



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

INSTITUTO MULTIDISCIPLINAR EM SAÚDE



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCIÊNCIAS

FERNANDA SANTOS PORTELA

**TREINAMENTO INTERVALADO DE ALTA INTENSIDADE
MELHORA O STATUS REDOX HEPÁTICO VIA ATIVAÇÃO
DA SINALIZAÇÃO DE Nrf2 E REDUÇÃO DA EXPRESSÃO
DE CYP2E1 EM RATAS COM HEPATOTOXICIDADE
INDUZIDA POR CISPLATINA**

Vitória da Conquista, BA

2024

FERNANDA SANTOS PORTELA

**TREINAMENTO INTERVALADO DE ALTA INTENSIDADE
MELHORA O STATUS REDOX HEPÁTICO VIA ATIVAÇÃO
DA SINALIZAÇÃO DE Nrf2 E REDUÇÃO DA EXPRESSÃO
DE CYP2E1 EM RATAS COM HEPATOTOXICIDADE
INDUZIDA POR CISPLATINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, Universidade Federal da Bahia, como requisito para obtenção do título de Mestre em Biociências.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Lilianny Sousa de Brito Amaral
Universidade Federal da Bahia - UFBA

Co-orientador: Prof^ª. Dr^ª. Patrícia da Silva Oliveira
Universidade Federal da Bahia – UFBA

Vitória da Conquista, BA

2024

Biblioteca Universitária Campus Anísio Teixeira – SIBI/UFBA

P843

Portela, Fernanda Santos.

Treinamento Intervalado de Alta Intensidade melhora o status redox hepático via ativação da sinalização de Nrf2 e redução da expressão de CYP2E1 em ratas com hepatotoxicidade induzida por cisplatina. / Fernanda Santos Portela. -- Vitória da Conquista, BA: UFBA, 2024.

73 f.: il.

Orientadora: Prof.^a. Dr.^a. Lilianny Souza de Brito Amaral.

Dissertação (Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Biociências) - Universidade Federal da Bahia, Instituto Multidisciplinar em Saúde, 2024.

1. Fígado. 2. Cisplatina. 3. Hepatotoxicidade. I. Universidade Federal da Bahia, Instituto Multidisciplinar em Saúde. II. Amaral, Lilianny Souza de Brito. III. Título.

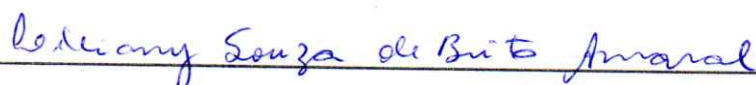
CDU: 616.36(043.3)

FERNANDA SANTOS PORTELA

Treinamento intervalado de alta intensidade melhora o status redox hepático via ativação da sinalização de Nrf2 e redução da expressão de CYP2E1 em ratas com hepatotoxicidade induzida por cisplatina

Esta dissertação foi julgada adequada à obtenção do grau de Mestre em Biociências e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Biociências, Universidade Federal da Bahia.

Vitória da Conquista – BA, 06/12/2024



Prof.^a Dr.^a Lilianny Souza de Brito Amaral (Orientadora)
(Universidade Federal da Bahia)



Prof. Dr. Fabricio Freire de Melo (Examinador)
(Universidade Federal da Bahia)



Prof. Dr. Thiago Macêdo Lopes Correia (Examinador)
(Universidade Federal da Bahia)

AGRADECIMENTOS

Este percurso foi repleto de desafios e superações, um caminho que exige resiliência e determinação. Houve momentos em que a jornada pareceu árdua demais e a exaustão quase me venceu. Mas, sem Deus, nada disso teria sido possível. Por isso, à Ele, minha primeira e mais profunda gratidão. Ao meu Deus, que me sustentou com Seu amor imensurável e guiou meus passos, concedendo-me sabedoria e força em cada etapa desta caminhada.

À minha família, meu porto seguro, que esteve ao meu lado em cada momento de dificuldade e em cada conquista: meus pais, meu esposo e minha filha amada, Maria Isabel. Vocês foram meu alicerce, minha fonte de consolo e incentivo nos momentos em que mais precisei. Agradeço por cada palavra de encorajamento e cada gesto que me impulsionou a seguir em frente.

À minha orientadora, Liliany, expresso uma gratidão sincera e profunda. Obrigada por ser mais do que um guia acadêmico; por ser uma inspiração, por manter sua mão estendida e acreditar em mim com dedicação e generosidade. Sua orientação foi um pilar essencial para esta conquista.

Sou também imensamente grata às amigadas que construímos ao longo desta trajetória. Érika, Carol e Lara, por toda a colaboração, compreensão e paciência que trouxeram os dias mais leves e cheios de aprendizado.

Agradeço também, às agências de fomento, CNPq e Fapesb, cujo apoio financeiro foi fundamental para viabilizar este projeto e permitir que ele se tornasse uma realidade.

Por fim, registro minha gratidão aos professores e colaboradores que desenvolveram para meu crescimento. Em especial, Thiago, por sua paciência, educação e por compartilhar seu conhecimento de forma generosa.

A todos, minha sincera e eterna gratidão. Vocês foram parte essencial desta jornada e deste sonho realizado.

“Por isso não tema, pois estou com você; não tenha medo, pois sou o seu Deus. Eu o fortalecerei e o ajudarei; eu o segurarei com a minha mão direita vitoriosa.” (Isaías 41:10)

PORTELA, F. S. Treinamento Intervalado de Alta Intensidade melhora o status redox hepático via ativação da sinalização de Nrf2 e redução da expressão de CYP2E1 em ratas com hepatotoxicidade induzida por cisplatina. Dissertação (Mestrado) - Instituto Multidisciplinar de Saúde, Universidade Federal da Bahia, Vitória da Conquista, 2024.

RESUMO

A cisplatina (CP) é um quimioterápico amplamente utilizado no tratamento de diversos tipos de câncer, mas seu uso é limitado por vários efeitos adversos citotóxicos, incluindo a hepatotoxicidade. O estresse oxidativo é um mecanismo chave no dano hepático induzido por CP, mediado principalmente pela elevação na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e pela upregulação de CYP2E1. O treinamento físico pode melhorar o *status* redox, oferecendo assim hepatoproteção. Este estudo comparou os efeitos do treinamento contínuo de baixa intensidade (LICT), treinamento contínuo de intensidade moderada (MICT) e treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) na hepatotoxicidade induzida por CP em ratas Wistar. As ratas foram divididas em cinco grupos (n = 7): controle sedentário (C+S), cisplatina e sedentário (CP+S), cisplatina e submetido ao LICT (CP+LICT), cisplatina e submetido ao MICT (CP+MICT) e cisplatina e submetido ao HIIT (CP+HIIT). Os protocolos de treinamento consistiram em oito semanas de corrida em esteira motorizada performada antes da administração de CP (5 mg/kg; intraperitoneal). Sete dias após a injeção de CP, os animais foram eutanasiados para análise de parâmetros bioquímicos séricos (albumina, bilirrubina, AST e ALT), histopatológicos, ensaios de imunoabsorção enzimática, imuno-histoquímicos e análise da expressão gênica por PCR em tempo real, para avaliação dos danos oxidativos e nitrosativos, *status* antioxidante e expressão das proteínas CYP2E1 e Nrf2. As análises estatísticas foram conduzidas através do teste ANOVA One-way, seguido pelo teste de comparação múltipla Newman Keuls, usando o software GraphPad Prism 5, com significância estatística definida em $p < 0,05$. Os resultados demonstram que apenas o grupo CP+S apresentou um aumento dos níveis de bilirrubina e uma redução dos níveis de ALT, ao passo em que os três protocolos de treinamento preveniram esses efeitos. O HIIT foi o protocolo mais eficaz na prevenção das alterações histopatológicas e na redução dos marcadores de danos oxidativos e nitrosativos às macromoléculas celulares, incluindo 4-HNE (lipídios), nitrotirosina (proteínas) e 8-OHdG (DNA) induzidos pela CP. A redução desses marcadores parece estar associada à diminuição nos níveis de CYP2E1. Além disso, o HIIT ativou a via de sinalização Nrf2 e aumentou a expressão de enzimas antioxidantes

downstream, como SOD1, catalase, GPx e HO-1. Em conclusão, o HIIT destacou-se como o protocolo mais eficaz para mitigar o dano hepático, possivelmente por meio da supressão do CYP2E1 e do aumento das defesas antioxidantes via ativação da via de sinalização Nrf2.

Palavras-chave: Cisplatina. CYP2E1. Hepatotoxicidade. HIIT. Nrf2.

PORTELA, F. S. High-intensity interval training improves hepatic redox status via Nrf2 downstream pathways and reduced CYP2E1 expression in female rats with cisplatin-induced hepatotoxicity. Dissertation (Master's Degree) - Instituto Multidisciplinar de Saúde, Universidade Federal da Bahia, Vitória da Conquista, 2024.

ABSTRACT

Cisplatin (CP) is a widely used chemotherapeutic agent for the treatment of various types of cancer, but its use is limited by several cytotoxic adverse effects, including hepatotoxicity. Oxidative stress is a key mechanism in CP-induced liver damage, primarily mediated by increased production of reactive oxygen species (ROS) and the upregulation of CYP2E1. Physical training can improve redox status, thereby offering hepatoprotection. This study compared the effects of low-intensity continuous training (LICT), moderate-intensity continuous training (MICT), and high-intensity interval training (HIIT) on CP-induced hepatotoxicity in Wistar rats. The rats were divided into five groups (n = 7): sedentary control (C+S), cisplatin and sedentary (CP+S), cisplatin and subjected to LICT (CP+LICT), cisplatin and subjected to MICT (CP+MICT), and cisplatin and subjected to HIIT (CP+HIIT). The training protocols consisted of eight weeks of treadmill running performed prior to CP administration (5 mg/kg; intraperitoneal). Seven days after the CP injection, the animals were euthanized for analysis of serum biochemical parameters (albumin, bilirubin, AST, and ALT), histopathological assessments, enzyme-linked immunosorbent assays, immunohistochemistry, and gene expression analysis via real-time PCR. These evaluations assessed oxidative and nitrosative damage, antioxidant status, and the expression of CYP2E1 and Nrf2 proteins. Statistical analyses were performed using a one-way ANOVA, followed by Newman-Keuls multiple comparison test, with the GraphPad Prism 5 software. Statistical significance was set at $p < 0.05$. The results demonstrate that only the CP+S group exhibited an increase in bilirubin levels and a reduction in ALT levels, while all three training protocols effectively prevented these effects. Among them, HIIT was the most effective protocol in preventing histopathological alterations and reducing markers of oxidative and nitrosative damage to cellular macromolecules, including 4-HNE (lipids), nitrotyrosine (proteins), and 8-OHdG (DNA) induced by CP. The reduction in these markers appears to be associated with decreased CYP2E1 levels. Furthermore, HIIT activated the Nrf2 signaling pathway and increased the expression of downstream antioxidant enzymes, such as SOD1, catalase, GPx, and HO-1. In conclusion, HIIT emerged as the most effective protocol for mitigating liver

damage, possibly through CYP2E1 suppression and enhanced antioxidant defenses via Nrf2 signaling pathway activation.

Keywords: Cisplatin. CYP2E1. Hepatotoxicity. HIIT. Nrf2.

SUMÁRIO

1. Introdução	12
2. Revisão da literatura	14
2.1 Caracterização da Hepatotoxicidade Induzida pela Cisplatina	14
2.2 O Estresse Oxidativo e Nitrosativo na Injúria Hepática Induzida pela Cisplatina	15
2.3 A influência dos hormônios sexuais feminino sobre a hepatotoxicidade induzida por drogas	19
2.4 Efeitos do treinamento aeróbico sobre o estresse oxidativo em modelos de doenças hepáticas	22
2.4.1 Efeitos do HIIT sobre o estresse oxidativo nas doenças hepáticas e hepatotoxicidade induzida por drogas	25
3. Objetivos	27
3.1 Objetivo geral	27
3.2 Objetivos específicos	28
4. Metodologia	28
4.1 Animais e protocolo experimental	28
4.2 Teste de corrida máxima	30
4.3 Protocolos de treinamento	30
4.4 Análises bioquímicas	31
4.5 Análises histopatológicas	31
4.6 Ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA)	32
4.7 Estudos imunohistoquímicos	32
4.8 Análise de expressão gênica por PCR em tempo real (qPCR)	33
4.9 Análise estatística	33
Referências	35
6 Capítulo	45
7 Considerações finais	73

1 INTRODUÇÃO

A cisplatina (CP) é um eficaz quimioterápico antineoplásico utilizado no tratamento de vários tumores sólidos, como os de mama, ovário e pulmão. No entanto, sua ação citotóxica não seletiva provoca inúmeros efeitos adversos dependentes da dose e do tempo, incluindo nefrotoxicidade, neurotoxicidade, cardiotoxicidade, ototoxicidade e hepatotoxicidade (Oun; Moussa; Wheate, 2018; Ghosh, 2019). Embora a hepatotoxicidade seja menos considerada, vários estudos demonstram que o fígado acumula quantidades significativas de CP (Stewart et al., 1982; Tothill et al., 1992; Bandu et al., 2015), predispondo-o a lesões e disfunções, tanto com o uso de doses elevadas (Abd Rashid et al., 2020), quanto com o uso de baixas doses repetidas (Pratibha et al., 2006), restringindo assim sua ampla utilização na prática clínica (Ajani, 2008; Yuan et al., 2008).

