DOI: 10.4025/reveducfis.v22i2.9933

EFEITO CITOTÓXICO PROVOCADO POR CICLOFOSFAMIDA NA MASSA CORPORAL E NO TECIDO MUSCULAR ESTRIADO ESQUELÉTICO DE RATOS TREINADOS

CYTOTOXIC EFFECT CAUSED BY CYCLOPHOSPHAMIDE IN BODY MASS AND SKELETAL MUSCLE TISSUE OF TRAINED RATS

Karla Fabiana Goessler[*]
Roberto José Ruiz[*]
Andréa Name Colado Simão[**]
Cláudia Patrícia Cardoso Martins Siqueira[***]
Solange de Paula Ramos[****]
Marcos Doederlein Polito[*****]

RESUMO

O estresse oxidativo está associado ao estilo de vida sedentário, ao efeito de drogas e poluentes ambientais. A prática regular de exercícios físicos promove melhoras nos sistemas de defesa antioxidantes do organismo, prevenindo a ação de radicais livres. O objetivo do estudo foi verificar as alterações na massa corporal e no músculo esquelético de ratos, submetidos ou não ao treinamento físico, e ao estresse oxidativo induzido por ciclofosfamida (CF). Foram utilizados 24 ratos machos Wistar, alocados em quatro grupos. Metade dos animais foi submetida ao treinamento de natação com duração de até 40 minutos, intensidade moderada, por 21 dias, e os demais foram mantidos em sedentarismo. Após esse período, seis animais de cada grupo (exercício e sedentarismo) recebeu uma única dose de ciclofosfamida (200 mg/kg, via i.p.). Após sete dias, os animais foram pesados e sacrificados. Observou-se menor massa corporal para os animais dos grupos treinados tratados ($P < 0.05$) ou não com CF ($P < 0.05$) comparados aos grupos sedentários. Não foi observada diferença no peso absoluto e relativo do músculo tríceps sural entre os grupos. No entanto, a análise histológica demonstrou diminuição nas áreas e severidade das lesões provocadas por ciclofosfamida nos animais treinados. Os resultados sugerem que o protocolo de exercício moderado crônico foi capaz de reduzir a massa corporal dos animais e atenuou os efeitos citotóxicos da CF sobre o músculo estriado esquelético.

Palavras-chave: Ciclofosfamida. Exercício físico. Massa corporal.

INTRODUÇÃO

A ciclofosfamida (CF) é uma droga anti-neoplásica, utilizada no tratamento quimioterápico e de doenças autoimunes. Durante o processo de metabolização da droga, que ocorre no fígado, são liberados metabólitos com características citotóxicas que podem desencadear apoptose e necrose dos tecidos (CAMARGO et al., 2006; PEKAR et al., 2007; HOSAKO, et al., 2007). Após sete dias da administração aguda de CF, há diminuição nas enzimas do sistema antioxidante celular, em modelo experimental em ratos (LAHOUEL et al., 2004). No músculo estriado esquelético pode ocorrer redução da síntese protéica, alteração de proteínas e depleção dos sistemas antioxidantes (TILIGINAC et al., 2002; FRIEDMAN et al., 1990).

Estudos em animais e em humanos (SACHDEV; DAVIES, 2008; ARAÚJO; PRADA; MELLO, 2006; GOMEZ-CABRERA; DOMENECH; VIÑA, 2008) tem demonstrado que o exercício físico regular de intensidade moderada

[*] Programa de Mestrado em Educação Física Associado UEM/UEL; Departamento de Educação Física UEL.

[**] Doutora. Professora do Departamento de Patologia, Análises Clínicas e Toxicologia da Universidade Estadual de Londrina.

[***] Doutora. Professora do Departamento de Fisioterapia da Universidade Estadual de Londrina.

[****] Doutora. Professora do Departamento de Histologia da Universidade Estadual de Londrina.

[*****] Doutor. Professor do Departamento de Educação Física da Universidade Estadual de Londrina.

pode proteger os tecidos contra efeitos citotóxicos, devido ao aumento das defesas antioxidantes e ao efeito anti-inflamatório (GOMEZ-CABRERA; DOMENECH; VIÑA, 2008; LUMINI et al., 2008; RADAK; CHUNG; GOTO, 2008; CRUZAT et al. 2007; BOVERIS; NAVARRO, 2008). Em modelo animal, ocorre o aumento dos sistemas antioxidantes musculares, especialmente o sistema glutationa, superóxido desmutase e catalase (LAMBERTUCCI et al, 2007). Desta forma, o treinamento físico tem sido sugerido com finalidades terapêuticas e preventivas para diversas situações fisiopatológicas onde está envolvido o estresse oxidativo (PERK; VERESS, 2000; DORN et al., 2001).

Durante a terapia quimioterápica antineoplásica, a atividade física parece melhorar a qualidade de vida de pacientes, reduzir a fadiga e diminuir a perda de massa muscular (DIETTRICH, 2007; BATTAGLINI et al., 2006; SILVA, 2006). Além disso, o efeito do exercício físico previamente a agentes que provoquem lesão por estresse oxidativo nos tecidos, também pode apresentar um efeito terapêutico benéfico, promovendo adaptações teciduais que protegem o tecido contra a agressão de agentes quimioterápicos (CHICCO et al., 2006).

