



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA - TRABALHO FINAL

PEDRO GALVÃO GOUVEIA

***Efeitos do exercício e suplementação antioxidante no idoso***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

Prof<sup>a</sup>. Doutora Lélita da Conceição dos Santos

Dr. Hélder Filipe da Cunha Esperto

Março/2023

## **ÍNDICE**

1.	LISTA DE ABREVIATURAS .....	3
2.	RESUMO .....	4
3.	ABSTRACT .....	5
4.	INTRODUÇÃO .....	6
5.	MATERIAIS E MÉTODOS .....	7
6.	ENVELHECIMENTO E ROS .....	8
7.	ANTIOXIDANTES E ENVELHECIMENTO .....	10
8.	EXERCÍCIO FÍSICO E ENVELHECIMENTO .....	12
	8.1. E.F E ROS .....	12
9.	E.F E ANTIOXIDANTES .....	15
	9.1. RESVERATROL .....	15
	9.2. VITAMINA C .....	16
	9.3. VITAMINA E .....	16
	9.4. VITAMINA C E E .....	17
	9.5. ASTAXANTINA .....	18
10.	CONCLUSÃO .....	19
11.	AGRADECIMENTOS .....	20
12.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	24

**LISTA DE ABREVIATURAS**

AP-1 – Activator protein 1

CAT - *Catalase*

DNA – Deoxyribonucleic acid

E.F. – Exercício Físico

GPx – Glutathione peroxidase

MAPK – Mitogen-activated protein kinase

MDA - Malondialdehyde

NADPH – Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

NF-kb – Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

PGC 1- $\alpha$  – Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha

ROS – *Reactive Oxygen Species*

SOD - Superoxide dismutase

TLR - *Toll-like Receptor*

*Trx - Thioredoxine*

TrxR – Thioredoxin reductase

4-HNE -4-Hydroxynonenal

## **RESUMO**

O envelhecimento é marcado pela perda progressiva de função dos órgãos e tecidos. A teoria do stress oxidativo afirma que o envelhecimento está associado a uma diminuição na capacidade de limitar e reparar o dano oxidativo, devido ao facto de as perdas funcionais serem resultado da acumulação de danos causados pelas espécies reativas de oxigénio em todo o tipo de estruturas celulares. A prática de exercício físico está também associada à produção de espécies reativas de oxigénio através da contração muscular. Assim, tanto o envelhecimento como o exercício físico aumentam os níveis de espécies reativas de oxigénio. No entanto, para além de aumentar os níveis de radicais livres, está também associado à produção de novas mitocôndrias, o que, a longo prazo, tem efeito antioxidante e é fulcral na regeneração muscular. Os antioxidantes são substâncias que visam retardar os efeitos dos radicais livres. Estes podem ser agrupados em exógenos e endógenos, sendo que os exógenos são, por exemplo a vitamina C, vitamina E, polifenóis, carotenoides. Relativamente aos endógenos fazem parte as proteínas plasmáticas, o ácido úrico e as enzimas superóxido dismutase, catalase e glutatião peroxidase. Portanto, estes são conhecidos por prevenir o desencadeamento dos mecanismos lesivos. Em suma, o principal objetivo do trabalho é sistematizar a relação entre os efeitos do exercício físico, suplementação antioxidante e o envelhecimento, de modo a implementar uma melhoria na capacidade funcional e bem-estar, incrementando a longevidade.

**PALAVRAS-CHAVE:** ANTIOXIDANTES; ENVELHECIMENTO; EXERCÍCIO FÍSICO; IDOSOS; STRESS OXIDATIVO;

**ABSTRACT**

Aging is marked by the progressive loss of function of organs and tissues. The theory of oxidative stress asserts that aging is associated with a decrease in the capacity to limit and repair oxidative damage, as functional losses result from the accumulation of damage caused by reactive oxygen species in all types of cellular structures. The practice of physical exercise is also associated with the increase in the production of reactive oxygen species through muscle contraction. Therefore, both physical exercise and aging increase the levels of reactive oxygen species. However, in addition to increasing levels of free radicals, physical exercise is also associated with the production of new mitochondria, which has long-term antioxidant effects and is crucial in muscle regeneration. Antioxidants are substances that aim to slow down the effects of free radicals. These can be classified as exogenous and endogenous, where exogenous substances include vitamin C, vitamin E, polyphenols, and carotenoids, among others. Endogenous substances include plasma proteins, uric acid, and the enzymes superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase. Therefore, these substances are known to prevent the triggering of harmful mechanisms. In summary, the main objective of this review is to systematize the relationship between the effects of physical exercise, antioxidant supplementation, and aging, for the purpose of improving functional capacity and well-being, thereby increasing longevity.

