

# INFLUÊNCIA DOS PARÂMETROS DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE O EFEITO NEFROPROTETOR INDUZIDO PELO EXERCÍCIO

Mateus Argolo Santos<sup>1</sup>, Rafael Pereira<sup>2</sup>

## RESUMO

A prática regular de exercício físico aumenta as defesas antioxidantes. O estresse oxidativo é uma das principais causas de danos a nível molecular (i.e., lipídios, proteínas e DNA) provocando a perda da função celular. O treinamento físico gera efeitos antioxidantes a inúmeros tecidos além dos músculos em exercício. Sendo assim, objetivamos avaliar a capacidade de defesa dos rins frente a um insulto oxidativo após um período de 8 semanas de treinamento. Oito camundongos suíços foram submetidos a 8 semanas de exercícios de natação 3 vezes por semana, enquanto outros oito camundongos permaneceram sedentários pelo mesmo período. 48 horas após o término dos treinamentos os animais receberam uma dose de cisplatina (20mg/Kg) via intraperitoneal para indução de dano renal. 72 horas após a administração de cisplatina os animais foram anestesiados via intraperitoneal com ketamina (50 mg/kg) e xilazina (16 mg/kg), para posterior coleta de sangue por punção cardíaca e sacrifício por deslocamento cervical. Os rins foram retirados, pesados e preparados para avaliação. A concentração de TBARS nas amostras de tecido renal foi significativamente maior no grupo sedentário quando comparado ao grupo treinado ( $p < 0.05$ ), indicando menor estresse oxidativo nos rins dos animais treinados. Da mesma forma, a atividade da catalase foi significativamente maior no grupo treinado quando comparado ao grupo sedentário ( $p < 0.05$ ), indicando melhor defesa antioxidante no grupo treinado.

Palavras-chave: estresse oxidativo, fisiologia do exercício.

## ANALYSIS OF HIGH INTENSITY AND LOW VOLUME PHYSICAL TRAINING ON THE EXERCISE-INDUCED NEPHROPROTECTION

### ABSTRACT

Regular physical exercise increases antioxidant defenses. Oxidative stress is one of the main causes of damage at the molecular level (i.e., lipids, proteins and DNA) causing the loss of cellular function. Physical training generates antioxidant effects to numerous tissues in addition to exercising muscles. Therefore, we aimed to evaluate the ability of the kidneys to defend themselves against an oxidative insult after a period of 8 weeks of training. Eight Swiss mice underwent 8 weeks of swimming exercises 3 times a week, while another eight mice remained sedentary for the same period. 48 hours after the end of training, the animals received a dose of cisplatin (20mg/Kg) intraperitoneally to induce renal damage. 72 hours after cisplatin administration, the animals were anesthetized intraperitoneally with ketamine (50 mg/kg) and xylazine (16 mg/kg), for subsequent blood collection by cardiac puncture and sacrifice by cervical dislocation. The kidneys were removed, weighed and prepared for evaluation. The concentration of TBARS in the kidney tissue samples was significantly higher in the sedentary group when compared to the trained group ( $p < 0.05$ ), indicating lower oxidative stress in the kidneys of the trained animals. Likewise, catalase activity was

---

<sup>1</sup> Estudante do Grupo de Pesquisa em Fisiologia Neuromuscular – UESB (Jequié).

<sup>2</sup> Líder do Grupo de Pesquisa em Fisiologia Neuromuscular – UESB (Jequié).

significantly higher in the trained group when compared to the sedentary group ( $p < 0.05$ ), indicating better antioxidant defense in the trained group.

Key words: exercise physiology, oxidative stress.

## INTRODUÇÃO

É bastante evidente na literatura que a prática regular de atividade física proporciona um melhor estado de saúde e maior capacidade de defesa dos órgãos e sistemas contra agressões externas e até mesmo internas (Sachdev & Davies 2008). Um exemplo disto pode ser observado no balanço redox de diferentes tecidos (Sachdev & Davies 2008), que tende a melhorar com o treinamento físico (Sachdev & Davies 2008; Radak et al. 2014), tanto quando realizado em condições de saúde, como quando realizado em condições de doença previamente estabelecida (Astrand et al. 2003).