No entanto, as evidências científicas relacionando os efeitos do exercício físico regular e a utilização de CF são raras. Considerando que as respostas fisiológicas do exercício podem contrabalancear os efeitos deletéricos da CF, o estudo da função do exercício físico previamente a situações onde há exposição a fatores que provocam lesão tecidual e alteração na massa corporal torna-se importante.

O objetivo do presente estudo foi verificar as alterações na massa corporal e na morfologia do músculo estriado esquelético após uma dose elevada de CF em animais previamente treinados.

MATERIAIS E MÉTODOS

Animais

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Estadual de Londrina (Parecer 04/09). Foram utilizados 24 ratos machos Wistar, com 100±10 gramas, mantidos em gaiolas coletivas, em temperatura de 22°C a 24°C e ciclo de claro/escuro de 12 h. Foi fornecida ração normocalórica (NUVILAB® CR1, Nuvital, Colombo, Brasil) e água potável à vontade. A massa corporal foi aferida semanalmente. Os animais foram divididos em quatro grupos contendo 6 animais cada: Treinados controle (TCo), treinados com ciclofosfamida (TCF), sedentários controle (SCo) e sedentários com ciclofosfamida (SCF), conforme descrito na Figura 1. Os animais dos grupos TCo e TCF realizaram 21 dias de treinamento físico, enquanto os demais permaneceram sem qualquer exposição ao esforço físico durante esse período. No 21º dia os animais dos grupos TCF e SCF receberam uma única dose de CF (200mg/kg de peso corporal). Após a aplicação da droga, todos os animais foram mantidos em sedentarismo e sacrificados no 28° dia.

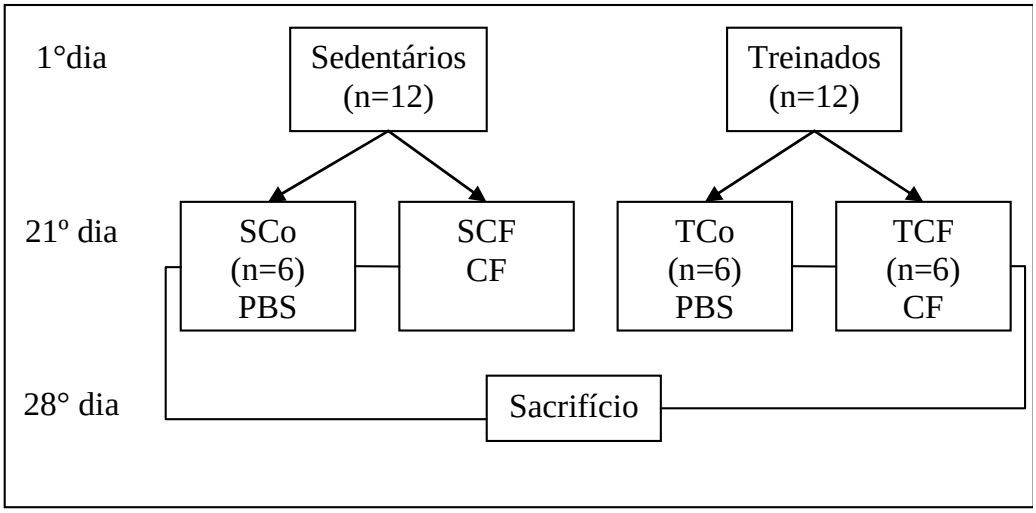

Figura 1 - Ilustração do delineamento experimental.

Protocolo de Treinamento

O treinamento de natação foi realizado cinco vezes por semana, no período da manhã (10:00 horas), em tanques individuais (37cm X 30cm), com temperatura da água a aproximadamente 30ºC (Tabela 1). Após o período de adaptação ao meio líquido, foi acrescentada carga de 5% do peso corporal. A carga foi aplicada por meio de peso de chumbo no tórax do animal. De acordo com Gobatto et al. (2001), a carga de 5% do peso corporal é considerada dentro do limiar aeróbio para animais sedentários. A carga foi ajustada semanalmente de acordo com a massa corporal do animal.

Tabela 1 - Protocolo de treinamento utilizado.

Dia	Duração	Carga adicional
1º e 2º	5 min	-
3º ao 5º	10 min	-
6º ao 8º	15 min	5% do peso coporal
9º ao 12º	20 min	5% do peso coporal
13º ao 16º	25 min	5% do peso coporal
17º ao 20º	30 min	5% do peso coporal
21º	40 min	5% do peso coporal

Administração da Ciclofosfamida (CF)

Os animais dos grupos tratados com CF, submetidos ou não ao treinamento físico, receberam dose única da droga (200 mg/kg de peso corporal) um dia após o término do treinamento, dissolvida em solução salina (PBS) via intraperitoneal (SUDHARSAN et al. 2006), enquanto os animais não tratados receberam a mesmo volume de PBS estéril. Os animais foram sacrificados após sete dias, tempo necessário para a metabolização e eliminação da droga, por meio de inalação de éter dietílico.