**KEYWORDS:** ANTIOXIDANTS; AGING; ELDERLY; PHYSICAL EXERCISE; OXIDATIVE STRESS;

## **INTRODUÇÃO**

À medida que a população envelhece, torna-se cada vez mais relevante investigar formas de preservar a saúde e a qualidade de vida nos idosos. O aumento da expectativa de vida em todo o mundo tem sido acompanhado por um aumento da prevalência de doenças crônicas e comprometimento funcional, o que enfatiza a importância de procurar soluções eficazes para a promoção da saúde nesta população. (1)

Uma das causas para o envelhecimento é o stress oxidativo, caracterizado pelo desequilíbrio entre a produção de radicais livres e a capacidade antioxidante do organismo para neutralizá-los. O acúmulo de danos oxidativos nas células e tecidos tem sido associada à disfunção celular, que por sua vez pode contribuir para o aparecimento de doenças cardiovasculares, neurodegenerativas, endócrinas e até mesmo neoplasias. (2)

O E.F. tem sido largamente estudado como uma das maneiras mais eficazes de lidar com o envelhecimento dados os seus efeitos benéficos na saúde física e mental (3). Sabe-se também que para minimizar o efeito o excesso de radicais livres o uso de suplementação antioxidante é bastante frequente entre os idosos, o que faz supor que a utilização conjunta seja ainda mais preponderante no combate ao envelhecimento.

Por essa razão, é crucial conscientizar a população sobre os potenciais benefícios do uso conjunto destes dois importantes fatores, o E.F. e os antioxidantes, na procura de uma melhoria na longevidade e qualidade de vida dos idosos, bem como reduzir a incidência de certas patologias associadas à idade.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

No âmbito deste artigo de revisão, foi feita uma pesquisa utilizando artigos científicos e artigos de revisão publicados na base de dados PubMed/Medline através das seguintes palavras-chave *antioxidants, aging, elderly, free radicals, physical exercise*.

## **ENVELHECIMENTO E ROS**

O envelhecimento é um processo fisiológico caracterizado pela perda progressiva de função dos órgãos e tecidos. A “teoria dos radicais livres”, primeiramente descrita por Harman em 1956, postula que as perdas associadas à idade são resultado cumulativo do dano oxidativo causado pelas espécies reativas de oxigénio (ROS) nas macromoléculas (DNA, lípidos e proteínas), associando-se a um aumento progressivo da morbidade e mortalidade. (4)

Deste modo, o envelhecimento é um processo diretamente relacionado com o estado redox sistémico; se a balança que é o estado redox pender para um estado oxidativo, é denominado de stress oxidativo. Este pode ser causado por um aumento na produção de ROS ou por uma diminuição na capacidade antioxidante. (5)

ROS são moléculas de oxigénio quimicamente reativas, das quais fazem parte o anião superóxido  $O_2^-$ , o radical hidroxil ( $OH^-$ ) e o peróxido de hidrogénio ( $H_2O_2$ ). A produção de ROS é realizada de forma endógena e exógena. São várias as fontes endógenas de produção de ROS, entre elas os peroxissomas, citocromo P450, as enzimas NADPH oxidase, xantina oxidase e a respiração aeróbia, na cadeia transportadora de eletrões mitocondriais (cadeias I e III), sendo a última a principal fonte endógena. Na cadeia transportadora de eletrões ocorre uma série de transferências de eletrões com vista a gerar ATP (Adenosina trifosfato), através de fosforilações oxidativas. O oxigénio é o último aceitador de eletrões na cadeia. Entre 95% a 99% do oxigénio é reduzido a água. Os restantes 1% a 5% serão, juntamente com a fuga prematura de eletrões da cadeia transportadora, responsáveis pela produção do  $O_2^-$ . (6)

Relativamente às fontes exógenas são de realçar as radiações solar e ionizantes, poluentes do ar, fumo do tabaco e determinados alimentos. (7)

A função das ROS no corpo é dependente dos níveis no organismo, podendo esta ser benéfica ou patológica. Quando presente em níveis fisiológicos, os efeitos benéficos são diversos. Exemplificativamente, são importantes para a sobrevivência, uma vez que promovem mecanismos de defesa contra microrganismos patogênicos e atuam como mensageiros redox (segundos mensageiros) em vias de sinalização celular como a via MAPK (Mitogen-Activator Protein Kinase), TLR (Toll-like Receptor), AP-1, PGC 1- $\alpha$  e NF- $\kappa$ b. Assim, quando as ROS se encontram dentro dos níveis fisiológicos, são moléculas cruciais na defesa imune e em vias de sinalização da proliferação celular, resposta inflamatória, apoptose e regulação metabólica (8,9,10).

As ROS em níveis suprafisiológicos, são responsáveis pela oxidação do DNA, lípidos e proteínas. No DNA, podem interagir com as bases azotadas e com a desoxirribose, provocando inúmeras lesões oxidativas, nomeadamente quebra de cadeias de DNA e mutação de bases, sendo a mais frequente a substituição das bases G para T e C para A, formando a 7,8-dihydro-8-ox deoxyguanosine (8-oxo-dG). As alterações descritas constituem fatores de risco para o surgimento de instabilidade genómica e morte celular. A peroxidação lipídica ocorre quando os fosfolípidos da membrana plasmática estabelecem contato com estas moléculas, alterando a fluidez e a permeabilidade da membrana fosfolipídica, desencadeando a apoptose celular e a produção de radicais lipídicos nomeadamente o malondialdeído (MDA) e o 4-hidroxinonenal (4-HNE), (que reagem com o DNA e proteínas) e os F2-isoprostanos. A oxidação das proteínas induz dano na sua estrutura integral, como por exemplo perda de aminoácidos ou até mesmo fragmentação, resultando no decréscimo da atividade catalítica de variadas enzimas ou modificações em vias de transdução de sinal relacionadas com a regulação celular. Como marcadores da oxidação destas macromoléculas descreve-se o aumento dos grupos carbonil proteicos. (10,11).