Estudos prévios têm mostrado que a melhora do estado redox induzido pelo exercício pode contribuir para minimizar os efeitos deletérios decorrentes de diversas condições patológicas ou de toxicidade o aumento do estresse oxidativo esteja envolvido. Silva et al. (2012) demonstraram que a realização de um período de treinamento físico previamente ao desenvolvimento de Diabetes Mellitus (DM) promove nefroproteção nestes animais, enquanto Amaral (2015) demonstrou que esta nefroproteção ocorre principalmente por um melhor balanço redox dos animais submetidos a um programa de treinamento físico previamente ao desenvolvimento da DM. Tal fato permite postular que a realização de programas de treinamento físico pode ser útil para nefroproteção em outras condições de doença ou nefrotoxicidade induzida por agentes químicos, especialmente quando o balanço/desequilíbrio redox está envolvido.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 16 camundongos Suíços, machos, com quatro meses de idade (16 semanas), provenientes do Centro de Criação de Animais da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), os quais serão mantidos no biotério da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB) em ambiente com controle de luz (12 horas de luz, das 7 às 19h) e temperatura ( $23 \pm 3^\circ\text{C}$ ). O transporte ocorrerá de acordo com as recomendações do Instituto Nacional de Saúde para os cuidados e uso de animais de laboratório e esse estudo será submetido ao Comitê de Ética em Experimentação Animal da Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB).

Logo após o desmame os animais serão divididos aleatoriamente em 2 grupos com 8 animais cada, um grupo sedentário e um grupo submetidos a 8 semanas de treinamento de nado forçado com a seguinte forma de execução: Nado forçado por 15 minutos com peso de chumbo (5% da Massa Corporal) preso à base da cauda, 3 vezes por semana.

Ao completarem 16 semanas de vida todos os animais foram expostos a 5 dias de adaptação ao ambiente aquático e ao exercício a ser executado (5 minutos com 1% da massa corporal (MC) do animal). Dois dias após o término do período de adaptação, os animais iniciaram um período de 8 semanas de treinamento com as respectivas formas de execução de cada grupo. Pacotes com pequenas esferas de chumbo foram presas à base da cauda de cada animal e o peso de cada pacote será referente à massa corporal deste, sendo essa o peso dos pacotes ajustados semanalmente para manter a carga proposta (i.e., 5% da MC).

Dois dias após o término do período de treinamento os animais foram submetidos a uma única dose de cisplatina (20mg/Kg) por via intraperitoneal para indução de injúria renal aguda, como proposto por Singh et al. (2012). Setenta e duas horas após a administração de cisplatina os animais foram anestesiados administração intraperitoneal de ketamina (50 mg/kg) and xilazina (16 mg/kg), seguida de coleta de sangue por punção cardíaca e sacrifício por deslocamento cervical. Os rins foram cuidadosamente retirados, pesados e preparados para avaliação do estado redox (rim direito) e avaliação histológica (rim esquerdo).

Os níveis plasmáticos e teciduais de Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico (TBARS) foram determinados utilizando o ensaio do ácido tiobarbitúrico e a leitura realizada em um comprimento de onda de 534 nm por espectrofotometria. A quantidade de TBARS do tecido renal será corrigida pela quantidade (mg) de proteínas contidas em 1000 µl do homogenato e expressa em nmol/mg. A atividade da CAT foi mensurada a partir da taxa de decaimento de peróxido de hidrogênio na absorbância de 240 nm.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A concentração de TBARS nas amostras de tecido renal foi significativamente maior no grupo sedentário quando comparado ao grupo treinado ( $p < 0.05$ ), indicando menor estresse oxidativo nos rins dos animais treinados. Da mesma forma, a atividade da catalase foi significativamente maior no grupo treinado quando comparado ao grupo sedentário ( $p < 0.05$ ), indicando melhor defesa antioxidante no grupo treinado.