Procedimentos e Análise Histológica

O músculo tríceps sural da pata direita foi removido, lavado em solução salina, pesado, fixado em solução de Bouin aquoso, incluído em parafina, cortado à 7µm, corado em hematoxilina e eosina (HE) e analisado em microscópio óptico.

As alterações morfológicas no músculo estriado esquelético foram analisadas de acordo com critérios pré-estabelecidos, proposto por Brasileiro et al. (2007). Foi observada a presença de edema, necrose e infiltrado neutrofílico, por três avaliadores experientes. Os critérios utilizados para a classificação de lesão estão apresentados no Quadro 1.

	Escores			
	Grau 0	**Grau 1**	**Grau 2**	**Grau 3**
	Ausente	**Leve**	**Moderado**	**Acentuado**
Dissociação de fibras musculares (edema)	Ausente	1 espaço claro por campo 100x	2-4 espaços claros por campo 100x	>5 espaços claros por campo 100x
Infiltrado Neutrofílico	Ausente	1-10 neutrófilos por campo 400x	11-20 neutrófilos por campo 400x	>20 neutrófilos por campo 400x
Necrose de fibras musculares	Ausente	1 fibra por campo (100x)	2-3 fibras por campo (100x)	>4 fibras por campo (100x)

Fonte: Brasileiro et al. (2007).

Quadro 1 - Critérios para a avaliação morfológica do músculo estriado esquelético.

Análise Estatística

Os dados descritivos foram expressos em média e desvio padrão (DP). O teste de *Levene* foi inicialmente utilizado para a verificação da homogeneidade dos dados. Para a análise da massa corporal durante o inicio do experimento, após o término do treinamento e sacrifício, foi utilizada a análise de variância com duas entradas. Os pesos absolutos e relativos do músculo foram comparados através da análise de variância de uma entrada. O teste *post hoc Fisher* LSD foi empregado para identificar as diferenças significativas, considerando $P<0,05$. O teste Qui-Quadrado foi utilizado para detectar as diferenças entre a freqüência e severidade das lesões entre os grupos. Os dados foram processados no programa estatístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*, versão 17.0).

RESULTADOS

Não houve diferença significativa entre os grupos com relação ao peso corporal dos animais. Após 21 dias de treinamento, foi observada menor massa corporal para os animais dos grupos treinados (TCo e TCF), quando comparados aos sedentários (SCo e SCF). Após uma semana de aplicação da droga (sacrifício), o grupo SCF apresentou menor massa corporal quando comparado ao SCo. O grupo TCF manteve menor massa corporal em relação ao SCF (Figura 2).