Tal como supramencionado, as mitocôndrias são a principal fonte endógena para a produção de ROS. Assim, a ação destes agentes é lesiva e leva à acumulação de mutações no DNA mitocondrial, que podem causar dano na cadeia transportadora de eletrões, bem como por um mecanismo de feedback positivo, originar uma diminuição da produção de energia e aumento da formação de ROS, num ciclo vicioso autodestrutivo, exibindo uma extensão da Teoria de Harman, a Teoria do Envelhecimento Mitocondrial (12)

A acumulação progressiva deste dano oxidativo conduz finalmente ao envelhecimento e ao que este representa. Mecucci et al. observaram um aumento, associado à idade, de marcadores de oxidação lipídica (MDA), proteica (carbonil) e DNA (8-OH-2dG), em biópsias musculares de 66 indivíduos com idades compreendidas entre os 25 e 93 anos. (14)

## **ANTIOXIDANTES E ENVELHECIMENTO**

A fim de equilibrar a produção de ROS no organismo, estão descritos múltiplos sistemas antioxidantes que induzem a sua neutralização e evitam o stress oxidativo.

Os antioxidantes endógenos, englobam os antioxidantes enzimáticos como o superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutatíon peroxidase (GPx) sistema tioredoxina (Trx), composto por NADPH, tioredoxina redutase (TrxR) e tioredoxina e moléculas não enzimáticas como o ácido úrico, ácido  $\alpha$ -lipoico e a coenzima Q. (15)

A enzima SOD é responsável por converter o anião  $O_2^-$  em  $O_2$  e  $H_2O_2$ . A enzima SOD dispõe 2 formas no organismo humano: MnSOD, presente na matriz mitocondrial e a CuZnSOD, presente no citosol. A CAT é capaz de neutralizar  $H_2O_2$ , decompondo-o em  $H_2O$  e  $O_2$ . A GPx utiliza a glutatona (GSH) como redutora para converter  $H_2O_2$  em  $H_2O$  e GSSG. (15,16)

Não obstante, considerando que produção de radicais livres aumenta com a idade e atividade antioxidante diminui (13), a presença de antioxidantes exógenos, como a vitamina C, vitamina E, carotenóides e polifenóis, obtidos através de uma alimentação variada e equilibrada, rica em frutas e vegetais, ou por suplementação nutricional, adquirem um papel crucial, que tem como finalidade completar o sistema antioxidante endógeno. (17)

Estudos clínicos demonstraram que a vitamina C, vitamina E e os carotenóides são sinergicamente capazes de reduzir a peroxidação dos lípidos, uma vez que a sua presença no plasma é inversamente proporcional à concentração de F2-isoprostanos. (18)

Em contrapartida, está também comprovado que a Vitamina C e E, quando atingem concentrações elevadas, podem atuar como pró-oxidantes. (19)

A astaxantina é um potente carotenóide cujo interesse tem vindo a aumentar na última década, não só pela sua capacidade antioxidante, como também por não existir qualquer efeito adverso documentado com a sua suplementação. (20).

São causas de declínio dos sistemas antioxidantes: a redução da atividade enzimática das enzimas antioxidativas e a diminuição da ingestão antioxidante proveniente dos alimentos. (14)

Se a atividade antioxidante diminuir os níveis de ROS para um estado patogénico, poderá não ser suficiente para manter os processos fisiológicos, desencadeando consequências no sistema imunitário, nomeadamente nos mecanismos de defesa contra microorganismos patogénicos. Por outro lado, se a ação dos ROS se sobrepuser à atividade antioxidante, contribuirá para o envelhecimento e aparecimento de patologias relacionadas com o mesmo (10,15). Conclui-se que a presença de ROS em níveis fisiológicos é crucial para a manutenção da homeostasia celular.

## **E.F E ENVELHECIMENTO**

Os benefícios aliados à prática de exercício físico regular são inumeráveis e há muito conhecidos e documentados. Aumenta a capacidade aeróbica, a massa muscular, o volume máximo de O<sub>2</sub>, densidade óssea, a capacidade física como um todo (1,21,22.). Estas melhorias são significativas na redução de doenças relacionadas com o envelhecimento, tais como: doenças cardiovasculares, DM tipo 2, osteoporose e sarcopenia (3).