O aumento da atividade de enzimas antioxidantes em diversos órgãos tem sido amplamente reportado após um período de treinamento físico (RADAK et al. 2013). De modo mais aplicado, a avaliação do quão efetivo é este aumento da atividade da defesa antioxidante frente a um insulto oxidativo tem sido feita, predominantemente para o coração e cérebro (BOLLI; MARBAN, 1999; DING et al., 2005). Adicionalmente, estudos recentes tem investigado o quanto efetivo é este aumento da defesa antioxidante nos rins (SAAD 2014; MIYAGI et al., 2014; ESTRELA et al., 2017), no entanto, os estudos tem investigado o efeito de um programa de exercício com frequência semanal de 5x por semana, não sendo conhecido o efeito de um programa com frequência semanal de 3x por semana.

O termo pré-condicionamento tem sido usado para referenciar esta melhora da capacidade de defesa tecidual frente a insultos oxidativos após um período de treinamento físico regular (RADAK et al. 2013). Apesar de bem documentado, o potencial benéfico deste pré-condicionamento depende de parâmetros relacionados ao programa de exercício aplicado (RIVERA-BROWN; FRONTERA, 2012). Em nosso estudo a frequência semanal de treinamento de 3x por semana teve influência positiva sobre as adaptações benéficas induzidas pelo treinamento físico, visto que estes animais apresentaram nefroproteção frente ao insulto oxidativo induzido por cisplatina.

## CONCLUSÕES

Nossos resultados mostraram que um programa de treinamento físico com frequência semanal de 3x por semana foi suficiente para nefroproteger os animais contra um insulto oxidativo induzido pela cisplatina.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amaral, LSB. Efeitos benéficos do exercício físico sobre as alterações renais induzidas pelo diabetes mellitus experimental em ratas wistar. Tese de doutorado

apresentada ao Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas. Universidade Federal da Bahia, 2015.

2. Astrand PO, Rodhal K, Dahl HA, Strømme SB. Textbook of work physiology. Physiological basis of exercise. 4th ed. Champaign: Human Kinetics, 2003.
3. BOLLI, Roberto; MARBÁN, Eduardo. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. *Physiological Reviews*, v. 79, n. 2, p. 609-634, 1999.
4. DING, Yun-Hong et al. Exercise preconditioning ameliorates inflammatory injury in ischemic rats during reperfusion. *Acta Neuropathologica*, v. 109, n. 3, p. 237-246, 2005.
5. ESTRELA, Gabriel R. et al. Caloric restriction is more efficient than physical exercise to protect from cisplatin nephrotoxicity via PPAR-alpha activation. *Frontiers in Physiology*, v. 8, p. 116, 2017.
6. MIYAGI, Mariana Yasue Saito et al. Long-term aerobic exercise protects against cisplatin-induced nephrotoxicity by modulating the expression of IL-6 and HO-1. *PloS one*, v. 9, n. 10, p. e108543, 2014.
7. Radak, Z et al. Regular Exercise Results in Systemic Adaptation Against Oxidative Stress. *Systems Biology of Free Radicals and Antioxidants*. Springer Berlin Heidelberg. 3855-3869, 2014.
8. RADAK, Zsolt et al. Oxygen consumption and usage during physical exercise: the balance between oxidative stress and ROS-dependent adaptive signaling. *Antioxidants & Redox Signaling*, v. 18, n. 10, p. 1208-1246, 2013.
9. RIVERA-BROWN, Anita M.; FRONTERA, Walter R. Principles of exercise physiology: responses to acute exercise and long-term adaptations to training. *PM&R*, v. 4, n. 11, p. 797-804, 2012.
10. SAAD, Ramadan A. Long term exercise preconditioning protects against renal dysfunction after ischemia reperfusion injury in rat kidneys. *J Am Sci*, v. 10, p. 6, 2014.
11. Sachdev, S; Davies, KJ. Production, detection, and adaptive responses to free radicals in exercise. *Free Radical Biology and Medicine*. 44(2), 215-223, 2008.
12. Silva, KAS et al. Previous Exercise Training Has a Beneficial Effect on Renal and Cardiovascular Function in a Model of Diabetes. *PloS one*, v. 7, n. 11, e48826, 2012.
13. Singh, A. P., Muthuraman, A., Jaggi, A. S., Singh, N., Grover, K., & Dhawan, R. (2012). Animal models of acute renal failure. *Pharmacological Reports*, 64(1), 31-44.

#### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à FAPESB pelo apoio através da bolsa de estudo de Iniciação científica concedida a Mateus Argolo Santos.

