

A suplementação com vitamina C e E pode inibir as adaptações ao treinamento físico aeróbio?

Does vitamin C and E supplementation inhibit aerobic exercise training adaptations?

PAINELLI VS. A suplementação com vitamina C e E pode atrapalhar as adaptações ao treinamento físico? Ci. e Mov 2019;27(4):241-251.

RESUMO: Cronicamente, o exercício aeróbio promove inúmeros benefícios sobre o desempenho físico e a saúde. No entanto, sessões agudas de exercício aeróbio induzem a produção de Radicais Livres, cujo acúmulo está associado a diversos efeitos prejudiciais sobre a célula, e em última instância, sobre a saúde. Apesar da existência de defesas antioxidantes nas células musculares, e da sugestão de que a presença dos Radicais Livres funcionaria como um importante gatilho para algumas adaptações ao treinamento físico, é crescente o número de trabalhos investigando se a suplementação com antioxidantes, tais como as Vitaminas C e E, pode atenuar o surgimento dos Radicais Livres produzidos durante o exercício e treinamento aeróbio. É igualmente crescente o número de estudos averiguando se a suplementação com antioxidantes poderia interferir com certas adaptações ao treinamento aeróbio. Logo, o objetivo deste Ponto de Vista foi examinar se as evidências literárias permitem concluir se a suplementação com antioxidantes inibe a adaptação das defesas antioxidantes endógenas, de fatores relacionados ao conteúdo e função mitocondriais, e do consumo máximo de oxigênio. Observou-se escassez e controvérsia entre os diferentes estudos, onde fatores relacionados ao baixo número amostral, ao curto período de exposição aos protocolos de treinamento, e à ausência de padronização nas medidas fisiológicas sendo mensuradas bem como da caracterização do estado antioxidante basal ainda causam dificuldade no estabelecimento de conclusões definitivas. Entretanto, as poucas evidências oriundas de estudos bem controlados sugerem que algumas adaptações, em especial aquelas relacionadas à biogênese e atividade mitocondrial, podem ser inibidas com a adição das Vitaminas C e/ou E ao treinamento aeróbio.

Palavras-chave: Suplementação; Antioxidantes; Treinamento.

ABSTRACT: Chronically, aerobic exercise promotes several benefits on exercise performance and health. However, acute sessions of aerobic exercise induce the production of Free Radicals, which accumulation is associated with several harmful effects on the cell, and ultimately on health. Despite the existence of antioxidant defenses within muscle cells, and the suggestion that the presence of Free Radicals would act as an important trigger for some adaptations to exercise training, there is a growing number of studies investigating whether supplementation with antioxidants, such as Vitamins C and E, can attenuate the occurrence of Free Radicals produced during exercise and aerobic training. The number of studies investigating whether antioxidant supplementation could interfere with certain adaptations to aerobic training is also increasing. Therefore, the aim of this Point of View was to examine whether evidence allow us to conclude if antioxidant supplementation inhibits the adaptation of endogenous antioxidant defenses, factors related to mitochondrial content and function, and maximal oxygen uptake. It was observed scarcity and controversy among the different studies, where factors related to the low sample size, the short period of exposure to the training protocols, and the lack of standardization in the physiological measures being measured as well as of the characterization of the basal antioxidant status still cause difficulty in establishing definitive conclusions. However, the few evidence from well-controlled studies suggest that some adaptations, especially those related to mitochondrial biogenesis and activity, may be inhibited with the addition of Vitamins C and/or E to aerobic training.

Key Words: Supplementation; Antioxidants; Training.

Introdução

É conhecido que a prática de exercícios físicos aeróbios acarreta uma série de benefícios sobre a saúde cardiovascular e metabólica. Assim, órgãos internacionais tais como o Colégio Americano de Medicina Esportiva têm publicado recomendações em prol da prática do treinamento aeróbio de modo a otimizar o desempenho físico, bem como a atenuar a incidência e prevalência de doenças crônico-degenerativas na sociedade¹. Sabe-se que o metabolismo oxidativo é predominante na produção de ATP (adenosina trifosfato) para apoiar a demanda contrátil na célula muscular durante exercícios de natureza aeróbia². Apesar de este sistema energético possuir grande capacidade de abastecimento de ATP à maquinaria contrátil, principalmente se comparado aos sistemas anaeróbio láctico e alático, sabe-se que a predominância do metabolismo oxidativo também está associada à produção dos chamados Radicais Livres, também conhecidos como Espécies Reativas de Oxigênio (EROs)^{3,4}.

Dentre os principais Radicais Livres produzidos com o metabolismo oxidativo, destacam-se o radical Hidroxila (OH[•]), o peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e o ânion superóxido (O₂^{-•}). Tais Radicais são o resultado do acoplamento ineficiente de elétrons, provenientes da reoxidação das coenzimas reduzidas NADH (Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo) e FADH (Flavina Adenina Dinucleotídeo), ao oxigênio na Cadeia Transportadora de Elétrons da mitocôndria⁵. Embora os Radicais Livres sejam considerados produtos naturalmente gerados com o metabolismo oxidativo, estes possuem uma configuração eletrônica instável e reativa, e o seu acúmulo nas células pode induzir peroxidação lipídica, lesão proteica, alteração do balanço hídrico da célula e oxidação de compostos tíois, cofatores enzimáticos, nucleotídeos e DNA⁶.

