plantas. Assim, a combinação do exercício considerando seus benefícios no controle glicêmico quando associado a produtos naturais derivados de plantas pode apresentar-se como uma alternativa promissora na atenuação da hiperglicemia e nas suas repercussões, como o controle do estresse oxidativo.

2.6 Curcuma Longa L.

A *Curcuma Longa* L. é uma planta herbácea do reino Plantae da família Zingiberaceae, sendo seu gênero *Curcuma* e a espécie *C. Longa*,

originária da Ásia (Índia e Indonésia). Em países de língua inglesa, a cúrcuma longa é chamada de “*turmeric*”, nome encontrado em diversas referências pesquisadas. Os países orientais como a China, ela é chamada de *Juang Juang*, já no Paquistão é conhecida como *haldi*. Popularmente no Brasil, ela é conhecida como açafrão da terra, cúrcuma e “gengibre dourado”(115).

A *Curcuma Longa* L.ou Açafrão da terra no Brasil é amplamente cultivada no Município de Mara Rosa-Goiás na região Centro-Oeste, a adaptação da *Cúrcuma Longa* ao clima e solo no cerrado, garantiu grande produtividade a essa região (116). Na época do bandeirantismo o Açafrão foi difundido como marcador de trilhas usadas nas jazidas de ouro(117).

As folhas têm características alongadas com pigmentação verde-claro de aroma forte e picante. Já a coloração laranja amarelada marcante da curcumina com sua fórmula estrutural $R1 = R2 = OCH_3$ e fórmula química $C_{21}H_{20}O_6$ (1,7-bis (4-hidroxi-3 metoxifenol) -1,6 heptadiene-3,5-diona) presente na oleoresina (uma das substâncias responsáveis pela coloração amarela) que forma complexos estáveis com proteínas, possuindo propriedades antioxidantes, e esta propriedade é usada para formulação sofisticada de corantes naturais (118,119). A curcumina e outros dois curcuminóides (desmetoxi-curcumina $C_{20}H_{18}O_5$ e bisdesmetoxi-curcumina $C_{19}H_{16}O_4$) são encontrados na oleoresina da espécie *Cúrcuma Longa* L. A cúrcuma é reconhecida como um composto nutracêutico (que são compostos bioativos presentes nos alimentos que desempenham papéis importantes na saúde), pois, é proveniente de um alimento natural com propriedades medicinais (120). Dessa forma, as propriedades farmacológicas da cúrcuma conferem alto potencial terapêutico(121).

Distintos mecanismos de ação da cúrcuma, além do grande potencial antioxidante, também possui a capacidade de eliminar a multiplicação de células tumorais, metástase e/ou o início da ação tumoral. Estes efeitos, se devem em parte a sua atuação direta sobre a inibição de fatores de transcrição que estabelecem a ativação de genes associados à tumorigênese (122).

Como consequência, promove ajustes na expressão de diferentes moléculas correlacionadas, tais como o TNF alfa, COX2, MMP-9, LOX, citocinas, e moléculas de adesão superficial bem como a regulação de receptores dos

fatores de crescimento que são EGFR e HER2. Em relação as enzimas que agem no aparecimento de tumores e metastização à cúrcuma acaba às inibindo(123).

A *Curcuma Longa* L. apresenta baixa toxicidade, em humanos, Pintão et al. (124) sugere inexistência de toxicidade em doses de 10 g/dia. Nota-se, que a ingestão de cúrcuma é segura quando usada como aditivo alimentar. A Organização Mundial de Saúde (OMS), relata que a cúrcuma quando usada como corante, não se deve ultrapassar 0,1 mg.kg⁻¹. Outro fato a considerar é de que a Curcumina, um composto poli fenólico derivado da *Cúrcuma Longa* L. (açafrão-da-terra), dificulta a agregação das plaquetas sendo assim, a sua ingestão em demasia pode acarretar o aumento do risco de hemorragias em pessoas que fizeram e/ou estão sob uso de antiplaquetários ou anticoagulantes (124).

Deve-se considerar que mesmo demonstrando diversos efeitos benéficos à saúde, do ponto de vista farmacocinético, a cúrcuma confere limitações na biodisponibilidade. Sendo assim, faz-se necessário a procura por compostos sintéticos no intuito de melhorar a eficácia do fitoterápico.

2.7 Curcumina e Exercício Físico

Métodos que auxiliam na melhora da aptidão física e rendimento esportivo vêm sendo cada vez mais pesquisados. A atividade física tem sido associada como fator de proteção para a saúde desde a década de 1950. Desde então, estudos têm associado seus benefícios à redução de doenças crônicas, à diminuição do peso em adultos praticantes de atividade aeróbica ao longo da vida ou ainda à diminuição do risco de morte prematura por doenças cardiovasculares(125). Alguns estudos, tentam elucidar os mecanismos do estresse oxidativo e inflamação decorrentes da prática do exercício físico resistido (34,66,126).

Para melhorar o tempo de recuperação muscular e assim, contribuir para um adequado desempenho e reduzir a dor tardia, alguns pesquisadores Li et al; Sureda et al, avaliaram os efeitos após a suplementação rica em antioxidantes (23,127). Este efeito se deve em parte ao tipo de exercício, frequência e intensidade, sendo assim, esta informação deve ser analisada com cautela.

A *curcumina* passou a ser pesquisada por ter um elevado potencial antioxidante e anti-inflamatório, tendo efeito protetor ao músculo (120). Além disso, alguns autores sugerem seu possível efeito sobre a ação de algumas interleucinas anti-inflamatórias(128).

O pigmento que a curcumina apresenta está associado com diversos alvos moleculares como o de fator nuclear kappa B (NF-KB), este participa da regulação da proteólise e inflamação muscular. Ocorrendo diminuição no NF-KB no músculo acarreta no efeito protetor ao músculo (120). A curcumina por sua vez consegue reduzir a via do NF-KB. A cascata de geração NF-Kb depende das ERO sendo consequência de processos inflamatórios, lesões musculares e estresse oxidativo. A ação da curcumina age diretamente na cascata inflamatória de proteínas que ativam o NF-KB, na captação de ERO e redução do óxido nítrico sintase e também na ligação de c-jun/ AP-1 no DNA (128,129).

A curcumina também reduz a inflamação através de IL-1, 2, 6, 8 e 12, do fator de necrose tumoral (TNF- α) e da proteína quimioatrativa de monócitos-1 (MCP-1), essa redução ocorre pela via de regulação na janus quinase que ativa a transcrição proteica (JAK/STAT). A curcumina atenua processos inflamatórios da ciclo-oxigenase-2 (COX-2), reduzindo algumas enzimas como a xantina oxidase, dessa forma consegue inibir a fosforilação da transcrição 3 (STAT3)(128). Reduções em COX-2 favorece a atenuação do NF-KB (128,129).

Em modelo animal (ratos) a suplementação com *curcumina* promoveu atenuação da inflamação e de alguns marcadores de lesão muscular como CK e LDH ocasionados pelo modelo excêntrico de exercício físico. Dessa forma, foi evidenciada alterações benéficas na performance física(31).

Considerando resultados na literatura, nota-se a necessidade de realizar estudos envolvendo os benefícios da *Curcuma Longa* L. no exercício físico resistido, considerando sua capacidade antioxidante promovendo atenuação do dano muscular.

3 – OBJETIVOS

3.1- Geral

Analisar o efeito do treinamento de resistido de alta intensidade associado à suplementação de *Curcuma Longa* L no controle no estresse oxidativo e dano tecidual em ratos linhagem *Wistar*.

3.2 - Específicos

- Determinar o nível de estresse oxidativo gerado pelo treinamento alta intensidade no tecido sanguíneo, hepático, cardíaco e muscular esquelético em ratos linhagem *Wistar*
- Avaliar o nível de dano tecidual induzido pelo treinamento físico de alta intensidade nos marcadores CK, LDH, AST e ALT no soro.
- Determinar a capacidade de atenuação do dano tecidual induzido pelo treinamento resistido de alta intensidade em ratos *Wistar* tratados com extrato de *Curcuma Longa* L nos marcadores CK, LDH, AST e ALT no soro
- Verificar a capacidade de atenuação do estresse oxidativo induzido pelo treinamento resistido de alta intensidade em ratos *Wistar* tratados com extrato de *Curcuma Longa* nos tecidos cardíaco, hepático, sanguíneo e muscular esquelético.

4 – MÉTODOS

4.1 – Animais

Foram utilizados 40 ratos *Wistar* machos, com 90 dias de idade, pesando em torno de 250-300 gramas. Eles foram obtidos no Biotério Setorial do Núcleo de Pesquisa em Sinalização Intracelular da Universidade Federal de Sergipe (NUPESIN). Os animais foram alojados aleatoriamente em gaiolas apropriadas com temperatura controlada ($22 \pm 3^{\circ}\text{C}$), umidade do ar 63% de exaustão do ar, com ciclo claro/escuro de 12 horas (luzes acesas, 6h00 - 18h00), 300lux de luz,

com acesso livre a ração específica para roedores (Nuvilab®) e água ad libitum. Os procedimentos utilizados neste estudo foram submetidos ao Comitê de Ética no uso de Animais da Universidade Federal de Sergipe (CEUA/UFS) de acordo com as Diretrizes do Colégio Brasileiro de Experiências com Animais (COBEA). O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal da Universidade Federal de Sergipe (Protocolo CEPA 72/18).

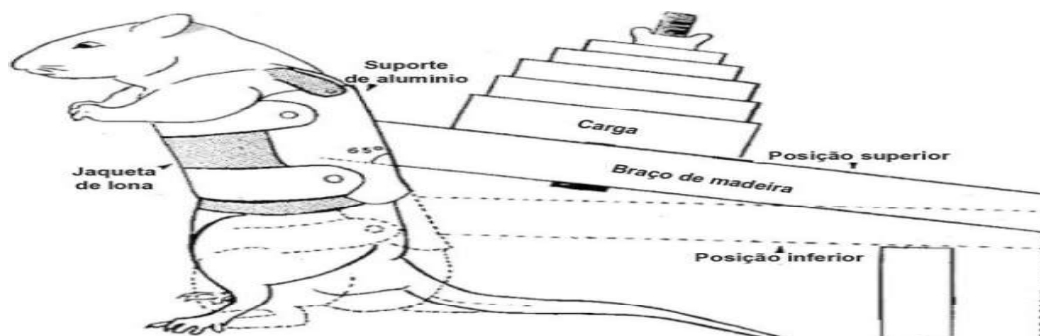
4.2 - Grupos experimentais

A medição do peso corporal foi devidamente verificada uma vez por semana. O tratamento e protocolo de RTP (conforme item “Protocolo de Treinamento Resistido”) foram realizados três vezes por semana. Os animais foram divididos em quatro grupos ($n = 10$ para cada grupo): 1) grupo controle sem intervenção (GC), sedentários tratados com veículo (água destilada via oral) + eletroestimulação sem carga no aparelho; 2) grupo treinados (GT): animais tratados com veículo (água destilada via oral) e submetidos à RTP; 3) grupo controle suplementados (GS): animais tratados com extrato de *Curcuma longa* L. (200 mg/kg, por via oral) + eletroestimulação sem carga no aparelho; 4) Grupo suplementados e treinados (GST): animais tratados com extrato de *Curcuma longa* L. (200 mg/kg por via oral) e submetidos à RTP.

4.3 - Protocolo de Treinamento de Resistência

Para a realização do protocolo PTR, foi confeccionado um aparato conforme o modelo proposto por Tamaki et al. (134) e adaptado por Santos et al. (136). O aparato consiste em um equipamento emissor de corrente elétrica de 20 V, 0, 3 segundos de duração e 3 segundos de intervalo que se aplica à cauda conforme figura1.

Figura 1 modelo de treinamento resistido (agachamento) para ratos.



Fonte: modelo Tamaki et al. (130) adaptado por Santos et al (132)

Todos os animais foram familiarizados em três sessões de treinamento sem carga adicional, 10 repetições, três séries, com intervalo de um minuto, onde receberam apenas eletroestimulação (Tabela 1). O protocolo de RTP consistiu em 3 séries de 10 repetições, com intervalos de descanso de 60 segundos, e intensidade de 75% da carga estabelecida pelo teste de uma repetição máxima e foi realizado 3 vezes por semana durante 4 semanas. Os animais foram estimulados a realizar a série por estímulos elétricos (20 V / 0,3 segundos de duração, 3 segundos de intervalo) por eletrodos acoplados na cauda (ValuTrode, Modelo CF3200, Axelgaard, Fallbrook, CA, EUA) a um eletroestimulador (BIOSET, Physiotonus Four, Modelo 3050, Rio Claro, SP, Brasil). A carga utilizada é baixa e não induz alterações nos preditores de tensão (131). A intensidade e carga do exercício para o grupo PTR foram reajustadas a cada 2 semanas por um novo teste de uma repetição máxima (Tabela 1).

Tabela 1. Protocolo de treinamento resistido

Semana	Intensidade (%)	Dias na semana**	Série	Repetições	Intervalo (s)
1 ^a	75	3	3	10	60
2 ^a	75	3	3	10	60
3 ^a	75	3	3	10	60
4 ^a	75	3	3	10	60

Modelo proposto por Tamaki et al. (130) e **adaptado por Santos et al.(132).

