

Efeitos isolados e combinados da suplementação de flavonoides e exercício físico frente ao perfil bioquímico e oxidativo

Isolated and combined effects of flavonoid supplementation and physical exercise on the biochemical and oxidative profile

DAVID MICHEL DE OLIVEIRA¹ [LATTES]
DANIEL DOS SANTOS² [LATTES]

CORRESPONDÊNCIA PARA:

profdoliveira@gmail.com
Rua 25, Residencial das Brisas, nº340, Jataí-GO

1. Universidade Federal de Goiás
2. Universidade de Franca

RESUMO

O estudo teve como objetivo analisar e discutir criticamente trabalhos sobre os efeitos da suplementação isolada e combinada de flavonoides com o exercício físico no perfil bioquímico e oxidativo. Nesta revisão de literatura, foram selecionados artigos originais encontrados em bibliotecas virtuais relevantes sobre o tema em questão. A revisão sistemática demonstrou que os flavonoides promovem efeitos hipolipemiantes, hipoglicêmicos e aumentam as defesas antioxidantes, entretanto, não existe um consenso sobre seus mecanismos. Já está bem estabelecido que o exercício físico promove efeitos metabólicos benéficos no perfil bioquímico e oxidativo, entretanto, as variáveis modelo, volume e intensidade interferem na magnitude dos resultados. Na combinação da suplementação de flavonoides com exercícios físicos, acredita-se que possa existir efeito potencial sinérgico, tanto no controle bioquímico, quanto no aumento de defesas antioxidantes ocasionados pelos flavonoides, podendo ser uma associação terapêutica interessante no tratamento de doenças cardiometabólicas. Embora diversos estudos confirmem tais efeitos, ainda existem muitas discussões sobre os mecanismos de ação dos flavonoides cítricos e sua combinação com o exercício físico, sendo que as maiorias dos estudos são realizados em modelo experimental ou *in vitro*. Portanto, são necessárias mais investigações referentes à suplementação associada ao exercício físico com protocolos padronizados em humanos.

Palavras-chave: flavonoides, exercícios físicos, terapêutica, perfil bioquímico, oxidativo.

ABSTRACT

The study aimed to analyze and critically discuss studies on the effects of flavonoid supplementation and physical exercise on the biochemical and oxidative profile. In this literature review, we selected original articles found in databases related to the topic. A systematic review has shown that flavonoids promote lipid-lowering, hypoglycemic effects and increase antioxidant defenses, however, there is no consensus about its mechanisms. It is well established that physical exercise promotes beneficial metabolic effects on biochemical and oxidative profile, however, the variables model, volume, and intensity influence the results. Combining flavonoid supplementation with exercise, it is believed that there may be potential synergistic effect on biochemical control, as well as an increase caused by the flavonoid antioxidant defenses, which could be an interesting combination therapy in the treatment of cardiometabolic diseases. Although several studies confirm these effects, there are many discussions about the mechanisms of action of citric flavonoids and their combination with physical exercise, and the majority of studies are carried out in an experimental model or *in vitro*. Thus, more investigations relating supplementation with exercise in standardized protocols in humans are necessary.

Keywords: flavonoids, physical exercise, therapy, biochemical profile, oxidative.

INTRODUÇÃO

A combinação entre uma dieta saudável e o exercício físico tem sido amplamente recomendada com objetivo de reduzir os fatores de risco para doenças crônicas degenerativas. Fatores como o controle da glicemia plasmática, do perfil lipídico, da pressão arterial e manutenção do peso corporal tem sido associados tanto com a ingestão equilibrada como com a prática regular de exercícios físicos (NUTRITION, 2005, DONNELLY *et al.*, 2009).

Estudos anteriores têm evidenciado que compostos bioativos, como os flavonoides encontrados nas frutas cítricas, apresentam propriedades antinflamatória, hipolipemiante, hipoglicêmica e antioxidante, e que podem contribuir na redução do risco de doenças crônicas. Entre eles, podemos citar a hesperidina e naringina, que tem sido estudados *in vivo* e *in vitro* (YAMADA *et al.*, 2006, JUNG *et al.*, 2006, YAMAMOTO *et al.*, 2008).

Na literatura atual vários estudos tem avaliado o impacto de diferentes tipos de protocolos de exercício físico frente ao controle da obesidade e indicadores bioquímicos relacionados à prevenção de doenças crônicas. Tem sido estudadas variáveis como o modelo, o volume e a intensidade, que podem interferir na magnitude dos resultados obtidos (KRAUS *et al.*, 2002, CHEIK *et al.*, 2006, GUERRA *et al.*, 2007, SENE-FIORESE *et al.*, 2008, BEXFIELD *et al.*, 2009, BOTEZELLI *et al.*, 2011, HUANG *et al.*, 2011, FRAJACOMO *et al.*, 2012, SANAL; ARDIC; KIRAC, 2013).

Todavia, o exercício físico quando praticado de forma prolongada e extenuante pode aumentar o estresse oxidativo levando a processos inflamatórios e danos musculares (URSO; CLARKSON, 2006, POWERS; NELSON; HUDSON, 2011).

Outros estudos tem evidenciado que a suplementação com alguns tipos de flavonoides, incluindo os cítricos, podem ter efeitos antioxidantes e atenuadores de marcadores do estresse oxidativo perante o exercício físico em modelo experimental (KATO *et al.*, 2000, MINATO *et al.*, 2003, MIYAKE *et al.*, 2004A., MORILLAS-RUIZ *et al.*, 2006, MURASE *et al.*, 2008A., HALEAGRAHARA *et al.*, 2009, YU *et al.*, 2010).

Assim, existe grande interesse em estudos de suplementação com compostos bioativos, cuja associação com o exercício físico possam melhorar o controle do perfil bioquímico, o estresse oxidativo e o próprio desempenho físico (SZMITKO; VERMA, 2005, MURASE *et al.*, 2006A., BABU E LIU, 2008, SMITH. *et al.*, 2010, SOARES FILHO; CASTRO E STAHLSCHEIDT 2011).