A hepatotoxicidade induzida por CP determina importantes alterações na arquitetura tecidual, incluindo degeneração hidrópica dos hepatócitos, dilatação sinusoidal, congestão vascular e inflamação. Tais alterações eventualmente levam à deterioração funcional do órgão e, conseqüentemente, às alterações de parâmetros bioquímicos, como o aumento sérico das transaminases hepáticas (Dkhil et al., 2013; Afsar et al., 2018; Hassan et al., 2020; Un et al., 2020). Embora os mecanismos fisiopatológicos envolvidos em tais lesões sejam complexos e ainda não totalmente esclarecidos, estudos apontam para um papel chave do estresse oxidativo (Kart et al., 2010; Dkhil et al., 2013; Athira; Madhana; Lahkar, 2016). Nesse sentido, sabe-se que o metabolismo celular da CP induz à formação de um eletrófilo potente, capaz de reagir com qualquer nucleófilo, o qual estimula a produção exacerbada de espécies reativas a oxigênio (ERO) (Oliveira et al., 2024). Adicionalmente, a CP pode aumentar a expressão hepática do citocromo P450 2E1 (CYP2E1) (Cho et al., 2012; Abd Rashid et al., 2020), uma enzima expressa principalmente no fígado capaz de produzir poderosas espécies oxidantes, estando especialmente envolvida na hepatotoxicidade induzida por medicamentos (Jaeschke et al., 2002). Assim, a interação entre a CP e o CYP2E1 pode potencializar a produção de ERO (Lu; Cederbaum, 2006; Quintanilha et al., 2017), agindo sinergicamente para estabelecer um ambiente pró-oxidativo que deflagra danos às macromoléculas celulares, principalmente através da peroxidação lipídica, carbonilação e nitrosação de proteínas e danos oxidativos ao DNA (Lu; Cederbaum, 2006; Oliveira et al., 2024).

Curiosamente, evidências apontam para um dimorfismo sexual na incidência e progressão de algumas doenças hepáticas, incluindo a injúria hepática aguda induzida por fármacos. Assim, apesar da literatura demonstrar um papel hepatoprotetor dos hormônios

sexuais femininos (Galmés-Pascual et al., 2020; Burra et al., 2021; Polyzos; Lambrinoukaki; Goulis, 2022), estudos clínicos reportam uma maior gravidade das lesões hepáticas alcoólica e autoimune (Wagnerberger et al., 2013; Xu et al., 2022), e um maior risco para a injúria hepática induzida por medicamentos (Toyoda et al., 2012) em mulheres quando comparadas aos homens. Além disso, alguns estudos experimentais também sugerem a presença desse dimorfismo na citotoxicidade induzida por CP entre ratos machos e fêmeas (Eshraghi-Jazi; Nematbakhsh, 2022; Pezeshki et al., 2013; Malheiro et al., 2024; Xu et al., 2022), o que reforça a necessidade de mais estudos como o nosso visando a identificação de estratégias hepatoprotetoras que abarquem também o sexo feminino.

Assim, dada a escassez de terapias farmacológicas que previnam os efeitos adversos da CP, a comunidade científica tem se dedicado à busca por outras estratégias terapêuticas coadjuvantes. Nessa perspectiva, o treinamento físico é amplamente conhecido por potencializar os sistemas de defesa antioxidante e modular beneficemente o *status redox* hepático (Malheiro et al., 2024; Aboraya et al., 2022; Silva et al., 2022). Tais efeitos são alcançados principalmente através da ativação da via de sinalização do fator nuclear eritróide 2 (Nrf2), um fator de transcrição que medeia a ativação de genes relacionados ao elemento da resposta antioxidante (ARE), que inclui as enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD), catalase, glutathione peroxidase (GPx) e heme-oxigenase-1 (HO-1) (Fasipe et al., 2021).

Recentemente, evidências têm sugerido que os efeitos citoprotetores do treinamento físico podem depender de suas variáveis, como intensidade, modalidade e volume (Leite et al., 2021; Almeida et al., 2022). Nesse contexto, estudos sugerem que o treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) pode ser mais eficiente do que o treino contínuo moderado em fornecer hepatoproteção em modelos de doença hepática crônica. Esta modalidade de treinamento é caracterizada por uma estruturação em ciclos compostos por períodos curtos e intermitentes de treino intenso, alternados por períodos de descanso passivo ou de treino de baixa intensidade (Gibala et al., 2012). Estudos recentes realizados em nosso laboratório demonstraram que o pré-condicionamento com HIIT foi mais eficaz do que os treinamentos contínuos leve e moderado em modular o processo inflamatório e apoptótico renal e hepático (Leite et al., 2021; Oliveira et al., 2023; Malheiro et al., 2024) de ratas tratadas com CP. Contudo, até o momento, não foram encontrados estudos comparando esses tipos de treinamentos sobre o *status redox* hepático neste mesmo modelo experimental.

Diante disso, o presente estudo visa comparar os efeitos do HIIT com protocolos de treinamento físico contínuo de intensidades leve (LICT) e moderada (MICT) sobre

marcadores do *status redox* hepático em ratas com hepatotoxicidade induzida por CP. A nossa hipótese baseia-se no pressuposto de que o pré-condicionamento com o HIIT pode conferir maiores adaptações fisiológicas que resultem em melhorias do *status redox* e, portanto, maior hepatoproteção em relação ao LICT e MICT.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Caracterização da Hepatotoxicidade Induzida pela Cisplatina

O fígado é um órgão de alta capacidade funcional, sendo responsável pelo metabolismo de macronutrientes, suporte ao sistema imunológico e biotransformação de xenobióticos e outras substâncias (Trefts; Gannon; Wasserman, 2017; Clemens; McGill; Apte, 2019). As lesões hepáticas induzidas por medicamentos (do inglês, *Drug-induced Liver Injury* - DILI) são uma das principais causas de insuficiência hepática aguda (Hassan et al., 2020), cujos sintomas podem variar amplamente, desde elevações das enzimas hepáticas até a hepatite grave com icterícia, sendo que apenas uma pequena fração dos pacientes evolui para a doença hepática crônica (Kuna et al., 2018).

A cisplatina (CP) é um agente antineoplásico amplamente utilizado no tratamento de vários tumores sólidos, como câncer de cabeça e pescoço, ovários, testículos e pulmões. Sua efetividade se deve à ação de reticulação do material genético, pois se liga a proteínas nucleares, formando adutos de DNA que bloqueiam a replicação e transcrição do material genético, levando a célula à morte (Qu et al., 2019; Ghosh, 2019; Ling et al., 2018; Oliveira et al., 2023). No entanto, apesar de sua alta eficácia no combate ao câncer, seus mecanismos de ação citotóxicos não seletivos podem levar a diversos efeitos adversos dose-tempo-dependentes, como nefrotoxicidade, neurotoxicidade, cardiotoxicidade, ototoxicidade e hepatotoxicidade (Qu et al., 2019; Ghosh, 2019).

Embora a nefrotoxicidade seja o principal fator limitante do uso clínico deste quimioterápico, o fígado acumula quantidades expressivas de CP (Stewart et al., 1982; Tothill et al., 1992; Yu; Chen; Li, 2009), o que o torna um órgão alvo bastante suscetível às lesões (Hassan et al., 2020). Os danos infligem significativas alterações à arquitetura hepática, resultando em impactos na estrutura e funcionalidade dos hepatócitos. Com frequência, as modificações histopatológicas seguem um padrão análogo à esteatose macro e microvesicular não alcoólica, pela deposição de gotículas lipídicas (Cho et al., 2012), caracterizada por dilatação e congestão sinusoidal, além de hiperplasia nodular (Satapathy et al., 2015; Oun;

Moussa; Wheate, 2018). Outros estudos experimentais também demonstraram dilatação e congestão vascular, fibroblastos perivenulares, infiltração linfocitária, aumento nuclear, picnose, hiperemia e necrose hepática em ratos tratados com este quimioterápico (Bano; Najam, 2019; Abassi et al., 2020; Paunović et al., 2020; Un et al., 2020).

Em consonância com as alterações histopatológicas, a função hepática juntamente com a intercambialidade contínua de fluidos e metabólitos, através da circulação, tornam-se comprometidas. Assim, observa-se frequentemente um incremento secundário de biomarcadores específicos no plasma sanguíneo, particularmente das transaminases séricas, como a alanina transaminase (ALT), a aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (ALP) e bilirrubina total (Abd Rashid et al., 2021; El-Gizawy et al., 2020). Embora tais enzimas sejam encontradas principalmente no meio intracelular, elas podem ser excretadas em caso de comprometimento da integridade membranar dos hepatócitos (Abd Rashid et al., 2021). Nesse sentido, um estudo experimental conduzido por An et al. (2021), envolvendo camundongos fêmeas tratadas com CP, demonstrou elevações séricas de ALT e AST, associadas às lesões teciduais hepáticas caracterizadas por hidrodegeneração e degeneração gordurosa (An et al., 2021). Além disso, Anbar et al. (2022), em um estudo com ratos Wistar tratados com CP, constataram danos hepáticos corroborados pelo aumento das enzimas AST e ALT, além de um incremento expressivo dos níveis séricos de colesterol e triglicerídeos (Yao et al.; 2007 *apud*. An et al.; 2021). Logo, tais evidências corroboram que os danos histológicos aos hepatócitos induzidos pela CP podem vir acompanhados por alterações de importantes marcadores séricos de avaliação da saúde hepática.

2.2 O Estresse Oxidativo e Nitrosativo na Injúria Hepática Induzida pela Cisplatina

Os mecanismos envolvidos na hepatotoxicidade induzida pela CP são complexos e não totalmente compreendidos. Contudo, a literatura enfatiza o papel central do estresse oxidativo no estabelecimento das lesões iniciais, ativando sequencialmente diversas vias de sinalização pró-inflamatórias e pró-apoptóticas, que também contribuem para o agravamento e progressão das lesões teciduais (Oliveira et al., 2024; Malheiro et al., 2024).

Assim, semelhantemente ao que acontece em outros tecidos, estudos reportam que as células hepáticas também acumulam uma quantidade expressiva de CP. Nesse sentido, a droga atravessa a membrana dos hepatócitos tanto de forma passiva, impulsionada pelo gradiente transmembranar de íons cloreto, quanto por meio do transportador de cobre CTR1 (Quintanilha et al., 2017). Um vez dentro da célula, ocorre a dissociação dos cloretos e formação de complexos monoquo e diaquo, resultando em um eletrófilo potente que induz a

formação excessiva de espécies reativas de oxigênio (ERO) e nitrogênio (ERN) (Oliveira et al., 2024; Quintanilha et al., 2017; Zhang et al., 2021).

Fisiologicamente, as mitocôndrias assumem um papel fundamental na respiração celular e produção de energia em forma de ATP, cujo processo configura-se uma fonte natural de produção de ERO (Foo et al., 2021). No entanto, o dano oxidativo mitocondrial imposto pela CP compromete a eficiência da fosforilação oxidativa, provocando estresse oxidativo mitocondrial, que culmina em aumento da permeabilidade da membrana, danos ao DNA e formação adicional de ERO (Choi et al., 2015). Estudos experimentais envolvendo ratos Wistar com hepatotoxicidade induzida por CP afirmam que as membranas mitocondriais são altamente suscetíveis às ERO, aumentando a peroxidação lipídica que, por sua vez, pode reduzir a fluidez da membrana mitocondrial e alterar sua permeabilidade iônica (Wassem et al., 2015; Choi et al., 2015). Ademais, em condições de sobrecarga de Ca^{2+} , esse aumento da permeabilidade mitocondrial resulta em liberação do citocromo C e outros fatores que podem desencadear o processo apoptótico (Custódio et al., 2009).