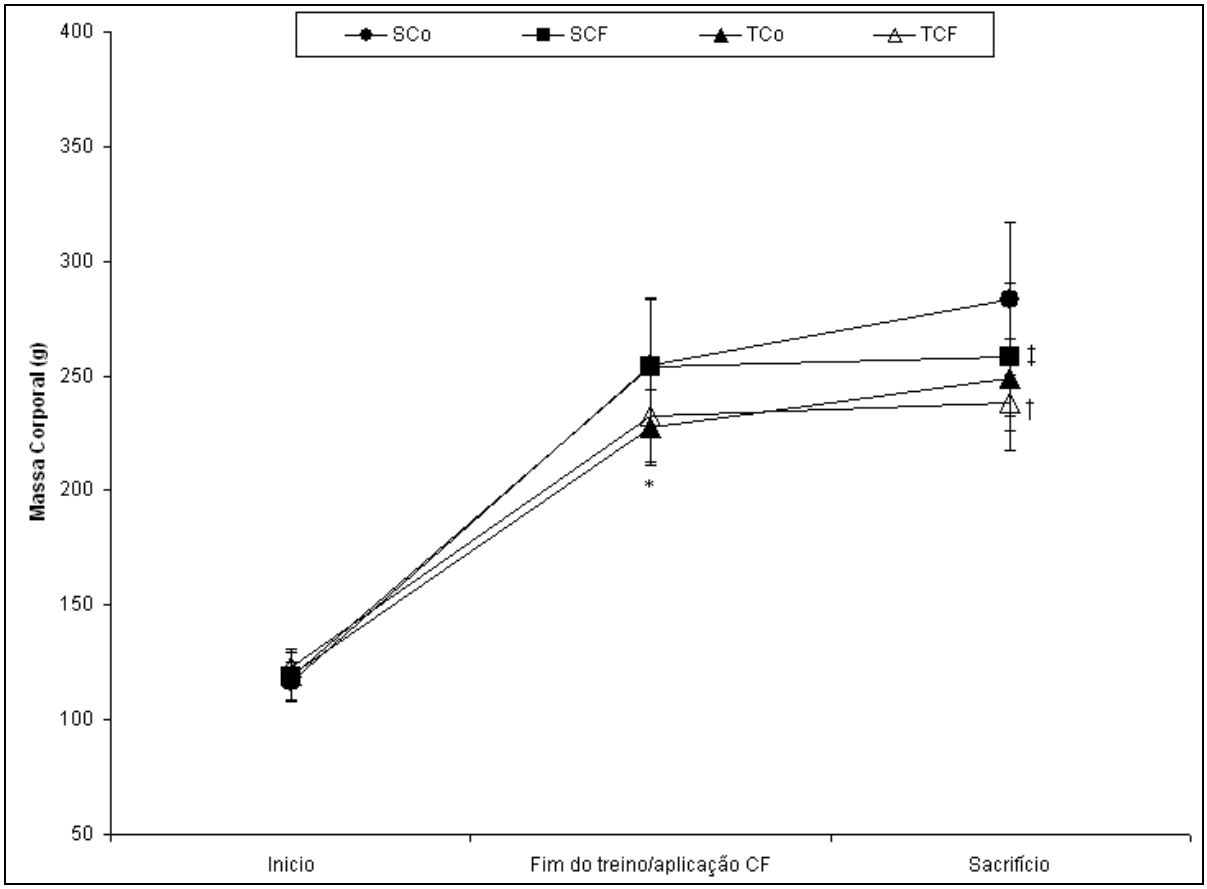

Figura 2 - Avaliação da massa corporal de ratos *Wistar* sedentários e treinados submetidos ou não a tratamento com ciclofosfamida. *p<0,05 em relação ao SCo e SCF; †p<0,05 em relação ao SCF e ‡p<0,05 em relação ao SCo.

Não foram encontradas diferenças significativas no peso absoluto (SCo: 0,69±0,13g; SCF:0,72±0,17g; TCo:0,79±0,08 e TCF:0,74±0,19) e relativo (SCo:0,25±0,07g; SCF:0,28±0,08g; TCo:0,32±0,04g e TCF:0,31±0,07g) do músculo tríceps sural entre os grupos.

A Figura 3 representa a avaliação das áreas de edema, infiltrado neutrofílico e necrose para cada grupo. A CF provocou aumento nas áreas de edema e necrose e na quantidade de neutrófilos em relação aos animais que não receberam a droga. O treinamento prévio reduziu de forma significativa as áreas de edema.

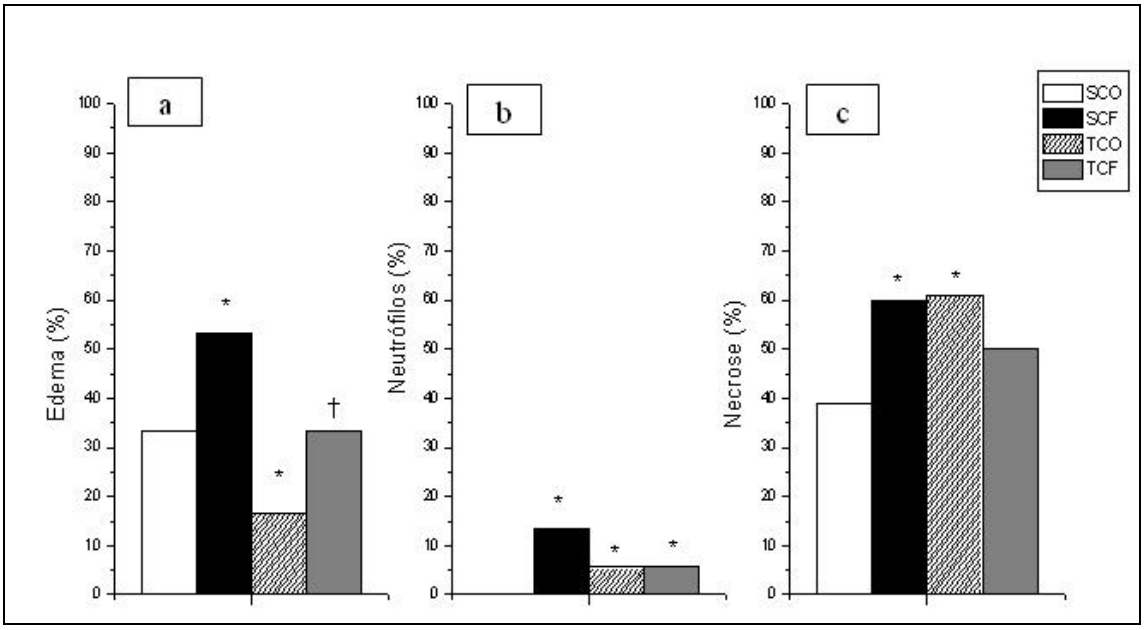

Figura 3 - Avaliação das áreas de edema, infiltrado inflamatório e necrose no músculo estriado esquelético de ratos Wistar sedentários e treinados submetidos ou não a tratamento com ciclofosfamida.*Qui-Quadrado* com correção de *Yates*.*p<0,05 vs. SCo, †p<0,05 vs. SCF.

A Tabela 2 apresenta a freqüência do grau de lesão para cada grupo. Foi identificada diminuição na severidade das lesões quando os animais submetidos à droga eram previamente treinados.

Tabela 2 - Freqüência do grau de lesão no tecido muscular esquelético, de ratos Wistar sedentários e treinados submetidos ou não a tratamento com ciclofosfamida.