Os flavonoides principalmente os cítricos apresentam uma gama de atividades biológicas que podem contribuir de forma significativa para o controle das lipoproteínas circulantes, além de apresentarem propriedades antioxidantes, entretanto pouco se sabe sobre sua combinação com o exercício físico (HIJIYA; MIYAKE, 1991, WILCOX, *et al.*, 2001).

Baseados em informações recentes, o objetivo do presente estudo foi revisar criticamente na literatura os efeitos da suplementação isoladas de flavonoide ou combinadas com exercícios físicos verificando seus efeitos frente ao perfil bioquímico e oxidativo.

METODOLOGIA

Foi empregada como metodologia a revisão sistemática que identifica, seleciona e avalia criticamente pesquisas consideradas relevantes, para oferecer suporte teórico-prático para a classificação e análise da pesquisa bibliográfica (LIBERALI, 2011).

Foram selecionados artigos originais e disponíveis, pesquisados nas seguintes bases de dados científicas (*Periódicos Capes*, *U.S. National Library of Medicine* (PUBMED), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), *Science Direct*, *Medigraphic* e *Google Acadêmico*) em português e inglês, publicados nos anos de 1991 a 2013. Após a busca, encontrou-se 37 artigos experimentais com modelo animal, 6 com modelo humano e 18 revisões de literatura, totalizando 61 artigos sobre o referido tema.

Para a busca foram usadas as seguintes palavras-chave: *flavonoids, supplementation, exercise, lipid profile, glucose, oxidative stress, isolated effects and combined effects.*

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Efeitos isolados dos flavonoides cítricos no perfil bioquímico e oxidativo: um enfoque no flavonoide hesperidina

Estudos anteriores têm evidenciado que as frutas cítricas contêm compostos biologicamente ativos que desempenham funções anti-inflamatórias, antioxidantes, hipolipidêmicas, hipoglicêmicas e anticarcinogênicas em modelos *in vivo* e *in vitro*. Tais efeitos têm sido atribuídos à vitamina C, aos carotenoides e às flavanonas, como a naringina e hesperidina (WILCOX *et al.*, 2001, KUROWSKA; MANTHEY, 2004A, KUROWSKA *et al.*, 2000B).

A hesperidina é um flavonoide encontrado principalmente no suco de laranja, cuja estrutura química é constituída pela hesperitina (forma aglicona) ligada aos açúcares glicose e ramnose na posição 7 (YAMADA *et al.*, 2006).

São atribuídas múltiplas atividades biológicas a hesperidina, entretanto, as funções mais estudadas tem sido, as ações hpolipemiantes, hipoglicêmicas e antioxidante (JUNG *et al.*, 2006, YAMAMOTO;SUZUKI; HASE, 2008).

Apesar de ser reconhecida a importância biológica dos flavonoides cítricos, ainda não existe uma recomendação para sua ingestão (LIU *et al.*, 2008).

O aumento da produção hepática de glicose e a diminuição da síntese de glicogênio contribuem para a hiperglicemia no diabetes tipo 2. A hesperidina, por sua vez, parece promover o controle da glicose plasmática através da modulação das enzimas glicoquinase e glucose 6-fosfatase (JUNG *et al.*, 2006). Entre os vários sistemas de transporte da glicose, o fígado exerce uma importante função por meio da gliconeogênese, e a hesperidina altera a expressão dos genes que codificam as enzimas reguladoras na quebra da glicose e gliconeogênese hepática, no qual pequenas modificações nestes genes podem melhorar o controle da homeostase da glicose plasmática (LIU *et al.*, 2008).

A hiperglicemia provoca um aumento do estresse oxidativo ocasionando a destruição de

células pancreáticas, enquanto a hesperidina promove efeito antioxidante neutralizando o dano oxidativo em animais diabéticos. Este efeito parece recuperar as ilhotas pancreáticas, reativando a liberação de insulina e diminuindo os níveis de glicose plasmáticas, além de alterar o conteúdo de glicogênio nos tecidos diabéticos (JUNG *et al.*, 2004, AKIYAMA *et al.*, 2009).

Vários estudos tem descrito os mecanismos hipoglicêmicos da hesperidina (JUNG *et al.*, 2006, LIU *et al.*, 2008, AKIYAMA *et al.*, 2009). Em um estudo com suplementação de hesperidina em modelo experimental foi demonstrado aumento significativo na quantidade de glicotransportadores (GLUT 2 E GLUT4) que facilitam a sinalização celular de glicose diminuindo a resistência insulínica. De acordo com o autor, este mecanismo parece ter uma importante contribuição na diminuição da glicose plasmática induzida pelo flavonoide (JUNG *et al.*, 2006). Outro achado importante na ação da hesperidina sobre a glicose plasmática seria sua interferência no aumento da expressão gênica da adiponectina, uma proteína metabolicamente ativa secretada pelos adipócitos que auxilia na regulação da glicose e diminuição dos lípides plasmáticos (LIU *et al.*, 2008).

Há considerável interesse na investigação da hesperidina e seus metabólitos como reguladores do metabolismo do colesterol, tendo particular importância na terapêutica para o tratamento de dislipidemias (KIM *et al.*, 2003). A hesperidina age de forma eficiente na diminuição e absorção intestinal do colesterol e aumento de sua excreção fecal de esteróis contribuindo para sua eliminação (SELVARAJ; PUGALENDI, 2012).