Paralelamente a esses mecanismos, estudos demonstram que a CP pode aumentar a expressão hepática do citocromo P450 2E1 (CYP2E1) (Cho et al., 2012; Abd Rashid et al., 2020). O CYP2E1 é uma enzima expressa principalmente no fígado, cuja forma ativa encontra-se na mitocôndria e no retículo endoplasmático, especialmente envolvida na hepatotoxicidade induzida por medicamentos (Massart et al., 2022). Muitos estudos tentam descrever o mecanismo central da CYP2E1 na toxicidade celular. Assim, evidências sugerem que a reação de oxidação da CYP2E1 utiliza elétrons do NADPH e o oxigênio molecular, criando metabólitos mais solúveis e excretáveis. No entanto, essa oxidação pode produzir metabólitos reativos e gerar ERO, como o radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$) e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), devido ao desacoplamento de seu ciclo catalítico (Hartman et al., 2017; Lu; Cederbaum, 2006). Ademais, sabe-se que a CYP2E1 também estimula o ferro catalítico na reação de Fenton, cuja reação envolve a produção do radical hidroxila (OH^{\cdot}) a partir do H_2O_2 na presença de íons ferro (Fe^{2+}), potencializando ainda mais o estresse oxidativo e a peroxidação lipídica (Jaeschke et al., 2002; Liu; Baliga, 2003; Lu; Cederbaum, 2006).

Assim, evidências sugerem que a interação entre a CP e o CYP2E1 pode desempenhar um papel importante na potencialização da hepatotoxicidade através da produção exacerbada de ERO (Lu; Cederbaum, 2006; Quintanilha et al., 2017). Nesse sentido, Lu e Cederbaum (2006) evidenciaram que a elevação dos níveis de CYP2E1 induzida pela CP aumentou consideravelmente a produção de ERO e o estresse oxidativo, promovendo o agravamento da hepatotoxicidade em um estudo experimental *in vitro* e *in vivo* envolvendo

camundongos. Em consonância com este achado, Abd Rashid e colaboradores (2020) também demonstraram que a hepatotoxicidade foi associada ao aumento expressivo do gene CYP2E1 no tecido hepático de ratos tratados com CP. Um outro estudo experimental com camundongos nocautes para CYP2E1 evidenciou redução da formação de ferro catalítico, resultando em nefroproteção após a administração de CP (Liu; Baliga, 2003).

Adicionalmente, o estresse nitrosativo também desempenha um papel significativo nas lesões citotóxicas induzidas pela CP. Evidências sugerem que a CP aumenta a produção de óxido nítrico (NO) via aumento da proteína óxido nítrico sintase induzível (iNOS) (Chirino; Hernández-Pando; Pedraza-Chaverri, 2004; Malheiro et al., 2024). Assim, na presença excessiva do radical superóxido, o NO reage com esta espécie resultando em formação de espécies reativas de nitrogênio (ERN), tal como o ânion peroxinitrito (ONOO⁻) (Karasawa; Steyger, 2015). O ONOO⁻ danifica a cadeia de transporte de elétrons mitocondriais e interfere no metabolismo celular, decompondo-se em outras moléculas reativas a oxigênio, como o dióxido de nitrogênio (NO₂) e o OH⁻ (Sawicka et al., 2013; Kart et al., 2010). Ademais, o ONOO⁻ pode interagir com os resíduos de tirosina resultado no acúmulo de proteínas nitrosiladas, como a nitrotirosina (Meng et al., 2018). Logo, as diferentes fontes de ERO produzidas pela CP atuam sinergicamente para estabelecer um ambiente pró-oxidativo e esgotar a capacidade antioxidante celular, promovendo assim danos às macromoléculas celulares através da peroxidação lipídica, carbonilação e nitrosação de proteínas e oxidação do DNA (Lu; Cederbaum, 2006; Oliveira et al., 2024).

Ademais, a geração exacerbada de ERO e ERN induzida pela CP pode exaurir a capacidade antioxidante celular e desregular importantes vias de sinalização, como a via do fator nuclear derivado de eritroide 2 (Nrf2) (Mirzaei et al., 2021). O Nrf2 é encontrado em diversos tecidos, sendo amplamente expresso no fígado (So et al., 2008). Este fator possui diversas funções, regulando mais de 200 genes citoprotetores, incluindo importantes genes relacionados ao equilíbrio redox celular e genes relacionados ao transporte e armazenamento de ferro (Hu et al., 2022). Assim, em condições de homeostase fisiológica e equilíbrio do *status redox* celular, o Nrf2 pode ser encontrado conjugado ao Keap1 no citoplasma, o que confere uma redução de sua atividade. Contudo, na presença de estresse celular, como o estresse oxidativo, ocorre uma dissociação entre o Nrf2 e o Keap1, permitindo sua translocação para o núcleo celular e ligação a uma sequência específica de DNA, denominada elemento de resposta antioxidante (ARE - do inglês, *Antioxidant Response Element*). Tal conjugação resulta em expressão gênica de enzimas antioxidantes como SOD, CAT, GPx e HO-1 (Xiang et al., 2022; Yamagishi et al., 2023).

As enzimas SOD, CAT e GPx constituem sistemas antioxidantes endógenos, que em situações fisiológicas, conseguem prevenir os efeitos tóxicos das ERO. A SOD é uma das enzimas responsáveis pela dismutação do radical O_2^- , levando à formação do H_2O_2 . A enzima catalase, por sua vez, atua no metabolismo do H_2O_2 , decompondo-o em oxigênio e água. Da mesma forma, o sistema antioxidante que abarca a família das enzimas glutatona, como GPx, limita o acúmulo de H_2O_2 e catalisam a sua redução (Jena et al., 2023). Já a HO-1 é uma enzima induzível por diversos tipos de estresse celular, que cataliza a degradação do grupamento heme em biliverdina, monóxido de carbono (CO) e ferro livre (Yamagishi et al., 2023). Embora os mecanismos citoprotetores induzidos pela HO-1 não estejam totalmente elucidados, sugere-se que os subprodutos gerados pela degradação do grupamento heme possuem ações anti-inflamatórias, antioxidantes e antiapoptóticas (So et al., 2008; Lee; Tsai; Chau, 2003). Todavia, a quantidade excessiva de ERO produzida pela CP interrompe o equilíbrio redox através da sobrecarga destas enzimas nos hepatócitos, culminando em danos às macromoléculas celulares e lesões hepáticas (Yu; Chen; Li, 2009).

A literatura reporta que os danos oxidativos e nitrosativos às macromoléculas no tecido hepático induzidos pela CP podem ser detectados principalmente pelo aumento de certos marcadores, amplamente reportados na literatura. Nesse sentido, a peroxidação lipídica é um dos maiores e mais importantes eventos patológicos resultantes do estresse oxidativo celular, frequentemente estimada por biomarcadores reconhecidos na literatura tais como o malondialdeído (MDA), o 4-hidroxi-2-nonenal (HNE) e os isoprostanos (8-iso-PGF 2α). O MDA é um produto secundário da peroxidação lipídica, formado a partir da ruptura de lipídios presentes na membrana celular. O teste de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) é amplamente utilizado para estimar a peroxidação lipídica, cujo princípio consiste na reação do MDA ao ácido tiobarbitúrico (TBA) (De Léon; Borges, 2020). O aldeído insaturado 4-HNE é o produto quantitativamente mais importante da degradação peroxidativa de ácidos graxos ômega 6, sendo também considerado um dos principais produtos da peroxidação lipídica (Bose et al, 2021). Outro método bastante utilizado é a quantificação dos isoprostanos, compostos derivados da ação de radicais livres sobre os ácidos graxos polinsaturados da membrana, considerado como padrão ouro devido a sua estabilidade (Michel et al., 2008; Yin, 2008).

Outros biomarcadores de danos oxidativos às demais macromoléculas, como o 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), carbonilação de proteínas e 3-nitrotirosina, também são vastamente investigados. O 8-OHdG é formado a partir da oxidação da base nitrogenada guanosina, cujas concentrações refletem a extensão dos danos oxidativos ao DNA (Preston et

al., 2009). Os danos oxidativos ocasionados pelas ERO também se estendem às proteínas, promovendo a introdução de grupos carbonila, como aldeídos e cetonas, nos resíduos de aminoácidos como resultado das reações oxidativas (Mano et al., 2012; Whongsiri; Phoyen; Boonla, 2018). Já a 3-nitrotirosina, um produto estável considerado como um correlato da produção de peroxinitrito, é frequentemente utilizada como um biomarcador de danos nitrosativos às proteínas (Bandookwala; Sengupta, 2020; Yang et al., 2013).

Dessa forma, muitos estudos têm reportado aumento desses biomarcadores em diferentes órgãos, incluindo no tecido hepático, em modelos de citotoxicidade induzida por CP (Yu; Chen; Li, 2009; Jamesdaniel; Manohar; Hinduja, 2012; Doğan; Meydan; Kömüroğlu, 2022). Um estudo experimental conduzido por Jamesdaniel; Manohar; Hinduja (2012) revelou um aumento significativo de proteínas S-nitrosiladas na cóclea de camundongos três dias após o tratamento com CP. Yu, Chen e Li (2009) demonstraram que o tratamento com CP resultou em elevação de MDA e 3-nitrotirosina no tecido hepático de camundongos. Semelhantemente, Doğan; Meydan; Kömüroğlu, (2022) demonstraram um aumento significativo de MDA e 8-OHdg no tecido hepático de ratos tratados com CP. Finalmente, Fernández-Rojas e colaboradores (2015) também observaram um aumento no conteúdo de adutos das proteínas 3-nitrotirosina e MDA no tecido renal de camundongos tratados com CP.

Desta forma, é possível perceber que a avaliação da expressão das enzimas antioxidantes e dos marcadores de danos oxidativos às macromoléculas celulares é de fundamental importância para caracterizar o *status redox* em nosso modelo experimental de hepatotoxicidade. Tal análise permite-nos identificar eventuais desequilíbrios no sistema antioxidante, bem como avaliar a extensão dos danos celulares causados pelo estresse oxidativo, fornecendo-nos assim uma visão mais abrangente sobre os mecanismos envolvidos nas lesões teciduais. Logo, o estudo desses parâmetros é crucial para entender o papel do estresse oxidativo e nitrosativo na hepatotoxicidade induzida por CP, e pode ser muito útil para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes na prevenção e manejo dessas lesões.

2.3 A influência dos hormônios sexuais feminino sobre a hepatotoxicidade induzida por drogas

Os hormônios sexuais exercem diversas funções essenciais tanto nos sistemas reprodutivos quanto nos não reprodutivos. Tais hormônios desempenham papéis relevantes em diversos órgãos, inclusive sobre o metabolismo hepático, uma vez que o fígado é um órgão que expressa receptores para esses hormônios, coordenando suas funções em condições

fisiológicas e patológicas (Xu et al., 2022; Kur et al., 2020).

Assim, a literatura evidencia que os hormônios sexuais exercem ampla influência sobre muitas doenças hepáticas, incluindo a lesão hepática aguda, lesão hepática induzida por medicamentos, hepatite viral, doenças hepáticas metabólicas e doença hepática terminal (Xu et al., 2022). As evidências apontam ainda para a existência de um "dimorfismo sexual" em muitas dessas condições, resultando em diferenças na progressão e gravidade das lesões entre os sexos (Sutti; Tacke, 2018). Outrossim, tais diferenças são especialmente documentadas na lesão hepática induzida por drogas (DILI), demonstrando uma maior suscetibilidade em mulheres quando comparadas aos homens de mesma idade (Mennecozi et al., 2015; Amacher, 2014). Nos Estados Unidos, por exemplo, 74% dos casos de insuficiência hepática aguda induzida por medicamentos ocorrem em mulheres, com uma taxa de letalidade de cerca de 80% (Mennecozi et al., 2015).