Curiosamente, o E.F. contribui também para uma melhoria no bem-estar psicológico. Constata-se uma diminuição do risco de depressão e ansiedade, possivelmente decorrente de uma melhoria na autoestima. (23)

O E.F pode ser categorizado em 2 grandes grupos: aeróbico e anaeróbico. O exercício aeróbico envolve atividades geralmente de menor intensidade, realizadas por um longo período de tempo que varia entre minutos a horas. À sua prática está associada uma melhoria da função cardiovascular e flexibilidade. Opostamente, o exercício anaeróbico integra exercícios de maior intensidade, de curta duração e com intervalos maiores, sendo particularmente importantes no ganho de massa muscular e força associada. É de realçar que as benesses descritas não são exclusivas do exercício aeróbio e vice-versa; as vantagens advêm de ambos os grupos de exercícios (aeróbio e anaeróbio). (24)

### **- E.F e ROS.**

Em 1978, *Dillard et al.* notaram um aumento da peroxidação lipídica após uma sessão de exercício aeróbico agudo e propuseram pela primeira vez o aumento do stress oxidativo causado pelo E.F (25). Desde então, muito mais se sabe acerca da relação stress oxidativo e E.F., fruto das inúmeras investigações realizadas.

A produção e acumulação de ROS está relacionada com o facto do E.F. aumentar o consumo mitocondrial de oxigénio, de modo a produzir mais energia sob a forma de ATP. Como a demanda de oxigénio é maior do que a oferta, há um aumento na produção de ROS. No entanto, a produção de ROS é dependente de fatores como a intensidade, tipo e duração do E.F. efetuado. (26,27)

Pelo mecanismo explicado, sabe-se que tanto o exercício aeróbico como o anaeróbico conduzem a um aumento da produção de ROS. A prática de E.F. agudo provoca uma sobreprodução de ROS que exacerba as defesas antioxidantes, compatível com o aumento do dano nos lípidos, proteínas e DNA. Em compensação, exercício regular aumenta a geração de ROS a um nível que resulta em adaptações contra o dano oxidativo (26,28). Demonstrou ativar as vias MAPK (p38 e ERK1/ERK2), que por sua vez ativam a NF-κB, que por consequência, estimulam a SOD. Note-se que a intensidade é também fulcral na regulação do estado redox, considerando que exercício extenuante gera níveis elevadíssimos de ROS e o dano que destas advém. (28)

Como já referido, o envelhecimento está associado a um aumento do dano oxidativo nos tecidos, incluindo o músculo esquelético. A massa muscular decresce conforme a idade a partir dos 40 anos. Um decréscimo de 8% por década até aos 70 anos e de 15% a partir da 7ª década. Assim, pensa-se que este está implicado no aparecimento de sarcopenia. (29)

A sarcopenia, segundo o *European Working Group on Sarcopenia in Older People*, é descrita como sendo uma condição clínica caracterizada por um declínio gradual e generalizado na massa, força muscular e desempenho físico em idosos (sarcopenia). Com base nestes 3 critérios, dividiu-se em também 3 categorias: pré-sarcopenia (presença de apenas diminuição da massa), sarcopenia (diminuição da massa e de um dos restantes critérios) e sarcopenia grave (presença dos 3 critérios) e está intimamente relacionada com uma diminuição na qualidade de vida, uma vez que a redução da função motora dificulta a realização das atividades diárias. (30)

Uma das formas de combater estas alterações é através da prática de E.F, tido como *gold standard*, dado que a inatividade física leva também à perda de músculo. (29)

Os radicais livres gerados pelo E.F. atuam como hormese. A teoria da hormese esclarece que os organismos respondem positivamente (estimulação) a pequenas doses de xenóbioticos, verificando-se o contrário a exposição a altas doses, numa curva em forma de U invertido. Radak et al. colocou a hipótese de esta teoria se relacionar com o stress oxidativo e o E.F, uma vez que a prática de exercício vigoroso induz dano oxidativo no músculo,

provocando atrofia muscular; e exercício físico regular contribui para a prevenção do dano oxidativo e para o controle da homeostasia. (29, 31).

De acordo com a literatura, é seguro afirmar que as mitocôndrias, como produtoras de ROS e energia, estabelecem correlação com a homeostasia do músculo esquelético e envelhecimento muscular (32). Gousspillou et al. observaram a redução de conteúdo mitocondrial e aumento da apoptose mitocondriótica no músculo envelhecido (33). Contrariamente, estudos apontam que uma diminuição de ROS mitocondrial é importante na manutenção da massa muscular (32), o que sugere uma associação entre este organelo e o aparecimento de sarcopenia.

Deste modo, assegurar a sobrevivência das mitocôndrias é fulcral para um envelhecimento saudável.

PGC-1 $\alpha$  é um fator de transcrição que, entre outras funções, é responsável pela biogênese mitocondrial. Estudos mostram que a expressão do PGC-1 $\alpha$  diminui com o envelhecimento. (34,35)

*Kang et al.* demonstraram que a prática de E.F. aeróbico aumentava a expressão do gene PGC-1 $\alpha$ . A ativação do PGC-1 $\alpha$  é regulada pelo p38 MAPK juntamente com o NF-K $\beta$ , que por sua vez são ativados pelas ROS. (36)

A sobreativação de PGC-1 $\alpha$  é dependente do E.F., tornando a prática deste imprescindível para reverter a atrofia muscular causada pelo envelhecimento.