As células musculares, por outro lado, possuem mecanismos bem elaborados para combater os Radicais Livres. Estas defesas denominam-se 'Defesas Antioxidantes', as quais podem se tratar de defesas enzimáticas e não-enzimáticas. Dentre as defesas não-enzimáticas, destacam-se a Coenzima Q, bilirrubina, e as vitaminas C (ácido ascórbico) e E (alfa-tocoferol). Dentre as defesas enzimáticas, destacam-se as enzimas superóxido dismutase (SOD), a glutatona peroxidase (GPx) e a catalase, as quais tem a capacidade de reagir com os Radicais Livres, convertendo-os em espécies químicas inócuas⁷. Ainda assim, tais defesas possuem limitada abrangência de ação, e em situações onde há uma excessiva produção de Radicais Livre e/ou uma diminuição das defesas antioxidantes, os Radicais Livres podem se acumular nas células, num fenômeno o qual recebe o nome de Estresse Oxidativo^{8,9}.

Autores sugerem que o Estresse Oxidativo esteja associado ao aparecimento de uma série de doenças, tais como o câncer, o diabetes, a insuficiência cardíaca e a hipertensão arterial. Mediante tal fato, embora os Radicais Livres sejam naturalmente e temporariamente produzidos com o exercício aeróbio, a fim de tentar minimizar os danos causados pelo Estresse Oxidativo, estudos de longa data tem se dedicado a investigar se a suplementação com antioxidantes associada ao treinamento aeróbio poderia aumentar as Defesas Antioxidantes do organismo, de modo a atenuar o surgimento de Radicais Livres induzidos pelo exercício, diminuindo a probabilidade de estabelecimento do Estresse Oxidativo, garantindo assim a integridade e saúde de praticantes de exercício físico^{10,11}. Contudo, evidências publicadas principalmente a partir dos anos 2000 indicam que os Radicais Livres transientemente produzidos com o treinamento aeróbio agem como agentes sinalizadores, os quais podem estimular a expressão de uma série de genes envolvidos em adaptações musculares a este tipo de treinamento^{12,13,14}, tais como a da Biogênese Mitocondrial e a da própria Defesa Antioxidante, bem como em adaptações sistêmicas, como a do consumo máximo de oxigênio (VO_{2máx}). Com isso, ao longo dos últimos anos, estudos tem surgido na literatura de forma a testar de maneira rigorosa a real influência da suplementação com antioxidantes sobre as adaptações induzidas pelo treinamento físico aeróbio. O número de estudos, no entanto, é reduzido, e seus resultados, controversos.

Em virtude do mencionado, o presente Ponto de Vista teve como objetivo sintetizar os achados da literatura acerca dos efeitos da suplementação de antioxidantes, especificamente de Vitamina C e/ou E, combinadas ao

treinamento físico aeróbio em humanos sobre as respostas adaptativas relacionadas ao conteúdo e função mitocondrial (i.e., proteínas sinalizadoras destas vias), da Defesa Antioxidante e do $VO_{2máx}$. Para tanto, realizamos entre setembro e novembro de 2018 uma busca nas bases de dados “pubmed” e “medline” com os seguintes termos isoladamente e combinadamente: “antioxidant supplements and aerobic exercise”, “free radicals and endurance training adaptations”, e “reactive oxidative species and antioxidants”. Desta busca inicial, 65 artigos foram encontrados. Para serem selecionados, os estudos deveriam ter o seu tema relacionado com a temática desta revisão, além de possuírem desenho experimental de grupos paralelos, randomizado e controlado. Para a inclusão, os estudos também deveriam ter sido conduzidos de forma crônica, isto é, avaliando o efeito das estratégias antioxidantes administradas durante o período de treinamento físico exclusivamente aeróbio, e não em sessões agudas de exercício. Além disso, os artigos deveriam ter realizado a administração exclusiva de Vitamina C e/ou E. Por fim, de modo a aumentar a validade externa dos achados, somente artigos conduzidos em humanos foram selecionados. Não foram selecionados os artigos que fossem resumos, revisões ou opiniões, ou que estivessem em um idioma diferente do inglês. Com isso, 57 artigos foram excluídos, sendo os 8 remanescentes de suficiente qualidade para serem incluídos neste Ponto de Vista.

Suplementação com antioxidantes e as adaptações induzidas pelo treinamento físico aeróbio: o que sabemos?

Como já mencionado, a quantidade de estudos com qualidade investigando esta temática é escassa, e a heterogeneidade referente ao nível de treinamento dos participantes agrega ainda mais problema à interpretação dos resultados. O conjunto de tais estudos pode ser encontrado de maneira sumarizada na Tabela 1. Num dos primeiros estudos sobre esta temática, ainda assim, bastante simples, Aguiló e colaboradores¹⁵ recrutaram 15 homens atletas corredores de nível amador e os randomizaram a um grupo que receberia placebo ou a um grupo suplementado com antioxidantes (1000 mg/dia de Vitamina C; e 500 mg/dia de Vitamina E por dia) por 90 dias juntamente com o seu programa habitual de treinamento (o qual não foi especificado pelos autores). Entretanto, não foram identificadas quaisquer benefícios sobre o $VO_{2máx}$ com a suplementação.

Num outro estudo com vertente bastante semelhante¹⁶, foram recrutados 14 homens sedentários e os submeteram a um programa de treinamento aeróbio, 3 vezes por semana, durante 8 semanas. As sessões tiveram durações de 40 minutos e intensidade progressiva de 65 a 80% do consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$). Dos 14 participantes, 5 foram suplementados com doses diárias de 1000 mg de Vitamina C, enquanto os outros 9 não fizeram uso de qualquer suplemento. Interessantemente, enquanto o grupo não suplementado apresentou um aumento de 22% no $VO_{2máx}$, o grupo suplementado com Vitamina C apresentou um aumento de apenas 10.8%, sugerindo que a administração deste antioxidante prejudicou a adaptação de uma importante variável inerente ao treinamento físico. Infelizmente, tal como no estudo de Aguiló e colaboradores¹⁵, os autores não realizaram biópsias musculares neste estudo, impossibilitando o estabelecimento do mecanismo responsável pelos observados resultados distintos. Ainda assim, já é possível notar controvérsia na resposta do $VO_{2máx}$ ao treinamento aeróbio com a associação da suplementação de antioxidantes.