Embora os mecanismos responsáveis por essa disparidade entre os sexos na incidência e progressão das DILIs permaneçam obscuros, eles parecem englobar uma influência moduladora dos hormônios esteroides, como andrógenos, estrógenos e progesterona, sobre as vias de sinalização do órgão (Sutti; Tacke, 2018). Conforme bem estabelecido, o fígado é um tecido alvo da sinalização dos estrogênios, exercendo amplos efeitos protetores sobre os hepatócitos (Xu et al., 2022). O 17 β -estradiol (E2), por exemplo, é capaz de aumentar o conteúdo mitocondrial dos hepatócitos e fortalecer a função e capacidade oxidativa desta organela, aliviando o acúmulo de lipídios hepáticos e o estresse oxidativo local (Fuller et al., 2021; Galmés-Pascual et al., 2017). Logo, é um fenômeno clínico curioso, e ao mesmo tempo preocupante, que, a despeito de tais efeitos hepatoprotetores, estudos demonstram piores prognósticos de Reações Adversas a Medicamentos (RAM), como insuficiência hepática em mulheres do que em homens (Mennecozi et al., 2015).

Embora ainda haja controvérsia, estudos demonstram que estrógeno e progesterona desempenham papéis cruciais e distintos nas respostas hepáticas às lesões induzidas por medicamentos, sendo a progesterona frequentemente associada a efeitos lesivos significativos ao fígado. Assim, o pré-tratamento com a progesterona exacerbou a lesão hepática induzida por halotano em animais experimentais, enquanto o estrógeno exerceu um efeito hepatoprotetor (Toyoda et al., 2011). Essa diferença também foi observada durante o ciclo estral de roedores, no qual a elevação da progesterona na fase estral intensificou a lesão hepática em camundongos, enquanto a ovariectomia resultou em menor suscetibilidade ao dano (Dugan et al., 2011).

Os efeitos hepatotóxicos da progesterona ainda são pouco esclarecidos. Todavia, eles

podem ser parcialmente explicados pelas respostas imunotóxicas mediadas pelas células de Kupffer. Sabe-se que ratos fêmeas têm um número maior de células de Kupffer do tipo M2 do que machos (Marcos et al. 2016), e que tanto estímulos tóxicos quanto os níveis hormonais podem influenciar as propriedades e o estado de ativação dessas células, regulando as mudanças fenotípicas e funcionais dinâmicas entre os subtipos M1 (pró-inflamatórios) e M2 (anti-inflamatórios) (Zhou et al., 2014; Toyoda et al., 2012). Os macrófagos do tipo M1 são células potencialmente capazes de produzirem ROS e aumentar o estresse oxidativo hepático (Li et al., 2024). Assim, um estudo recente conduzido por nosso grupo de pesquisa demonstrou que o estímulo tóxico da cisplatina promoveu maior polarização de macrófagos do tipo M1 no fígado de ratas com hepatotoxicidade induzida por cisplatina (Malheiro et al., 2024). Já Toyoda e colaboradores (2012) demonstraram que o pré-tratamento com progesterona também foi capaz de aumentar a infiltração de células imunes no fígado e elevar a expressão de citocinas pró-inflamatórias, ao passo que o tratamento com estrógeno reduz esses marcadores, sugerindo papéis imunomoduladores antagônicos mediados por esses hormônios em animais com lesão hepática induzida por halotano.

Interessantemente, um outro estudo reforçou essa regulação competitiva entre as ações do estradiol e da progesterona na geração de ROS induzida por estresse oxidativo (exposição ao peróxido de hidrogênio) em cultura de células hepáticas estelares de ratos (Itagaki et al., 2005). Nesse estudo, o estradiol inibiu a geração de ROS, a peroxidação lipídica e a perda de enzimas antioxidantes por meio da supressão da atividade da NADH/NADPH oxidase e atenuou a ativação das vias das MAPKs e do NF- κ B nessas células. Em contrapartida, o tratamento com progesterona induz o aumento da geração de ROS, peroxidação lipídica, perda de enzimas antioxidantes e ativação das vias MAPK e NF- κ B, eventos estes mediados pela ativação do receptor da progesterona (Itagaki et al., 2005). Notavelmente, tanto nos estudos de Itagaki et al. (2005) quanto no de Toyoda et al. (2012), as ações lesivas da progesterona foram bloqueadas pelo estradiol de forma dose-dependente, destacando a regulação competitiva entre esses hormônios sobre o estresse oxidativo e processo inflamatório hepático e suas implicações no curso das doenças hepáticas (Itagaki et al., 2005; Toyoda et al., 2012).

Infelizmente, não encontramos evidências sobre a influência do sexo e dos hormônios sexuais femininos especificamente sobre a hepatotoxicidade induzida por cisplatina. No entanto, algumas evidências sugerem que o sexo feminino também pode representar um fator de risco para a nefrotoxicidade induzida por este quimioterápico (Nematbakhsh et al., 2012). Todavia, mais estudos ainda são necessários para confirmar e consolidar tal hipótese.

Em suma, os achados da literatura sugerem que o equilíbrio entre estrógeno e progesterona é um fator determinante na suscetibilidade e progressão das lesões hepáticas, com a progesterona desempenhando um papel lesivo e o estrógeno atuando de forma hepatoprotetora, especialmente em contextos de estresse oxidativo e inflamação. Esse cenário destaca a necessidade de pesquisas adicionais visando o aprofundamento e maior compreensão mecanística do papel modulador dos hormônios sexuais no curso das doenças hepáticas, com o objetivo de desenvolver estratégias terapêuticas diferenciadas para homens e mulheres.

2.4 Efeitos do treinamento aeróbico sobre o estresse oxidativo em modelos de doenças hepáticas

A prática regular de exercícios físicos promove uma série de adaptações fisiológicas que ultrapassam os benefícios ao músculo esquelético, trazendo impactos hemodinâmicos e metabólicos significativos a diversos outros órgãos. O fígado, sendo um órgão central na regulação do metabolismo energético e manutenção da função muscular, responde de forma notável ao exercício físico, com redução do acúmulo de lipídios (Gonzalez-Gil; Elizondo-Montemayor, 2020) e aumento da sensibilidade à insulina (Linecker et al., 2020), resultando em uma melhora abrangente da saúde metabólica. Ademais, o exercício físico impacta profundamente o *status redox* hepático, induzindo adaptações fenotípicas mitocondriais (Hinkley et al., 2019) e fortalecimento das defesas antioxidantes (Almeida et al., 2022), oferecendo assim maior resistência tecidual a insultos oxidativos e metabólicos em diversas condições patológicas (Okudan; Belviranlı, 2016). No entanto, apesar desses avanços, poucos estudos exploram a relação entre exercício físico, estresse oxidativo e defesas antioxidantes nas lesões hepáticas agudas induzidas por drogas. Portanto, mais pesquisas são necessárias para esclarecer essa interação e, eventualmente, revelar novos dados sobre o tema. Outro ponto que carece ainda de maior elucidação são os efeitos da manipulação das variáveis do treinamento físico, como intensidade, modalidade e volume, sobre funções fisiológicas específicas, bem como sobre a prevenção das doenças hepáticas.

No que diz respeito ao metabolismo, Stevanović et al. (2020) descrevem que a utilização de substratos varia conforme o tipo, intensidade e duração do protocolo de treinamento. Em exercícios de baixa a moderada intensidade, predominam os ácidos graxos livres e a glicose como fontes de energia; entretanto, à medida que a intensidade aumenta, a glicose se torna a principal fonte energética. Dessa forma, as mitocôndrias, peças

fundamentais no metabolismo, são impactadas tanto no músculo quanto no fígado, desempenhando um papel crucial na regulação do metabolismo de glicose e lipídios, essenciais para a produção de energia e manutenção desses processos (De Castro et al., 2017). Ainda com relação ao metabolismo e a função mitocondrial, Trefts; Williams; Wasserman (2015) afirmam que, durante o exercício agudo, a ativação da AMPK aumenta a oxidação de ácidos graxos no fígado, promovendo a produção de energia a partir de fontes extra-hepáticas, o que é evidenciado pelo aumento da captação de oxigênio e produção de corpos cetônicos. Essa oxidação elevada melhora o estado redox mitocondrial, favorecendo o fluxo gliconeogênico, o qual exige uma maior entrega de precursores gliconeogênicos provenientes de locais extra-hepáticos e seu transporte ao fígado.

Além dos benefícios metabólicos, estudos demonstram que o exercício físico desempenha um papel hepatoprotetor, oferecendo defesas importantes contra o estresse oxidativo, frequentemente envolvido no desenvolvimento e progressão de doenças hepáticas. Nesse contexto, um estudo conduzido por Linecker et al. (2020) com modelo murino de esteatose induzida por dieta demonstrou que 04 semanas de treinamento em esteira, além de promover benefícios metabólicos, aumentou a tolerância à isquemia-reperfusão e a capacidade regenerativa do fígado gorduroso após a hepatectomia. Segundo esses autores, tais benefícios parecem estar diretamente ligados à ativação da AMPK pelo exercício, o que contribuiu para proteger o fígado contra a disfunção endotelial induzida pelo aumento abrupto de EROs durante o período de reperfusão.

Reforçando a hipótese de que o exercício físico pode proteger o fígado contra o estresse oxidativo em condições de disfunção metabólica, Sun et al. (2023) demonstraram que 12 semanas de corrida em esteira de intensidade moderada foram capazes de reverter a inibição da via Nrf2, reduzir os níveis de MDA e melhorar a atividade da SOD em modelo experimental de lesão hepática crônica induzida por diabetes. Adicionalmente, a melhora do status redox também foi acompanhada de redução da esteatose hepática e dos níveis séricos de ALT, AST, colesterol e triglicerídeos neste modelo experimental.

Já no que diz respeito aos efeitos hepatoprotetores do exercício nas lesões hepáticas agudas induzidas por drogas, um estudo demonstrou que 03 semanas de treinamento aeróbico em esteira de intensidade moderada atenuou os efeitos hepatotóxicos induzidos por doxorubicina (DOX) em ratos Wistar, reduzindo biomarcadores de estresse oxidativo, como os níveis de MDA e proteínas carboniladas, e aumentando a proteína de choque térmico

HSP70 e a enzima GPx (Ahmadian; Roshan; Leicht, 2018). De modo semelhante, Zolfagharzadeh e Roshan (2013) evidenciaram que o pré-condicionamento com corrida em esteira de intensidade moderada por 06 semanas protegeu contra hepatotoxicidade induzida por DOX, promovendo uma diminuição significativa nos níveis de MDA e óxido nítrico, além de um aumento nos níveis de SOD e GPx. Essas evidências sugerem que o exercício aeróbico também pode exercer um efeito hepatoprotetor contra o estresse oxidativo nas DILIs, auxiliando nos mecanismos de defesa celular.

Boeno et al. (2023) corroboraram esses efeitos hepatoprotetores em ratos machos tratados com DOX, observando uma elevação significativa na atividade da enzima catalase no fígado em resposta a apenas 10 dias de treinamento em esteira. Além disso, o exercício foi eficaz em atenuar os níveis plasmáticos de AST e normalizar a relação AST/ALT, sugerindo uma melhora na função hepática desses animais. Curiosamente, porém, esses benefícios do treinamento físico foram observados apenas nos ratos machos; nas fêmeas, não houve efeito significativo do treinamento sobre a atividade da enzima catalase, nem sobre os níveis de AST e razão AST/ALT, indicando uma diferença de resposta dependente do sexo. Embora mais estudos sejam necessários para compreender esse dimorfismo sexual em resposta ao treinamento, evidências sugerem que a depuração de DOX é mais lenta em mulheres em comparação aos homens, reforçando a hipótese de que as mulheres têm maior suscetibilidade às lesões hepáticas induzidas por drogas (Dobbs et al., 1995). Esses achados são importantes, pois sugerem que o efeito protetor do exercício sobre a hepatotoxicidade pode ser influenciado por fatores sexuais, o que aponta para a necessidade de mais estudos focados em fêmeas para entender as variações na resposta antioxidante e hepatoprotetora do treinamento e de suas variáveis.

Em outro contexto de hepatotoxicidade, Nikbin et al. (2020) relataram que 02 semanas de treinamento aeróbico foi eficaz melhorar a atividade antioxidante das enzimas SOD e catalase, além de reduzir as lesões histológicas, a deposição de colágeno e os níveis de MDA no tecido hepático causados pelo pesticida clorpirifós em ratos wistar. Ademais, Godinho et al. (2023) demonstraram que o treinamento de força também é capaz de atenuar o dano oxidativo hepático em camundongos submetidos à DOX, apesar de não reduzir os mediadores inflamatórios. Esses achados sugerem que tanto o treinamento aeróbico quanto exercícios resistidos podem ser estratégias viáveis de pré-condicionamento, atuando como potencializadores da resistência física e proteção hepática.