	Grau	**SCo (%)**	**SCF (%)**	**TCo (%)**	**TCF (%)**
Edema	Leve	16,7	26,7	16,7	27,8
	Moderado	16,7	26,7	-	5,6
	Acentuado	-	-	-	-
Neutrófilos	Leve	-	13,3	-	5,6
	Moderado	-	-	-	-
	Acentuado	-	-	5,6	-
Necrose	Leve	16,7	-	27,8	-
	Moderado	16,7	6,7	27,8	38,9
	Acentuado	-	53,3	5,6	11,9

DISCUSSÃO

Estudos em humanos (TROMBETTA, 2003) e em animais (EVANGELISTA; BRUM; KRIEGER, 2003) demonstraram a eficiência do exercício físico na redução da massa corporal e na melhora da qualidade de vida. No presente estudo, foi observado a redução na massa corporal nos animais dos grupos treinados (TCo e TCF), quando comparados aos animais dos grupos sedentários (SCo e SCF), sugerindo que o protocolo utilizado foi capaz de produzir adaptações fisiológicas nos animais treinados. No entanto, após a administração da CF, foi observada redução do ganho de peso nos animais tratados. A redução de peso foi maior

nos grupo SCF em relação ao grupo TCF, sugerindo que as adaptações ao exercício podem ter efeito protetor contra o efeito citotóxico da CF.

A avaliação do peso absoluto e relativo do músculo tríceps sural sugere que o protocolo de exercício utilizado não promoveu alterações sugestivas de hipertrofia muscular. A avaliação do peso absoluto e relativo do músculo tríceps sural sugere que o protocolo de exercício utilizado não promoveu alterações sugestivas de hipertrofia muscular. Por outro lado, a administração de CF poderia provocar atrofia e sarcopenia devido a depleção dos sistemas antioxidantes e síntese protéica no músculo e, consequentemente (TILIGINAC et al., 2002; FRIEDMAN, et al., 1990). No entanto, no modelo estudado, a administração da CF não foi capaz de induzir perda significativa de massa muscular. Esse resultado sugere que a alteração na massa corporal induzida pela droga ou pelo exercício ocorreu predominantemente em outros órgãos e tecidos.

A análise microscópica revelou que o exercício físico e a CF provocam lesões nas fibras musculares esqueléticas. No entanto, a severidade das lesões é maior nos animais SCF em relação aos treinados. Nos animais treinados, as áreas de edema podem ter ocorrido em resposta às adaptações ao treinamento e ao comportamento do animal durante sua realização. Assim como observado por CAMARGO-FILHO et al. (2006), durante o treinamento, os animais realizaram força excêntrica ao fundo do tanque, com o objetivo de impulsionar o corpo para cima. A lesão muscular provocada através da realização do exercício excêntrico pode ocorrer devido a ruptura de tecidos conectivos ligados as miofibrilas adjacentes, que podem ser da própria célula muscular, da lâmina basal adjacente à membrana plasmática, da membrana plasmática da própria célula muscular, do sarcômero, do retículo sarcoplasmático ou da combinação de todos esses componentes (GLEESON et al., 2003; INGALLS et al., 2004; PROSKE; MORGAN, 2001).

Após a realização de exercícios, principalmente excêntricos, ocorrem alterações de células inflamatórias circulantes, consequência de citocinas produzidas pelos tecidos musculares. A contração muscular e a lesão tecidual promovem o aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias, tais como a IL-6, IL-1 e TNF-alfa (GONÇALVES; LUCIANO, 1999; NIEMAN et al., 2003). A expressão destas citocinas induz a quimiotaxia de neutrófilos para o local de inflamação e posteriormente os linfócitos e monócitos. O infiltrado inflamatório agudo e crônico é acompanhado por edema e tem como função promover a quimiotaxia de leucócitos, remover tecido danificado e promover o reparo tecidual (GONÇALVES; LUCIANO, 1999; STUPKA et al., 2001; NIEMAN, 2003; LANA; PAULINO; DONIZETI, 2008). A intensidade do infiltrado inflamatório é proporcional ao grau de lesão observado no tecido e pode permanecer por longos períodos até que o tecido sofra reparo ou regeneração (BRASILEIRO, 2007)

A severidade das áreas de necrose e inflamação (edema e infiltrado inflamatório) diminuiu nos animais do grupo TCF em relação ao SCF, sugerindo que o treinamento pode reduzir a atividade citotóxica da droga. A prática regular de exercício físico pode promover aceleração no processo de reparo celular, pois interfere em várias etapas dos processos inflamatórios, promovendo o aumento da capacidade fagocitária dessas células (NIEMAN, 1998; FEHR; LOTZERICH; MICHNA, 1989). A inflamação aguda, associada à vasodilatação resulta em acentuada perda e acúmulo de líquidos no tecido intersticial, caracterizando o edema (BRASILEIRO FILHO, 2006).