Subsequentemente, num trabalho mais completo e controlado¹⁷, 40 homens sedentários ou fisicamente ativos foram designados ou para um grupo que não receberia qualquer suplementação, ou para um grupo que receberia suplementação diária de Vitamina C e E (1000 e 400 mg/dia, respectivamente). Os participantes de ambos os grupos foram submetidos ao procedimento de biópsia muscular antes e após 4 semanas de um programa de treinamento físico, realizado 5 dias por semana, com sessões essencialmente aeróbias e duração de 65 minutos cada. Os autores observaram que o grupo treinado sem suplementação apresentou um aumento da expressão gênica das enzimas SOD e GPx, mostrando a capacidade de tais enzimas em se adaptar em resposta ao treinamento físico. Apesar do $VO_{2máx}$ não ter sido mensurado em resposta ao treinamento, neste grupo foi demonstrado ainda um aumento da expressão gênica de

PGC-1 α e PPAR γ , ambas apontadas como importantes sinalizadores da biogênese mitocondrial, o qual por sua vez se trata de um dos mecanismos associados ao aumento do VO_{2máx}. Mas o achado mais interessante está relacionado ao fato de que nenhum dos resultados acima mencionados foi observado no grupo que se exercitou e foi suplementado com Vitamina C e E, indicando que a suplementação com antioxidantes preveniu a ocorrência de adaptações que ajudam a explicar os efeitos positivos do treinamento físico sobre o desempenho físico e sobre a saúde.

Por outro lado, estudos posteriores^{18,19} não observaram qualquer interferência proveniente de seus protocolos de suplementação com antioxidantes sobre as adaptações induzidas pelo treinamento físico, apesar do emprego de programas de treinamento físico mais duradouros e intensos do que os anteriores, respectivamente. Yfanti e colegas¹⁸ dividiram homens e mulheres jovens e fisicamente ativos a um grupo suplementado com placebo ou a um suplementado com Vitamina C e E (1000 e 400mg/dia, respectivamente), e submeteram os participantes a um programa de treinamento em cicloergômetro, com intensidades progressivas de 40 a 85% VO_{2máx}, por 12 semanas. De forma esperada, o treinamento físico induziu um aumento da expressão proteica de algumas enzimas mitocondriais, como a citrato sintase. Por outro lado, não foram observados efeitos aditivos ou inibitórios dos antioxidantes. O VO_{2máx} também aumentou em resposta ao treino, mas não houve qualquer interferência das Vitaminas C e E. Da mesma maneira, não houve diferenças entre os grupos na expressão proteica de enzimas antioxidantes como a SOD e a GPx. Estes resultados estão em concordância com os de Roberts e colegas¹⁹, os quais submeteram indivíduos moderadamente treinados a um programa de treinamento intermitente por 4 semanas, e apresentaram aumentos significantes do VO_{2máx} tanto no grupo suplementado com antioxidantes (neste caso, apenas a Vitamina C foi fornecida) como no não suplementado, mas sem quaisquer diferenças significantes entre os grupos.

Tabela 1. Efeitos da suplementação com Vitamina C e/ou E associadas ao treinamento aeróbio sobre diferentes respostas adaptativas.

Autores (ano)	Amostra	Protocolo de suplementação	Protocolo de treinamento	Resultados
AGUILÓ <i>et al</i> (2007)	15 homens jovens e treinados em <i>duathlon</i> . - Grupo Antioxdante: N = 8 - Grupo Placebo: N = 4	- 500 mg de Vitamina E – 90 dias - 1000 mg de Vitamina C – 15 dias	- Sem informações sobre a intensidade, duração ou frequência das sessões de treinamento.	↑ VO _{2máx} com o treinamento para ambos os grupos; ↔ VO _{2máx} entre os grupos.
GOMEZ-CABRERA <i>et al</i> (2008)	14 homens jovens e sedentários - Grupo Antioxdante: N = 5 - Grupo Sem Suplementação: N = 9	- 1000 mg de Vitamina C por dia – 60 dias	- Cicloergômetro; - 40 min; - 3 dias por semana; - 65 a 80% do VO _{2máx} .	↑ VO _{2máx} no grupo não suplementado com antioxidantes.
RISTOW <i>et al</i> (2009)	40 homens jovens, saudáveis e sedentários ou fisicamente ativos - Grupo Antioxdante: N = 20 - Grupo Placebo: N = 20	- 600 mg de Vitamina E – 30 dias - 1000 mg de Vitamina C – 30 dias	- Cicloergômetro / Corrida; - 65 min; - 5 dias por semana; - Sem informações sobre intensidade.	↑ da expressão gênica de SOD, GPx, PGC-1 α e PPAR γ no grupo placebo; ↔ da expressão gênica de SOD, GPx, PGC-1 α e PPAR γ no grupo antioxidante.