## **E.F. E ANTIOXIDANTES**

Vários investigadores testaram o efeito de antioxidantes exógenos no idoso com intuito de reduzir as consequências do stress oxidativo e envelhecimento.

### **- RESVERATROL**

O resveratrol é um polifenol com características antioxidantes, encontrado essencialmente nas uvas e vinho tinto, bagas e também nos amendoins. Previne o dano oxidativo no DNA ao eliminar os radicais hidroxil, induz a produção de SOD, CAT e GPX e aumenta a biogénese mitocondrial.

*Harper et al.* propuseram que a combinação de E.F. e suplementação com resveratrol fosse capaz de tratar idosos com limitações funcionais. O objetivo do estudo passava por avaliar a eficácia do resveratrol e E.F. nos índices de função física e de função mitocondrial do músculo esquelético.

Para tal, formaram 3 grupos de 20 idosos limitados funcionalmente, de ambos os sexos, com idade média de  $71.8 \pm 6.3$  anos. Os 3 grupos foram submetidos a igual programa de E.F, 2 vezes por semana, durante 12 semanas, com uma componente aeróbica que consistia numa caminhada de 30 minutos, nos quais os primeiros 20 seriam realizados a uma intensidade moderada (5-6 na escala de Borg) e os restantes 10 a uma intensidade moderada a alta (5 a 8), e uma componente de resistência, composta por um treino de força de corpo inteiro, também a intensidade moderada-alta complementados com o devido aquecimento e exercícios de flexibilidade. Ao grupo de controlo não foi administrada suplementação com resveratrol, apenas 1 comprimido placebo. Aos grupos de teste foram administradas 500 mg (1 comprimido) e 1000mg de resveratrol (2 comprimidos). Para avaliar a evolução ao longo

das semanas, foram colhidas amostras de sangue venoso às 0 e 12 semanas e efetuadas biópsias musculares entre 2 a 5 dias depois da última sessão de treino.

No final das 12 semanas, verificou-se um aumento geral na distância percorrida da caminhada e nos níveis de PGC-1 $\alpha$ , mas mais pronunciado no grupo que consumiu as 1000mg e no que consumiu as 500mg, respetivamente.

Conclui-se assim que a combinação de resveratrol e exercício físico é de facto vantajoso, melhorando tanto os índices de função física como os de função mitocondrial. (37)

#### **- VITAMINA C**

*Saito et al.* levaram a cabo um estudo cujo objetivo era examinar a relação entre a concentração de Vitamina C no plasma e o desempenho físico em idosos. Este estudo demonstrou uma correlação positiva entre o aumento da Vitamina C plasmática, a força de preensão e o tempo de equilíbrio em uma só perna. (38)

#### **- VITAMINA E**

*Jessup et al.* propuseram examinar os efeitos da suplementação de vitamina E e E.F. no stress oxidativo em idosos e apoiaram a hipótese de que, através da medição de concentrações séricas de lípidos peroxidados, tanto a prática de exercício regular como a suplementação de vitamina E diminuía o stress oxidativo e que a combinação de ambos restringia em maior escala o stress oxidativo induzido pela prática de exercício.

Como tal, no decurso de 16 semanas, examinaram 59 idosos, 37 do sexo feminino e 22 do sexo masculino, com uma média de idades de 76.3 $\pm$ 4.2 anos. 4 grupos foram formados: um grupo de exercício com toma de placebo (14 elementos), um grupo de exercício com toma de vitamina E (15 elementos), um grupo de sedentários com toma de placebo (15 elementos) e por fim um grupo de sedentários com toma de vitamina E (15 elementos). Aos grupos a que foram implementados a prática de exercício foi atribuído um plano de treinos de exercício aeróbio, na qual os participantes completaram 16 semanas de treino ergométrico (passadeira ou bicicleta), 2 vezes por semana, em dias não consecutivos. Cada treino consistia em 15 a 20 minutos de exercício, intervalado por 5 a 10 minutos de aquecimento inicial e de descontração final. Nas primeiras 2 a 3 semanas, o exercício foi feito a 50% da frequência cardíaca máxima. Nas restantes, o exercício a 75% de intensidade. Aos grupos de

sedentarismo foi pedido para não alterarem a sua rotina, não iniciando a prática de E.F.. No final das 16 semanas, os resultados suportaram a hipótese. (39)

Mais tarde, *Nalbant et al.* analisaram também a relação entre o efeito do E.F. aeróbico e a Vitamina E no desempenho físico do idoso.

Pôs-se a hipótese da suplementação com vitamina E aumentar a ação antioxidante resultante do E.F. e que se verificaria um progresso da função física.

Durante 6 meses, 4 grupos foram estudados, sendo os indivíduos separados de igual forma: grupo de exercício com e sem suplementação, grupo de sedentarismo com e sem alteração.

Ao fim dos 6 meses, não se verificaram alterações significativas no índice de massa corporal e capacidade antioxidante total, o que revela que a suplementação com vitamina E não teve qualquer efeito aditivo ao do E.F. por si só. (40)

#### - **VITAMINA C e E**

Estudos apontam que estas duas vitaminas atuam sinergicamente no controlo do stress oxidativo. Assim, vários investigadores estudaram a sua associação.