A ação da hesperidina na diminuição do colesterol sérico e hepático está relacionada com a ação inibitória da hesperitina sobre a HMG-CoA redutase e colesterol aciltransferase que fazem a esterificação e absorção do colesterol em nível hepático, levando a menor oferta intracelular de colesterol (BOK *et al.*, 1999; WILCOX *et al.*, 2001; NIELSEN *et al.*, 2002; RADER *et al.*, 2008). Por outro lado, a diminuição do LDL pode também estar associada ao aumento da expressão do gene que codifica o receptor de LDL estimulado pela

hesperitina. De acordo com o estudo, 200 mmol/L de hesperitina aumenta os níveis do mRNA do receptor de LDL de 3,6 a 4,7 vezes em relação ao controle não tratado (MORIN *et al.*, 2008).

Alguns estudos demonstraram os benefícios da suplementação de flavononas cítricas para reduzir os danos de dietas hipercalóricas e hiperlipídicas, indicando que a hesperidina promove efeitos hipolipemiantes desejáveis (MIWA *et al.*, 2005, GORINSTEIN *et al.*, 2007, VINUEZA; FARIA, CESAR, 2008). Os efeitos protetores da hesperidina na hipercolesterolemia e esteatose hepática foram examinados em ratos tratados com dieta rica em colesterol. Houve redução das concentrações séricas de colesterol total, na síntese e absorção, e de suas concentrações nas fezes, sendo maiores nos ratos suplementados com hesperidina (WANG *et al.*, 2011).

Outro aspecto importante evidenciado em estudos com a suplementação de hesperidina são seus efeitos antioxidantes, considerado seus principais mecanismos na capacidade de remoção de radicais livres, redução da transferência de elétrons e superóxidos e o aumento de enzimas antioxidantes (GARG *et al.*, 2001). O estresse oxidativo é um desequilíbrio entre a atividade antioxidante e a produção de espécies reativas de oxigênio do organismo, sendo que uma das suas principais consequências é a peroxidação lipídica. Esta provoca diversas alterações nas organelas celulares, diminuindo a sinalização da membrana e aumentando a formação de subprodutos como o malonaldeído, podendo induzir a processos inflamatórios e a apoptose celular, que estão associados ao surgimento de doenças imunológicas, inflamatórias e degenerativas, além de participar do processo do envelhecimento (KAWAGUCHI; MATSUMOTO; KUMAZAWA, 2011).

A capacidade antioxidante dos flavonoides está diretamente relacionada à sua estrutura química, e no caso da hesperidina a presença de um grupo hidroxila na posição 3 do anel B de sua estrutura pode ser responsável pela capacidade de remoção de radicais gerados a partir de peroxidação e íons de hidrogênio. Esta estrutura é capaz de proteger as células, sendo portanto

um agente promissor contra as patologias cardiometabólicas. Por esta razão, há interesse atualmente em investigar a hesperidina em diversas situações experimentais (WILMSEN; SPADA; SALVADOR, 2005).

O estresse oxidativo promove alterações no tecido endotelial diminuindo a disponibilidade de óxido nítrico promovendo eventos hipertensivos. A suplementação de glicosil hesperidina parece melhorar a produção de óxido nítrico responsável pela dilatação arterial e aumento de enzimas antioxidantes. Esses resultados sugerem um que a hesperidina apresente atividade hipotensiva e de proteção ao tecido vascular em animais hipertensivos (YAMAMOTO *et al.*, 2008, YAMAMOTO; SUZUKI; HASE, 2008, RIZZA *et al.*, 2011). Outro estudo mostrou que em cultura de células e em animais, a hesperidina aumentou as enzimas antioxidantes, como catalase e superóxido dismutase, responsáveis pela redução dos radicais livres e aumento da capacidade antioxidante (WILMSEN, SPADA & SALVADOR, 2005).

Efeitos isolados do exercício físico no perfil bioquímico

Inúmeros relatos científicos atuais, utilizando modelo experimental e humano vem sendo realizados com diferentes tipos de protocolos de exercício físico tanto contínuo quanto intervalado frente ao controle da obesidade e indicadores bioquímicos, porém variáveis como o modelo, volume e intensidade do exercício físico interferem na magnitude dos resultados (KRAUS *et al.*, 2002; LUCAS; DENADAI; GRECO, 2009, CHEIK *et al.*, 2006; BOTEZELLI *et al.*, 2011, SANAL; ARDIC; KIRAC, 2013).

O exercício contínuo pode ser caracterizado pela intensidade leve a moderada e duração prolongada, utiliza predominantemente os ácidos graxos como fonte de energia. Nos minutos iniciais de exercício, ocorre liberação de hormônios catecolamínicos aumentando a atividade da enzima lípase hormônio sensível via AMP cíclico induzindo ao processo de lipólise e aumento da capacidade oxidativa. A lipólise resulta na mobilização de triglicerídeos dos tecidos

intramuscular e adiposo, que são convertidos à ácidos graxos livres e glicerol, fornecendo energia para o trabalho muscular. Os ácidos graxos livres são transportados pela albumina ao tecido muscular, e o glicerol é conduzido para fígado onde será utilizado como precursor da gliconeogênese (PETERNEL; COOMBES, 2011).

Um dos principais fatores de risco para o surgimento de doenças cardiovasculares são as dislipidemias podendo ser consequência da inatividade física e consumo inadequado de alimentos, contendo níveis elevados de colesterol, portanto a prática regular de exercício físico principalmente de caráter contínuo e aeróbio é considerado uma estratégia fundamental na prevenção e tratamento destas doenças, por melhorar os níveis de aptidão física, aumentar da capacidade oxidativa, diminuir o volume do adipócito, controlar a glicemia e promover a modulação de lipoproteínas plasmáticas (FUJII *et al.*, 2007).

De um modo geral, o treinamento intermitente ou intervalado baseia no modelo da realização de esforço físico com sucessivos períodos de exercício, alternados com períodos de recuperação passiva e/ou ativas, sobretudo, também pode ser caracterizado por utilizar a glicose como fonte de energia predominante (SOARES; CASTRO; STAHLSCHMIDT, 2011).