YFANTI <i>et al</i> (2010)	21 homens jovens e fisicamente ativos - Grupo Antioxdante: N = 11 - Grupo Placebo: N = 10	- 600 mg de Vitamina E – 120 dias - 1000 mg de Vitamina C – 120 dias	- Cicloergômetro; - 60 min; - 5 dias por semana; - 60 a 85% da P _{máx} .	↑ expressão proteica de CS e do VO _{2máx} com o treinamento para ambos os grupos; ↔ expressão proteica de CS e VO _{2máx} entre os grupos.
ROBERTS <i>et al</i> (2011)	16 homens jovens e fisicamente ativos - Grupo Antioxdante: N = 8 - Grupo Placebo: N = 8	- 1000 mg de Vitamina C – 30 dias	- Corrida intermitente; - 10 séries de 3 min, separadas por 3 min de intervalo ativo; - 4 dias por semana; - 90% do VO _{2máx} ,/ 25% do VO _{2máx}	↑ VO _{2máx} com o treinamento para ambos os grupos; ↔ VO _{2máx} entre os grupos.
PAULSEN <i>et al</i> (2014)	54 homens e mulheres jovens e fisicamente ativos - Grupo Antioxdante: N = 27 - Grupo Placebo: N = 27	- 235 mg de Vitamina E – 90 dias - 1000 mg de Vitamina C – 90 dias	- Corrida intermitente e contínua; - 4-5 séries de 4 a 6 min (intermitente); 30-60 min, (contínuos) - 4 dias por semana; - >90% do FC _{máx} ,/ 70-90% FC _{máxx}	↑ da expressão gênica de PGC-1α no grupo placebo; ↔ da expressão gênica de PGC-1α no grupo antioxidante. ↑ VO _{2máx} com o treinamento para ambos os grupos; ↔ VO _{2máx} entre os grupos.
CUMMING <i>et al</i> (2014)	37 homens jovens e sedentários - Grupo Antioxdante: N = 19 - Grupo Placebo: N = 18	- 235 mg de Vitamina E – 90 dias - 1000 mg de Vitamina C – 90 dias	- Corrida intermitente e contínua; - 4-5 séries de 4 a 6 min (intermitente); 30-60 min, (contínuos) - 4 dias por semana; - >90% do FC _{máx} ,/ 70-90% FC _{máxx}	↑ da expressão gênica e proteica de SOD com o treinamento; ↓ da expressão gênica e proteica de GPx com o treinamento; ↔ expressão de SOD e GPx entre os grupos.
MORRISON <i>et al</i> (2015)	11 homens jovens e sedentários - Grupo Antioxdante: N = 6 - Grupo Placebo: N = 5	- 600 mg de Vitamina E – 60 dias - 1000 mg de Vitamina C – 60 dias	- Cicloergômetro; - 10 séries de 4 min separadas por 2 min de intervalo ativo; - 3 dias por semana; - 90% VO _{2máx}	↑ VO _{2máx} e da expressão gênica de GPx e PGC-1α em ambos os grupos; ↔ da expressão gênica de SOD no grupo antioxidante.

Legenda: P_{máx} = potência máxima; min = minutos; FC_{máx}, = frequência cardíaca máxima; CS = citrato sintase; VO_{2máx} = consumo máximo de oxigênio; mg = miligramas; PGC-1α = Co-ativador 1-alfa do receptor ativado por proliferador do peroxissoma; PPARγ = receptor ativado por proliferador de peroxissoma gama; SOD = superóxido dismutase; GPx = glutatona peroxidase

Os resultados mais recentes^{18,19} certamente contradizem seus antecessores^{16,17}, e inflamam o intenso debate existente sobre os efeitos dos antioxidantes nas adaptações musculares induzidas pelo treinamento físico. Os resultados provenientes do grupo liderado por Goran Paulsen^{20,21}, um dos que mais tem produzido a respeito desta temática em anos recentes, são prova da contradição existente sobre o tema. Em concordância com achados anteriores¹⁷, este grupo de autores demonstrou²⁰, em conjunto com um programa de treinamento aeróbio (dividido entre sessões contínuas e intermitentes) de 11 semanas, que a suplementação de Vitamina C e E (1000 e 235 mg/dia, respectivamente) inibiu a expressão gênica de PGC-1 α e da citocromo c oxidase subunidade IV (COX-IV), ambos marcadores importantes da biogênese mitocondrial. Apesar disso, tais alterações não se traduziram em qualquer interferência dos ganhos de VO_{2máx} com o treinamento. Por outro lado, ressalta-se a ausência de sessões de familiarização dos participantes aos testes de VO_{2máx} neste estudo, bem como em todos os outros estudos desta revisão, o que certamente pode ter aumentado a chance de erros de medida em decorrência da aprendizagem inerente aos testes físicos, levando heterogeneidade aos resultados. Posteriormente, utilizando amostras musculares provenientes do mesmo experimento²¹, o mesmo grupo de pesquisa observou resultados diferentes sobre a expressão gênica e proteica da enzima SOD e GPx1. Foram identificados, respectivamente, um aumento e diminuição da expressão de SOD e GPx1 com o treinamento. No entanto, não foram identificadas diferenças na expressão destas enzimas entre as condições suplementado com antioxidante e suplementado com placebo.

No mais recente estudo examinando tal temática, Morrison e colegas²² submeteram homens jovens a um programa de treinamento aeróbio intermitente de 4 semanas, com 3 sessões de treino por semana, sendo que metade da amostra foi alocada a um grupo que recebeu placebo, enquanto a outra metade foi alocada a um grupo que recebeu diariamente Vitamina C e E (1000 e 400 mg/dia, respectivamente). Ao contrário dos resultados fornecidos pelo grupo de Goran Paulsen^{20,21}, após o período de intervenção, demonstrou-se que a suplementação com antioxidantes não interferiu no aumento da expressão gênica das enzimas citrato sintase ou da COX-IV. O VO_{2máx} também aumentou em resposta ao treinamento, sem diferença entre os grupos experimentais. Por outro lado, a expressão do fator de transcrição mitocondrial A (mtTFA) e da enzima SOD estavam diminuídas no grupo suplementado com Vitamina C e E quando comparado ao grupo placebo, os quais são considerados marcadores do processo de biogênese mitocondrial e da defesa antioxidante. Mais uma vez, a ausência de familiarização adequada aos testes físicos surgiria para explicar uma potencial discrepância entre os resultados moleculares, e a falta de interferência sobre o VO_{2máx}.