*Bobuef et al.* investigaram os efeitos da co-administração de vitamina C e E e treino de resistência nos marcadores de stress oxidativo e composição corporal dos idosos estudados. De acordo com os resultados obtidos após 6 meses de treino de resistência (3 vezes por semana), não se verificaram alterações significativas na concentração de MDA e F2-isoprostanos entre o grupo placebo e o de suplementação antioxidante, indicando assim que não houve alteração no perfil antioxidante. Por outro lado, verificaram um aumento na massa livre de gordura no grupo que consumia suplementação oxidante, ao passo que no grupo placebo não houve aumento. (41)

Contudo, numerosos estudos evidenciam diferentes resultados.

*Bjørnsen et al.*, ao estudar um grupo de 34 indivíduos de sexo masculino, com idades compreendidas entre os 60 e os 81 anos, pretendeu aferir o resultado da combinação de E.F de resistência e suplementação com Vitamina C e E em alterações na massa muscular, durante 12 semanas.

No contexto, 2 grupos foram formados. O grupo de teste, composto por 17 elementos, recebeu suplementação (1000mg/dia de Vitamina C e 235mg/dia de Vitamina E). O grupo de controlo, constituído pelos restantes 17, recebeu comprimidos de placebo.

No final das 12 semanas, registou-se um aumento superior da massa muscular no grupo de controlo quando comparado com o de teste. Concluiu-se que estas vitaminas diminuíram o aumento de massa muscular resultante do E.F. de resistência. (42)

Na sequência deste estudo, *Stunes et al.* conduziram um estudo semelhante, na qual, ao administrar a mesma dose de Vitamina C e E, notou uma diminuição na densidade de massa óssea no grupo suplementado quando defrontado com o grupo de controlo. (43)

A hipótese colocada seria: a suplementação antioxidante atenua as adaptações favoráveis causadas pelas ROS.

Os efeitos das vitaminas C e E durante a prática de E.F. não são claros. Pelo contrário, são algo controversos. Um estudo realizado com indivíduos jovens, combinando o E.F. com suplementação com vitaminas C e E ilustrou que a suplementação não só inibiu o aumento da atividade de enzimas antioxidantes como a GPx e MnSOD induzido pelo E.F. quando equiparado com grupo placebo, como também diminuiu os marcadores de biogénese mitocondrial. (44)

Assim, pensa-se que os efeitos benéficos da Vitamina C estão intimamente relacionados com os baixos níveis plasmáticos deste antioxidante nos idosos, decorrente do processo de envelhecimento. (45)

#### - **ASTAXANTINA**

Como referido, a astaxantina é um carotenoide com características antioxidantes (ref) ao qual está associado um aumento da força muscular. É principalmente encontrada em peixes, com especial destaque para o salmão. (20)

*Liu et al.* testaram a hipótese de que a suplementação com astaxantina combinada com E.F. levaria a uma melhoria na resistência global e força muscular.

Participaram no estudo 40 indivíduos com idades entre os 65 e 82 anos, 17 dos quais pertencentes ao sexo masculino e os restantes 23 ao sexo feminino. Estes foram submetidos a um programa de treino que com a duração de 12 semanas, que consistiu em andar numa passadeira inclinada, 3 vezes por semana, a intensidades e elevações progressivas, e

intervalos regressivos. A suplementação foi também igual nos dois grupos, uma formulação composta por 12mg de astaxantina, 10mg de tocotrienol (vitamina E) e 6mg de zinco. O tocotrienol e o zinco foram adicionados porque têm benefícios antioxidantes, sendo o tocotrienol responsável por reduzir a peroxidação lipídica e o zinco por estabilizar a SOD.

Após as 12 semanas, verificou-se um aumento da resistência em ambos os grupos. No entanto, o aumento da força muscular foi notável apenas no grupo com acesso à suplementação antioxidante. Posto isto, pode-se concluir que a formulação foi capaz de induzir melhorias mais significativas na resistência e força muscular. (46)

## **CONCLUSÃO**

A prática de E.F. é capaz de modular certos aspetos do envelhecimento. Acoplada a suplementação antioxidante, os resultados podem variar.

De facto, a desregulação entre a formação de ROS e a capacidade antioxidante no organismo estão associadas ao envelhecimento. No entanto, é possível inferir que as ROS desempenham funções importantes no organismo, porém estas só ocorrem se a formação das mesmas e a capacidade antioxidantes estiverem balanceadas. Caso não se verifique, as ROS são responsáveis por induzir dano oxidativo nas macromoléculas. Visto que as mitocôndrias são as maiores **produtoras** de ROS, mas também o maior alvo, o dano oxidativo levará a uma maior formação de ROS e, conseqüentemente, menor formação de energia. (8,9,10,11)