4.4 – Suplementação

A suplementação consistiu na administração de extrato de *Curcuma longa* L do Fabricante Florien, São Paulo, Brasil, com Lote Interno: 18A20-B018-028830 e Lote do Fabricante: CJH-A-706694. O extrato foi administrado na dose de 200mg/kg de peso corporal diluído em água e foi realizado três vezes por semana, uma hora antes e sempre no mesmo horário do protocolo de RTP, via oral por gavagem utilizando uma cânula de aço inoxidável específica para roedores com extremidade arredondada para não causar lesões.

4.5 - Coleta de Amostras

Após 30 dias de treinamento o que equivale (12 sessões), e 24 horas depois da última sessão de treinamento os animais foram eutanasiados precedidos da administração de uma mistura de cetamina (100 mg/kg) e xilazina (10 mg/kg) por via intraperitoneal, sangue e tecidos (coração, fígado e músculo sóleo) foram coletados, pesados e armazenados para análise posterior.

4.6 - Determinação de marcadores bioquímicos séricos

O sangue foi centrifugado a 800 xg por 15 minutos a 4°C e o soro armazenado a -80°C. A quantificação do dano nos tecidos causado pelo treino de resistido de alta intensidade foi avaliada através da medição da enzima marcadores de danos nos tecidos tais como creatina quinase (CK), desidrogenase láctica (LDH), alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST). Para quantificação, foi utilizado um kit comercial (Labtest®, Santa Lagoa, Minas Gerais-Brasil), onde 20 µL de plasma de cada animal foram homogeneizados em reagentes específicos a $37 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ e as leituras foram feitas utilizando um leitor de placas (Leitoras (ELISA) - Biosystems Importadora Ltda) a um comprimento de onda de 340 nm. Para verificar a linearidade da reação, foi feito também uma leitura com intervalo de 1 minuto e verificado se a diferença de absorbância em cada minuto é constante.

4.6.1 - Protocolo para determinação da Aspartato Amino Transferase (AST) e Alanina Amino Transferase (ALT)

Preparo do reagente: Transferido 0,300mL do Reagente 3 para um frasco do Reagente 1 (24mL) e homogeneizado suavemente, estabilidade 21 dias entre 2-8°C e 24 horas entre 15-25°C, anotado a data de expiração.

Procedimento do teste: Em um tubo rotulado “Teste”, foi pipetado 0,800mL da mistura reagente 1 + reagente 3 adicionado 0,100mL de amostra, homogeneizado e incubado em banho-maria a 37 0,2°C por 5 minutos. Após essa incubação, esperou-se 30 minutos para iniciar a medição cinética com a adição do reagente 2, ajustado o zero do fotômetro em 340nm com água destilada ou deionizada, adicionado 0,200mL do Reagente 2, homogeneizado e transferido imediatamente para a cubeta termostatizada a 37 +/- 0,2°C, após 1 minuto foi registrado a absorbância inicial (A_1) e disparado simultaneamente o cronômetro, após 2 minutos registrado a absorbância (A_2).

4.6.2 - Sistema para determinação da Desidrogenase Láctica (LDH)

Preparo do reagente de trabalho: Transferido o conteúdo de um frasco do Reagente 2 para um frasco do Reagente 1 e homogeneizado por inversão, anotado a data de expiração. Sendo estável por 1 dia entre 15 - 25 °C e 10 dias entre 2 - 8 °C.

Procedimento do teste: Em um tubo rotulado “Teste”, foi3 pipetado 1,0mL do reagente de trabalho, adicionado 0,02mL de amostra, homogeneizado e transferido imediatamente para a cubeta termostatizada a 37 +/- 0,2 °C, esperado 1 minuto, em seguida, feito a leitura da absorbância inicial (A_1) disparando simultaneamente o cronômetro, sendo repetida a leitura após 2 minutos (A_2). Para avaliar a linearidade da reação, foram verificadas as absorbâncias medidas em intervalos de 1 minuto se eram comparáveis. Calcular o A/minuto subtraindo A_2 de A_1 e dividindo por 2.

4.6.3 - Sistema para determinação quantitativa da atividade da Creatina Quinase Total (CK)

Preparo do reagente de trabalho: Misturado 4 volumes do reagente 1 e 1 (um) volume do reagente 2, sendo estável por 14 dias entre 2 - 8 °C e 24 horas entre 15 - 25 °C, mantido em recipiente fechado.

Procedimento do teste: Em um tubo contendo 1,0mL do reagente de trabalho, foi adicionado 0,02mL de amostra, homogeneizado e transferido imediatamente para a cubeta termostatizada a 37 °C, depois de 2 minutos, registrado a absorbância inicial (A_1) e disparado simultaneamente o cronômetro; após 2 minutos registrado a absorbância (A_2).

4.7 - Determinação de marcadores de estresse oxidativo tecidual

Os órgãos foram removidos e lavados 3 vezes em solução de cloreto de potássio (1,15% KCl) na preparação dos homogeneizados. Logo após, foram homogeneizados (1:5 p/v) com solução de KCl, fluoreto de fenilmetilsulfonil (PMSF 100 m.mol⁻¹) e solução de Triton (10%). Imediatamente após, os homogeneizados foram centrifugados a 3000 xg por 10 minutos a 4°C e o sobrenadante armazenado a -80°C para análise dos marcadores de estresse oxidativo (TBARS). Os resultados foram expressos por grama de tecido.

A oxidação de lipídios foi determinada pela medida substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) de acordo com o método descrito por Lapenna et al (2001). Alíquotas de 200µL das amostras (sangue e órgãos) 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, o material foi centrifugado a 800 xg por 15 min a ± 4 °C e a absorbância do sobrenadante foi medida em 532 nm. O resultado

de TBARS expresso em nmol Eq MDA/mL de soro para as amostras de sangue ou em nmol Eq MDA/mL soro para os tecidos.

Para análise dos grupos sulfidrilas (SH) foram quantificados para identificação do nível antioxidante dos tecidos e plasma, conforme metodologia descrita por Faure e Lafond (1995) com modificações. Aliquotas de 50 µL de amostras (sangue e órgãos) 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 misturadas 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 absorbância (A2) foi realizada. A concentração de SH foi calculada conforme equação: $(A2-A1) \times B \times 1,57 \text{ mM} \times 1000$ sendo o resultado expresso em nmol.mg⁻¹tecido.acordo com o método proposto por Lapenna et al. (133) e a determinação de sulfidrilas totais (SH), quantificação do nível antioxidante do plasma e tecidos foi mensurada através da determinação dos grupos sulfidrilas, realizada conforme a metodologia descrita por Faure e Lafond(134).

5 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados são representados como média e desvio padrão da média. Adotada diferença estatística significativa entre as amostras para $p < 0,05$. Todas as análises foram realizadas em triplicata. Depois de avaliar a normalidade dos dados através do teste de Shapiro-Wilk, as diferenças entre os grupos foram realizadas através da análise de variância múltiplas ANOVA (Two Way) seguido do *pos hoc* de tukey quando todos os grupos apresentavam variáveis de dados seguindo curva gausina. Quando as variáveis dos grupos não apresentavam curva gausiana, a comparação múltipla entre os mesmos era procedida através do teste de Kruskal-Wallis com *pos hoc* de Dunn. Para determinar o tamanho do efeito e evitar erros do tipo 1 foi aplicado o teste d- Cohen para todas as variáveis. Neste estudo, foi utilizado o software estatístico GraphPad *Prism* versão 8.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, E.U.A.).

6- RESULTADOS

6.1 - Marcadores de dano muscular

As respostas relacionadas as variáveis de dano tecidual nos animais pertencentes ao grupo controle sem intervenção (GC), grupo controle sem intervenção e suplementado com extrato de *Curcuma longa* L (GS), treinados e não suplementados (GT), bem como suplementados com extrato de *Curcuma longa* L e treinados (GST) estão representados na **Figura 2**. Ao analisar as referidas variáveis, podemos constatar que o exercício físico gera alto dano tecidual quando compararmos os valores de CK e ALT dos grupos controle com o grupo treinado e não suplementados (GC: 181.1 ± 49.14 ; GT: 329.4 ± 71.46 ; 81.89%; Cohen's 2.42; $p=0.0002$) e (GC: 53.3 ± 9.0 ; GT: 83.3 ± 9.5 ; 56.3%; Cohen's 3.24; $p<0.0001$), **figuras 2A e 2C**, respectivamente. Ao passo que, não foi constatado o mesmo nível de resposta para variável LDH (GC: 150.3 ± 16.0 ; GT: 183.6 ± 33.13 ; -22.15%; Cohen's 1.28; $p>0.9999$) e AST (GC: 119.7 ± 72.1 ; GT: 109.3 ± 27.5 ; -8.7%; Cohen's 0.19; $p>0.9999$) **figuras 2B e 2D**, respectivamente. Observamos também, que somente a ingestão da cúrcuma por si só não altera os parâmetros de CK, ALT e AST dos animais que não foram treinados (GC: 181.1 ± 49.14 ; GS: 184.5 ± 40.81 ; 1.87%; Cohen's 0.08; $p=0.9994$), (GC: 53.3 ± 9.0 ; GS: 47.9 ± 8.5 ; -10.13%; Cohen's 0.62; $p=0.6184$) e (GC: 119.7 ± 72.1 ; GS: 132.6 ± 28.8 ; 10.78%; Cohen's 0.023; $p>0.9999$) **figuras 2A, 2C e 1D** respectivamente, mas altera significativamente os níveis de LDH plasmático (GC: 150.3 ± 16.00 ; GS: 98.0 ± 26.60 ; -34.8%; Cohen's 2.38; $p=0.0458$), **figura 2B**.

Os animais que passaram por intervenção de treinamento resistido e foram suplementados, tiveram os níveis de CK, LDH e ALT significativamente reduzidos quando comparados aos seus controles que não receberam a cúrcuma (GT: 329.4 ± 71.46 ; GTS: 198.6 ± 55.19 ; -39.7%; Cohen's 2.05; $p=0.0010$), (GT: 183.6 ± 33.16 ; GTS: 121.90 ± 17.69 ; -33.6%; Cohen's 2.32; $p=0.0138$) e (GT: 83.3 ± 9.5 ; GTS: 45.4 ± 5.6 ; -45.5%; Cohen's 4.86; $p<0.0001$) **figuras 2A, 2C e 2D** respectivamente. Ao passo que estes mesmos grupos não apresentaram

diferença estatística para a Ao passo que estes mesmos grupos não apresentaram diferença estatística para a variável AST.

Figura 2. Parâmetros de dano tecidual no soro nos grupos intervenções e controle que receberam ou não extrato de cúrcuma.

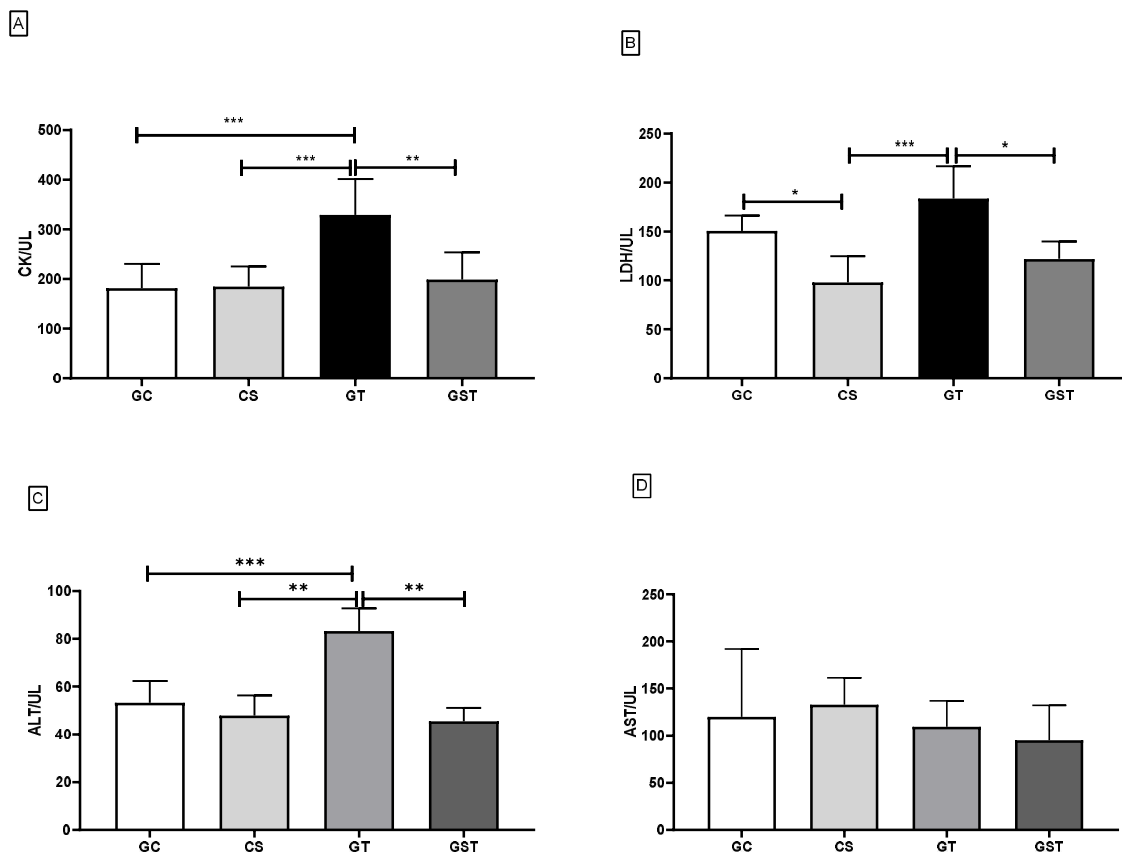


Figura 2. Apresenta os parâmetros de dano tecidual no soro, dos grupos intervenção e controle que receberam ou não extrato de cúrcuma. Os grupos foram denominados de (GC) grupo controle, (GS) grupo suplementado, (GT) grupo treinado e (GST) grupo treinado e suplementado. Dados expressos em média ($\bar{X}$) e desvio padrão ($\pm$). Diferenças estatísticas entre os grupos são sinalizados por * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ ou **** $p < 0.0001$.