Limitações, considerações finais e perspectivas futuras

Ao contrário do que se pensa, a combinação de antioxidantes ao treinamento físico não se trata de uma abordagem recente. Sharman e colaboradores²³ já haviam introduzido esta temática à literatura no início dos anos 70, quando os autores submeteram nadadores adolescentes a um período de treinamento de 6 semanas, sendo que metade destes participantes receberia placebo durante o período, enquanto a outra metade receberia 400 mg diárias de Vitamina E. Notou-se que a suplementação gerou efeitos desfavoráveis sobre os testes físicos aplicados. Apesar de terem sido conduzidos em modelos animais, trabalhos subsequentes também demonstraram efeitos prejudiciais da suplementação de Vitamina C e E sobre a velocidade de cães de caça²⁴ e sobre força muscular de roedores²⁵, respectivamente. Este conjunto inicial de evidências apresentando resultados contrários aos esperados sobre o desempenho físico com a suplementação de antioxidantes serviu como base teórica para que estudos mais recentes passassem a examinar quais as potenciais alterações que estas estratégias poderiam efetuar quando adicionadas ao treinamento físico.

Os trabalhos abordados no presente Ponto de Vista mostram que a investigação da influência da suplementação de antioxidantes, especificamente, as Vitaminas C e E, sobre algumas das diferentes adaptações ao treinamento aeróbio alvo de interesse progressivo na literatura. Contudo, o número de evidências ainda é baixo, enquanto aquelas existentes

exibem resultados equívocos. Ao todo, apenas 8 estudos foram encontrados examinando a combinação de Vitamina C e/ou E ao treinamento físico aeróbio em humanos. Destes, 4 demonstraram que a suplementação com estes antioxidantes levou à interferência de algumas adaptações específicas ao treinamento físico.

Estudos em roedores com duração acima de 6 semanas têm demonstrado de forma consistente que a combinação de antioxidantes ao treinamento físico pode atrapalhar a adaptação de enzimas antioxidantes musculares, tais como a SOD, a GPx, a catalase e a peroxirredoxina^{16,26,27}. No entanto, com o objetivo de aumentar a validade externa das informações deste Ponto de Vista, apenas estudos com humanos foram selecionados. Como tal, a realização de biópsias musculares torna-se imprescindível para a avaliação acurada da expressão gênica ou proteica destas enzimas, o que aumenta a dificuldade inerente em realizar tais estudos. Em humanos, os estudos que apresentaram inibição da resposta de tais enzimas avaliaram apenas a sua expressão gênica após protocolos de treinamento de curta duração (i.e., 1 a 2 meses)^{17,22}, enquanto aqueles que não demonstraram qualquer interferência das Vitaminas C e E avaliaram a sua expressão proteica após protocolos de treinamento de maior duração (i.e., 3 meses)^{18,19}. Nota-se que ao invés da expressão gênica ou proteica, a atividade de tais enzimas jamais foi mensurada. Nota-se ainda grande heterogeneidade amostral, já que em alguns dos estudos foram recrutados participantes com maior prática/nível de atividade física do que em outros (fisicamente ativos vs. sedentários), e conforme o abordado, a prática sistemática de exercícios pode levar a potenciais diferenças nos desfechos primários do presente Ponto de Vista. Por fim, é de se ressaltar que em nenhum dos estudos abordados neste Ponto de Vista se preocupou em caracterizar o nível basal de antioxidantes dos participantes consumidos através da dieta, visando estabelecer as necessidades individuais acerca dos micronutrientes, e se tal fator potencialmente explicaria a interferência sobre as adaptações observadas. Com isso, a real influência das Vitaminas C/E combinadas ao treinamento aeróbio sobre a adaptação das defesas antioxidantes musculares de humanos ainda permanece obscura e um tópico interessante e necessário a ser estudado futuramente.