Finalmente, é importante salientar os contrastes entre os efeitos agudos do exercício exaustivo e as adaptações benéficas proporcionadas pelo treinamento moderado de longo prazo no fígado. Nesse sentido, Sun et al. (2010) demonstraram que 4 semanas de exercício de resistência, seguido por 4 semanas de exercício de alta intensidade, podem tanto aumentar os níveis de EROs e MDA no tecido hepático, quanto estimular respostas adaptativas, como o aumento da glutathiona e das enzimas antioxidantes no fígado. Esses autores sugeriram que embora esse tipo de exercício intensivo possa gerar lesões oxidativas, ele também ativa sistemas de defesa antioxidantes. Semelhantemente, Lima et al. (2013) investigaram os efeitos do treinamento aeróbico sobre marcadores de estresse oxidativo e na defesa antioxidante nas mitocôndrias hepáticas, tanto após o treinamento de natação de longo prazo (6 semanas), quanto em resposta a três sessões repetidas de natação exaustiva. Assim, este estudo revelou que o programa de treinamento aeróbico contínuo promove respostas antioxidantes no fígado, como o aumento dos níveis de GSH e da superóxido dismutase (MnSOD), além da redução da peroxidação lipídica nas mitocôndrias. Tais adaptações garantiram uma melhor resposta antioxidante, protegendo o fígado do estresse oxidativo gerado pelo exercício intenso subsequente. Assim, enquanto o exercício exaustivo agudo eleva a produção de ROS e pode comprometer a função hepática temporariamente, o treinamento regular e moderado parece fortalecer as defesas antioxidantes hepáticas, mitigando os efeitos deletérios e conferindo maior resiliência ao estresse oxidativo induzido agudamente pelo exercício intenso.

2.4.1 Efeitos do HIIT sobre o estresse oxidativo nas doenças hepáticas e hepatotoxicidade induzida por drogas

Embora existam amplas evidências na literatura destacando os benefícios dos exercícios aeróbicos regulares tradicionais, principalmente de intensidade leve a moderada, a comunidade científica vem reconhecendo cada vez mais que as respostas fisiológicas podem ser moduladas conforme a manipulação das variáveis do treinamento. Nesse contexto, o treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) tem emergido como uma modalidade de exercício físico eficaz, principalmente para quem busca uma vida fisicamente ativa em um tempo mais otimizado. O HIIT consiste em séries curtas e repetidas de exercícios intensos intercalados com períodos de recuperação passivos ou de baixa intensidade (Oliveira-Nunes et al., 2021), oferecendo não apenas benefícios similares, mas em alguns casos até superiores, ao treinamento aeróbico contínuo tradicional (Malheiro et al., 2024).

Dentre as principais vantagens do HIIT, destacam-se a alta eficiência do método e uma elevada taxa de adesão (Wang et al., 2023). O HIIT se mostra particularmente eficaz no aumento do VO₂ máximo, sendo um estímulo mais potente que o treinamento contínuo de intensidade moderada (Westmacott et al., 2022). Além disso, o HIIT promove melhorias significativas na capacidade cardiorrespiratória (Martin-Smith et al., 2020), redução da gordura corporal (Guo et al., 2023) e recuperação da saúde cerebral após acidente vascular cerebral (Hugues et al., 2021). Recentes estudos conduzidos por nosso grupo de pesquisa demonstraram que o HIIT é mais eficaz do que programas de treinamentos aeróbicos tradicionais de intensidades leve e moderada em promover renoproteção contra os efeitos nefrotóxicos induzidos pela cisplatina, particularmente reduzindo o processo inflamatório (Leite et al., 2021) e apoptótico (Oliveira et al., 2023) em ratos Wistar fêmeas.

No contexto das DILIs, infelizmente a literatura é extremamente escassa em evidenciar os efeitos do HIIT sobre a hepatoproteção. Contudo, um estudo recente conduzido por nosso grupo de pesquisa revelou que o HIIT foi mais eficaz em promover efeitos hepatoprotetores quando comparado aos treinamentos leve e moderado, regulando benéficamente importantes mediadores do processo inflamatório no tecido hepático de ratas Wistar com hepatotoxicidade induzida por cisplatina. Apesar dos mecanismos envolvidos nesta regulação não estarem totalmente esclarecidos, os dados deste nosso estudo apontaram para uma modulação da via de sinalização TLR4/NF- κ B pelo treinamento, a qual pode ter contribuído, pelo menos em parte, para a redução da expressão de citocinas pró-inflamatórias, aumento da citocina anti-inflamatória IL-10 e menor infiltração de células imunes no tecido hepático dos animais pré-condicionados com o HIIT. No entanto, até onde sabemos, não existem estudos comparando os efeitos do HIIT aos dos treinamentos leve e moderado sobre o status redox local no modelo de hepatotoxicidade induzida por cisplatina.

Já no contexto das doenças hepáticas crônicas, especialmente em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), o HIIT também se destaca por proporcionar benefícios significativos, como a redução da gordura visceral e intra-hepática e a diminuição da fibrose (Berkovic et al., 2021). Ademais, um estudo clínico conduzido ao longo de 12 semanas com pacientes diabéticos revelou que aqueles indivíduos submetidos ao HIIT experimentaram uma redução relativa de 39% na gordura hepática e uma diminuição nos níveis de hemoglobina glicada em comparação com o grupo controle (Cassidy et al., 2016).

Nesta mesma linha, um estudo experimental realizado por Yuan et al. (2022) investigou os efeitos do HIIT e do treinamento contínuo de intensidade moderada sobre o acúmulo de lipídios no fígado de ratos machos submetidos a uma dieta hiperlipídica. Neste estudo, foi observado que os ratos submetidos ao HIIT apresentaram uma reversão significativa do acúmulo de lipídios hepáticos, dos níveis de lipídios séricos e de marcadores inflamatórios, ao passo que apresentaram um aumento da atividade das enzimas antioxidantes no tecido hepático, principalmente pela regulação positiva da expressão de Nrf2. Em comparação com o treinamento contínuo de intensidade moderada, o HIIT foi mais eficaz na redução do conteúdo de triglicerídeos e no alívio do estresse do retículo endoplasmático hepático, destacando-se como uma intervenção potente contra os efeitos deletérios do consumo crônico de uma dieta hiperlipídica.

Em conclusão, o treinamento aeróbico induz adaptações benéficas que se estendem para além dos músculos esqueléticos, influenciando também o fígado, um órgão essencial para o fornecimento contínuo de energia durante o exercício. Essas adaptações hepáticas ajudam a melhorar a capacidade antioxidante e a resistência ao estresse oxidativo, demonstrando que o exercício físico pode ser uma intervenção eficaz para a proteção hepática. Assim, as evidências apontam que a prática regular de exercícios físicos fortalece as defesas antioxidantes do fígado e reduz os biomarcadores de dano oxidativo, atuando preventivamente em cenários de estresse oxidativo e contribuindo para a saúde hepática. Todavia, os efeitos do exercício sobre o fígado podem ser modulados por variáveis como modalidade, intensidade e volume do programa de treinamento, sendo os benefícios mais evidentes quando resultantes de um processo adaptativo de longo prazo, em vez de sessões exaustivas isoladas. As evidências da literatura indicam ainda que o HIIT se destaca como uma modalidade de treinamento possivelmente superior aos métodos aeróbicos contínuos tradicionais, oferecendo adaptações promissoras, mais robustas e eficientes.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

O presente estudo tem como objetivo comparar os efeitos diferenciais entre o Treinamento Intervalado de Alta intensidade (HIIT) com treinamentos Contínuos de Intensidades Leve

(LIT) a Moderada (MIT) sobre o estado redox hepático de ratas Wistar com hepatotoxicidade induzida por cisplatina.

3.2 Objetivos específicos

1. Analisar o impacto dos três protocolos de treinamento físico sobre as alterações histopatológicas do parênquima hepático de ratas Wistar com hepatotoxicidade induzida por cisplatina.
2. Avaliar o impacto dos três protocolos de treinamento físico sobre marcadores séricos de função e lesão hepática nesses animais;
3. Analisar o impacto dos três protocolos de treinamento físico sobre marcadores de danos oxidativos às macromoléculas celulares (lipídios, proteínas e DNA) no tecido hepático desses animais;
4. Avaliar o impacto dos três protocolos de treinamento físico sobre as concentrações hepáticas da enzima CYP2E1 (citocromo P450 2E1) no tecido hepático dos animais;
5. Analisar o impacto dos três protocolos de treinamento físico sobre as respostas antioxidantes no tecido hepático dos animais;
6. Analisar o impacto dos três protocolos de treinamento físico sobre a expressão gênica do fator nuclear eritróide 2 (Nrf2) no tecido hepático desses animais.

4 METODOLOGIA

4.1 Animais e Protocolo Experimental

Quarenta ratas Wistar fêmeas (10 semanas de idade, pesando entre 190–220 g) foram obtidas do Biotério da Universidade Federal da Bahia, Instituto Multidisciplinar em Saúde, Campus Anísio Teixeira (Vitória da Conquista, Bahia, Brasil). Os animais foram mantidos em condições ambientais padronizadas, incluindo um ciclo de luz/escuro de 12 horas e temperatura controlada de 23±2°C.

O protocolo experimental teve duração de oito semanas. Durante a primeira semana, as ratas foram triadas para elegibilidade por meio de testes de corrida máxima. Durante o estudo, os animais tiveram acesso ad libitum a água e alimento e foram então alocados aleatoriamente em cinco grupos experimentais: (1) controle salino e sedentário (C+S), (2) cisplatina e sedentário (CP+S), (3) cisplatina e treinamento contínuo de baixa intensidade

(CP+LICT), (4) cisplatina e treinamento contínuo de intensidade moderada (CP+MICT), e (5) cisplatina e treinamento intervalado de alta intensidade (CP+HIIT).

Os protocolos de treinamento foram realizados em uma esteira motorizada durante oito semanas, com níveis de intensidade atribuídos a cada grupo. Quarenta e oito horas após a última sessão de treinamento, os animais receberam uma injeção intraperitoneal única de cisplatina (5 mg/kg) (Francescato et al., 2018) ou um volume equivalente de solução salina. Sete dias após a injeção, os animais foram eutanasiados por decapitação. O sangue do tronco foi coletado para análises bioquímicas, e o fígado foi removido, pesado e processado para análises posteriores. Uma porção do fígado foi criopreservada em nitrogênio líquido e armazenada a -80°C para ensaios colorimétricos de avaliação do status redox, enquanto outra parte foi fixada para estudos histopatológicos e imunohistoquímicos.

Dos quarenta animais inicialmente incluídos no estudo, três ratos do grupo CP+S e uma do grupo CP+LICT morreram dentro de alguns dias após a administração de CP. Além disso, uma rata do grupo CP+S foi excluída das análises finais por apresentarem alterações motoras. Consequentemente, o tamanho total da amostra consistiu em 35 animais.

Este estudo seguiu diretrizes éticas rigorosas e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal da Bahia, Instituto Multidisciplinar em Saúde, sob o protocolo 056/2018. Todos os procedimentos experimentais estavam em conformidade com o Guia para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório do National Institutes of Health. O fluxo de trabalho experimental é resumido na Figura 1.