6.2 - Marcadores do estresse oxidativo

Para investigação do estresse oxidativo, foram analisadas as concentrações da produção de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), o MDA, e determinação dos grupos sulfidrilas (SH). A **Figuras 3 e 4**

mostra os dados das variáveis de estresse oxidativo dos animais controle e intervenção com exercício físico que receberam ou não a ingestão de extrato de cúrcuma nos tecidos sanguíneo, hepático, cardíaco e musculo sóleo. Ao analisar as referidas variáveis, podemos constatar que o exercício físico gerou alta taxa de lipoperoxidação com elevada produção do marcador de estresse oxidativo MDA no tecido hepático (GS:547.2 $\pm$ 179.0 VS GT:1254 $\pm$ 398.8, $p < 0.0001$) e no muscular estriado esquelético sóleo (GC:152.9 $\pm$ 20.41 VS GE:424.1 $\pm$ 28.02, $p < 0.0136$) na ordem de 129.16% (Cohen's 2.29) e 177.37% (Cohen's d 11.06), respectivamente. Ao passo que no tecido sanguíneo (GS:146.5 $\pm$ 59.14 VS GT:227.4 $\pm$ 28.24, $p < 0.7367$) e no tecido muscular cardíaco (GS:362.8 $\pm$ 36.26 VS GT:437.0 $\pm$ 60.24, $p < 0.8144$) a produção de MDA foi moderado 55,22% (Cohen's 1.75) à baixa 20,43% (Cohen's 1.49) e não significativa estatisticamente, respectivamente. Por outro lado, a ingestão do extrato de cúrcuma foi capaz de atenuar significativamente a taxa de lipoperoxidação hepática e, conseqüentemente, reduzir a produção de MDA neste tecido induzida pelo exercício físico (GT:1254 $\pm$ 398.8 VS GST:664.3 $\pm$ 329.1, $p < 0.0001$) na ordem de 47,03% (Cohen's 1.49), ao passo que não foi observada mesma resposta nos demais tecidos.

Quanto ao marcador de estresse oxidativo SH, o exercício físico imprimiu aumento significativo no tecido hepático (GS:254.3 $\pm$ 84.2 VS GT:412.0 $\pm$ 83.00, $p < 0.0001$; Cohen's 1.89) e cardíaco (GS:245.6 $\pm$ 75.41 VS GT:382.0 $\pm$ 33.00, $p < 0.0001$; Cohen's 2.34) na ordem de 62,01% e 55,54%, respectivamente. É possível constatar, também, que o consumo do extrato de cúrcuma nos grupos que não sofreram intervenção de exercício físico só gerou alterações significativas nas taxas de SH no tecido muscular estriado esquelético sóleo (GS:287.9 $\pm$ 79.47 VS GST:194.4 $\pm$ 43.62, $p < 0.0132$; Cohen's 1.46) com uma redução na ordem de 32,48% em relação ao controle. Não obstante, o consumo do extrato da cúrcuma nos grupos que passaram por intervenção de exercício físico gerou redução nos valores de SH nos tecidos muscular estriado cardíaco (GT:382.0 $\pm$ 33.00 VS GST:233.2 $\pm$ 17.84, $p < 0.0001$; Cohen's 5.61) e no estriado esquelético sóleo (GT: 365.0 $\pm$ 68.00 VS GST: 266.7 $\pm$ 50.15, $p < 0.0082$; Cohen's 1.64) na ordem de 38.95% e 26.93%, respectivamente.

Figura 3. Parâmetros de marcadores de estresse oxidativo para o marcador SH nos grupos intervenções e controle que receberam ou não extrato de cúrcuma.

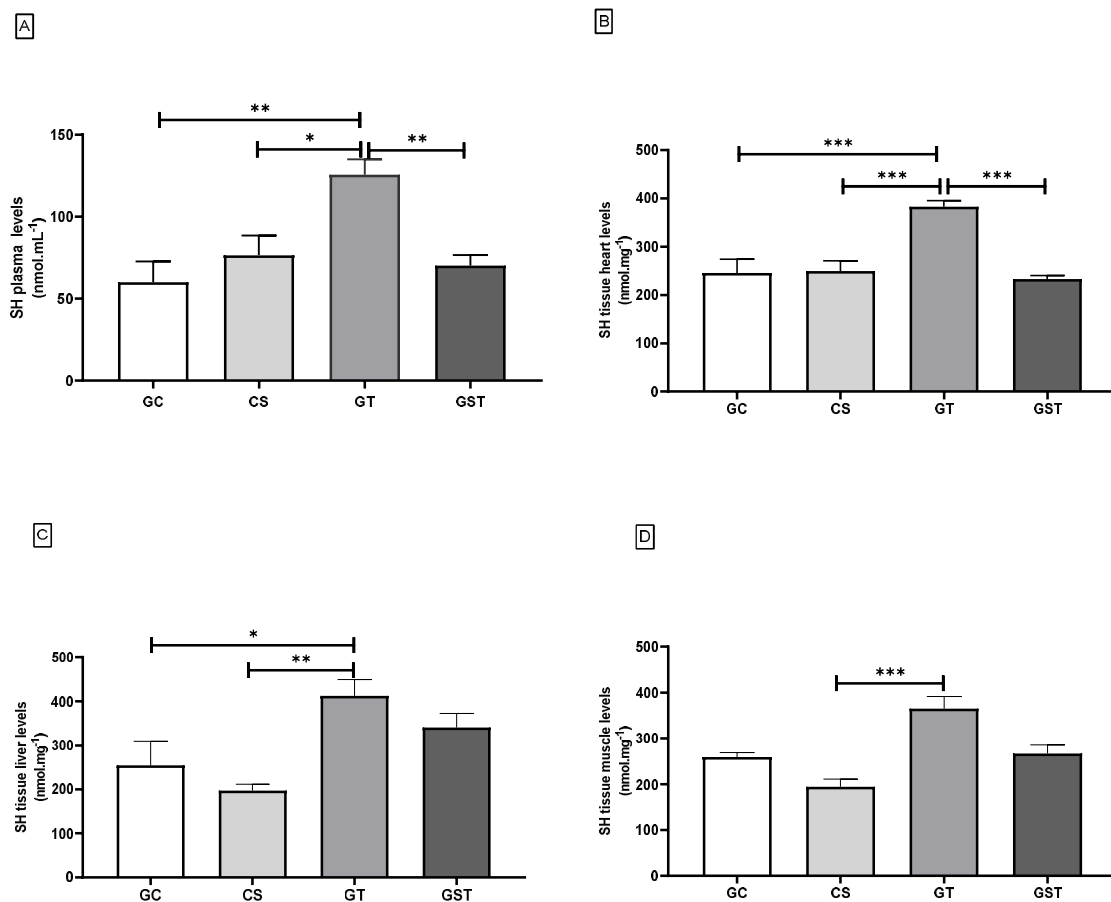


Figura 3. Apresenta os parâmetros dos marcadores de estresse oxidativo para o marcador SH no soro, tecido hepático, cardíaco e músculo sóleo dos grupos intervenção e controle que receberam ou não extrato de cúrcuma. Os grupos foram denominados de (GC) grupo controle, (GS) grupo suplementado com extrato de cúrcuma, (GT) grupo treinado e (GST) grupo treinado e suplementado. Dados expressos em média ($\bar{X}$) e desvio padrão ($\pm$). Diferenças estatísticas entre os grupos são sinalizados por * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ ou **** $p < 0.0001$.

Figura 4. Parâmetros de marcadores de estresse oxidativo para o marcador MDA nos grupos intervenções e controle que receberam ou não extrato de cúrcuma.

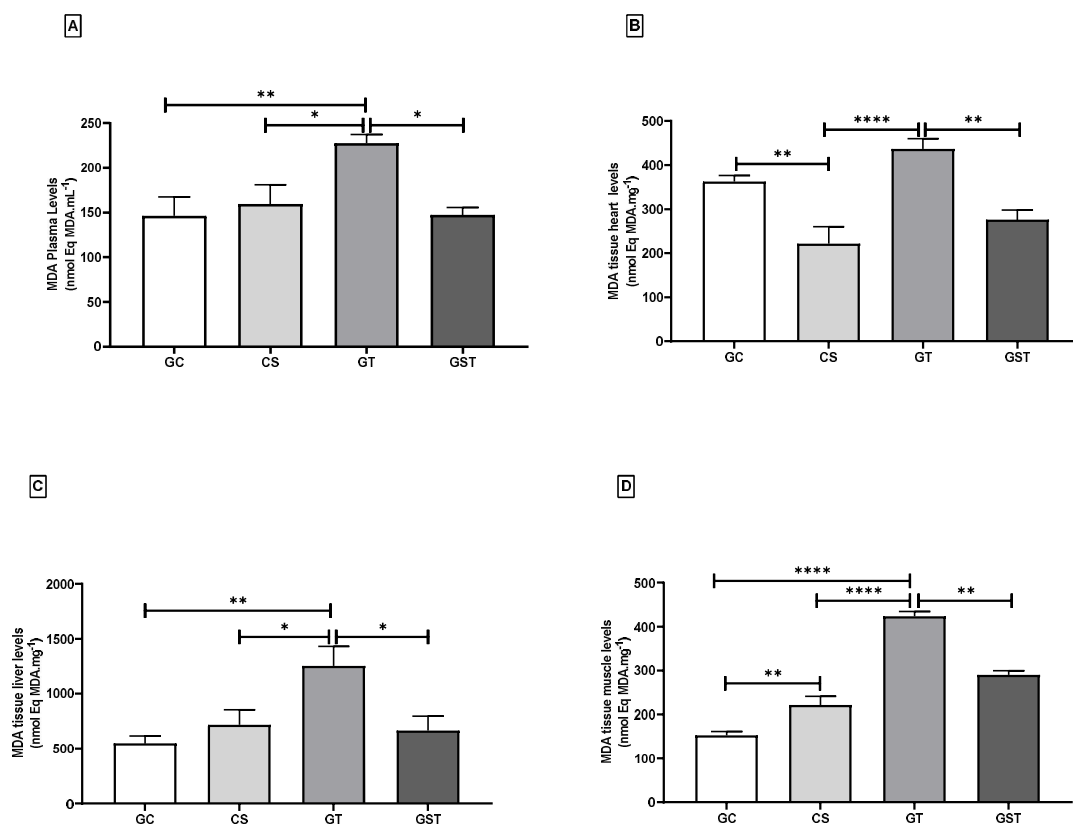


Figura 4. Apresenta os parâmetros de marcadores de estresse oxidativo para o marcador MDA no soro, tecido hepático, cardíaco e músculo sóleo dos grupos intervenção e controle que receberam ou não extrato de cúrcuma. Os grupos foram denominados de (GC) grupo controle, (GS) grupo suplementado com extrato de cúrcuma, (GT) grupo treinado e (GST) grupo treinado e suplementado. Dados expressos em média ($\bar{X}$) e desvio padrão ($\pm$). Diferenças estatísticas entre os grupos são sinalizados por * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ ou **** $p < 0.0001$

7 – DISCUSSÃO

De acordo com os resultados do presente estudo, verificou-se que quatro semanas de treinamento resistido de alta intensidade podem elevar no sangue as concentrações de alguns indicadores de estresse oxidativo e dano tecidual em ratos *Wistar*. E comprovou-se efeitos benéficos da suplementação do extrato de *Curcuma longa* L associada a PTR de alta intensidade, na recuperação dano muscular e estresse oxidativo em ratos.

Partindo da premissa que o exercício não habitual, principalmente de alta intensidade e/ou com grande número de concentrações excêntricas, provoca

respostas inflamatórias resultando em dano muscular(135). Utilizou-se no presente estudo a PTR de alta intensidade para induzir o estresse oxidativo e dano tecidual no presente estudo, sendo ele eficiente, como foi refletido pelo aumento da resposta de CK, LDH e AST, o que é consistente com outros estudos (136,137), nos grupos dos animais submetidos somente ao protocolo e sem suplementação do extrato de cúrcuma. Em estudos com humanos mostrou que todos esses parâmetros são indicativos de aumento de DMIE e EO que afetam negativamente os atletas pois reduzem o desempenho do exercício e também podem colocar sua saúde em risco(138).