O exercício físico regular, principalmente o de característica aeróbia, tem a capacidade de aumentar as defesas antioxidantes do organismo e assim promover o equilíbrio do sistema oxidativo, e consequentemente, proteger o organismo contra lesões provocadas por radicais livres. Essa adaptação do sistema oxidativo ao exercício foi demonstrada em estudos anteriores tanto em humanos quanto em animais treinados (GOMEZ-CABRERA; DOMENECH; VIÑA, 2008; LUMINI et al., 2008; RADAK; CHUNG; GOTO, 2008; CRUZAT et al., 2007; BOVERIS; NAVARRO, 2008; SACHDEV; DAVIES, 2008; ARAÚJO; PRADA; MELLO, 2006; FRENCH et al.,

2008; TEIXEIRA et al., 2009). As adaptações enzimáticas do sistema oxidativo (sistema glutationa, superóxido desmutase e catalase) ao exercício físico podem proteger contra a lipoperoxidação e oxidação de outros componentes celulares, reduzindo as áreas de necrose e inflamação no tecido (GOMEZ-CABRERA; DOMENECH; VIÑA, 2008; LUMINI et al., 2008; RADAK; CHUNG; GOTO, 2008; CRUZAT et al., 2007; BOVERIS; NAVARRO, 2008; SACHDEV; DAVIES, 2008; ARAÚJO; PRADA; MELLO, 2006; FRENCH et al., 2008; TEIXEIRA et al., 2009). Em nosso estudo, o treinamento proporcionou adaptações, que foram capazes de diminuir as áreas de necrose nos animais submetidos ao tratamento com CF.

CONCLUSÃO

O protocolo de treinamento utilizado foi eficiente em manter o controle da massa corporal de animais que foram submetidos ao tratamento com CF. Além disso, o exercício prévio diminuiu a severidade das lesões no músculo estriado provocadas pela droga Os resultados sugerem que a atividade física regular pode diminuir a agressão tecidual gerada pela CF.

CYTOTOXIC EFFECT CAUSED BY CYCLOPHOSPHAMIDE IN BODY MASS AND SKELETAL MUSCLE TISSUE OF TRAINED RATS

ABSTRACT

The study examined the changes in body mass and skeletal muscle after a high dose of CF in trained rats. Twenty four Wistar male rats were divided into four groups. Half of the animals were subjected to swimming training lasting up to 40 minutes in moderate intensity for 21 days, the others were kept sedentary. After this period, half the animals in each group (exercise and sedentary) received a single dose of CF, while the other received saline. After seven days, the animals were sacrificed. There was less body mass for animals in the trained groups (227.7 ± 16.6 / 232.3 ± 19.7) compared with sedentary groups (254.6 ± 29.3 / 253.8 ± 29.8). There was no difference in absolute and relative weight of muscle, but a decrease in those areas and in the severity of injuries caused by CF in trained animals was observed.

Keywords: Cyclophosphamide. Exercise. Body mass.

REFERÊNCIAS

ABRAMSON, J. L.; VACCARINO, V. Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults. **Archives Internal Medicine,** Berlin, v.16, n. 11, p. 1286-1292, 2002.

ARAÚJO, M. B.; PRADA, F. J. A.; MELLO, M. A. R. Estresse oxidativo no exercício, modelos animais e intensidade do esforço. **Revista Motriz,** Rio Claro, SP, v. 12, n. 3, p. 307-312, 2006.

BOVERIS, A.; NAVARRO, A. Systemic and mitochondrial adaptive responses to moderate exercise in rodents. **Free Radical Biology & Medicine**, San Diego, v. 44, p. 224-229, 2008.

BATTAGLINI, C.; BOTTARO, M.; DENNEHY, C.; BARFFOT, D.; SHIELDS, E.; KIRK, D.; HACKNEY, A. C. Efeitos do treinamento de resistência na força muscular e níveis de fadiga em pacientes com câncer de mama. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, Niterói, RJ, v. 12, n. 3, p. 153-158, 2006.

BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo**. Patologia. 7.ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2006.

BRASILEIRO, J. L.; FAGUNDES, D. J.; MIIJI, L. O. N.; OSHIMA, C. T. F.; TRUYA, R.; MARKS, G.; INOUYE, C. M.; SANTOS, M. A. Isquemia e reperfusão de músculo sóleo de ratos sob ação da pentoxifilina. **Jornal Vascular Brasileiro**, São Paulo, SP, v. 6, n. 1, p. 50-63, 2007.

CAMARGO FILHO, J. C. S.; VANDERLEI, L. C. M.; CAMARGO, R. C. T.; FRANCISCHETI, F. A.; BELANGERO, W. D.; DAL PAI, V. Efeitos do esteróide anabólico nandrolona sobre o músculo sóleo de ratos submetidos a treinamento físico através de natação: estudo histológico, histoquímico e morfométrico. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, Niterói, RJ, v. 12, n. 5, p. 243-247, 2006.

CRUZAT, V. F.; ROGERO, M. M.; BORGES, M. C.; TIRAPEGUI, J. Aspectos atuais sobre estresse oxidativo, exercícios físicos e suplementação. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, Niterói, RJ, v. 13, n. 5, p. 336-342, 2007.

CHICCO, A. J.; HYDOCK, D. S.; SCHNEIDER, C. M.; HAYWARD, R. Low-intensity exercise training during doxorubicin treatment protects against cardiotoxicity. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 100, n. 2, p. 519-527, 2006.