O treinamento intermitente é mais efetivo no controle da glicemia devido a sua maior ação do transporte da glicose para o músculo em atividade e aumento significativo da enzima proteína quinase que está ligada ao aumento do número de glicotransportador GLUT-4 sugerindo sua eficiência no controle do metabolismo da glicose (YILMAZ; TOLEDO, 2004, MIYAKE *et al.*, 2006B).

Durante o trabalho intermitente intenso ocorre a depleção de glicogênio muscular, contudo o glicerol torna-se o principal combustível no período de recuperação, aumentando a oxidação de ácidos graxos livres no estado de repouso, além disso, o exercício de alta intensidade também pode provocar aumento da atividade da lipase lipoproteica e aumento na expressão gênica hepática de síntese de albumina plasmática, podendo contribuir para o transporte de

lípidos em roedores diminuindo as subfrações plasmáticas de colesterol, contribuindo para o controle do perfil lipídico (SENE-FIORESE *et al.*, 2008, BEXFIELD *et al.*, 2009, BOTEZELLI *et al.*, 2011, FRAJACOMO *et al.*, 2012).

Efeitos combinados da suplementação de flavonoides e exercício físico frente ao perfil bioquímico

O treinamento físico e a dieta equilibrada rica frutas e hortaliças consequentemente composta com flavonoides têm sido amplamente investigados com objetivo de diminuir fatores de risco de doenças cardiovasculares e promover a saúde em humanos (DONNELLY *et al.*, 2009; EGERT & RIMBACH, 2011).

Ainda tal recomendação seja divulgada na literatura científica de forma exaustiva, existe escassez de estudos sobre o treinamento físico e sua combinação com a suplementação de flavonoides cítricos como a hesperidina. Entretanto, demais subclasse de flavonoides combinados com treinamento físico vem sendo pesquisados para verificar seus efeitos em variáveis bioquímicas e metabólicas (SZMITKO; VERMA, 2005; MURASE *et al.*, 2006A, MURASE *et al.*, 2006B, BABU E LIU, 2008, SMITH *et al.*, 2010; SOARES FILHO; CASTRO; STAHLSCHMIDT, 2011).

As catequinas são os principais compostos polifenólicos encontrados principalmente no chá verde, exercem atividades biofuncionais incluindo a ação hipolipemiante através de diversos mecanismos, tais como; inibição de enzimas-chave envolvidas na biossíntese do colesterol no fígado, regulação hepática de receptores do LDL e redução da absorção de lípidos intestinais melhorando assim o perfil lipídico, tais ações similares com a hesperidina (BABU E LIU, 2008).

A combinação de extrato de chá verde e treinamento físico foram testados em modelo experimental com objetivo de verificar seus efeitos na estimulação da oxidação de lípidos durante exercício contínuo em esteira rolante em período experimental de 10 semanas em sessões de esforço até a exaustão. Ocorreu diminuição nos parâmetros bioquímicos como triglicérides e

glicose, aumento da concentração de glicogênio muscular e da enzima malonil-coa responsável pela atividade oxidativa, diminuição significativa nos níveis de lactato e melhora em 30% da capacidade de consumo de oxigênio nos animais suplementados com o flavonoide, estes resultados sugerem que esta melhora do desempenho foi mediada em parte pelo aumento da capacidade metabólica de ácidos graxos durante o exercício desencadeada pela suplementação crônica de catequinas (MURASE *et al.*, 2006).

Foram estudados os efeitos da suplementação em longo prazo de catequinas enriquecidas na ração e combinada com treinamento físico aquático durante 15 semanas em sessões de exercício com duração de 30 minutos e periodicidade de três vezes por semana em animais alimentados com dieta obesogênica. A combinação do protocolo de natação associada ao flavonoide causou diminuição da gordura visceral, promoveu controle de lípides plasmáticos, promoveu aumento da oxidação lipídica, reduzindo assim os efeitos da dieta hiperlipídica (MURASE *et al.*, 2006B).

O café contém diversos compostos flavonoides como demais classes das catequinas (epigalocatequina e epicatequinas 3-galatos), além disso, em sua composição contém cafeína que é amplamente aceita pelo seu efeito lipolítico e termogênico no qual também vem sendo usado como suplemento associado ao exercício regular diante do perfil lipídico plasmático e perda de pesos em mulheres (SMITH *et al.*, 2010).

O consumo moderado de vinho tinto tem mostrado uma relação inversa com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, por conter compostos polifenóis como catequinas e kempeferol que apresentam atividades antioxidantes, somados aos efeitos do álcool atuam na síntese de colesterol hepático e aumento da atividade da lipoproteína lipase elevando a formação de HDL em humanos (SZMITKO; VERMA, 2005). Em pesquisa experimental foram verificados os efeitos de 10 semanas de suplementação com vinho tinto contendo 12% álcool combinada com treinamento físico e seus efeitos nos níveis séricos de HDL. Durante 5 vezes por semana os

animais receberam quantidades de 3,7 ml/kg de vinho por gavagem intragástrica juntamente com protocolo contínuo em esteira rolante com intensidade moderada entre 40 a 70% da capacidade máxima de esforço, com aumento progressivo da duração, iniciando com 20 perdurando até 60 minutos de treinamento. O grupo treinado e suplementados com vinho aumentou significativamente os níveis de HDL séricos, considerando que esta associação pode trazer efeitos benéficos para o sistema cardiovascular (SOARES FILHO; CASTRO; STAHLSCHEMIDT, 2011).

A combinação do treinamento físico e a suplementação com flavonoides parecem promover efeitos benéficos no controle do perfil bioquímico, contudo, as variáveis do treinamento (modalidade, volume e intensidade) e os diferentes tipos de flavonoides interferem diretamente na eficácia destas estratégias.