Dentre as diversas adaptações ao treinamento aeróbio está incluído o aumento do conteúdo e função mitocondriais, as quais intermedeiam melhoras sobre o $VO_{2m\acute{a}x}$. O aumento do conteúdo mitocondrial está relacionado ao aumento da expressão de uma série de fatores-chave de transcrição, tais como o PGC-1 α , o PPAR γ e o mtTFA, enquanto o aumento da função mitocondrial está relacionado com o aumento da expressão de enzimas-chave do ciclo oxidativo, tais como a citrato sintase e a COX-IV. Hoje existem fortes evidências de que os Radicais Livres podem mediar o fenômeno da biogênese mitocondrial^{13,14,28,29}, e mediante tal fato, a análise de variáveis relacionadas a este fenômeno em resposta ao uso de antioxidantes concomitantemente ao treinamento físico tornou-se um foco de interesse. Mais uma vez, estudos em modelos animais têm demonstrado de maneira consistente que a suplementação das Vitaminas C e/ou E pode inibir o aumento da expressão de COX-IV, citrato sintase, mtTFA e PGC-1 α induzidos pelo treinamento aeróbio, levando a inibições da atividade e conteúdo mitocondriais^{16,30,31}. Conforme destacado no presente Ponto de Vista, apesar do reduzido número de investigações em humanos, parte dos trabalhos que examinou a expressão destes fatores também observou reduzidas respostas destes ao treinamento físico com a adição das Vitaminas C e/ou E^{16,17,20,22}, embora nem todos tenham verificado tais efeitos inibitórios^{18,19}. O fato curioso é que as mudanças moleculares deveriam auxiliar na predição de mudanças no $VO_{2m\acute{a}x}$. No entanto, a maior parte dos estudos relatou ausência de interferência dos antioxidantes sobre o $VO_{2m\acute{a}x}$. Uma das explicações reside potencialmente na ausência de familiarização aos testes físicos, acrescentando heterogeneidade aos resultados. Ainda que este seja um campo que necessite de maiores investigações, os presentes achados sugerem que a combinação de Vitamina C e/ou E ao treinamento aeróbio poderia gerar interferência sobre a biogênese mitocondrial. Embora este Ponto de Vista tenha enfatizado os estudos que examinaram exclusivamente os efeitos das Vitaminas C e/ou E, as quais tem sido mais extensivamente examinadas na literatura, trabalhos empregando outros agentes antioxidantes, tais como a ubiquinona, a acetilcisteína, o alopurinol a quercetina, também têm demonstrado efeitos de interferência sobre a biogênese

mitocondrial ou a fatores relacionados à sua estimulação, tanto em humanos quanto em animais^{29,32,33,34}. Mesmo assim, o reduzido número de evidências investigando os efeitos destes outros agentes antioxidantes, bem como a heterogeneidade de seus desenhos experimentais quanto ao perfil de participantes, ao protocolo de treinamento (diversificada natureza, intensidade e volume) e ao tempo de exposição à intervenção, ainda são obstáculos no estabelecimento de conclusões mais assertivas. Ademais, sugere-se que estudos futuros se dediquem a investigar linhas ainda não exploradas sobre esta temática, tais como a análise de polimorfismos genéticos relacionados à produção de enzimas antioxidantes e de sinalizadores da via de biogênese mitocondrial, de modo a determinar se tais polimorfismos potencialmente influenciariam a resposta ao uso de antioxidantes.

Este Ponto de Vista se debruçou essencialmente sobre a possível interação entre a administração de Vitaminas C e/ou E algumas das adaptações mais importantes ao treinamento físico, as quais estão mais ligadas ao tecido muscular esquelético. No entanto, sabe-se que outros tecidos corporais podem obter adaptações favoráveis em resposta ao treinamento físico, tal como o tecido cardíaco. Nesse sentido, é conhecido que o treinamento físico possui efeitos positivos sobre a pressão arterial e função vascular. Os efeitos dos antioxidantes sobre a função cardiovascular são menos conhecidos se comparados aos do treinamento físico, mas ainda assim, tais estratégias vêm sendo sugeridas para a melhora de tal função. Com isso, um único e recente estudo se dedicou a examinar a influência da combinação das Vitaminas C e E com 6 semanas de treinamento aeróbio sobre a pressão sistólica e diastólica de idosos com hipertensão em estágio 2 (moderada). De forma esperada, o treinamento físico ocasionou uma redução tanto da pressão arterial sistólica como da diastólica. O achado surpreendente de tal estudo, mas que concorda em partes com os resultados dos estudos da presente revisão, está relacionado ao fato de que a administração das Vitaminas C e E impediu tais melhoras, ainda levando os participantes a retornarem a um estado hipertensivo³⁵. Obviamente, conclusões baseadas num único estudo são meramente precipitadas. Mas o efeito paradoxal dos antioxidantes observado em tal estudo sugere a necessidade de precaução ao combinar o treinamento físico e a suplementação com antioxidantes em indivíduos idosos e moderadamente hipertensos. E indubitavelmente, tal evidência ressalta a necessidade imediata de estudos investigando os efeitos da combinação de antioxidantes ao treinamento aeróbio sobre as adaptações inerentes a outros tecidos.

Em conjunto, pode-se afirmar que os efeitos da suplementação com antioxidantes, mais especificamente com as Vitaminas C e/ou E, sobre adaptações inerentes ao músculo esquelético em resposta ao treinamento aeróbio ainda são controversos. É possível perceber um crescente corpo literário sugerindo que tais estratégias podem dificultar ou até mesmo impedir a sinalização de adaptações importantes ao treinamento aeróbio, tais como a biogênese mitocondrial muscular. Tal fato vai de encontro à hipótese da hormese (Figura 1), onde os Radicais Livres produzidos temporariamente durante o exercício aeróbio atuariam como sinalizadores intracelulares, de modo a promover adaptações que capacitariam a célula a melhor tolerar futuros estresses; e que a adição de antioxidantes ao treinamento físico cortaria a produção dos Radicais Livres, atrapalhando tais adaptações. Fisiologicamente, é improvável que a produção de Radicais Livres exclusivamente com o exercício físico atinja níveis capazes de causar danos celulares e piorar a funcionalidade da célula, a ponto da administração de antioxidantes se tornar necessária. No entanto, sob condições ou doenças onde o Estresse Oxidativo é predominante, com ou sem o exercício, não se pode excluir a possibilidade de que os antioxidantes venham a ser úteis. O fato é que, a partir do presente conteúdo abordado, não existem evidências convincentes para apoiar o uso de suplementos de teor antioxidante contendo Vitamina C e/ou E concomitantemente ao treinamento aeróbio com o propósito de otimizar as adaptações ao treinamento. Na verdade, considerando o potencial efeito supressor destes antioxidantes sobre algumas adaptações ao treinamento, o posicionamento do Colégio Americano de Medicina do Esporte³⁶ a respeito da importância de uma dieta equilibrada e variada para adquirir os antioxidantes necessários ao organismo parece ser a mais adequada recomendação, tornando

impossível a sugestão do uso de tais suplementos para indivíduos saudáveis e praticantes de exercício físico com base na literatura atual.