Estudos que relacionam as EROs com o dano muscular, relatam que essa relação estar associada à peroxidação lipídica que altera a permeabilidade da membrana celular, provocando seu rompimento. Ocorrendo assim, a liberação de enzimas específicas do cortisol ou proteínas como creatinina quinase (CK), mioglobina (MB), aspartato aminotransferase (AST) e alanina amiotransferase (ALT) no sangue, indicando dano muscular(5,100).

A suplementação com antioxidantes vem sendo indicada para melhora da atenuação de estresse oxidativo consequentemente reduzindo assim a incidência dano tecidual celular. Durante a prática da atividade física o desempenho aumenta, fazendo com que seu rendimento aumente substancialmente e como consequência a diminuição da dor tardia e do tempo de recuperação muscular(139). Esse pigmento está relacionado com seus efeitos em vários alvos moleculares, dentre eles o fator que está envolvido na regulação da proteólise e inflamação do músculo, fazendo com que ocorra uma inibição e isso poderia resultar em um efeito protetor ao músculo(120). Os achados do presente estudo mostraram que a *Curcuma longa* L foi capaz de atenuar os níveis de CK, LDH e ALT significativamente, no grupo dos animais que receberam o extrato *Curcuma longa* L e submetidos ao protocolo de treinamento.

O efeito da curcumina nos níveis de atividade da enzima CK após o exercício, conforme revisão sistemática(140), foi estudado em oito investigações (135,141–147), sendo que cinco deles (135,141,144,145,147) apresentou atividade máxima de CK significativamente menor no grupo suplementado com curcumina em comparação com os grupos placebo. Além disso, embora não houvesse diferenças significativas, três estudos (142,143,146) observaram que os

níveis de CK tendiam a aumentar menos no grupo curcumina. Os resultados demonstraram o potencial da *Curcuma longa* L. na diminuição da CK após a suplementação, o que pode ser atribuída a um papel antioxidante por neutralizar os radicais livres de oxigênio (ROS) produzidos durante a cadeia de transporte de elétrons da fosforilação oxidativa, necessária para os requisitos de energia (148). As diferenças entre os estudos podem ser devidas à dose, tempo de suplementação de curcumina e intensidade da atividade física.

Em contrapartida, em pesquisa com suplemento de curcumina disponível comercialmente não foi capaz de reduzir a lesão muscular aguda (sessão única) após ser induzido por exercício excêntrico contínuo (143). A inconsistência entre estudos pode ser explicada pela quantidade de curcumina presente nos seus componentes e pelo tempo que foi oferecido aos participantes. Já foi demonstrado que uma alta concentração de antioxidantes induz a atividade pró-oxidante (142). Apoiando este achado, um estudo experimental, mostrou que, de forma dependente da concentração, a curcumina pode exibir atividade anti e pró-oxidante (149). No presente estudo a concentração de 200mg/kg foi suficiente para reduzir marcadores de EO e atenuar o dano tecidual em ratos submetidos ao PTR de moderada a alta intensidade por quatro semanas, sendo assim apresentando redução significativa nos marcadores de CK, LDH e ALT; no entanto, não observamos reduções nas concentrações de AST. Corroborando esses resultados com um modelo experimental no estudo de Tanabe et al. (150), onde a suplementação oral extrato de *Curcuma longa* L. 180 mg foi utilizada em humanos por sete dias antes e após o exercício excêntrico isocinético, foram observados efeitos positivos sobre os marcadores inflamatórios e de dano muscular, apresentando redução da atividade da CK com suplementação entre 3 e 6 dias antes do exercício e 5 a 7 dias após o exercício. Contudo, os resultados apresentados demonstraram que a suplementação de extrato de *Curcuma longa* L. associada ao exercício físico pode ser eficaz na mitigação da produção de espécies reativas.

As concentrações plasmáticas dos produtos do metabolismo hepático, bem como as enzimas hepáticas são importantes para determinar uma possível toxicidade, visto que o fígado está intensamente envolvido no metabolismo e síntese de todos os macronutrientes e apresenta funções endócrinas e exócrinas

altamente relevantes(151). Os animais do presente estudo que foram submetidos a suplementação da *Curcuma longa* L e ao PTR apresentaram redução significativa no marcador ALT; no entanto, não observamos reduções nas concentrações de AST, situação já esperada, visto que a atividade hepática do AST é de citólise e observa-se maior aumento em relação à alamina aminotransferase (ALT) em lesões hepáticas(152). Em ratos, a curcumina demonstrou reduzir os danos hepáticos através da inibição de NF-KB, reduzindo a inflamação na microcirculação hepática(153). Sendo considerada uma das nossas limitações, pois esses marcadores de inflamação não foram avaliados neste estudo.

No presente estudo, a suplementação de curcumina não reduziu a atividade de ALT após protocolo de treinamento. Estes achados sugerem que a curcumina não tem efeito na lesão aguda ou nenhum efeito na atividade das transaminases hepáticas em ratos.

Em relação os marcadores de estresse oxidativo (MDA) e defesa antioxidante (SH), foram investigados sobre o possível efeito da curcumina no estresse oxidativo em amostras dos tecidos, fígado, coração, músculo sóleo e sangue. Sabendo que o fígado tem um papel importante no estado redox(154), foram analisados os referidos marcadores e constatado que o exercício físico foi responsável pela alta taxa de lipoperoxidação com elevada produção MDA no tecido hepático e no músculo estriado esquelético sóleo nos animais que foram submetidos ao PTR. Ao passo que no tecido sanguíneo e no tecido muscular cardíaco a produção de MDA foi moderada e sem significância estatística. Em contrapartida, no tecido hepático, a suplementação extrato de *Curcuma longa* L. reduziu as concentrações de MDA induzida pelo exercício físico, mostrando efeitos positivos na oxidação lipídica neste tecido, quando comparado ao grupo de animais sem suplementação, ao passo que não foi observada mesma resposta nos demais tecidos.

O MDA é um dos estágios finais dos produtos da peroxidação lipídica, sendo um indicador de estresse oxidativo em células e tecidos, indicando um aumento no dano à membrana(155). A administração de extrato de *Curcuma longa* L. pode diminuir significativamente o MDA devido à sua capacidade de reduzir a peroxidação lipídica induzida pelo peróxido de hidrogênio (H₂O₂) (156).

O exercício exaustivo está relacionado ao aumento da produção desses compostos oxidantes, conforme encontrado no presente resultados, devido ao alto consumo de oxigênio durante o exercício, que pode aumentar em até 200 vezes(157), aumentando a atividade mitocondrial e a incapacidade do corpo em equilibrar sua demanda energética, causando desequilíbrio e consequente dano metabólico. O fato de esses compostos terem elétrons desemparelhados os tornam muito reativos a qualquer outro tipo de molécula, como lipídios, proteínas e ácidos nucleicos(4). A ação protetora da curcumina pode ser através da eliminação de radicais livres e um efeito indireto através da ativação de ARE (elemento responsivo antioxidante), que inclui Nrf-2(62).

A glutathione é um antioxidante não enzimático que reage com os radicais livres e protege as células do oxigênio singlete, radicais hidroxila e danos do radical superóxido (158). Tióis são compostos com grupo sulfidril ligado ao carbono th (159). Os tióis totais compreendem GSH e vários outros compostos contendo tiol nos tecidos. Os tióis totais espelham o estado redox dos grupos -SH, que são fundamentais para a atividade de milhares de proteínas (incluindo várias oxidoreduases envolvidas na manutenção do estado redox celular) e para a manutenção dos níveis de SH, que é um tiol de baixa massa molecular muito importante para proteger as células contra espécies pró-oxidantes(159,160). Os resultados mostraram que o exercício físico imprimiu um aumento significativo do SH no tecido hepático. No entanto, verificou-se também que o consumo do extrato de *Curcuma longa* L. provoca alterações significativas nas taxas de SH no tecido muscular estriado esquelético sóleo, nos grupos que não sofreram intervenção de exercício físico em relação ao controle. Não obstante, o consumo do extrato da *Curcuma longa* L. nos grupos que passaram por intervenção de exercício físico gerou redução nos valores de SH nos tecidos muscular estriado cardíaco e no estriado esquelético sóleo. Conforme alguns estudos, na terapia não medicamentosa de doenças relacionadas ao estilo de vida e doenças cardiovasculares, o uso de antioxidantes e compostos fenólicos apresenta efeitos positivos na ação redox e tem um efeito protetor sobre o tecido cardíaco e evita danos a ele (161–163). No presente estudo, tanto o treinamento resistido quanto a suplementação e sua combinação demonstraram efeitos protetores contra os danos causados por espécies reativas ao tecido cardíaco.

Assim, a suplementação extrato de *Curcuma longa* L. associado ao PTR foi capaz de proporcionar a redução da produção de espécies reativas e o dano tecidual causado pelo exercício físico quando comparado a controles ou atividade física isoladamente. Dessa forma, esta pesquisa teve como objetivo elucidar os efeitos da suplementação de extrato de *Curcuma longa* L. e seu possível efeito protetor sobre marcadores de espécies reativas em órgãos como fígado, coração e músculo esquelético de animais.

8 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em resumo, o uso da curcumina é capaz de diminuir o dano muscular por meio da redução da atividade na ordem de 39.7% para CK e para LDH houve uma redução de 33.6%, podendo assim, ocorrer uma possível melhoria na performance. Também foi observado uma redução no marcador de dano tecidual hepático ALT. Além disso, a suplementação de curcumina teve um significativo efeito antioxidante e a dose de 200 mg/kg de peso corporal por via oral demonstrou ser eficaz quando administrada uma hora antes do treinamento.

Portanto, o treinamento físico associado com a suplementação de extrato de *Curcuma longa* L representa uma alternativa fitoterápica para atenuação do dano causado pelo treinamento resistido de alta intensidade. Apesar desses resultados mostrar que a *Curcuma longa* L reduziu o estresse oxidativo frente ao treinamento de alta intensidade, certamente precisará de estudos complementares para sua elucidação.

Além disso, os achados do presente estudo propõem que a *Curcuma longa* L foi eficaz na redução do estresse oxidativo e dano tecidual, sendo necessário em estudos futuros analisar a interação da dieta nos parâmetros da atividade física considerando as características individuais para garantir a ingestão correta da suplementação antioxidante e seus efeitos benéficos em todo o organismo.

REFERÊNCIAS

1. Caspersen CJ, Christenson GM, Pollard RA. Status of the 1990 Physical Fitness and Exercise Objectives-Evidence from NHIS 1985 Synopsis. 1986 Nov;101(6):587–92.
2. Garber C, Blissmer B, Deschenes M. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for. 2011 [cited 2023 Feb 9]; Available from: <https://academiccommons.columbia.edu/doi/10.7916/D8CR5T2R>
3. Lira FS, Neto R, Pimentel GD, Caperuto EC, Tulio De Mello M, Rodrigues B, et al. Importância dos efeitos fisiológicos do exercício na promoção da saúde. *periodicos.unesc.net* [Internet]. 2012 [cited 2023 Feb 9];1. Available from: <https://www.periodicos.unesc.net/ojs/index.php/Inovasaude/article/view/854>
4. Vale AF, Ferreira HH, Benetti EJ, Rebelo ACS, Figueiredo ACR, Barbosa EC, et al. Antioxidant effect of the pequi oil (*Caryocar brasiliense*) on the hepatic tissue of rats trained by exhaustive swimming exercises. *Braz J Biol* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2022 Dec 24];79(2):257–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30088525/>
5. Huang W-C, Chiu W-C, Chuang H-L, Tang D-W, Lee Z-M, Wei L, et al. Effect of Curcumin Supplementation on Physiological Fatigue and Physical Performance in Mice. *Nutrients*. 2015 Jan 30;7(2):905–21.
6. Asp S, Daugaard JR, Richter EA. Eccentric exercise decreases glucose transporter GLUT4 protein in human skeletal muscle. *J Physiol* [Internet]. 1995 Feb 1 [cited 2022 Aug 30];482(3):705–12. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1113/jphysiol.1995.sp020553>
7. Burt DG, Lamb K, Nicholas C, Twist C. Effects of exercise-induced muscle damage on resting metabolic rate, sub-maximal running and post-exercise oxygen consumption. <https://doi.org/10.1080/174613912013783628> [Internet]. 2014 [cited 2022 Aug 29];14(4):337–44. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17461391.2013.783628>
8. Henrique Gomes JI, Rebello Mendes R, Santana Franca C, Edir Da Silva-Grigoletto M, Rodrigues Pereira da Silva D, Roberto Antonioli A, et al. Acute leucocyte, muscle damage, and stress marker responses to high-intensity functional training. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243276>
9. Giovanelli N, Biasutti L, Salvadego D, Alemayehu HK, Grassi B, Lazzer S. Changes in Skeletal Muscle Oxidative Capacity After a Trail-Running Race. *Int J Sports Physiol Perform* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2022 Aug 29];15(2):278–84. Available from:

<https://journals.humankinetics.com/view/journals/ijsp/15/2/article-p278.xml>

10. Giovanelli N, Lazzer S, Cauci S. Muscle damage and inflammatory status biomarkers after a 3-stage trail running race. *J Sports Med Phys Fitness* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Aug 29];60(11):1486–92. Available from: <https://www.minervamedica.it/en/journals/sports-med-physical-fitness/article.php?cod=R40Y2020N11A1486>
11. Bontemps B, Vercruyssen F, Gruet M, Louis J. Downhill Running: What Are The Effects and How Can We Adapt? A Narrative Review. *Sport Med* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Aug 29];50(12):2083–110. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40279-020-01355-z>
12. Byrne C, Twist C, Eston R. Neuromuscular Function After Exercise-Induced Muscle Damage. *Sport Med* 2004 341 [Internet]. 2012 Dec 23 [cited 2022 Aug 29];34(1):49–69. Available from: <https://link.springer.com/article/10.2165/00007256-200434010-00005>
13. Hyldahl RD, Hubal MJ. Lengthening our perspective: Morphological, cellular, and molecular responses to eccentric exercise. *Muscle Nerve* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2022 Aug 29];49(2):155–70. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mus.24077>
14. Mackey AL, Kjaer M. The breaking and making of healthy adult human skeletal muscle in vivo. *Skelet Muscle* [Internet]. 2017 Nov 7 [cited 2022 Aug 29];7(1):1–18. Available from: <https://skeletalmusclejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13395-017-0142-x>
15. Clarkson PM, Hubal MJ. Exercise-induced muscle damage in humans. *Am J Phys Med Rehabil* [Internet]. 2002 Nov 1 [cited 2022 Aug 29];81(11 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12409811/>
16. Gomes MJ, Pagan LU, Lima ARR, Reyes DRA, Martinez PF, Damatto FC, et al. Effects of aerobic and resistance exercise on cardiac remodelling and skeletal muscle oxidative stress of infarcted rats. *J Cell Mol Med* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Jul 14];24(9):5352. Available from: </pmc/articles/PMC7205792/>
17. Aggarwal BB, Harikumar KB. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009;41(1):40–59.
18. Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic roles of curcumin: Lessons learned from clinical trials. *AAPS J*. 2013;15(1):195–218.
19. Kawanishi N, Kato K, Takahashi M, Mizokami T, Otsuka Y, Imaizumi A, et al. Curcumin attenuates oxidative stress following downhill running-induced muscle damage. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013 Nov 22;441(3):573–

8.

20. Karlapudi V, Prasad Mungara AVV, Sengupta K, Davis BA, Raychaudhuri SP. A Placebo-Controlled Double-Blind Study Demonstrates the Clinical Efficacy of a Novel Herbal Formulation for Relieving Joint Discomfort in Human Subjects with Osteoarthritis of Knee. <https://home.liebertpub.com/jmf> [Internet]. 2018 May 1 [cited 2022 Jul 13];21(5):511–20. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jmf.2017.0065>
21. Sun J, Chen F, Braun C, Zhou YQ, Rittner H, Tian YK, et al. Role of curcumin in the management of pathological pain. *Phytomedicine*. 2018 Sep 15;48:129–40.
22. Momtazi-Borojeni AA, Abdollahi E, Nikfar B, Chaichian S, Ekhlas-Hundrieser M. Curcumin as a potential modulator of M1 and M2 macrophages: new insights in atherosclerosis therapy. *Hear Fail Rev* 2019 243 [Internet]. 2019 Jan 23 [cited 2022 Jul 13];24(3):399–409. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10741-018-09764-z>
23. Li H, Sureda A, Devkota HP, Pittalà V, Barreca D, Silva AS, et al. Curcumin, the golden spice in treating cardiovascular diseases. *Biotechnol Adv*. 2020 Jan 1;38:107343.
24. Priyadarsini KI. The chemistry of curcumin: From extraction to therapeutic agent. *Molecules*. 2014;19(12):20091–112.
25. Cas MD, Ghidoni R. Dietary Curcumin: Correlation between Bioavailability and Health Potential. *Nutr* 2019, Vol 11, Page 2147 [Internet]. 2019 Sep 8 [cited 2022 Aug 30];11(9):2147. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/9/2147/htm>
26. Lestari MLAD, Indrayanto G. Curcumin. Vol. 39, Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology. 2014. 113–204 p.
27. Reddy RC, Vatsala PG, Keshamouni VG, Padmanaban G, Rangarajan PN. Curcumin for malaria therapy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 Jan 14;326(2):472–4.
28. Mahady GB, Pendland SL, Yun G, Lu ZZ. Turmeric (*Curcuma longa*) and curcumin inhibit the growth of *Helicobacter pylori*, a group 1 carcinogen. *Anticancer Res* [Internet]. 2002 Nov 1 [cited 2022 Jul 12];22(6C):4179–81. Available from: <https://europepmc.org/article/med/12553052>
29. Vera-Ramirez L, Pérez-Lopez P, Varela-Lopez A, Ramirez-Tortosa M, Battino M, Quiles JL. Curcumin and liver disease. *BioFactors*. 2013;39(1):88–100.
30. Wright L, Frye J, Gorti B, Timmermann B, Funk J. Bioactivity of Turmeric-derived Curcuminoids and Related Metabolites in Breast Cancer. *Curr Pharm Des*. 2013;19(34):6218–25.

31. Davis JM, Murphy EA, Carmichael MD, Zielinski MR, Groschwitz CM, Brown AS, et al. Curcumin effects on inflammation and performance recovery following eccentric exercise-induced muscle damage. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2007 Jun [cited 2022 Jul 13];292(6):2168–73. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajpregu.00858.2006>
32. Sahin K, Pala R, Tuzcu M, Ozdemir O, Orhan C, Sahin N, et al. Curcumin prevents muscle damage by regulating NF-kB and Nrf2 pathways and improves performance: an in vivo model. *J Inflamm Res* [Internet]. 2016 Aug 29 [cited 2022 Jul 13];9:147–54. Available from: <https://www.dovepress.com/curcumin-prevents-muscle-damage-by-regulating-nf-kb-and-nrf2-pathways--peer-reviewed-fulltext-article-JIR>
33. Borges G, Araújo S, y RC-LEF, 2010 undefined. Os benefícios do treinamento resistido para portadores de diabetes mellitus tipo II. *efdeportes.com* [Internet]. [cited 2023 Feb 9]; Available from: <https://www.efdeportes.com/efd151/treinamento-resistido-para-portadores-de-diabetes.htm>
34. Maciej Serda, Becker FG, Cleary M, Team RM, Holtermann H, The D, et al. Exercício resistido para o paciente hipertenso: indicação ou contra-indicação. G. Balint, Antala B, Carty C, Mabieme J-MA, Amar IB, Kaplanova A, editors. *Rev Bras Hipertens* [Internet]. 2003 [cited 2023 Feb 9];10(2):119–24. Available from: <https://repositorio.usp.br/item/001326210>
35. Conexões MDA-, 2004 undefined. GONÇALVES, A.; VILARTA, R.(Org.). Qualidade de vida e atividade física: explorando teoria e prática. Barueri: Manole, 2004. *periodicos.sbu.unicamp.br* [Internet]. 2004 [cited 2023 Feb 9];(2). Available from: <https://periodicos.sbu.unicamp.br/ojs/index.php/conexoes/article/view/86379> 50
36. Câmara LC, Santarém JM, Wolosker N, Mendes R, Dias R. Exercícios resistidos terapêuticos para indivíduos com doença arterial obstrutiva periférica: evidências para a prescrição. *SciELO Bras* [Internet]. 2007 [cited 2023 Feb 9]; Available from: <https://www.scielo.br/j/jvb/a/CDxLsRVbnTHHb36NWZ3VgFG/abstract/?lang=pt>
37. Movimento FP-RB de C e, 2002 undefined. Epidemiologia, atividade física e saúde. *portalrevistas.ucb.br* [Internet]. [cited 2023 Feb 9]; Available from: <https://portalrevistas.ucb.br/index.php/rbcm/article/view/463>
38. Adam B, Fanelli C, Souza E, ... TS-BJ of, 2013 undefined. Conhecimento nutricional de praticantes de musculação de uma academia da cidade de São Paulo. *academia.edu* [Internet]. [cited 2023 Feb 9]; Available from: https://www.academia.edu/download/32903677/ARTIGO_4.pdf
39. Paddon-Jones D, Rasmussen BB. Dietary protein recommendations and the

- prevention of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2009 Jan [cited 2023 Feb 9];12(1):86–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19057193/>
40. Velázquez Alva M del C, Irigoyen Camacho ME, Delgadillo Velázquez J, Lazarevich I. The relationship between sarcopenia, undernutrition, physical mobility and basic activities of daily living in a group of elderly women of Mexico City. *Nutr Hosp* [Internet]. 2013 [cited 2023 Feb 9];28(2):514–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23822706/>
 41. Alexandre T da S, Duarte YADO, Santos JLF, Wong R, Lebrao ML. Sarcopenia according to the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) versus dynapenia as a risk factor for mortality in the elderly. *J Nutr Health Aging* [Internet]. 2014 Nov 18 [cited 2023 Feb 9];18(8):751–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25286455/>
 42. Bogdanis GC, Stavrinou P, Fatouros IG, Philippou A, Chatzinikolaou A, Draganidis D, et al. Short-term high-intensity interval exercise training attenuates oxidative stress responses and improves antioxidant status in healthy humans. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2013 Nov [cited 2023 Feb 9];61:171–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23747717/>
 43. Owens DJ, Twist C, Cobley JN, Howatson G, Close GL. Exercise-induced muscle damage: What is it, what causes it and what are the nutritional solutions? *Eur J Sport Sci* [Internet]. 2019 Jan 2 [cited 2023 Feb 9];19(1):71–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30110239/>
 44. Niewiadomski W, Laskowska D, Gąsiorowska A, Cybulski G, Strasz A, Langfort J. Determination and prediction of one repetition maximum (1RM): safety considerations. *sciendocom* [Internet]. 2008 [cited 2023 Feb 9];19:109–20. Available from: <https://sciendocom/downloadpdf/journals/hukin/19/2008/article-p109.xml>
 45. Silva Marques de Azevedo B, Henrique P, Henrique T, de Oliveira P, Marques T, Oliveira de, et al. Efeito de 4 semanas de treinamento resistido de alta intensidade e baixo volume na força máxima, endurance muscular e composição corporal de mulheres. *redalyc.org* [Internet]. [cited 2023 Feb 9]; Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/930/93010305.pdf>
 46. Silveira Gomes Faial C, José Ferrini da Silva L, Rodrigues de Paula Jr A, Simão R, Spinetti J, Rezende Moraes E. A COMPOSIÇÃO DE FIBRAS MUSCULARES PELO TESTE DE POTÊNCIA FLEGMER. *inicepg.univap.br* [Internet]. 2007 [cited 2023 Feb 9];1676–5133. Available from: http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC_2006/epg/03/EPG00000187.ok.pdf
 47. pesquisa VM-F e, 2005 undefined. Classificação e adaptações das fibras musculares: uma revisão. *revistas.usp.br* [Internet]. [cited 2023 Feb 9]; Available from: <https://www.revistas.usp.br/fpusp/article/view/76719>
 48. Kim G, Ryu Y, Jo C, Lee J, Yang H, science JJ-M, et al. The characteristics

- of myosin heavy chain-based fiber types in porcine longissimus dorsi muscle. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Feb 9]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0309174013005469?casa_token=um4Gy52AUGIAAAAA:DMYeH2c7CW-x2-oGLGRJVERwy-DH9yzgqGxgB-aq-BGXpFZVr40FcYdwXRixv_cMLtI05wy2F00R
49. FOSS ML, KETAYIAN JS. Fox's Physiological basis... - Google Acadêmico [Internet]. [cited 2023 Feb 9]. Available from: https://scholar.google.com/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0,5&q=FOSS+ML,+KETAYIAN+JS.+Fox's+Physiological+basis+for+exercise+and+sport.+McGraw-hill,+1998.
 50. (USA) CC-AJ of CN, 1979 undefined. Nutritional influence on cellular antioxidant defense systems. agris.fao.org [Internet]. [cited 2023 Feb 9]; Available from: <https://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US7939455>
 51. Ferreira A, Associacao LM-R da, 1997 undefined. Free radicals: concepts, associated diseases, defense system and oxidative stress. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. [cited 2023 Feb 9]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9224995/>
 52. HALLIWELL B, GUITTERIDGE JMC. Free Radicals in Biology... - Google Acadêmico [Internet]. [cited 2023 Feb 9]. Available from: https://scholar.google.com/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=HALLIWELL+B%2C+GUITTERIDGE+JMC.+Free+Radicals+in+Biology+and+Medicine.+3.+ed.+New+York%3A+Oxford+Science+Publications%2C+2000.&btnG=
 53. metabologia LS-A brasileiros de endocrinologia &, 2004 undefined. Considerações críticas e metodológicas na determinação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio em células musculares durante contrações. SciELO Bras [Internet]. 2004 [cited 2023 Feb 9];48(6):812. Available from: <https://www.scielo.br/j/abem/a/jkB4Tzr4JFT4X7jBXRmmfhQ/abstract/?lang=pt>
 54. Maack C, Kartes T, Kilter H, Schäfers HJ, Nickenig G, Böhm M, et al. Oxygen free radical, release in human failing myocardium is associated with increased activity of Rac1-GTPase and represents a target for statin treatment. Circulation. 2003 Sep 30;108(13):1567–74.
 55. Örem C, Örem A, Uydu H, Çelik S, ... CE-C artery, 2002 undefined. The effects of lipid-lowering therapy on low-density lipoprotein auto-antibodies: relationship with low-density lipoprotein oxidation and plasma total antioxidant. journals.lww.com [Internet]. [cited 2023 Feb 9]; Available from: https://journals.lww.com/coronary-artery/Fulltext/2002/02000/The_effects_of_lipid_lowering_therapy_on.9.aspx?casa_token=f3nT5JXfQV8AAAAA:Px21XZT1R7fPKZKvIQsYexKXx1-