Efeitos combinados da suplementação de flavonoides e exercício físico frente ao perfil oxidativo

Muito embora o treinamento físico seja importante estratégia não farmacológica e preventiva para doenças crônicas degenerativas, a prática extenuante e prolongada de esforço físico promove elevado aumento da absorção de oxigênio pelas células promovendo o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio que provocam diminuição nos mecanismos de defesas antioxidantes do organismo e aumento da produção intracelular de radicais livres causando o estresse oxidativo, que é responsável por alguns dos processos inflamatórios e efeitos deletérios nas estruturas celulares (URSO; CLARKSON, 2006, HASKELL *et al.*, 2007, POWERS; NELSON; HUDSON, 2011).

Além do aumento da demanda energética durante o exercício físico, existem múltiplos mecanismos fisiológicos que contribuem para elevação da formação de radicais livres, tais como o aumento da autooxidação de catecolaminas que produzem radicais de oxigênio, produção de ácido lático que geram outros agentes oxidativos e aumento da resposta inflamatória causada

por lesão muscular incidindo a hiperperoxidação (CLARKSON; THOMPSON, 2000, PETERNELJ; COOMBES, 2011).

As células dos organismos vivos possuem dois sistemas de defesa contra os danos produzidos pelos radicais livres, sendo o primeiro um sistema de defesa enzimático e o segundo um sistema de defesa não enzimático, constituído por antioxidantes dietéticos, como a vitamina C, vitamina E, e compostos polifenólicos, dentre eles os flavonoides (YILMAZ *et al.*, 2004). Os flavonoides agem diretamente no sequestro ou varredura de radicais livres e supressão de enzimas oxidativas, neste contexto existe crescente interesse sobre os efeitos da suplementação de flavonoides frente a marcadores do estresse oxidativo induzidos pelo treinamento físico (MORILLAZ-RUIZ *et al.*, 2006).

Foram investigados os efeitos de um extrato de flavonoides contendo catequinas, rutina e isoquercitrina extraídos de planta de origem oriental (*Cynomorium songaricum*) sobre a capacidade antioxidante mediada pelas enzimas superóxido dismutase e glutathione peroxidase, tendo como indicador do estresse oxidativo o malonaldeído (MDA) em animais submetidos a treinamento físico aquático. Os resultados indicaram um aumento significativo da capacidade antioxidante das enzimas estudadas e diminuição do estresse oxidativo, além do aumento do tempo de execução de esforço dos animais frente à sessão exaustiva, comprovando também a eficiência dos flavonoides na melhora da resistência dos animais (YU *et al.*, 2010).

A quercetina é um importante flavonoide da classe dos flavonols encontrado principalmente em alimentos como a cebola, a maçã, o chá e o vinho tinto, e sua atividade antioxidante foi investigada perante biomarcadores oxidativos (ácido tiobarbitúrico e enzimas antioxidantes) e corticosterona no tecido hipotalâmico de ratos treinados em água. A suplementação de quercetina foi conduzida por via intraperitoneal em três diferentes doses, uma hora antes de cada sessão de treinamento. O treinamento aquático foi capaz de induzir ao dano oxidativo por meio do aumento de marcadores e diminuir as enzimas

antioxidantes (superóxido dismutase, glutathione peroxidase, e catalase) no hipotálamo de animais. Embora o tratamento com quercetina não tenha aumentado as enzimas antioxidantes e inalterado o hormônio estudado, foi observado atenuação da produção de espécies reativas de oxigênio no hipotálamo dos animais protegendo os neurônios de lesões oxidativas, podendo ser útil na prevenção ou tratamento para doenças neurodegenerativas (HALEAGRAHARA *et al.*, 2009).

A eriocitrina tem sido relatada como sendo um dos principais bioflavonoides cítricos da casca do limão que apresenta elevada atividade antioxidante e antiinflamatória (MIYAKE *et al.*, 2006). A fim de verificar seus efeitos antioxidantes e atenuadores do estresse oxidativo foi estudada a suplementação com eriocitrina em treinamento físico em esteira rolante. Os autores verificaram aumento da capacidade antioxidante pela redução do radical 2,2-difenil-1-picril-hidrazila (DPPH) e redução da peroxidação lipídica pela presença de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) (KATO *et al.*, 2000, MINATO *et al.*, 2003, MIYAKE *et al.*, 2004A).

A suplementação de 0,2% de eriocitrina em dieta comercial foi testada em animais submetidos a treinamento em esteira rolante. A eriocitrina promoveu a ativação do mecanismo de defesa antioxidante induzindo enzimas antioxidantes e diminuindo o teor de marcadores primários do estresse oxidativo (KATO *et al.*, 2000). Estudo similar examinou os efeitos da eriocitrina sobre o TBARS em tecido hepático de animais submetidos a exercício agudo. Foi mostrado que o exercício agudo induziu um aumento nos marcadores do estresse oxidativo no fígado de ratos; apesar disso o flavonoide suprimiu o aumento de TBARS e a oxidação de glutathione no teste agudo, e aumentou a capacidade antioxidante protegendo contra os danos oxidativos no fígado (MINATO *et al.*, 2003).

Em um estudo comparativo entre exercícios de natação de alta intensidade (contínuo *versus* Intervalado) em ratos *wistar*, a suplementação de G-hesperidina foi capaz de aumentar em 183% as reservas antioxidantes e reduzir a peroxidação

lipídica em ambos os protocolos (OLIVEIRA; DOURADO; CÉSAR, 2013).

Outro achado interessante, (dados não publicados) foi à diminuição dos níveis de lactato nos grupos suplementados quando comparado com os demais grupos treinados, esta premissa encoraja outros estudos com este flavonoide e seus mecanismos frente ao estresse muscular, o que leva a especular sua possível utilização como recurso ergogênico nutricional.