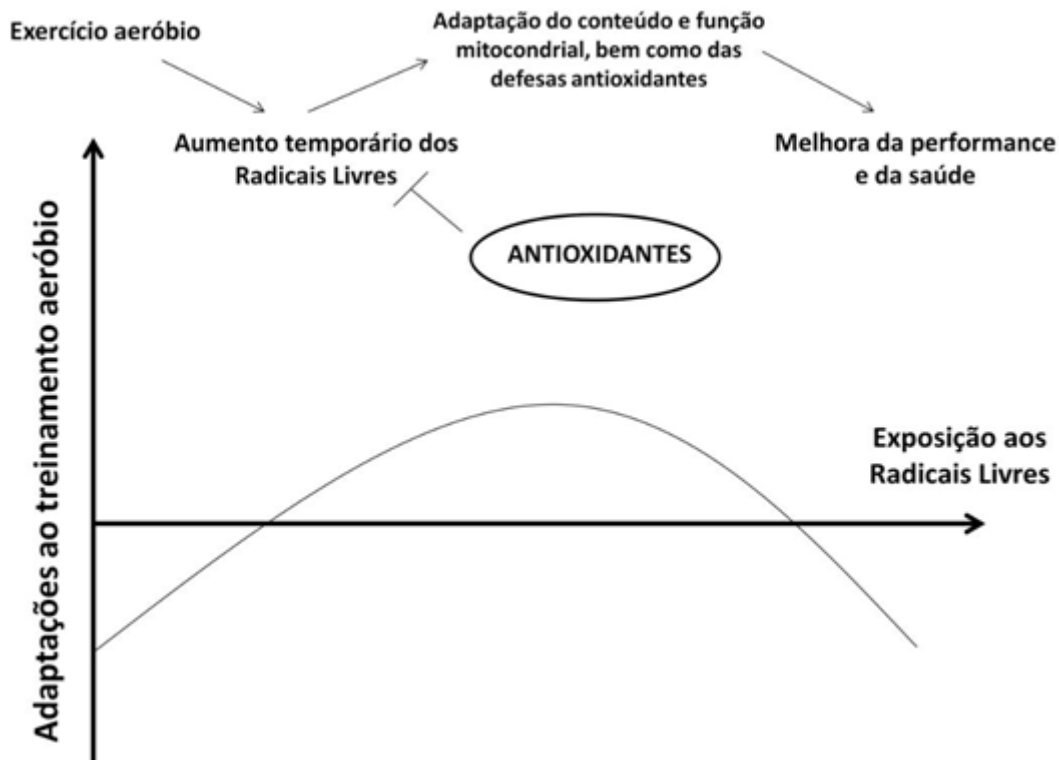


Figura 1. Representação da hipótese da hormese, ligando o exercício físico à subsequente formação de Radicais Livres, e às adaptações ao treinamento físico.

Nesta hipótese, um dos mecanismos implicados nos benefícios do exercício físico, especialmente o aeróbio, sobre a saúde e a performance incluiria necessariamente um aumento dos Radicais Livres. Apesar do receio existente acerca da produção dos Radicais Livres e dos seus efeitos sobre a integridade celular, tal produção com o exercício físico é meramente transitória, o que colocaria os Radicais Livres no patamar de sinalizadores intracelulares necessários para induzir um aumento da expressão de PGC-1 α , do PPAR γ e do mtTFA, os quais são considerados fatores importantes relacionados à biogênese mitocondrial. Estes Radicais também seriam importantes para a adaptação de enzimas como a citrato sintase e a citocromo c oxidase subunidade IV (COX-IV), bem como da superóxido dismutase (SOD) e a glutatona peroxidase (GPx), enzimas-chave da função mitocondrial e da defesa antioxidante, respectivamente. Ao bloquear a formação dos Radicais Livres induzidos pelo exercício físico devido à suplementação de antioxidantes, os efeitos do exercício físico que promovem a melhora da saúde e do desempenho físico seriam abolidos, em decorrência da ausência de adaptação do conteúdo e função mitocondriais e da defesa antioxidante na presença de vitamina C e vitamina E. Logo, é possível especular que somente o excesso de Radicais Livres poderia ser prejudicial à saúde, e que à exposição a estes radicais na 'dose certa' seria imprescindível para as adaptações acima mencionadas. Legenda: Linhas terminadas em traço vertical indicam atenuação; linhas terminadas em seta indicam estimulação.