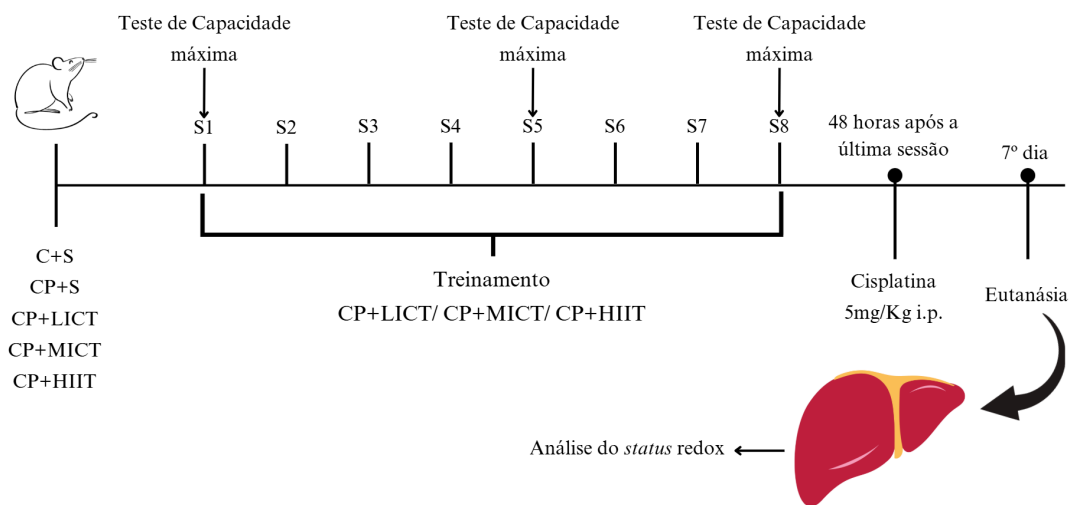


Figura 1: Representação gráfica do protocolo experimental. O procedimento metodológico ocorreu em 8 semanas (S1-S8). Antes da semana 1 (S1) e ao longo das semanas 5 e 8 (S5 e S8), os testes de capacidade máxima foram realizados, e após 48 horas da última sessão de treinamento, houve a administração intraperitoneal de cisplatina. Passados 7 dias, os animais foram eutanasiados e a coleta das amostras foi realizada.

4.2 Teste de Corrida Máxima

Após um período de adaptação de uma semana, as ratas passaram por uma fase de aclimatação na esteira, começando com três dias parados e cinco dias se movendo a 10 m/min por 5 minutos. Em seguida, todos os grupos realizaram um teste de corrida máxima em três dias alternados em uma esteira inclinada a 10°. O teste começou com 5 minutos de repouso, seguidos por um aumento gradual da velocidade em 1 m/min a cada 6 segundos até atingir 10 m/min, momento em que a cronometragem foi iniciada. A velocidade foi então aumentada em 3 m/min a cada 2 minutos até que as ratas atingissem a exaustão, definida como parar por 2 segundos, repetido três vezes em um minuto, ou permanecer parada por 10 segundos. Esse procedimento foi realizado nas semanas 1, 5 e 8 para monitorar a capacidade física das ratas e ajustar a intensidade do treinamento de forma individualizada (Leite et al., 2021).

4.3 Protocolos de Treinamento

Quarenta e oito horas após o primeiro teste de corrida máxima, os protocolos de treinamento foram iniciados, planejados para ocorrer por 8 semanas. Esse protocolo consistiu em sessões de corrida em uma esteira motorizada, com inclinação de 10°, realizadas cinco dias por semana. A velocidade de corrida foi ajustada individualmente com base nos resultados obtidos durante o teste de capacidade máxima.

O grupo não treinado passou por um procedimento de aclimatação à esteira, realizado três vezes por semana, no qual se movimentavam a uma velocidade constante de 5 m/min por 5 minutos, para manter a adaptação ao ambiente da esteira e garantir a prontidão para futuros testes de corrida máxima. O protocolo de treinamento foi adaptado com base em estudos prévios (Leite et al., 2021).

Os protocolos de treinamento consistiam em: LICT, começando com 45% da capacidade máxima por 31 minutos na primeira semana e progredindo para 50% por 46 minutos; MICT, iniciando com 55% da capacidade máxima por 37 minutos e aumentando para 70% por 46 minutos; e HIIT, envolvendo ciclos de 2 minutos de corrida a 85% da

capacidade máxima com 1 minuto de descanso, começando com 7 ciclos e progredindo para 12 ciclos, totalizando 46 minutos por sessão (Leite et al., 2021). Os detalhes específicos de cada sessão de treino estão ilustrados na Tabela 1.

Tabela 1 Protocolos experimentais LIT, MIT e HIIT.

Treinamento	Variável/Medida	Semanas							
		1	2	3	4	5	6	7	8
LICT	Frequência/ Dias	5	5	5	5	5	5	5	5
	Velocidade (m/min)	15	17	17	17	X	22	22	X
	Duração (min)	31	31	37	40	X	46	46	X
MICT	Frequência/ Dias	5	5	5	5	5	5	5	5
	Velocidade (m/min)	19	21	23	24	X	28	28	X
	Duração (min)	31	31	37	40	X	46	46	X
HIIT	Frequência/ Dias	5	5	5	5	5	5	5	5
	Ciclos	7	7	9	10	X	12	12	X
	Velocidade (m/min)	28	31	34	37	X	38	42	X
	Duração (min)	31	31	37	40	X	46	46	X

4.4 Análises Bioquímicas

As amostras de sangue foram centrifugadas para a preparação do soro e submetidas a análises bioquímicas. Os parâmetros avaliados incluíram albumina, bilirrubina, aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT). Esses parâmetros bioquímicos foram analisados usando um analisador bioquímico automatizado (AU680 Chemistry Analyzer - Beckman Coulter, EUA), com kits comerciais utilizados de acordo com as instruções do fabricante.

4.5 Análise Histopatológica

Fragments de fígado fixados em Methacarn e incluídos em parafina foram seccionados a 4 µm e corados com hematoxilina e eosina (HE) para análise histopatológica. O

exame foi realizado em microscopia de luz. As alterações hepáticas, incluindo esteatose, lesão hidrópica e dilatação de sinusoides, foram classificadas de acordo com a seguinte escala: NIHIL (ausência de esteatose e/ou necrose celular), + ou leve (em casos de presença esparsa de esteatose e/ou necrose), ++ ou moderada (quando as lesões mostram tendência à confluência) e +++ ou grave (quando as lesões são difusas) (Vera-Cruz et al., 2010).

4.6 Ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA)

Inicialmente, alíquotas do sobrenadante do tecido hepático foram homogeneizadas em 1,5 mL de PBS, pH 7,4, e centrifugadas (10.000 g por 10 minutos). Depois, a quantificação ocorreu em duplicata de acordo com as instruções do fabricante. O método de Bradford foi utilizado para medir a concentração total de proteínas, e os resultados foram expressos em picograma por miligrama de proteína (pg/mg) e nanograma por miligrama de proteína (ng/mg).

Os biomarcadores 8-OHDG (AB2853-2 [Abcam, Massachusetts, EUA]), 4-HNE (MBS2615585 [MyBioSource, San Diego, EUA]), CYP2E1 (MBS2023931 [MyBioSource, San Diego, EUA]), SOD1 (IT6753 – Rat SOD1 [Superoxide dismutase Cu-Zn] ELISA kit, G Biosciences), catalase (AE59164RA – Rat Catalase [CAT] ELISA kit, ARP American Research Products, Inc.), GPx (MBS744364 – Rat Glutathione Peroxidase [GPx] ELISA kit, MyBioSource) e Nrf2 ([Rat Nuclear factor erythroid 2-related factor 2] ELISA Kit, MyBioSource) foram quantificados usando ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) (MyBioSource, San Diego, EUA). Resumidamente, placas de microtitulação de 96 poços feitas de poliestireno foram sensibilizadas com anticorpos de captura durante a noite. As placas foram então lavadas e incubadas com amostras, e a densidade óptica foi medida usando um leitor em um comprimento de onda específico, de 450nm.

4.7 Estudos imuno-histoquímicos

Para o procedimento de imunohistoquímica, seções de tecido hepático de 4 µm de espessura foram preparadas e submetidas à desparafinização com xilol, seguida de reidratação em etanol e recuperação antigênica usando tampão citrato ou TRIS-EDTA. Para prevenir interações proteicas inespecíficas, foi aplicada uma solução de soro de cavalo a 20% (Vectastain Elite ABC-HRP Kit, PK-7200 – Vector Laboratories) por 30 minutos. Em seguida, as seções foram incubadas à temperatura ambiente com anticorpos policlonais anti-nitrotirosina (1:100) (MCA4761, Bio-Rad, EUA) e anti-HO-1 (1:100) (E3F4S, Cell

Signaling Technology, EUA) durante a noite a 4°C. As peroxidases endógenas foram bloqueadas com uma solução de 0,1% de azida de sódio e 0,3% de H₂O₂ por 20 minutos, seguida de uma incubação de 60 minutos com um anticorpo secundário biotilado (Vectastain Elite ABC-HRP Kit, PK-7200 – Vector Laboratories). A detecção foi realizada usando um complexo avidina-biotina-peroxidase (Vectastain Elite ABC-HRP Kit, PK-7200 – Vector Laboratories, CA, EUA), e as reações foram visualizadas com 3,3-diaminobenzidina (Metal Enhanced DAB Substrate Kit, 34065, Thermo Scientific, CA, EUA). As seções foram, então, contra-coradas com hematoxilina, desidratadas e montadas. Para a análise da imunorreatividade de nitrotirosina e HO-1, microfotografias de 30 campos microscópicos (200x de ampliação) (Olympus BX51 – Japão), foram tiradas e as áreas marcadas foram quantificadas usando o software Image J (National Institutes of Health, EUA) (Amaral et al., 2014).

4.8 Análise da expressão gênica por PCR em tempo real (qPCR)

As expressões das enzimas SOD, CAT, GPx e Nrf2 foram analisadas em tecido hepático congelado usando reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (RT-qPCR). O RNA total do tecido hepático, armazenado a -80 °C, foi extraído usando o kit RNeasy Mini (Qiagen, Germantown, MD) de acordo com as instruções do fabricante, e as concentrações de RNA foram determinadas usando um espectrofotômetro NanoDrop (Thermo Scientific, EUA). A síntese de cDNA foi realizada usando o kit High-Capacity cDNA Reverse Transcription (Applied Biosystems, Foster City, CA). Os níveis de expressão dos genes de interesse foram medidos em duplicata para cada amostra, usando os seguintes ensaios de expressão gênica TaqMan (Applied Biosystems, Foster City, CA): SOD (ID do ensaio: Rn00566938_m1), catalase (ID do ensaio: Rn00560930_m1), GPx (ID do ensaio: Rn00577994_g1) e Nrf2 (Nfe2l2) (Rn00582415_m1), seguindo as instruções do fabricante. As análises de qPCR foram realizadas no sistema de detecção ABI Prism 7300 (Applied Biosystems), com o gene GAPDH (Rn99999916_s1) usado como controle interno. Para garantir 100% de identidade das sequências de primers, foi usada a Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) do National Center for Biotechnology Information (NCBI). A expressão relativa (fold-change) foi calculada a partir dos valores de Ct (ciclo limite) fornecidos pelo termociclador, usando o método comparativo 2- $\Delta\Delta$ Ct (Livak; Schnittgen, 2001).

4.9 Análise estatística

Para avaliar a normalidade dos dados, foi usado o teste de Kolmogorov-Smirnov, e o teste de Bartlett foi aplicado para avaliar a homogeneidade das variâncias. O teste t de Student foi empregado para comparar os grupos CP+S e C+S. As comparações entre os grupos tratados com CP foram realizadas usando análise de variância, seguida por testes de comparação múltipla de Newman-Keuls. Foi utilizado o teste de Spearman para avaliar as correlações. Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão (DP). As análises estatísticas foram conduzidas usando o software GraphPad Prism 5, com significância estatística definida em $p < 0,05$.