7iXzFuy1W_rkKQ3DX6jk7bRW9ucXP3FI8XuR34mDxYE5t-YwBWe3nfMo3iJ9yBK-l

56. Sakai K, Matsumoto K, Nishikawa T, ... MS-B and, 2003 undefined. Mitochondrial reactive oxygen species reduce insulin secretion by pancreatic β -cells. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Feb 9]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X02028322?casa_token=p3ewuS73vCAAAAAA:W9OEqLF704MEACoP6Ome1RZ8vVF1VwF15huPJtEZBz3Kosl8-OozYuKHWrc7ALo-lzW8h6kxMhE
57. Halliwell B, Whiteman M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? Br J Pharmacol [Internet]. 2004 May 1 [cited 2023 Jan 26];142(2):231–55. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1038/sj.bjp.0705776>
58. Pratico D, M-ylee V, Trojanowski JQ, Rokach J, Fitzgerald GA. Increased F2-isoprostanes in Alzheimer's disease: evidence for enhanced lipid peroxidation in vivo. Wiley Online Libr [Internet]. 1998 Dec [cited 2023 Feb 9];12(15):1777–83. Available from: <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1096/fasebj.12.15.1777>
59. Oliveira E, ... PR-R paul. educ, 2004 undefined. Nutrição e bioquímica do exercício. pesquisa.bvsalud.org [Internet]. [cited 2023 Feb 9]; Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-410656>
60. SIGNORINI, J. L.; SIGNORINI, S. L. Atividade física... - Google Acadêmico [Internet]. [cited 2023 Feb 9]. Available from: https://scholar.google.com/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=SIGNORINI%2C+J.+L.%3B+SIGNORINI%2C+S.+L.+Atividade+física+e+radicais+livres%3A+aspectos++biológicos%2C+químicos%2C+fisiopatológicos+e+preventivos.+São+Paulo%3A+Ícone+Editora%2C+1995&btnG=
61. Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: Cellular mechanisms and impact on muscle force production. Physiol Rev. 2008 Oct;88(4):1243–76.
62. Gibellini L, Bianchini E, De Biasi S, Nasi M, Cossarizza A, Pinti M. Natural Compounds Modulating Mitochondrial Functions. 2015 [cited 2023 Jan 19]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/527209>
63. Atakan MM, Koşar ŞN, Güzel Y, Tin HT, Yan X. The Role of Exercise, Diet, and Cytokines in Preventing Obesity and Improving Adipose Tissue. Nutr 2021, Vol 13, Page 1459 [Internet]. 2021 Apr 25 [cited 2022 Jul 12];13(5):1459. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/5/1459/htm>
64. Ogonovszky H, Sasvári M, Dosek A, Berkes I, Kaneko T, Tahara S, et al. The effects of moderate, strenuous, and overtraining on oxidative stress

- markers and DNA repair in rat liver. *Can J Appl Physiol*. 2005;30(2):186–95.
65. Teixeira K, Silva M, Lima W de, research MP-N, 2016 undefined. Whey protein increases muscle weight gain through inhibition of oxidative effects induced by resistance exercise in rats. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Feb 9]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0271531716303232?casa_token=xC3QwuOiw5gAAAAA:exvomzistpSuZV6cuNCpjeFHTnCFPmNtn_m6eReC937SJBdXdDDYdrLXBP-mtqun8i9Rvc7sgrEU
 66. Ray Hamidie RD, Yamada T, Ishizawa R, Saito Y, Masuda K. Curcumin treatment enhances the effect of exercise on mitochondrial biogenesis in skeletal muscle by increasing cAMP levels. *Metab - Clin Exp* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2022 Jul 13];64(10):1334–47. Available from: <http://www.metabolismjournal.com/article/S0026049515001900/fulltext>
 67. lipids AC-C and physics of, 2009 undefined. Lipid peroxidation of membrane phospholipids generates hydroxy-alkenals and oxidized phospholipids active in physiological and/or pathological conditions. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Feb 9]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009308408003708?casa_token=WQHFupRC2qQAAAAA:mnPW4PpW9Bu3cZAY0dulgkMg2GOzFL8QYRwp9WHFCk5WgQL22TdgWBlxwIAfhEAaSWtgTzlt8VhN
 68. Machado S, Ribeiro R, José ;, De Queiroz H, Maria ;, Gouveia C, et al. A formação e os efeitos das espécies reativas de oxigênio no meio biológico. *seer.ufu.br* [Internet]. [cited 2023 Feb 9]; Available from: <https://seer.ufu.br/index.php/biosciencejournal/article/view/6617/>
 69. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*. 2002;82(1):47–95.
 70. AEBI, H. Oxygen radicals in biological systems. *Methods...* - Google Acadêmico [Internet]. [cited 2023 Feb 10]. Available from: https://scholar.google.com/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=AEBI%2C+H.+Oxygen+radicals+in+biological+systems.+Methods+in+Enzymology%2C+v.+105%2C+n.+1947%2C++p.+121-126%2C+1984&btnG=
 71. Hybertson BM, Q1 G, Bose SK, Mccord JM. Oxidative stress in health and disease: The therapeutic potential of Nrf2. *J Mol Asp Med* [Internet]. 2011 [cited 2023 Feb 10]; Available from: <http://www.greatskin-antiaging.com/wp-content/uploads/2011/10/oxidative-stress-in-health-and-disease.pdf>
 72. Gounder S, Kannan S, Devadoss D, Miller C. Impaired transcriptional activity of Nrf2 in age-related myocardial oxidative stress is reversible by moderate exercise training. 2012 [cited 2023 Feb 10]; Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0045697>
 73. Tirapegui J, Li A, Fernandes Cruzat V, Rogero MM, Borges MC, De Revisão

- A. Aspectos atuais sobre estresse oxidativo, exercícios físicos e suplementação. SciELO Bras [Internet]. [cited 2023 Feb 10];13:2007. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbme/a/3SyZGDnKnvjzSC8M6Bg4fgR/abstract/?lang=pt>
74. Zembron-Lacny A, ... JO-J of P, 2008 undefined. Pro-antioxidant ratio in healthy men exposed to muscle-damaging resistance exercise. europepmc.org [Internet]. [cited 2023 Feb 10]; Available from: <https://europepmc.org/article/med/18663993>
 75. Dimitris Kouretas and, Professor A, Paschalis V, Nikolaidis MG, Fatouros IG, Giakas G, et al. Uniform and prolonged changes in blood oxidative stress after muscle-damaging exercise. iv.iarjournals.org [Internet]. [cited 2023 Feb 10]; Available from: <https://iv.iarjournals.org/content/21/5/877.short>
 76. Lees S, dietetics FB-W review of nutrition and, 2005 undefined. Physical inactivity is a disease. books.google.com [Internet]. [cited 2023 Feb 10]; Available from: https://books.google.com/books?hl=pt-BR&lr=&id=LVju5b1gdf0C&oi=fnd&pg=PA73&dq=LEE+SJ,+BOOTH+FW,+Physical+inactivity+is+a+disease.+World+Rev+Nutr+Diet.+2005.++95:+73-79&ots=0GXTKDPwU0&sig=foEwF2pfDvQLjNZaQ_zkKLPy2lw
 77. Ferreira F, Ferreira R, Duarte J. Stress oxidativo e dano oxidativo muscular esquelético: influência do exercício agudo inabitual e do treino físico. 2007 [cited 2023 Feb 10]; Available from: https://www.academia.edu/download/52588532/Stress_oxidativo_e_dano_oxidativo_muscul20170411-16268-1cn4g7b.pdf
 78. Powers S, Ji L, in CL-M and science, 1999 undefined. Exercise training-induced alterations in skeletal muscle antioxidant capacity: a brief review. europepmc.org [Internet]. [cited 2023 Feb 10]; Available from: <https://europepmc.org/article/med/10416560>
 79. Powers S, Howley E, Quindry J. Exercise physiology: Theory and application to fitness and performance. 2007 [cited 2023 Feb 10]; Available from: https://wearencs.com/sites/default/files/webform/social_action_project_registration/_sid_/pdf-exercise-physiology-theory-and-application-to-fitness-and-perfor-scott-powers-edward-howley-pdf-download-free-book-32ccc1e.pdf
 80. Moraes A de, ... AB-...-RB, 2012 undefined. Efeito agudo de nac sobre marcadores de dano tecidual em atletas de voleibol. rbpfex.com.br [Internet]. [cited 2023 Feb 10];32:85–9. Available from: <http://www.rbpfex.com.br/index.php/rbpfex/article/download/122/381>
 81. Tee J, Bosch A, medicine ML-S, 2007 undefined. Metabolic consequences of exercise-induced muscle damage. Springer [Internet]. [cited 2023 Feb 10]; Available from: <https://link.springer.com/article/10.2165/00007256->

200737100-00001

82. Morgan DL, Allen DG. Early events in stretch-induced muscle damage. *J Appl Physiol.* 1999;87(6):2007–15.
83. Lieber R, Sport JF-J of S and M in, 1999 undefined. Mechanisms of muscle injury after eccentric contraction. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Feb 10]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1440244099801777>
84. Barroso R, ... VT-R brasileira, 2005 undefined. Adaptações neurais e morfológicas ao treinamento de força com ações excêntricas. *portalrevistas.ucb.br* [Internet]. 2005 [cited 2023 Feb 10];13(2):111–22. Available from: <https://portalrevistas.ucb.br/index.php/rbcm/article/view/632>
85. reviews TH-E and sport sciences, 2005 undefined. Muscle stem cells and exercise training. *journals.lww.com* [Internet]. [cited 2023 Feb 10]; Available from: https://journals.lww.com/acsm-essr/Fulltext/2005/04000/Muscle_Stem_Cells_and_Exercise_Training.00002.aspx?casa_token=Ki30H4r0P78AAAAA:bbWMYimE2R0DSHL4S2RlyxGKbkv95PCbZfwP9_m2jd8MMjOznOLQEf0RHa_ni9COSlorztpg8NS-MGeJXwZJMn6N0xYD
86. Saxton J, Claxton D, Winter E, science AP-C, 2003 undefined. Peripheral blood leucocyte functional responses to acute eccentric exercise in humans are influenced by systemic stress, but not by exercise-induced muscle damage. *portlandpress.com* [Internet]. 2003 [cited 2023 Feb 10];104:69–77. Available from: <https://portlandpress.com/clinsci/article-abstract/104/1/69/67306>
87. Bom AT, Pinto AM. Exercício físico: resposta imunoinflamatória. 2007 [cited 2023 Feb 10]; Available from: https://www.researchgate.net/profile/Anabela-Mota-Pinto/publication/235915371_Exercise_and_immunoinflammatory_response/s/links/09e415141bf0d8d8cb000000/Exercise-and-immunoinflammatory-responses.pdf
88. Stupka N, Lowther S, Chorneyko K, Bourgeois JM, Hogben C, Tarnopolsky MA. Gender differences in muscle inflammation after eccentric exercise. *J Appl Physiol.* 2000;89(6):2325–32.
89. Dias R, Bueno Frollini A, Prestes J, Felipe Milano Teixeira L, Martins Paneto Cereja D, Júlio Baganha R, et al. Exercícios de força e parâmetros imunológicos: contagem leucocitária, inflamação e regeneração. *portalrevistas.ucb.br* [Internet]. [cited 2023 Feb 10]; Available from: <https://portalrevistas.ucb.br/index.php/rbcm/article/view/882>
90. Suzuki K, Totsuka M, Nakaji S, Yamada M, Kudoh S, Liu Q, et al. Endurance exercise causes interaction among stress hormones, cytokines, neutrophil dynamics, and muscle damage. *J Appl Physiol.* 1999;87(4):1360–

7.