CONCLUSÃO

O consumo isolado de flavonoides parece promover efeitos desejáveis na melhora do perfil bioquímico e o ajuste do sistema antioxidante em estudos com animais, entretanto, ainda não existe uma recomendação para sua ingestão para populações humanas.

O exercício físico por sua vez, proporciona alterações metabólicas eficientes no tratamento e prevenção de doenças crônicas degenerativas quando bem aplicado, entretanto, quando praticado de forma prolongada e vigorosa, pode desencadear o desequilíbrio entre os mecanismos de defesa antioxidantes causando efeitos deletérios nas células.

Assim sendo, dieta rica em flavonoides, principalmente os cítricos, combinadas com a prática regular de atividades físicas, parecem promover um efeito adjacente e potencial no controle de doenças como as dislipidemias, síndrome metabólica, diabetes e obesidade. Embora, haja esta recomendação nutricional, ainda existem muitas contestações sobre os efeitos dos flavonoides, e sua eficácia quando combinado com exercícios físicos. Estas controvérsias ocorrem devido à falta de padronização de protocolos de suplementação e mais testes investigativos em modelo humano, sendo assim pesquisas devem ser encorajadas em humanos tanto em curto quanto em longo prazo com a finalidade de avaliar os efeitos sinérgicos.

REFERÊNCIAS

AKIYAMA, Satoko *et al.* Dietary Hesperidin Exerts Hypoglycemic and Hypolipidemic Effects in Streptozotocin-Induced Marginal Type 1 Diabetic

Rats. **J. Clin. Biochem. Nutr.**, [s.l.], v. 46, n. 1, p.87-92, 2009. The Society for Free Radical Research Japan.

BABU, Pon Anandh; LIU, Dongmin. Green Tea Catechins and Cardiovascular Health: An Update. **Cmc**, [s.l.], v. 15, n. 18, p.1840-1850, 1 ago. 2008. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/092986708785132979>

BEXFIELD, N. A. *et al.* Adaptations to high-intensity intermittent exercise in rodents. **Journal Of Applied Physiology**, [s.l.], v. 107, n. 3, p.749-754, 16 jul. 2009. American Physiological Society.

BOK, Song-Hae. *et al.* Plasma and hepatic cholesterol and hepatic activities of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coa reductase and acyl coa: cholesterol transferase are lower in rats fed citrus peel extract or a mixture of citrus bioflavonoids. **American Society for Nutritional Sciences**. [s.l.], v. 129 n. 6, p. 1182-1185, 23 Fev. 1999.

BOTEZELLI, José D *et al.* Different exercise protocols improve metabolic syndrome markers, tissue triglycerides content and antioxidant status in rats. **Diabetol Metab Syndr**, [s.l.], v. 3, n. 1, p.35-43, 2011.

CHEIK, Nádia Carla *et al.* Efeito de diferentes frequências de exercício físico na prevenção da dislipidemia e da obesidade em ratos normo e hipercolesterolemicos. **Rev. Bras. Educ. Fís. Esp.**, São Paulo, v.20, n.2, p.121-29, abr./jun. 2006.

CLARKSON, M.P.; THOMPSON H.S. Antioxidants: what role do they play in physical activity and health? **Am J Clin Nutr**. [s.l.], v. , n. 2, p. 637-646, Aug. 2000.

DONNELLY, Joseph E. *et al.* Appropriate Physical Activity Intervention Strategies for Weight Loss and Prevention of Weight Regain for Adults. **Medicine & Science In Sports & Exercise**, [s.l.], v. 41, n. 2, p.459-471, fev. 2009. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

EGERT, S.; RIMBACH, G.. Which Sources of Flavonoids: Complex Diets or Dietary Supplements?. **Advances In Nutrition: An International Review Journal**, [s.l.], v. 2, n. 1, p.8-14, 1 jan. 2011.

FRAJACOMO, F. T. T. *et al.* The effects of high-intensity resistance exercise on the blood lipid profile and liver function in hypercholesterolemic hamsters. **Appl. Physiol. Nutr. Metab.**, [s.l.], v. 37, n. 3, p.448-454, jun. 2012.

FUJII, N. *et al.* Role of AMP-activated protein kinase in exercise capacity, whole body glucose homeostasis, and glucose transport in skeletal muscle. **Diabetes**

Research And Clinical Practice, [s.l.], v. 77, n. 3, p.92-98, set. 2007.

GARG, A. *et al.* Chemistry and pharmacology of the citrus bioflavonoid hesperidin. **Phytother. Res.** [s.l.], v. 15, n. 8, p.655-669, 2001.

GORINSTEIN, Shela *et al.* Effect of hesperidin and naringin on the plasma lipid profile and plasma antioxidant activity in rats fed a cholesterol-containing diet. **Journal Of The Science Of Food And Agriculture**, [s.l.], v. 87, n. 7, p.1257-1262, 2007.

GUERRA, R. L. *et al.* Effects of 2 or 5 consecutive exercise days on adipocyte area and lipid parameters in Wistar rats. **Lipids Health Dis**, [s.l.], v. 6, n. 1, p.16-24, 2007.

HALEAGRAHARA, N. *et al.* Flavonoid quercetin protects against swimming stress-induced changes in oxidative biomarkers in the hypothalamus of rats. **European Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 621, n. 1-3, p.46-52, out. 2009

HIJIYA, H.; MIYAKE, T. **European Patent** 0402049 (1991).

HUANG, Han-hung *et al.* Exercise Increases Insulin Content and Basal Secretion in Pancreatic Islets in Type 1 Diabetic Mice. **Experimental Diabetes Research**, [s.l.], v. 2011, p.1-10, 2011.

JUNG, Un Ju *et al.* The hypoglycemic effects of hesperidin and naringin are partly mediated by hepatic glucose-regulating enzymes in c57bl/ksj-db/db mice. **American Society for Nutritional Sciences**, [s.l.], v. 134 p. 2499-2503, Out, 2004.