REFERÊNCIAS

- ABBASI, M. M. et al. Effects of *Cornus mas* fruit hydro-methanolic extract on liver antioxidants and histopathologic changes induced by cisplatin in rats. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 35, p. 218-224, 2020. <https://doi.org/10.1007/s12291-018-0809-z>
- ABD RASHID, N. et al. Polygonum minus essential oil modulates cisplatin-induced hepatotoxicity through inflammatory and apoptotic pathways. **EXCLI journal**, v. 19, p. 1246, 2020. <https://doi.org/10.17179/excli2020-2355>
- ABORAYA, D. M. et al. Hesperidin ameliorates cisplatin induced hepatotoxicity and attenuates oxidative damage, cell apoptosis, and inflammation in rats. **Saudi journal of biological sciences**, v. 29, n. 5, p. 3157-3166, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2022.01.052>
- AFSAR, T. et al. *Acacia hydasypica* R. Parker ameliorates cisplatin induced oxidative stress, DNA damage and morphological alterations in rat pulmonary tissue. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 18, p. 1-13, 2018. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2113-0>
- AHMADIAN, M.; DABIDI ROSHAN, V.; LEICHT, A. S. Age-related effect of aerobic exercise training on antioxidant and oxidative markers in the liver challenged by doxorubicin in rats. **Free radical research**, v. 52, n. 7, p. 775-782, 2018. doi.org/10.1080/10715762.2018.1470328
- AJANI, J. A. Optimizing docetaxel chemotherapy in patients with cancer of the gastric and gastroesophageal junction: evolution of the docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil regimen. **Cancer**, v. 113, n. 5, p. 945-955, 2008. doi.org/10.1002/cncr.23661
- ALMEIDA, A. A. et al. Nephroprotective effect of exercise training in cisplatin-induced renal damage in mice: influence of training protocol. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 55, p. e12116, 2022. <https://doi.org/10.1590/1414-431X2022e12116>
- AMARAL, L. S. B. et al. Beneficial effects of previous exercise training on renal changes in streptozotocin-induced diabetic female rats. **Experimental biology and medicine**, v. 241, n. 4, p. 437-445, 2016. <https://doi.org/10.1177/1535370215609696>
- AMARAL, L. S. B. et al. Renal changes in the early stages of diet-induced obesity in ovariectomized rats. **Physiological research**, v. 63, n. 6, p. 723, 2014.
- AN, J. et al. Raloxifene protects cisplatin-induced renal injury in mice via inhibiting oxidative stress. **OncoTargets and therapy**, p. 4879-4890, 2021. <https://doi.org/10.2147/OTT.S314810>
- ANBAR, H. S. et al. Upadacitinib protects against cisplatin-induced renal and hepatic dysfunction without impairing its anticancer activity. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 172, p. 106149, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2022.106149>
- ATHIRA, K. V.; MADHANA, R. M.; LAHKAR, M.. Flavonoids, the emerging dietary supplement against cisplatin-induced nephrotoxicity. **Chemico-Biological Interactions**, v. 248, p. 18-20, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.02.005>
- BANDOOKWALA, M.; PINAKI, S. 3-Nitrotyrosine: a versatile oxidative stress biomarker for major neurodegenerative diseases. **The International journal of neuroscience**, v. 130, n.10, p. 1047-1062, 2020. [doi:10.1080/00207454.2020.1713776](https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1713776)

- BANDU, R. et al. Distribution study of cisplatin in rat kidney and liver cancer tissues by using liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry. **Journal of Mass Spectrometry**, v. 50, n. 6, p. 844-853, 2015. <https://doi.org/10.1002/jms.3594>
- BANO, Nusrat; NAJAM, Rahila. Histopathological and biochemical assessment of liver damage in albino Wistar rats treated with cytotoxic platinum compounds in combination with 5-fluorouracil. **Archives of Medical Science**, v. 15, n. 4, p. 1092-1103, 2019. doi.org/10.5114/aoms.2019.86064
- BERKOVIC, M. C. et al. NAFLD and physical exercise: ready, steady, go!. **Frontiers in nutrition**, v. 8, p. 734859, 2021. doi.org/10.3389/fnut.2021.734859
- BOENO, F. P. Effects of exercise preconditioning on doxorubicin-induced liver and kidney toxicity in male and female rats. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 12, 10222, 2023. <https://doi.org/10.3390/ijms241210222>
- BOSE, C. et al. Anticancer activity of Ω -6 fatty acids through increased 4-hne in breast cancer cells. **Cancers**, v. 13, n. 24, p. 6377, 2021. [doi: 10.3390/cancers13246377](https://doi.org/10.3390/cancers13246377)
- BURRA P. et al. Clinical impact of sexual dimorphism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). **Liver International**, v. 41, n. 8, p. 1713-1733, 2021. [doi: 10.1111/liv.14943](https://doi.org/10.1111/liv.14943).
- CASSIDY, S. et al. High intensity intermittent exercise improves cardiac structure and function and reduces liver fat in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. **Diabetologia**, v. 59, p. 56-66, 2016. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3741-2>
- CHIRINO, Y. I.; HERNÁNDEZ-PANDO, R.; PEDRAZA-CHAVERRÍ, J.. Peroxynitrite decomposition catalyst ameliorates renal damage and protein nitration in cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. **BMC pharmacology**, v. 4, p. 1-9, 2004. <https://doi.org/10.1186/1471-2210-4-20>
- CHO, Y. et al. In-depth identification of pathways related to cisplatin-induced hepatotoxicity through an integrative method based on an informatics-assisted label-free protein quantitation and microarray gene expression approach. **Molecular & Cellular Proteomics**, v. 11, n. 1, 2012. <https://doi.org/10.1074/mcp.M111.010884>
- CHOI, Y. et al. Mechanism of cisplatin-induced cytotoxicity is correlated to impaired metabolism due to mitochondrial ROS generation. **PloS one**, v. 10, n. 8, p. e0135083, 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135083>
- CLEMENS, M. M.; MCGILL, M. R.; APTE, U,. Mechanisms and biomarkers of liver regeneration after drug-induced liver injury. **Advances in Pharmacology**, v. 85, p. 241-262, 2019. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2019.03.001>
- CUSTÓDIO, J. B. A et al. Cisplatin impairs rat liver mitochondrial functions by inducing changes on membrane ion permeability: prevention by thiol group protecting agents. **Toxicology**, v. 259, n. 1-2, p. 18-24, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2009.01.022>
- DE CASTRO, M. R. T. Previous physical exercise alters the hepatic profile of oxidative-inflammatory status and limits the secondary brain damage induced by severe traumatic brain injury in rats. **The Journal of physiology**, v. 595, n. 17, p. 6023-6044, 2017. [doi:10.1113/JP273933](https://doi.org/10.1113/JP273933)

DE LEON, J. A. D.; BORGES, C. R. Evaluation of oxidative stress in biological samples using the thiobarbituric acid reactive substances assay. **Journal of visualized experiments: JoVE**, n. 159, 2020. doi:10.3791/61122

DOBBS, N. A. et al. Gender affects doxorubicin pharmacokinetics in patients with normal liver biochemistry. **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v. 36, p. 473-476, 1995. doi.org/10.1007/BF00685796

DOĞAN, D.; MEYDAN, I.; KÖMÜROĞLU, A. U. Protective Effect of Silymarin and Gallic Acid against Cisplatin-Induced Nephrotoxicity and Hepatotoxicity. **International journal of clinical practice**, v. 2022, n. 1, p. 6541026, 2022. doi.org/10.1155/2022/6541026

DKHIL, M. A. et al. The Potential Role of *Azadirachta indica* Treatment on Cisplatin-Induced Hepatotoxicity and Oxidative Stress in Female Rats. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2013, n. 1, p. 741817, 2013. doi.org/10.1155/2013/741817

DUGAN, C. M. et al. Natural killer cells mediate severe liver injury in a murine model of halothane hepatitis. **Toxicological Sciences**, v. 120, n. 2, p. 507-518, 2011. doi.org/10.1093/toxsci/kfr005

EL-GIZAWY, M. M. et al. Curcumin nanoparticles ameliorate hepatotoxicity and nephrotoxicity induced by cisplatin in rats. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 393, p. 1941-1953, 2020. doi.org/10.1007/s00210-020-01888-0

ESHRAHGI-JAZI, F.; NEMATBAKHS, M. Sex difference in cisplatin-induced nephrotoxicity: Laboratory and clinical findings. **Journal of toxicology**, v. 2022, p. 3507721, 2022. doi.org/10.1155/2022/3507721

FASIPE, B.; LI, S.; LAHER, I. Harnessing the cardiovascular benefits of exercise: Are Nrf2 activators useful?. **Sports Medicine and Health Science**, v. 3, n. 2, p. 70-79, 2021. doi.org/10.1016/j.smhs.2021.04.002

FERNÁNDEZ-ROJAS, B. et al. C-phycoerythrin prevents cisplatin-induced mitochondrial dysfunction and oxidative stress. **Molecular and cellular biochemistry**, v. 406, p. 183-197, 2015. doi.org/10.1007/s11010-015-2436-9

FOO, B. J. et al. Interplay between mitochondrial metabolism and cellular redox state dictates cancer cell survival. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2021, n. 1, p. 1341604, 2021. doi.org/10.1155/2021/1341604

FRANCESCATO, H. D. C. et al. Previous Exercise Effects in Cisplatin-Induced Renal Lesions in Rats. **Kidney and Blood Pressure Research**. v. 43, p. 582-593, 2018. doi.org/10.1159/000488964

FULLER, K. N. Z. et al. Estradiol Treatment or Modest Exercise Improves Hepatic Health and Mitochondrial Outcomes in Female Mice Following Ovariectomy. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 320, p. E1020–e1031, 2021. doi: 10.1152/ajpendo.00013.2021

GALMÉS-PASCUAL, B. M. et al. 17 β -estradiol ameliorates lipotoxicity-induced hepatic mitochondrial oxidative stress and insulin resistance. **Free radical biology & medicine**, v. 150, p. 148–160, 2020. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.016

- GHOSH, S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug. **Bioorganic chemistry**, v. 88, p. 102925, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102925>
- GIBALA, M. J. et al. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. **The Journal of physiology**, v. 590, n. 5, p. 1077-1084, 2012. doi.org/10.1113/jphysiol.2011.224725
- GODINHO, L. R. L. C. et al. Creatine supplementation potentiates exercise protective effects against doxorubicin-induced hepatotoxicity in mice. **Antioxidants**, v. 12, n. 4, p. 823, 2023. doi.org/10.3390/antiox12040823
- GONZALEZ-GIL, A. M.; ELIZONDO-MONTEMAYOR, L. The Role of Exercise in the Interplay between Myokines, Hepatokines, Osteokines, Adipokines, and Modulation of Inflammation for Energy Substrate Redistribution and Fat Mass Loss: A Review. **Nutrients**, v. 12, n. 6, 2020. [doi:10.3390/nu12061899](https://doi.org/10.3390/nu12061899)
- GUO, Z. et al. Effect of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on fat loss and cardiorespiratory fitness in the young and middle-aged a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 20, n. 6, p. 4741, 2023. doi.org/10.3390/ijerph20064741
- HARTMANN, R. M. et al. Effect of glutamine on liver injuries induced by intestinal ischemia-reperfusion in rats. **Nutricion hospitalaria**, v. 34, n. 3, p. 540-547, 2017.
- HASSAN, H. M. et al. Suppression of cisplatin-induced hepatic injury in rats through alarmin high-mobility group box-1 pathway by Ganoderma lucidum: theoretical and experimental study. **Drug design, development and therapy**, p. 2335-2353, 2020. doi.org/10.2147/DDDT.S24909
- HINKLEY, J. M. et al. Exercise training prevents doxorubicin-induced mitochondrial dysfunction of the liver. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 51, n. 6, p. 1106, 2019. [doi: 10.1249/MSS.0000000000001887](https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001887)
- HU, J. et al. Leonurine alleviates ferroptosis in cisplatin-induced acute kidney injury by activating the Nrf2 signalling pathway. **British journal of pharmacology**, v. 179, n. 15, p. 3991-4009, 2022. doi.org/10.1111/bph.15834
- HUGUES, N. et al. Is high-intensity interval training suitable to promote neuroplasticity and cognitive functions after stroke?. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 6, p. 3003, 2021. doi.org/10.3390/ijms22063003
- ITAGAKI, T. et al. Opposing effects of oestradiol and progesterone on intracellular pathways and activation processes in the oxidative stress induced activation of cultured rat hepatic stellate cells. **Gut**, v. 54, n. 12, p. 1782-1789, 2005.
- JAESCHKE, H. et al. Mechanisms of hepatotoxicity. **Toxicological sciences**, v. 65, n. 2, p. 166-176, 2002. doi.org/10.1093/toxsci/65.2.166
- JAMESDANIEL, S.; MANOHAR, S.; HINDUJA, S. Is S-nitrosylation of cochlear proteins a critical factor in cisplatin-induced ototoxicity?. **Antioxidants & redox signaling**, v. 17, n. 7, p. 929-933, 2012.

JENA, A. B. et al. Cellular Red-Ox system in health and disease: The latest update. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 162, p. 114606, 2023. doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114606

KARASAWA, Takatoshi; STEYGER, Peter S. An integrated view of cisplatin-induced nephrotoxicity and ototoxicity. **Toxicology letters**, v. 237, n. 3, p. 219-227, 2015. doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.06.012

KART, A. et al. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) ameliorates cisplatin-induced hepatotoxicity in rabbit. **Experimental and Toxicologic Pathology**, v. 62, n. 1, p. 45-52, 2010. doi.org/10.1016/j.etp.2009.02.066

KUNA, L. et al. Models of drug induced liver injury (DILI)—current issues and future perspectives. **Current drug metabolism**, v. 19, n. 10, p. 830-838, 2018. doi.org/10.2174/1389200219666180523095355

KUR, P. et al. Sex Hormone-Dependent Physiology and Diseases of Liver. **International journal of environmental research and public health**, v. 17, n. 8, p. 2620, 2020. doi:10.3390/ijerph17082620

LEE, T. S.; TSAI, H. L.; CHAU, L. Y. Induction of heme oxygenase-1 expression in murine macrophages is essential for the anti-inflammatory effect of low dose 15-deoxy- Δ 12, 14-prostaglandin J2. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 21, p. 19325-19330, 2003.