91. Totsuka M, Nakaji S, Suzuki K, Sugawara K, Sato K. Break point of serum creatine kinase release after endurance exercise. *J Appl Physiol*. 2002;93(4):1280–6.
92. Peake JM, Suzuki K, Wilson G, Hordern M, Nosaka K, Mackinnon L, et al. Exercise-induced muscle damage, plasma cytokines, and markers of neutrophil activation. *paulogentil.com* [Internet]. 2005 [cited 2023 Feb 10];37(5):737–45. Available from: <https://paulogentil.com/pdf/Exercise-Induced Muscle Damage%2C Plasma Cytokines%2C and Markers of Neutrophil Activation.pdf>
93. Peake JM, Nosaka K, Muthalib M, Suzuki K, Peake J. Systemic inflammatory responses to maximal versus submaximal lengthening contractions of the elbow flexors. 2006 [cited 2023 Feb 10]; Available from: https://www.researchgate.net/profile/Makii-Muthalib/publication/6600016_Systemic_inflammatory_responses_to_maximal_versus_submaximal_lengthening_contractions_of_the_elbow_flexors/links/0deec51f049070441a000000/Systemic-inflammatory-responses-to-maximal-versus-submaximal-lengthening-contractions-of-the-elbow-flexors.pdf
94. Davies RC, Eston RG, Poole DC, Rowlands A V., DiMenna F, Wilkerson DP, et al. Effect of eccentric exercise-induced muscle damage on the dynamics of muscle oxygenation and pulmonary oxygen uptake. *J Appl Physiol*. 2008 Nov;105(5):1413–21.
95. Dolezal BA, Potteiger JA, Jacobsen DJ, Benedict SH, Dolezal BA, Potteiger JA, et al. Muscle damage and resting metabolic rate after acute resistance exercise with an eccentric overload. *Med Sci Sport Exerc* [Internet]. 1998 [cited 2023 Feb 10];32(7):1202–7. Available from: <https://search.proquest.com/openview/65927d1cc163f89b905e7aea7fc50f3d/1?pq-origsite=gscholar&cbl=18750&diss=y>
96. Folland J, Chong J, ... EC-M& S in, 2001 undefined. Acute muscle damage as a stimulus for training-induced gains in strength. *paulogentil.com* [Internet]. 2001 [cited 2023 Feb 10];33(7):1200–5. Available from: <https://paulogentil.com/pdf/Acute muscle damage as a stimulus for trainig-induced gains in strength %28hypertrophy%29.pdf>
97. Dundon JM, Cirillo J, Semmler JG. Low-frequency fatigue and neuromuscular performance after exercise-induced damage to elbow flexor muscles. *J Appl Physiol*. 2008 Oct;105(4):1146–55.
98. Proske U, physiology DM-TJ of, 2001 undefined. Muscle damage from eccentric exercise: mechanism, mechanical signs, adaptation and clinical applications. *Wiley Online Libr* [Internet]. 2001 Dec 1 [cited 2023 Feb 10];537(2):333–45. Available from: <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1469->

7793.2001.00333.x

99. Howatson G, Van Someren KA. The prevention and treatment of exercise-induced muscle damage. *Sports Med* [Internet]. 2008 [cited 2022 Aug 23];38(6):483–503. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18489195/>
100. Brancaccio P, Maffulli N, Limongelli FM. Creatine kinase monitoring in sport medicine. *Br Med Bull* [Internet]. 2007 Jan 1 [cited 2022 Dec 24];81–82(1):209–30. Available from: <https://academic.oup.com/bmb/article/81-82/1/209/283873>
101. Nosaka K, Sakamoto K, Newton M, applied PS-E journal of, 2001 undefined. The repeated bout effect of reduced-load eccentric exercise on elbow flexor muscle damage. *Springer* [Internet]. 2001 [cited 2023 Feb 10];85(1–2):34–40. Available from: https://idp.springer.com/authorize/casa?redirect_uri=https://link.springer.com/article/10.1007/s004210100430&casa_token=N9oDmJn_IS4AAAAA:x9htQ2Zbny12amqujmrKhkypbY52G3Laojr-gMcnduVI2jfBqe4YLkdeLe0TS0tTMMQIWZZbfKCU-SxFuWs
102. Nosaka K, Chapman D, ... MN-A physiology, 2006 undefined. Is isometric strength loss immediately after eccentric exercise related to changes in indirect markers of muscle damage? *cdnsiencepub.com* [Internet]. 2014 Jun [cited 2023 Feb 10];31(3):313–9. Available from: <https://cdnsiencepub.com/doi/abs/10.1139/h06-005>
103. Foschini D, Prestes J, Charro MA. Relationship between physical exercise, muscle damage and delayed-onset muscle soreness EFFECT OF PATERNAL EXERCISE ON PHYSICAL PERFORMANCE OF THE OFFSPRING AND ITS RELATION TO GLOBAL DNA METHYLATION View project INTERNATIONALIZATION ACTION OF THE GRADUATE PROGRAM IN PHYSICAL EDUCATION-FEDERAL UNIVERSITY OF MATO GROSSO, CUIABÁ, BRAZIL. View project. *Rev Bras Cineantropometria Desempenho Hum* [Internet]. 2007 [cited 2023 Feb 25];9(1). Available from: <https://www.researchgate.net/publication/26455321>
104. Shaw D, Merien F, Braakhuis A, Cytokine DD-, 2018 undefined. T-cells and their cytokine production: The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of strenuous exercise. *Elsevier* [Internet]. [cited 2023 Feb 10]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043466617302922?casa_token=_fhrTKd0E5wAAAAA:apNW9KLKKh_L7qoRIuPb4IFCFrYmvJbWfVI_Z6Lss_Ks6sBGYwKfu39GHslO4R4EXgs8gZSJj8CI
105. Urso M, Toxicology PC-, 2003 undefined. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Elsevier* [Internet]. [cited 2023 Feb 10]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X03001513?cas>

a_token=OE9F6HX3yQ4AAAAA:USFbAcsDfQd7mg1Vi_VC7Qsl-
L5IXszbTmTXk8WwGiBVWUa2IWFJfYrDdYAK5Qwl8xmqWr0eT7Oz

106. Morillas-Ruiz J, García J, Nutrition FL-C, 2006 undefined. Effects of polyphenolic antioxidants on exercise-induced oxidative stress. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Feb 10]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561405002141?casa_token=W0oTN_N6B1EAAAAA:4FPcWS-gdMLoqAPT0lJoHirPOUfl6SA_0V_P9Vh6bhrKfbvgfuO6ow-53rYfJp-acBPhzFkUrPmK
107. Senturk U, Yalcin O, ... FG-J of A, 2004 undefined. The effect of antioxidant vitamin treatment on the time course of hematological and hemorheological alterations following an exhausting exercise episode in human. journals.physiology.org [Internet]. 2005 Apr [cited 2023 Feb 10];98(4):1272–9. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/prev/20171106-aop/epdf/10.1152/japplphysiol.00875.2004>
108. Fisher-Wellman K, Bloomer RJ. Acute exercise and oxidative stress: A 30 year history. Dyn Med. 2009;8(1).
109. MACHEFER G, GROUSSARD C, RANNOU-BEKONO F, ZOUHAL... - Google Acadêmico [Internet]. [cited 2023 Feb 10]. Available from: https://scholar.google.com/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=MACHEFER+G%2C+GROUSSARD+C%2C+RANNOU-BEKONO+F%2C+ZOUHAL+H%2C+FAURE+H%3A+Competiçãode+duraçãoe+extrema+capacidade+diminui+Sangue+Antioxidante+Defesa.+J+Am+CoIl+Nutr+2004%2C+23+%3A+358-364&btnG=
110. Hoffman JR, Ratamess NA, Kang J, Rashti SL, Kelly N, Gonzalez AM, et al. Examination of the efficacy of acute L-alanyl-L-glutamine ingestion during hydration stress in endurance exercise. Taylor Fr [Internet]. 2010 Feb 3 [cited 2023 Feb 10];7(1). Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1186/1550-2783-7-8>
111. Ryan M, Dudash H, Docherty M, ... KG-E, 2010 undefined. Vitamin E and C supplementation reduces oxidative stress, improves antioxidant enzymes and positive muscle work in chronically loaded muscles of aged. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Feb 10]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0531556510002263?casa_token=MOofbBygLzcAAAAA:KB1xRGk5s1PRtIsn19TLNSpyqv7wPCDCLxX_-gfDZ9GNy_mMBaAbxwdk5Lpx5nkvgNlbftV-ask
112. SANTOS HS, CRUZ WMS. A terapia nutricional com vitaminas... - Google Acadêmico [Internet]. [cited 2023 Feb 10]. Available from: https://scholar.google.com/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=SANTOS+HS%2C+CRUZ+WMS.+A+terapia+nutricional+com+vitaminas+antioxidantes+e+o+tratamento+quimioterápico+e+onc

ológico.+Revista+Brasileira+de+Cancerologia%2C+2001%2C+47%283%29%3A+303-08&btnG=

113. Yu BP. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev.* 1994;74(1):139–62.
114. Panza V, Wazlawik E, Schütz G, Nutrition LC-, 2008 undefined. Consumption of green tea favorably affects oxidative stress markers in weight-trained men. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Feb 10]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0899900708000324?casa_token=qe45TB8QIPsAAAAA:GW5SpQnEour1ZmfxeP-Y7d33xyng_cZ4ABE0LSnjcic-2Q-rcLXRuoCz2bOel83WG0BIGMXQMKou
115. Vilela C, Technology PA-FS and, 2008 undefined. Secagem do açafrão (*Curcuma longa* L.) em diferentes cortes geométricos. *SciELO Bras* [Internet]. 2008 [cited 2023 Feb 11];28(2):387–94. Available from: <https://www.scielo.br/j/cta/a/fS8yq9CdXNbRrFkp6DfmN8D/abstract/?lang=pt>
116. Baldin Pinheiro J, Zucchi MI, Luís Teles F, Naira E, Ázara A. Diversidade genética molecular em acessos de açafrão utilizando marcadores RAPD. *periodicos.uem.br* [Internet]. 2003 [cited 2023 Feb 11];(1):195–9. Available from: <https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ActaSciAgron/article/view/2671>
117. Scartezzini P, ethnopharmacology ES-J of, 2000 undefined. Review on some plants of Indian traditional medicine with antioxidant activity. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Feb 11]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874100002130?casa_token=apQR1K3Jc4MAAAAAA:wJJ32vSbzWMdHcxqQ04CDioVecsHViEax-Em6melQtiWQIH0v9sRkESvwbO7F_nqUypiwI0UI3o
118. world GL-C foods, 1991 undefined. A primer on natural colors. *hero.epa.gov* [Internet]. [cited 2023 Feb 11]; Available from: https://hero.epa.gov/hero/index.cfm/reference/details/reference_id/6473136
119. Himesh S, Sita Sharan P, Govind N, Soni H, Professor A. Qualitative and quantitative profile of curcumin from ethanolic extract of *Curcuma longa*. *researchgate.net* [Internet]. 2011 [cited 2023 Feb 11];2(4):180–4. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Joe-Olechno/post/Is_there_any_simple_reliable_and_quick_method_of_curcumin_estimation_from_turmeric/attachment/59d635cd79197b807799348b/AS%3A385696171872260%401468968541970/download/curcumin+2.pdf
120. Shanmugam MK, Rane G, Kanchi MM, Arfuso F, Chinnathambi A, Zayed ME, et al. The Multifaceted Role of Curcumin in Cancer Prevention and Treatment. *Mol* 2015, Vol 20, Pages 2728-2769 [Internet]. 2015 Feb 5 [cited 2022 Dec 24];20(2):2728–69. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/20/2/2728/htm>
121. Dulbecco P, WJG VS-W journal of gastroenterology:, 2013 undefined. Therapeutic potential of curcumin in digestive diseases. *ncbi.nlm.nih.gov*

- [Internet]. [cited 2023 Feb 11]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3882399/>
122. Ghalaut VS, Sangwan L, Dahiya K, Dhankhar R, Saharan R. Effect of imatinib therapy with and without turmeric powder on nitric oxide levels in chronic myeloid leukemia. *journals.sagepub.com* [Internet]. 2012 Jun [cited 2023 Feb 11];18(2):186–90. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1078155211416530?casa_token=rCaRzzDpVUAAAAA:KzLcKBKAXE38fyzpQ1_xDX2Du4tUZvUuZ5HYCw4zB8ID2gNwGF_QLKpt-yutfQIOZYupxxlQcAShUA
 123. Beatriz A, De Oliveira B. Estudo da ação de derivados semi-sintéticos de curcumina em linhagens celulares de câncer humano. 2016 [cited 2023 Feb 11]; Available from: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/136202>
 124. Pintão, A. M., & Silva, I. F. D. (2008, October).... - Google Acadêmico [Internet]. [cited 2023 Feb 11]. Available from: https://scholar.google.com/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=Pintão%2C+A.+M.%2C+%26+Silva%2C+I.+F.+D.+%282008%2C+October%29.+A+verdade+sobre+o+açafrão.+In+Workshop+Plantas+Medicinais+e+Fitoterapêuticas+nos+Trópicos.+IICT%2FCCCM+%28Vol.+29%2C+No.+30%2C+pp.+1-19%29.+Disponível+em%3A+https%3A%2F%2Fpt.scribd.com%2Fdocument%2F360868452%2FA-VERDADE-SOBRE-O-ACAFRAO-pdf.Acesso+em%3A+12+de+abril+de+2019&btnG=
 125. Zhao G, Li C, Ford ES, Fulton JE, Carlson SA, Okoro CA, et al. Leisure-time aerobic physical activity, muscle-strengthening activity and mortality risks among US adults: the NHANES linked mortality study. *bjsm.bmj.com* [Internet]. [cited 2023 Feb 11]; Available from: https://bjsm.bmj.com/content/48/3/244.short?casa_token=ar7i4LbQFB4AAAA:UKmb2_UUGdhCohKr8GZbXQUXLC0AAgvsTWoxAySNqVYOKzX1FYNJIVpkmG6r_4MrilxAj8RZZQ
 126. Nicol LM, Rowlands DS, Fazakerly R, Kellett J. Curcumin supplementation likely attenuates delayed onset muscle soreness (DOMS). *Eur J Appl Physiol*. 2015 Aug 25;115(8):1769–77.
 127. Sureda A, Batle JM, Capó X, Martorell M, Córdova A, Tur JA, et al. Scuba diving induces nitric oxide synthesis and the expression of inflammatory and regulatory genes of the immune response in neutrophils. *Physiol Genomics*. 2014 Sep 1;46(17):647–54.
 128. Ghorbani Z, ... AH-I journal of, 2014 undefined. Anti-hyperglycemic and insulin sensitizer effects of turmeric and its principle constituent curcumin. *ncbi.nlm.nih.gov* [Internet]. [cited 2023 Feb 11]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4338652/>
 129. Curcumina, o pó dourado do açafrão-da-terra: introspecções sobre química e atividades biológicas. *SciELO Bras* [Internet]. [cited 2023 Feb 11];