DeRIJK, R. H.; BOELEN, A.; TILDERS, F. J.; BEREKBOSCH, F. Induction of plasma interleukin-6 by circulating adrenaline in the rat. **Psychoneuroendocrinology**, Philadelphia, v. 19, n. 2, p. 155-163, 1994.

DIETTRICH, S. H. C. **Eficácia de um programa de atividade física nos níveis de fadiga em pacientes em tratamento de câncer de mama.** 2007. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Programa Multiinsticional em Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Campo Grande, 2007.

DORN, J.; NAUGHTON, J.; IMAMURA, D.; TREVISAN, M. Correlates of compliance in a randomized exercise trial in myocardial infarction patients. **Medicine and Science and Sports in Exercise**, Hagerstown, v. 33, n. 7, p. 1081-1089, 2001.

EVANGELISTA, F. S.; BRUM, P. C.; KRIEGER, J. E. Duration-controlled swimming exercise training induces cardiac hypertrophy in mice. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, SP, v. 36, n. 12, p. 1751-1759, 2003.

FEHR, H. G; LOTZERICH, H.; MICHNA, H. Human macrophage function and physical exercise: phagocytic and histochemical studies**. European Journal of Applied Physiology**, London, v. 58, n. 6, p. 613-617, 1989.

FRENCH, J. P.; HAMILTON, K. L.; QUINDRY, J. C.; LEE, Y.; UPCHURCH, P. A.; POWERS, S. K. Exercise-induced protection against myocardial apoptosis and necrosis: MnSOD, calcium-handling proteins, and calpain. **Faseb Journal**, v. 22, n. 8, p. 2862-2871, 2008.

FRIEDMAN, H. S.; COLVIN, O. M.; AISAKA, K.; POPP, J.; BOSSEN, E. H.; REIMER, K. A.; POWELL, J. B.; HILTON, J.; GROSS, S. S.; LEVI, R.; BIGNER, D. D.; GRIFFITH, W. Gluthatione protects cardiac and skeletal muscle from cyclophosphamide –induced toxicity. **Cancer Research**, Bethesda, v. 50, p. 2455-2462, 1990.

GLEESON, N.; ESTON, R.; MARGINSON, V.; McHUGH, M. Effects of prior concentric training on eccentric exercise induced muscle damage. **British Journal of Sports Medicine,** Vancouver, v. 37, n. 2, p. 119-125, 2003.

GOBATTO, C. A.; SIBUYA, C. Y.; AZEVEDO, J. R. M.; LUCIANO, E.; KOKUBUN, E.; MELLO, M. A. R. Caracterização da intensidade de exercício e do efeito de treinamento físico no modelo de natação de ratos wistar. **Revista Motriz,** Rio Claro, SP, v. 7, n. 1 (supl), p. 57-62, 2001.

GOMEZ-CABRERA, M. C.; DOMENECH, E.; VIÑA, J. Moderate exercise is na antioxidant: Upregulation of antioxidant genes by training. **Free Radical Biology & Medicine**, San Diego, v. 44, p. 126-131, 2008.

GONÇALVES, A. L.; LUCIANO, E. Respostas inflamatórias em ratos Wistar submetidos a atividade fisica. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, Florianópolis, SC, v. 4, n. 1, p. 36-46, 1999.

HOSAKO, H.; LITTLE, S. A.; BARRIER, M.; MIRKES, P. E. Teratogen-induced activation of p53 in early postimplantation mouse embryos. **Toxicological Science**, Oxford, v. 95, n. 1, p. 257-269, 2007.

INGALLS, C. P.; WENKE, J. C.; NOFAL, T.; Armstrong, R. B. Adaptation to lengthening contraction-induced injury in mouse muscle. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 97, n. 3, p. 1067-1076, 2004.

LAHOUEL, M.; BOULKOUR, S.; SEGUENI, N.; FILLASTRE, JP. The flavonoids effect against vinblastine, cyclophosphamide and paracetamol toxicity by inhibition of lipid-peroxydation and increasing liver glutathione concentration. **Pathologie Biologie,** Moulineaux, França, v. 52, n. 6, p. 314-322, 2004.

LAMBERTUCCI, R. H.; LEVADA-PIRES, A. C.; ROSSONI, L. V.; CURI, R.; PITHON-CURI, T. C. Effects of aerobic exercise training on antioxidant enzyme activities and mRNA levels in soleus muscle from young and aged rats. **Mechanisms of Ageing and Development,** Ireland, v. 128, n. 3, p. 267-275, 2007.

LANA, A. C.; PAULINO, C. A.; GONÇALVES, I. D. Efeitos dos exercícios físicos sobre o edema inflamatório agudo em ratos Wistar. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, Niterói, RJ, v. 14, n. 1, p. 33-37, 2008.

LANA, A. C.; PAULINO, C. A.; DONIZETI, I. G. Influencia dos exercícios físicos de baixa e alta intensidade sobre o limiar de hipernocicepção e outros parâmetros em ratos. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, Niterói, RJ, v. 12, n. 5, p. 248-254, 2006.

LUMINI, J. A.; MAGALHÃES, J.; OLIVEIRA, P. J.; ASCENSÃO, A. Beneficial effects of exercise on muscle mitochondrial function in diabetes mellitus. **Sports Medicine**, Auckland, v. 38, n. 9, p. 735-750, 2008.