A prática de E.F. é uma intervenção que auxilia no combate ao envelhecimento e doenças relacionadas, como a sarcopenia. Embora a atividade física possa aumentar a formação de ROS, a ação recai novamente sobre os níveis das mesmas. Se realizada regularmente e com intensidade moderada, eleva a produção de ROS a um patamar que estimula a proteção e formação muscular, ao aumentar a ativação do PGC-1 $\alpha$ , promotor da biogénese mitocondrial, um dos responsáveis pela homeostasia muscular esquelética. Inversamente, se realizado com intensidade excessiva e por tempo prolongado, pode induzir dano e atrofia muscular, conforme teorizado pela hormese. (29,31)

A suplementação antioxidante mostrou ter efeitos, dependendo do antioxidante utilizado. Os mais conhecidos, neste caso a Vitamina C e E mostraram ter discrepantes e nem sempre positivos, dependendo do estudo. Como os estudos com suplementos mais recentes, nomeadamente o resveratrol e a astaxantina são menores, os resultados aparentam ser mais benéficos. (37,46)

Por fim, deve-se considerar cuidadosamente os efeitos potenciais da suplementação antioxidante acoplada com o E.F. em idosos, uma vez que os efeitos podem variar. Muitos dos estudos existentes obtêm resultados contraditórios, por isso devemos ter em conta o tipo e dosagem do suplemento, uma vez que os resultados variam consoantes as necessidades do mesmo e também o tipo, intensidade e duração do E.F..

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à minha orientadora, Professora Doutora Lélita da Conceição dos Santos, pela oportunidade de ingressar numa área que tanto me cativa e pelo apoio prestado.

Ao Dr. Helder Filipe da Cunha Esperto, meu co-orientador, não só pela oportunidade de participar num trabalho científico, bem como pelas sugestões, retificações, conselhos, que melhoraram muito a qualidade do meu trabalho. Não esquecendo o seu apoio e ajuda perante as dificuldades encontradas e pela imensurável disponibilidade e paciência.

Aos meus pais e irmão, Cristina, Paulo e Luís, a quem devo tudo, agradeço do fundo do coração pelo apoio incondicional, voto de confiança e incentivo constante. Não só na realização deste trabalho, como também durante todo o meu percurso académico e vida.

À minha namorada, Francisca, pelo amor, ajuda, compreensão das exigências do meu trabalho e pela colaboração constante na revisão crítica dos meus escritos. Por me animar nos momentos mais difíceis e por me fazer acreditar que tudo é possível.

Um “enorme obrigado” a todos!

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Li Z, Zhang Z, Ren Y, et al. Aging and age-related diseases: from mechanisms to therapeutic strategies. *Biogerontology*. 2021;22(2):165-187
2. Hajam YA, Rani R, Ganie SY, et al. Oxidative Stress in Human Pathology and Aging: Molecular Mechanisms and Perspectives. *Cells*. 2022;11(3):552. Published 2022 Feb 5. doi:10.3390/cells11030552
3. American College of Sports Medicine Position Stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc*. 1998;30(6):992-1008.
4. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*. 1956;11(3):298-300.
5. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:8416763.
6. Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative stress : relationship with exercise and training. *Sports Med*. 2006;36(4):327-358.
7. Kregel KC, Zhang HJ. An integrated view of oxidative stress in aging: basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292(1):R18-R36.
8. Checa J, Aran JM. Reactive Oxygen Species: Drivers of Physiological and Pathological Processes. *J Inflamm Res*. 2020;13:1057-1073.

9. Li R, Jia Z, Trush MA. Defining ROS in Biology and Medicine. *React Oxyg Species (Apex)*. 2016;1(1):9-21.
10. Ji LL. Antioxidant signaling in skeletal muscle: a brief review. *Exp Gerontol*. 2007;42(7):582-593.
11. Juan CA, Pérez de la Lastra JM, Plou FJ, Pérez-Lebeña E. The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(9):4642
12. Bailey DM, McEneny J, Mathieu-Costello O, et al. Sedentary aging increases resting and exercise-induced intramuscular free radical formation. *J Appl Physiol*. 2010;109:449–56.
13. Mecocci P, Fanó G, Fulle S, et al. Age-dependent increases in oxidative damage to DNA, lipids, and proteins in human skeletal muscle. *Free Radic Biol Med*. 1999;26(3-4):303-308.
14. Sohal RS, Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science*. 1996 Jun 5;273(5271):59-63.
15. Lu J, Holmgren A. The thioredoxin antioxidant system. *Free Radic Biol Med*. 2014 Jan;66:75-87.
16. He L, He T, Farrar S, Ji L, Liu T, Ma X. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cell Physiol Biochem*. 2017;44(2):532-553
17. W. C. Willett, "The Mediterranean diet: science and practice," *Public Health Nutrition A*, vol. 9, no. 1, pp. 105–110, 2006.
18. Pastor R, Tur JA. Response to exercise in older adults who take supplements of antioxidants and/or omega-3 polyunsaturated fatty acids: A systematic review. *Biochem Pharmacol*. 2020;173:113649.
19. Aranda-Rivera AK, Cruz-Gregorio A, Arancibia-Hernández YL, Hernández-Cruz EY, Pedraza-Chaverri J. RONS and Oxidative Stress: An Overview of Basic Concepts. *Oxygen*. 2022; 2(4):437-478.
20. Liu SZ, Ali AS, Campbell MD, et al. Building strength, endurance, and mobility using and astaxanthin formulation with functional training in elderly. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(5):826-833.
21. Mankowski RT, Anton SD, Buford TW, Leeuwenburgh C. Dietary Antioxidants as Modifiers of Physiologic Adaptations to Exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2015 Sep;47(9):1857-68.