JUNG, Un Ju *et al.* Effect of citrus flavonoids on lipid metabolism and glucose-regulating enzyme mRNA levels in type-2 diabetic mice. **The International Journal Of Biochemistry & Cell Biology**, [s.l.], v. 38, n. 7, p.1134-1145, 2006.

NUTRITION, Institute Of Medicine Food And. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients). Instituto Of Medicine Of The National Academies, [s.l.], p.53-83, 28 out. 2005. The National Academies Press. <http://dx.doi.org/10.17226/10490>.

KATO, Y. *et al.* Preparation of a monoclonal antibody tone-(hexanonyl) lysine: application to the evaluation of protective effects of flavonoid. **Biochemical and Biophysical Research Communications** 274, 389-393 (2000).

KAWAGUCHI, K.; MATSUMOTO, T.; KUMAZAWA, Y. Effects of Antioxidant Polyphenols on TNF-Alpha-Related Diseases. **Ctmc**, [s.l.], v. 11, n. 14, p.1767-1779, 1 jul. 2011.

KIM, Hae Kyung *et al.* Lipid-lowering efficacy of hesperetin metabolites in high-cholesterol fed rats. **Clinica Chimica Acta**, [s.l.], v. 327, n. 1-2, p.129-137, jan. 2003.

KRAUS, William E. *et al.* Effects of the Amount and Intensity of Exercise on Plasma Lipoproteins. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 347, n. 19, p.1483-1492, 7 nov. 2002.

KUROWSKA, Elzbieta M.; MANTHEY, John A.. Hypolipidemic Effects and Absorption of Citrus Polymethoxylated Flavones in Hamsters with Diet-Induced Hypercholesterolemia. **J. Agric. Food Chem.**, [s.l.], v. 52, n. 10, p.2879-2886, maio 2004.

KUROWSKA, J.A. *et al.* HDL-cholesterol-raising effect of orange juice in subjects with hypercholesterolemia. **Am J Clin Nutr.** [s.l.], v.72, n.5, p.1095-100, Nov, 2000.

LIBERALI, R. **Metodologia Científica Prática: Um Saber-fazer Competente da Saúde à Educação**. Florianópolis. Postmix. 2011. p.206.

LIU, Li *et al.* Naringenin and hesperetin, two flavonoids derived from Citrus aurantium up-regulate transcription of adiponectin. **Phytother. Res.**, [s.l.], v. 22, n. 10, p.1400-1403, out. 2008.

LUCAS, R. D. L.; DENADAI, S.B.; GRECO, C.C. Respostas fisiológicas durante o exercício contínuo e intermitente: implicações para a avaliação e a prescrição do treinamento aeróbio. **Motriz**, Rio Claro, v.15 n.4 p.810-820, out./dez. 2009.

MINATO, Ken-ichiro *et al.* Lemon flavonoid, eriocitrin, suppresses exercise-induced oxidative damage in rat liver. **Life Sciences**, [s.l.], v. 72, n. 14, p.1609-1616, fev. 2003.

MIWA, Yoshikatsu *et al.* Glucosyl Hesperidin Lowers Serum Triglyceride Level in Hypertriglyceridemic Subjects through the Improvement of Very Low-Density Lipoprotein Metabolic Abnormality. **Journal Of Nutritional Science And Vitaminology, J Nutr Sci Vitaminol**, [s.l.], v. 51, n. 6, p.460-470, 2005.

MIYAKE, Yoshiaki *et al.* Radical-Scavenging Activity in vitro of Lemon Peel Fermented with *Aspergillus saitoi* and Its Suppressive Effect against Exercise-Induced Oxidative Damage in Rat Liver. **Food Science And**