MEDEIROS, A.; GIANOLLA, R. M.; KALIL, L. M. P.; BACURAU, R. F. P.; ROSA, L. F. B. C.; NEGRÃO, C. E.; BRUM, P. C. Efeito do treinamento físico com natação sobre o sistema cardiovascular de ratos normotensos, **Revista Paulista de Educação Física**, São Paulo, SP, v. 14, n. 1, p. 7-15, 2000.

NIEMAN, D. C. Influence of carbohydrate on the immune response to intensive prolonged exercise. **Exercise Immunology Review**, Dinamarca, n. 4, p. 64-76, 1998.

NIEMAN, D. C.; DAVIS, J. M; HENSON, D. A.; WALBERG-RANKIN, J.; SHUTE, M.; DUMKE, C. L, UTTER, A. A.; VINCI, D. M.; CARSON, J. A.; BROWN, A.; LEE, W. J.; McANULTY, S. R.; McANULTY, L. S.Carbohydrate ingestion influences skeletal muscle cytokine mRNA and plasma cytokine levels after a 3-h run. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 94, n. 5, p. 1917-1925, 2003.

PEKAR, O.; MOLOTSKI, N.; SAVION, S.; FEIN, A.; TODER, V.; TORCHINSKY, A. p. 53 regulates cyclophosphamide teratogenesis by controlling caspases 3, 8, 9 activation and NF-kappaB DNA binding. **Reproduction**, Reino Unido, v. 134, n. 2, p. 379-388, 2007.

PERK, J.; VERESS, G. Cardiac rehabilitation: applying exercise physiology in clinical practice. **Europen Journal Applied Physiology**, Berlin, v. 83, p. 457-462, 2000.

PROSKE, U.; MORGAN, D. L. Muscle damage from eccentric exercise: mechanism, mechanical signs, adaptation and clinical applications. **The Journal of Physiology**, Cambridge,v. 537, n. 2, p. 333-345, 2001.

PYNE, D. Exercise-induced muscle damage and inflammation: a review. **Australian Journal of Science and Medicine in Sports**, Sydney, v .26, n.3-4, p. 49-58, 1994.

RADAK, Z.; CHUNG, H. Y.; GOTO, S. Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. **Free Radical Biology & Medicine**, San Diego, v. 44, n. 2, p. 153-159, 2008.

ROGERO, M. M.; MENDES, R. R.; TIRAPEGUI, J. Síndrome de Overtraining. **Arquivos Brasileiros de Endrocrinologia e Metabologia,** São Paulo, SP, v. 49, n. 3, p. 359-368, 2005.

SACHDEV, S.; DAVIES, K. J. A. Production, detection, and adaptive responses to free radicals in exercise. **Free Radical Biology & Medicine,** San Diego, v. 44, n. 2, p. 215-223, 2008.

SILVA, m. p. n. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, RJ, v. 52, n. 1, p. 59-77, 2006.

STOPPA, G. R. **Avaliação do sistema antioxidante de ratos diabéticos submetidos à atividade física regular**. 2002. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, São Paulo.

STUPKA, N.; LOWTHER, S.; CHORNEYKO, K.; BOURGEOIS, J. M.; HOGBEN, C.; TARNOPOLSKY, M. A. Gender differences in muscle inflammation after eccentric exercise. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 89, n. 6, p. 2325-2332, 2000.

SUDHARSAN, P. T.; MYTHILI, Y.; SELVAKUMAR, E.; VARALALSHMI, P. Lupeol and its ester exhibit protective role against cyclophosphamide-induced cardiac mitochondrial toxicity. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 47, n. 2, p. 205-210, 2006.

TEIXEIRA, A.; MULLER, L.; SANTOS, A. A.; RECKZIEGEL, P.; EMANUELLI, T.; ROCHA, J. B. T.; BURGER, M. E. Beneficial effects of gradual intense exercise in tissues of rats fed with a diet deficient in vitamins and minerals. A pilot study. **Nutrition In Press**, v. 6, 2009.

TILIGNAC, T.; TEMPARIS, S.; COMBARET, L.; TAILLANDIER, D.; POUCH, M. N.; CERVEK, M.; CARDENAS, D. M.; LE BRICON, T.; DEBITON, E.; SAMUELS, S. E.; MADELMONT, J. C.; ATAIX, D. Chemoteraphy inhibits skeletal muscle ubiquitin-proteasome –dependent proteolysis. **Cancer Research**, Bethesda, v. 62, n. 10, p. 2771-2777, 2002.

TROMBETTA, I. C. Exercício físico e dieta hipocalórica para o paciente obeso: vantagens e desvantagens. **Revista Brasileira de Hipertensão**, Ribeirão Preto, SP, v. 10, n. 2, p. 130-133, 2003.

Recebido em 09/04/2010
Revisado em 19/11/2010
Aceito em 14/12/2010

Endereço para correspondência: Karla Fabiana Goessler. Rua Adolfo Schaeffer, n° 511, Jd. Caviúna, CEP 8600-000, Rolândia-PR E-mail: karlagoessler@gmail.com