22. Gomes EC, Silva AN, de Oliveira MR. Oxidants, antioxidants, and the beneficial roles of exercise-induced production of reactive species. *Oxid Med Cell Longev.* 2012;2012:756132.
23. American College of Sports Medicine, Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(7):1510-1530.
24. Leirós-Rodríguez R, Soto-Rodríguez A, Pérez-Ribao I, García-Soidán JL. Comparisons of the Health Benefits of Strength Training, Aqua-Fitness, and Aerobic Exercise for the Elderly. *Rehabil Res Pract.* 2018;2018:5230971.
25. (Dillard CJ, Litov RE, Savin WM, Dumelin EE, Tappel AL. Effects of exercise, vitamin E, and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation.
26. Thirupathi A, Pinho RA, Chang YZ. Physical exercise: An inducer of positive oxidative stress in skeletal muscle aging. *Life Sci.* 2020;252:117630.
27. Simioni C, Zauli G, Martelli AM, et al. Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging. *Oncotarget.* 2018;9(24):17181-17198.
28. Nocella C, Cammisotto V, Pigozzi F, et al. Impairment between Oxidant and Antioxidant Systems: Short- and Long-term Implications for Athletes' Health. *Nutrients.* 2019;11(6):1353.
29. Radak Z, Torma F, Berkes I, et al. Exercise effects on physiological function during aging. *Free Radic Biol Med.* 2019;132:33-41.
30. Cho MR, Lee S, Song SK. A Review of Sarcopenia Pathophysiology, Diagnosis, Treatment and Future Direction. *J Korean Med Sci.* 2022;37(18):e146.
31. Radak Z, Chung HY, Goto S. Exercise and hormesis: oxidative stress-related adaptation for successful aging. *Biogerontology.* 2005;6(1):71-5.
32. Shally A, McDonagh B. The redox environment and mitochondrial dysfunction in age-related skeletal muscle atrophy. *Biogerontology.* 2020;21(4):461-473.
33. Gouspillou G, Bourdel-Marchasson I, Rouland R, et al. Mitochondrial energetics is impaired in vivo in aged skeletal muscle. *Aging Cell.* 2014;13(1):39-48.
34. Liang H, Ward WF. PGC-1 $\alpha$ : a key regulator of energy metabolism. *Adv Physiol Educ.* 2006;30(4):145-151.
35. Ghosh S, Lertwattanak R, Lefort N, et al. Reduction in reactive oxygen species production by mitochondria from elderly subjects with normal and impaired glucose tolerance. *Diabetes.* 2011;60(8):2051-2060
36. Kang C, Li Ji L. Role of PGC-1 $\alpha$  signaling in skeletal muscle health and disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1271(1):110-117.

37. Harper SA, Bassler JR, Peramsetty S, et al. Resveratrol and exercise combined to treat functional limitations in late life: A pilot randomized controlled trial. *Exp Gerontol*. 2021;143:111111
38. Saito K, Yokoyama T, Yoshida H, et al. A significant relationship between plasma vitamin C concentration and physical performance among Japanese elderly women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(3):295-301.
39. Jessup JV, Horne C, Yarandi H, Quindry J. The effects of endurance exercise and vitamin E on oxidative stress in the elderly. *Biol Res Nurs*. 2003;5(1):47-55.
40. Nalbant O, Toktaş N, Toraman NF, et al. Vitamin E and aerobic exercise: effects on physical performance in older adults. *Aging Clin Exp Res*. 2009;21(2):111-121.
41. Bobeuf F, Labonte M, Dionne IJ, Khalil A. Combined effect of antioxidant supplementation and resistance training on oxidative stress markers, muscle and body composition in an elderly population. *J Nutr Health Aging*. 2011;15(10):883-889.
42. Bjørnsen T, Salvesen S, Berntsen S, et al. Vitamin C and E supplementation blunts increases in total lean body mass in elderly men after strength training. *Scand J Med Sci Sports*. 2016;26(7):755-763.
43. Stunes AK, Syversen U, Berntsen S, et al. High doses of vitamin C plus E reduce strength training-induced improvements in areal bone mineral density in elderly men. *Eur J Appl Physiol*. 2017;117(6):1073-1084.
44. Ristow M, Zarse K, Oberbach A, et al. Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(21):8665-8670.
45. Robinson SM, Reginster JY, Rizzoli R, et al. Does nutrition play a role in the prevention and management of sarcopenia?. *Clin Nutr*. 2018;37(4):1121-1132.
46. Liu SZ, Ali AS, Campbell MD, et al. Building strength, endurance, and mobility using an astaxanthin formulation with functional training in elderly. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(5):826-833

---