- Technology Research**, [s.l.], v. 10, n. 1, p.70-74, 2004a. Japanese Society for Food Science and Technology.
- MIYAKE, Yoshiaki *et al.* Lipid-Lowering Effect of Eriocitrin, the Main Flavonoid in Lemon Fruit, in Rats on a High-Fat and High-Cholesterol Diet. **Journal Of Food Science**, [s.l.], v. 71, n. 9, p.633-637, nov. 2006b.
- MORILLAS-RUIZ, J.m. *et al.* Effects of polyphenolic antioxidants on exercise-induced oxidative stress. **Clinical Nutrition**, [s.l.], v. 25, n. 3, p.444-453, jun. 2006.
- MORIN, B. *et al.* The citrus flavonoids hesperetin and nobiletin differentially regulate low density lipoprotein receptor gene transcription in hepg2 liver cells. **J Nutr.** [s.l.], v. 138, n.7, p.1274-1281, July, 2008.
- MURASE, T. Green tea extract improves running endurance in mice by stimulating lipid utilization during exercise. **Ajp: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, [s.l.], v. 290, n. 6, p.1550-1556, 19 jan. 2006.
- MURASE, T *et al.* Reduction of diet-induced obesity by a combination of tea-catechin intake and regular swimming. **Int J Obes Relat Metab Disord**, [s.l.], v. 30, n. 3, p.561-568, 25 out. 2005.
- MURASE, T. *et al.* Tea catechin ingestion combined with habitual exercise suppresses the aging-associated decline in physical performance in senescence-accelerated mice. **Ajp: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, [s.l.], v. 295, n. 1, p.281-289, 30 abr. 2008.
- NIELSEN, I. L. F, *et al.* Bioavailability is improved by enzymatic modification of citrus flavonoid hesperidin in humans: a randomized, double-blind, crossover trial. **J. Nutr.**, [s.l.], v. 136, n. p. 404-408, out.2005.
- OLIVEIRA, D.; DOURADO, G. K. Z. S.; CESAR, T. Hesperidin associated with continuous and interval swimming improved biochemical and oxidative biomarkers in rats. **J Int Soc Sports Nutr**, [s.l.], v. 10, n. 1, p.27-34, 2013.
- PETERNEL, J. Tina-tinkara; COOMBES, Jeff S.. Antioxidant Supplementation during Exercise Training. **Sports Medicine**, [s.l.], v. 41, n. 12, p.1043-1069, dez. 2011.
- HASKELL, W.L. *et al.* **Physical activity and public health: Updated Recommendation for Adults From the American College of Sports Medicine and the American Heart Association.** American College of Sports Medicine; American Heart Association. [s.l.], v.28, n.9 p.1081-93. Aug 2007.
- POWERS, Scott K.; NELSON, W. Bradley; HUDSON, Matthew B.. Exercise-induced oxidative stress in humans: Cause and consequences. **Free Radical Biology And Medicine**, [s.l.], v. 51, n. 5, p.942-950, set. 2011.
- RADER, D. J. *et al.* The role of reverse cholesterol transport in animals and humans and relationship to atherosclerosis. **The Journal Of Lipid Research**, [s.l.], v. 50, n. , p.189-194, 19 dez. 2008.
- RIZZA, S. *et al.* Citrus Polyphenol Hesperidin Stimulates Production of Nitric Oxide in Endothelial Cells while Improving Endothelial Function and Reducing Inflammatory Markers in Patients with Metabolic Syndrome. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 96, n. 5, p.782-792, maio 2011.
- SANAL, E.; ARDIC F; KIRAC, S. Effects of aerobic or combined aerobic resistance exercise on body composition in overweight and obese adults: gender differences. a randomized intervention study. **European Journal of Physical and Rehabilitation Medical.** [s.l.], vol.49 , n. p.1-11, February, 2013.
- SELVARAJ, Palanisamy; PUGALENDI, Kodukkur Viswanathan. Efficacy of hesperidin on plasma, heart and liver tissue lipids in rats subjected to isoproterenol-induced cardiotoxicity. **Experimental And Toxicologic Pathology**, [s.l.], v. 64, n. 5, p.449-452, jul. 2012.
- SENE-FIORESE, Marcela *et al.* Efficiency of Intermittent Exercise on Adiposity and Fatty Liver in Rats Fed With High-fat Diet. **Obesity**, [s.l.], v. 16, n. 10, p.2217-2222, out. 2008.
- SMITH, Abbie E. *et al.* Physiological effects of caffeine, epigallocatechin-3-gallate, and exercise in overweight and obese women. **Appl. Physiol. Nutr. Metab.**, [s.l.], v. 35, n. 5, p.607-616, out. 2010.
- SOARES FILHO, P. R.; CASTRO, I.; STAHLSCHEMIDT, A. Efeito do vinho tinto associado ao exercício físico no sistema cardiovascular de ratos espontaneamente hipertensos. **Arq. Bras. Cardiol.**, [s.l.], v. 96, n. 4, p.277-283, abr. 2011.
- SZMITKO, P. E.. Antiatherogenic potential of red wine: clinician update. **Ajp: Heart and Circulatory Physiology**, [s.l.], v. 288, n. 5, p.2023-2030, 14 jan. 2005.
- URSO, Maria L.; CLARKSON, Priscilla M.. Oxidative stress, exercise, and antioxidant

supplementation. **Toxicology**, [s.l.], v. 189, n. 1-2, p.41-54, jul. 2003

VINUEZA, J.C.; FARIA, J.B; CESAR, T.C. Hesperidina diminui o colesterol sanguíneo de ratos alimentados com gordura saturada. **Alim. Nutr.**, Araraquara. v.19, n.4, p. 473-479, out./dez. 2008.

WANG, Xinhui *et al.* Effects of Hesperidin on the Progression of Hypercholesterolemia and Fatty Liver Induced by High-Cholesterol Diet in Rats. **J Pharmacol Sci**, [s.l.], v. 117, n. 3, p.129-138, 2011.

WILCOX, L.J. *et al.* Secretion of hepatocyte apoB is inhibited by the flavonoids, naringenin and hesperetin, via reduced activity and expression of ACAT2 and MTP. **Journal of Lipid Research**, [s.l.], vol. 42, n. p. 725-734, February, 2001.

WILMSEN, P. K.; SPADA, dalla S.; SALVADOR, M. Antioxidant Activity of the Flavonoid Hesperidin in Chemical and Biological Systems. **J. Agric. Food Chem.**, [s.l.], v. 53, n. 12, p.4757-4761, jun. 2005.

YAMADA, M. *et al.* Bioavailability of Glucosyl Hesperidin in Rats. **Bioscience, Biotechnology And Biochemistry**, [s.l.], v. 70, n. 6, p.1386-1394, 23 jun. 2006.

YAMAMOTO, Masaki *et al.* Glucosyl hesperidin prevents endothelial dysfunction and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. **Nutrition**, [s.l.], v. 24, n. 5, p.470-476, maio 2008.

YAMAMOTO, Masaki; SUZUKI, Atsushi; HASE, Tadashi. Short-Term Effects of Glucosyl Hesperidin and Hesperetin on Blood Pressure and Vascular Endothelial Function in Spontaneously Hypertensive Rats. **J Nutr Sci Vitaminol**, [s.l.], v. 54, n. 1, p.95-98, 2008.

YILMAZ, Yusuf; TOLEDO, Romeo T.. Health aspects of functional grape seed constituents. **Trends In Food Science & Technology**, [s.l.], v. 15, n. 9, p.422-433, set. 2004.

YU, Fa-rong *et al.* Effects of a Flavonoid Extract from *Cynomorium songaricum* on the Swimming Endurance of Rats. **The American Journal Of Chinese Medicine**, [s.l.], v. 38, n. 01, p.65-73, jan. 2010.

RECEBIDO EM 8-ABR-2016

ACEITO EM 8-JAN-2017