Referências

1. Garber CE, *et al.* American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011; 43: 1334-1359.

2. McArdle WD, Katch FL, Katch VL. Fisiologia do exercício energia, nutrição e desempenho humano. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
3. Valko M, Leibfrizt D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39: 44-84.
4. Ferreira LF, Reid MB. Muscle-derived ROS and thiol regulation in muscle fatigue. *J Appl Physiol* (1985). 2008; 104: 853-860.
5. Reid MB. Invited Review: Redox Modulation of Skeletal Muscle Contraction: What We Know and What We Don't. *J Appl Physiol.* 2001; 90: 724-731.
6. Neubauer O, *et al.* Antioxidant Responses to an Acute Ultra-endurance Exercise: Impact on DNA Stability and Indications for an Increased Need for Nutritive Antioxidants in the Early Recovery Phase. *Br J Nutr.* 2010; 104: 1129-1138.
7. Machefer G, *et al.* Extreme Running Competition Decreases Blood Antioxidant Defense Capacity. *J Am Coll Nutr.* 2004; 23: 358-364.
8. Witt EH, Rezhick AZ, Viguie CA, Starke-Reed P, Packer L. Exercise, Oxidative Damage and Effects of Antioxidant Manipulation. *J Nutr.* 1992; 122: 766-773.
9. Urso ML, Clarkson PM. Oxidative Stress, Exercise, and Antioxidant Supplementation. *Toxicology.* 2003; 189: 41-54
10. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci.* 2008; 4: 89-96
11. Chen X, Guo C, Kong J. Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res.* 2012; 7: 376-385.
12. Khassaf M, *et al.* Effect of vitamin C supplements on antioxidant defence and stress proteins in human lymphocytes and skeletal muscle. *J Physiol.* 2003; 549: 645-652.
13. Gomez-Cabrera MC, Borrás C, Pallardo FV, Sastre J, Ji LL, Vina J. Decreasing xanthine oxidase-mediated oxidative stress prevents useful cellular adaptations to exercise in rats. *J Physiol.* 2005; 567: 113-120.
14. Margaritelis NV, *et al.* Adaptations to endurance training depend on exercise-induced oxidative stress: exploiting redox interindividual variability. *Acta Physiol (Oxf).* 2017; 222: 2.
15. Aguilo A, Tauler P, Sureda A, Cases N, Tur J, Pons A. Antioxidant diet supplementation enhances aerobic performance in amateur sportsmen. *J Sports Sci.* 2007; 25: 1203-1210.
16. Gomez-Cabrera MC, *et al.* Oral administration of vitamin C decreases muscle mitochondrial biogenesis and hampers training-induced adaptations in endurance performance. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87: 142-149.
17. Ristow M, *et al.* Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; 106: 8665-8670.
18. Yfanti C *et al.* Antioxidant supplementation does not alter endurance training adaptation. *Med Sci Sports Exerc.* 2010; 42: 1388-1395.
19. Roberts LA, Beattie K, Close GL, Morton JP. Vitamin C consumption does not impair training-induced improvements in exercise performance. *Int J Sports Physiol Perform.* 2011; 6: 58-69.
20. Paulsen G, *et al.* Vitamin C and E supplementation hampers cellular adaptation to endurance training in humans: a double-blind, randomised, controlled trial. *J Physiol.* 2014; 592: 1887-1901.
21. Cumming KT, *et al.* Effects of vitamin C and E supplementation on endogenous antioxidant systems and heat shock proteins in response to endurance training. *Physiol Rep.* 2014; 2: 10
22. Morrison D, *et al.* Vitamin C and E supplementation prevents some of the cellular adaptations to endurance-training in humans. *Free Radic Biol Med.* 2015; 89: 852-862.
23. Sharman IM, Down MG, Sen RN. The effects of vitamin E and training on physiological function and athletic performance in adolescent swimmers. *Br J Nutr.* 1971; 26: 265-276.
24. Marshall RJ, *et al.* Supplemental vitamin C appears to slow racing greyhounds. *J Nutr.* 2002; 132: 1616-1621.
25. Coombes JS, *et al.* Effects of vitamin E and alpha-lipoic acid on skeletal muscle contractile properties. *J Appl Physiol.* 2001; 90: 1424-1430.
26. Chang CK, Huang HY, Tseng HF, Hsuuw YD, Tso TK. Interaction of vitamin E and exercise training on oxidative stress and antioxidant enzyme activities in rat skeletal muscles. *J Nutr Biochem.* 2007; 18: 39-45.

27. Meier P, Renga M, Hoppeler H, Baum O. The impact of antioxidant supplements and endurance exercise on genes of the carbohydrate and lipid metabolism in skeletal muscle of mice. *Cell Biochem Funct.* 2013; 31: 51-59.
28. 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.
29. Wadley GD, Nicolas MA, Hiam DS, McConell GK. Xanthine oxidase inhibition attenuates skeletal muscle signaling following acute exercise but does not impair mitochondrial adaptations to endurance training. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013; 304: 853-862.
30. Strobel NA, Peake JM, Matsumoto A, Marsh SA, Coombes JS, Wadley GD. Antioxidant supplementation reduces skeletal muscle mitochondrial biogenesis. *Med Sci Sports Exerc.* 2011; 43: 1017-1024.
31. Venditti P, Napolitano G, Barone D, Di Meo S. Vitamin E supplementation modifies adaptive responses to training in rat skeletal muscle. *Free Radic Res.* 2014; 48: 1179-1189.
32. Casuso RA *et al.* Oral quercetin supplementation hampers skeletal muscle adaptations in response to exercise training. *Scand J Med Sci Sports.* 2014; 24: 920-927.
33. Malm C, Svensson M, Ekblom B, Sjodin B. Effects of ubiquinone-10 supplementation and high intensity training on physical performance in humans. *Acta Physiol Scand.* 1997; 161: 379-384.
34. Petersen AC, *et al.* Infusion with the antioxidant N-acetylcysteine attenuates early adaptive responses to exercise in human skeletal muscle. *Acta Physiol (Oxf).* 2012; 204: 382-392.
35. Wray DW, Uberoi A, Lawrenson L, Bailey DM, Richardson RS. Oral antioxidants and cardiovascular health in the exercise-trained and untrained elderly: a radically different outcome. *Clin Sci (Lond).* 2009; 116: 433-441.
36. Thomas DT, Erdman KA, Burke LM. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: Nutrition and Athletic Performance. *J Acad Nutr Diet.* 2016; 116: 501-528.