- Available from:
<https://www.scielo.br/j/qn/a/Jhxxv6nxsPhPXb37fh7bgZ3t/?lang=pt>
130. Tamaki T, Uchiyama S, Nakano S. A weightlifting exercise model for inducing hypertrophy in the hindlimb muscles of rats. *Med Sci Sports Exerc.* 1992 Aug;24(8):881-6. - Pesquisar [Internet]. [cited 2022 Sep 16]. Available from:
<https://www.bing.com/search?q=28.%09Tamaki+T%2C+Uchiyama+S%2C+Nakano+S.+A+weightlifting++exercise++model++for+inducing+hypertrophy+in+the+hindlimb+muscles+of+rats.+Med+Sci+Sports+Exerc.+1992+Aug%3B24%288%29%3A881-6.+&qsn&form=QBRE&sp=-1&pq=como+digitar+>
 131. Barauna VG, Junior MLB, Costa Rosa LFBP, Casarini DE, Krieger JE, Oliveira EM. Cardiovascular adaptations in rats submitted to a resistance-training model. *Clin Exp Pharmacol Physiol* [Internet]. 2005 [cited 2022 Sep 16];32(4):249–54. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15810987/>
 132. dos Santos JL, Dantas REA, Lima CA, de Araújo SS, de Almeida ECV, Marçal AC, et al. Protective effect of a hydroethanolic extract from *Bowdichia virgilioides* on muscular damage and oxidative stress caused by strenuous resistance training in rats. *J Int Soc Sports Nutr* [Internet]. 2014 [cited 2022 Dec 24];11(1). Available from:
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1186/s12970-014-0058-3>
 133. Lapenna D, Ciofani G, Pierdomenico SD, Giamberardino MA, Cuccurullo F. Reaction conditions affecting the relationship between thiobarbituric acid reactivity and lipid peroxides in human plasma. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2001 Aug 1 [cited 2022 Sep 16];31(3):331–5. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11461770/>
 134. Faure P, Lafond J-L. Measurement of plasma sulfhydryl and carbonyl groups as a possible indicator of protein oxidation. *Anal Free Radicals Biol Syst.* 1995;237–48.
 135. Tanabe Y, Maeda S, Akazawa N, Zempo-Miyaki A, Choi Y, Ra SG, et al. Attenuation of indirect markers of eccentric exercise-induced muscle damage by curcumin. *Eur J Appl Physiol.* 2015;115(9):1949–57.
 136. Lippi G, Schena F, Montagnana M, Salvagno GL, Banfi G, Guidi GC. Significant variation of traditional markers of liver injury after a half-marathon run. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2011 Oct 1 [cited 2022 Dec 24];22(5):e36–8. Available from: <http://www.ejinme.com/article/S0953620511000380/fulltext>
 137. Lippi G, Schena F, Salvagno GL, Montagnana M, Gelati M, Tarperi C, et al. Acute variation of biochemical markers of muscle damage following a 21-km, half-marathon run. <https://doi.org/10.1080/00365510802126844> [Internet]. 2009 [cited 2022 Dec 24];68(7):667–72. Available from:
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00365510802126844>

138. Córdova A, Mielgo-Ayuso J, Fernandez-Lazaro CI, Caballero-García A, Roche E, Fernández-Lázaro D. Effect of Iron Supplementation on the Modulation of Iron Metabolism, Muscle Damage Biomarkers and Cortisol in Professional Cyclists. *Nutrients* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2022 Dec 28];11(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30818782/>
139. Devi KP, Malar DS, Nabavi SF, Sureda A, Xiao J, Nabavi SM, et al. Kaempferol and inflammation: From chemistry to medicine. *Pharmacol Res* [Internet]. 2015 May 26 [cited 2022 Dec 24];99:1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25982933/>
140. Fernández-Lázaro D, Mielgo-Ayuso J, Calvo JS, Córdova Martínez A, García AC, Fernandez-Lazaro CI. Modulation of Exercise-Induced Muscle Damage, Inflammation, and Oxidative Markers by Curcumin Supplementation in a Physically Active Population: A Systematic Review. *Nutrients* [Internet]. 2020;12:501. Available from: www.mdpi.com/journal/nutrients
141. Tanabe Y, Chino K, Ohnishi T, Ozawa H, Sagayama H, Maeda S, et al. Effects of oral curcumin ingested before or after eccentric exercise on markers of muscle damage and inflammation. *Scand J Med Sci Sport*. 2019;29(4):524–34.
142. Tanabe Y, Chino K, Sagayama H, Lee HJ, Ozawa H, Maeda S, et al. Effective Timing of Curcumin Ingestion to Attenuate Eccentric Exercise-Induced Muscle Soreness in Men. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* [Internet]. 2019 Feb 28 [cited 2022 Dec 27];65(1):82–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30814417/>
143. Drobic F, Riera J, Appendino G, Togni S, Franceschi F, Valle X, et al. Reduction of delayed onset muscle soreness by a novel curcumin delivery system (Meriva®): A randomised, placebo-controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr* [Internet]. 2014 Jun 18 [cited 2022 Dec 24];11(1):31. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1186/1550-2783-11-31>
144. McFarlin BK, Venable AS, Henning AL, Sampson JNB, Pennel K, Vingren JL, et al. Reduced inflammatory and muscle damage biomarkers following oral supplementation with bioavailable curcumin. *BBA Clin* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2022 Dec 27];5:72–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27051592/>
145. Nicol LM, Rowlands DS, Fazakerly R, Kellett J. Curcumin supplementation likely attenuates delayed onset muscle soreness (DOMS). *Eur J Appl Physiol* [Internet]. 2015 Aug 25 [cited 2022 Dec 27];115(8):1769–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25795285/>
146. Curcumin and Piperine Supplementation and Recovery Following Exercise Induced Muscle Damage: A Randomized Controlled Trial - PubMed [Internet]. [cited 2022 Dec 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28344463/>

147. Nakhostin-Roohi B, Nasirvand Moradlou A, Mahmoodi Hamidabad S, Ghanivand B. The Effect of Curcumin Supplementation on Selected Markers of Delayed Onset Muscle Soreness (DOMS). *Ann Appl Sport Sci* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Dec 27];4(2):25–31. Available from: <http://aassjournal.com/article-1-382-en.html>
148. Sciberras JN, Galloway SDR, Fenech A, Grech G, Farrugia C, Duca D, et al. The effect of turmeric (Curcumin) supplementation on cytokine and inflammatory marker responses following 2 hours of endurance cycling. *J Int Soc Sports Nutr* [Internet]. 2015 [cited 2022 Dec 27];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25628521/>
149. Li C, Miao X, Li F, Adhikari BK, Liu Y, Sun J, et al. Curcuminoids: Implication for inflammation and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Phyther Res* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 Dec 24];33(5):1302–17. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ptr.6324>
150. Tanabe Y, Chino K, Ohnishi T, Ozawa H, Sagayama H, Maeda S, et al. Effects of oral curcumin ingested before or after eccentric exercise on markers of muscle damage and inflammation. *Scand J Med Sci Sports* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2022 Dec 27];29(4):524–34. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/sms.13373>
151. Pulido-Moran M, Moreno-Fernandez J, Ramirez-Tortosa C, Ramirez-Tortosa MC. Curcumin and Health. *Molecules* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2022 Dec 24];21(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26927041/>
152. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics - E-Book - Carl A. Burtis, David E. Bruns - Google Livros [Internet]. [cited 2022 Dec 24]. Available from: [https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=p7XwAwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Tietz,+NW,+Burtis,+CA,+Ashwood,+ER,+et+al.+\(2008\)+Fundamentals+of+Clinical+Chemistry.+Elsevier.&ots=jn-1opTk-B&sig=UzTI2HAIacwOJL8jnzqICfp4InM&redir_esc=y#v=onepage&q=Tietz%2C%20NW%2C%20Burtis%2C%20CA%2C%20Ashwood%2C%20ER%2C%20et+al.+\(2008\)+Fundamentals+of+Clinical+Chemistry.+Elsevier.&f=false](https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=p7XwAwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Tietz,+NW,+Burtis,+CA,+Ashwood,+ER,+et+al.+(2008)+Fundamentals+of+Clinical+Chemistry.+Elsevier.&ots=jn-1opTk-B&sig=UzTI2HAIacwOJL8jnzqICfp4InM&redir_esc=y#v=onepage&q=Tietz%2C%20NW%2C%20Burtis%2C%20CA%2C%20Ashwood%2C%20ER%2C%20et+al.+(2008)+Fundamentals+of+Clinical+Chemistry.+Elsevier.&f=false)
153. Fan Z, Jing H, Yao J, Li Y, Hu X, Shao H, et al. The protective effects of curcumin on experimental acute liver lesion induced by intestinal ischemia-reperfusion through inhibiting the pathway of NF- κ B in a rat model. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014.
154. Pillon Barcelos R, Freire Royes LF, Gonzalez-Gallego J, Bresciani G. Oxidative stress and inflammation: liver responses and adaptations to acute and regular exercise. *Free Radic Res* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2022 Dec 24];51(2):222–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28166653/>
155. Ren G, Yi S, Zhang H, Wang J. Ingestion of soy–whey blended protein augments sports performance and ameliorates exercise-induced fatigue in a

- rat exercise model. *Food Funct* [Internet]. 2017 Feb 23 [cited 2022 Dec 24];8(2):670–9. Available from: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2017/fo/c6fo01692h>
156. Boarescu PM, Boarescu I, Bocşan IC, Gheban D, Bulboacă AE, Nicula C, et al. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Curcumin Nanoparticles on Drug-Induced Acute Myocardial Infarction in Diabetic Rats. *Antioxidants* (Basel, Switzerland) [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2022 Dec 24];8(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31652638/>
 157. ع-J of the, 2018 undefined, محمد بن ماذنى undefined, نعتى undefined, نز باقى ... undefined. The effect of probiotic yoghurt consumption on oxidative stress and inflammatory factors in young females after exhaustive exercise. *eprints.arums.ac.ir* [Internet]. [cited 2022 Dec 24]; Available from: <https://eprints.arums.ac.ir/10694/>
 158. Reeta KH, Mehla J, Gupta YK. Curcumin is protective against phenytoin-induced cognitive impairment and oxidative stress in rats. *Brain Res*. 2009 Nov 16;1301:52–60.
 159. Garcia-Garcia A, Zavala-Flores L, Rodriguez-Rocha H, Franco R. Thiol-Redox Signaling, Dopaminergic Cell Death, and Parkinson's Disease. *https://home.liebertpub.com/ars* [Internet]. 2012 Oct 17 [cited 2023 Jan 19];17(12):1764–84. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ars.2011.4501>
 160. Fernández-Lázaro D, Mielgo-Ayuso J, Calvo JS, Martínez AC, García AC, Fernandez-Lazaro CI. Modulation of Exercise-Induced Muscle Damage, Inflammation, and Oxidative Markers by Curcumin Supplementation in a Physically Active Population: A Systematic Review. *Nutr* 2020, Vol 12, Page 501 [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2022 Jul 11];12(2):501. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/2/501/htm>
 161. Kumar S, Sharma S, Vasudeva N. Review on antioxidants and evaluation procedures. *Chin J Integr Med* [Internet]. 2017 Oct 6 [cited 2023 Jan 19];1–12. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11655-017-2414-z>
 162. Dos Santos JL, de Araújo SS, E Silva AM de O, Lima CA, Vieira Souza LM, Costa RA, 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. <https://doi.org/10.1139/apnm-2019-0331> [Internet]. 2019 [cited 2023 Jan 19];45(4):401–10. Available from: <https://cdnsiencepub.com/doi/10.1139/apnm-2019-0331>
 163. Halliwell B, Whiteman M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: How should you do it and what do the results mean? *Br J Pharmacol*. 2004 May;142(2):231–55.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COORDENAÇÃO DE PESQUISA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM ANIMAIS (CEPA)**

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Efeito do exercício resistido frente à suplementação de Cúrcuma Longa em ratos Wistar induzidos a diabetes tipo 1", registrada com o nº 72/2018, sob a responsabilidade da Prof. Dr. Anderson Carlos Marçal que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) da Universidade Federal de Sergipe, em reunião de 17/12/2018.

Finalidade	() Ensino (X) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	Início: 02/2019, Término: 10/2019
Espécie/linhagem/raca	Rato Heterogênico/ Wistar
Nº de animais	80
Peso/Idade	230-300g/90 dias
Sexo	M
Origem	Biotério de Criação e Experimentação do Núcleo de Pesquisa em Sinalização Intracelular (NUPELIN)


 Prof. Dr. JOSEMAR SENA BATISTA
 Coordenador do CEPA/UFS