LEITE, A. B. et al. High-intensity interval training is more effective than continuous training to reduce inflammation markers in female rats with cisplatin nephrotoxicity. **Life Sciences**, v. 266, p. 118880, 2021. doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118880

LI, C. et al. A novel role for the ROS-ATM-Chk2 axis mediated metabolic and cell cycle reprogramming in the M1 macrophage polarization. **Redox biology**, v. 70, 2024. doi:10.1016/j.redox.2024.103059

LIMA, F. D. et al. Swimming training induces liver mitochondrial adaptations to oxidative stress in rats submitted to repeated exhaustive swimming bouts. **PloS one**, v. 8, n. 2, p. e55668, 2013. doi.org/10.1371/journal.pone.0055668

LINECKER, M. et al. Exercise Improves Outcomes of Surgery on Fatty Liver in Mice: A Novel Effect Mediated by the AMPK Pathway. **Annals of surgery**, v. 271, n. 2, p. 347-355, 2020. doi:10.1097/SLA.0000000000002904

LING, X. et al. Glutathione-scavenging poly (disulfide amide) nanoparticles for the effective delivery of Pt (IV) prodrugs and reversal of cisplatin resistance. **Nano letters**, v. 18, n. 7, p. 4618-4625, 2018. https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.8b01924

LIVAK, K. J.; SCHMITTGEN, T. D. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta CT}$ Method. **Methods**, v. 25, p. 402-408, 2001. doi.org/10.1006/meth.2001.1262

LIU, H.; BALIGA, R. Cytochrome P450 2E1 null mice provide novel protection against cisplatin-induced nephrotoxicity and apoptosis. **Kidney international**, v. 63, n. 5, p. 1687-1696, 2003.

- LU, Y.; CEDERBAUM, A. I. Cisplatin-induced hepatotoxicity is enhanced by elevated expression of cytochrome P450 2E1. **Toxicological Sciences**, v. 89, n. 2, p. 515-523, 2006. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfj031>
- MALHEIRO, L. F. L. et al. High-intensity interval training alleviates liver inflammation by regulating the TLR4/NF- κ B signaling pathway and M1/M2 macrophage balance in female rats with cisplatin hepatotoxicity. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 733, p. 150712, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2024.150712>
- MANO, J. Reactive carbonyl species: their production from lipid peroxides, action in environmental stress, and the detoxification mechanism. **Plant physiology and biochemistry: PPB**, v. 59, p. 90–97, 2012. doi.org/10.1016/j.plaphy.2012.03.010
- MASSART, J. et al. Role of mitochondrial cytochrome P450 2E1 in healthy and diseased liver. **Cells**, v. 11, n. 2, p. 288, 2022. doi.org/10.3390/cells11020288
- LU, K. et al. Effects of high-intensity interval versus continuous moderate-intensity aerobic exercise on apoptosis, oxidative stress and metabolism of the infarcted myocardium in a rat model. **Molecular Medicine Reports**, v. 12, p. 2374–2382, 2015. doi.org/10.3892/mmr.2015.3669
- MARCOS, R. et al. Stereological assessment of sexual dimorphism in the rat liver reveals differences in hepatocytes and Kupffer cells but not hepatic stellate cells. **Journal of anatomy**, v. 228, n. 6, p. 996-1005, 2016. doi.org/10.1111/joa.12448
- MARTIN-SMITH, R. et al. High intensity interval training (HIIT) improves cardiorespiratory fitness (CRF) in healthy, overweight and obese adolescents: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. **International journal of environmental research and public health**, v. 17, n. 8, p. 2955, 2020. doi.org/10.3390/ijerph17082955
- MENG, X. M. et al. NADPH oxidase 4 promotes cisplatin-induced acute kidney injury via ROS-mediated programmed cell death and inflammation. **Laboratory Investigation**, v. 98, n. 1, p. 63-78, 2018. doi.org/10.1038/labinvest.2017.120
- MENNECOZZI, M. et al. Sex differences in liver toxicity—do female and male human primary hepatocytes react differently to toxicants in vitro?. **PloS one**, v. 10, n. 4, p. e0122786, 2015. doi.org/10.1371/journal.pone.0122786
- MICHEL, F. et al. Biomarkers of lipid peroxidation: analytical aspects. In: **Annales de biologie clinique**, p. 605-620, 2008. doi: 10.1684/abc.2008.0283
- MIRZAEI, S. et al. Nrf2 signaling pathway in cisplatin chemotherapy: Potential involvement in organ protection and chemoresistance. **Pharmacological research**, v. 167, p. 105575, 2021. doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105575
- NEMATBAKHSI, M. et al. Gender difference in Cisplatin-induced nephrotoxicity in a rat model: greater intensity of damage in male than female. **Nephro-urology monthly**, v. 5, n. 3, p. 818, 2013. doi: 10.5812/numonthly.10128
- NIKBIN, S. et al. Aerobic exercise and eugenol supplementation ameliorated liver injury induced by chlorpyrifos via modulation acetylcholinesterase activation and antioxidant defense. **Environmental toxicology**, v. 35, n. 7, p. 783-793, 2020. doi.org/10.1002/tox.22913

- OKUDAN, N.; BELVIRANLI, M. Effects of exercise training on hepatic oxidative stress and antioxidant status in aged rats. **Archives of physiology and biochemistry**, v. 122, n. 4, p. 180-185, 2016. doi:10.1080/13813455.2016.1199574
- OLIVEIRA, C. A. et al. An integrated view of cisplatin-induced nephrotoxicity, hepatotoxicity, and cardiotoxicity: characteristics, common molecular mechanisms, and current clinical management. **Clinical and Experimental Nephrology**, p. 1-17, 2024. <https://doi.org/10.1007/s10157-024-02490-x>
- OLIVEIRA, C. A. et al. Benefits of high-intensity interval training compared to continuous training to reduce apoptotic markers in female rats with cisplatin nephrotoxicity—possible modulatory role of IL-11. **Apoptosis**, v. 28, n. 3, p. 566-575, 2023.
- OLIVEIRA-NUNES, S G. et al. HIIT vs. SIT: what is the better to improve VO2max? A systematic review and meta-analysis. **International journal of environmental research and public health**, v. 18, n. 24, p. 13120, 2021. doi.org/10.3390/ijerph182413120
- OUN, R.; MOUSSA, Y. E.; WHEATE, N. J. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists. **Dalton transactions**, v. 47, n. 19, p. 6645-6653, 2018. doi.org/10.1039/C8DT00838H
- PAUNOVIĆ, Milica G. et al. Evaluation of toxic effects of novel platinum (IV) complexes in female rat liver: potential protective role of resveratrol. **Cell Biochemistry and Biophysics**, v. 79, n. 1, p. 141-152, 2021. doi.org/10.1007/s12013-020-00953-y
- PEZESHKI, Z. et al. Evidence against protective role of sex hormone estrogen in Cisplatin-induced nephrotoxicity in ovariectomized rat model. **Toxicology international**, v. 20, n. 1, p. 43, 2013. doi: 10.4103/0971-6580.111568
- POLYZOS S. A.; LAMBRINOUDAKI I.; GOULIS D. G. Menopausal hormone therapy in women with dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. **Hormones**, v. 21, n. 3, p. 375-381, 2022. doi.org/10.1007/s42000-022-00369-8
- PRATIBHA, R. et al. Enzymatic studies of cisplatin induced oxidative stress in hepatic tissue of rats. **European journal of pharmacology**, v. 532, n. 3, p. 290-293, 2006. doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.01.007
- PRESTON, T. J. et al. Base excision repair of reactive oxygen species–initiated 7, 8-dihydro-8-oxo-2'-deoxyguanosine inhibits the cytotoxicity of platinum anticancer drugs. **Molecular cancer therapeutics**, v. 8, n. 7, p. 2015-2026, 2009. doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-08-0929
- QU, X. et al. Astragaloside IV protects against cisplatin-induced liver and kidney injury via autophagy-mediated inhibition of NLRP3 in rats. **The Journal of Toxicological Sciences**, v. 44, n. 3, p. 167-175, 2019. doi.org/10.2131/jts.44.167
- QUINTANILHA, J. C. F. et al. Involvement of cytochrome P450 in cisplatin treatment: implications for toxicity. **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v. 80, p. 223-233, 2017. doi.org/10.1007/s00280-017-3358-x
- SATAPATHY, Sanjaya K. et al. Drug-induced fatty liver disease: An overview of pathogenesis and management. **Annals of hepatology**, v. 14, n. 6, p. 789-806, 2015. doi.org/10.5604/16652681.1171749

- SAWICKA, E. W. A. et al. The effects of coenzyme Q10 and baicalin in cisplatin-induced lipid peroxidation and nitrosative stress. **Acta Pol Pharm**, v. 70, n. 6, p. 977-985, 2013.
- SILVA, M. G. et al. Long-term aerobic training improves mitochondrial and antioxidant function in the liver of Wistar rats preventing hepatic age-related function decline. **Biology**, v. 11, n. 12, p. 1750, 2022. doi.org/10.3390/biology11121750
- SO, H. et al. Evidence that cisplatin-induced auditory damage is attenuated by downregulation of pro-inflammatory cytokines via Nrf2/HO-1. **Journal of the Association for Research in Otolaryngology**, v. 9, p. 290-306, 2008. https://doi.org/10.1007/s10162-008-0126-y
- STEVANOVIĆ, J. et al. Physical exercise and liver “fitness”: Role of mitochondrial function and epigenetics-related mechanisms in non-alcoholic fatty liver disease. **Molecular metabolism**, v. 32, p. 1-14, 2020. doi.org/10.1016/j.molmet.2019.11.015
- STEWART, D. J. et al. Human tissue distribution of platinum after cis-diamminedichloroplatinum. **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v. 10, p. 51-54, 1982. doi.org/10.1007/BF00257239
- SUN, M. et al. Aerobic Exercise Ameliorates Liver Injury in Db/Db Mice by Attenuating Oxidative Stress, Apoptosis and Inflammation Through the Nrf2 and JAK2/STAT3 Signalling Pathways. **Journal of Inflammation Research**, p. 4805-4819, 2023. doi: 10.2147/JIR.S426581
- SUN, L. et al. Endurance exercise causes mitochondrial and oxidative stress in rat liver: effects of a combination of mitochondrial targeting nutrients. **Life sciences**, v. 86, n. 1-2, p. 39-44, 2010. doi.org/10.1016/j.lfs.2009.11.003
- SUTTI, S.; TACKE, F. Liver inflammation and regeneration in drug-induced liver injury: sex matters!. **Clinical Science**, v. 132, n. 5, p. 609-613, 2018. doi.org/10.1042/CS20171313
- TOTHILL, P. et al. The long-term retention of platinum in human tissues following the administration of cisplatin or carboplatin for cancer chemotherapy. **European Journal of Cancer**, v. 28, n. 8-9, p. 1358-1361, 1992. doi.org/10.1016/0959-8049(92)90519-8
- TOYODA, Y. et al. Estradiol and progesterone modulate halothane-induced liver injury in mice. **Toxicology letters**, v. 204, n. 1, p. 17-24, 2011. doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.03.031
- TOYODA, Y. et al. Mechanism of exacerbative effect of progesterone on drug-induced liver injury. **Toxicological Sciences**, v. 126, n. 1, p. 16-27, 2012. doi.org/10.1093/toxsci/kfr326
- TREFTS E.; GANNOS M.; WASSERMAN D. H.. The liver. **Current biology: CB**, v. 27, n. 21, p. R1147–R1151, 2017. doi.org/10.1016/j.cub.2017.09.019
- TREFTS, E.; WILLIAMS, A. S.; WASSERMAN, D. H. Exercise and the regulation of hepatic metabolism. **Progress in molecular biology and translational science**, v. 135, p. 203-225, 2015. doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.07.010
- TUCKER, P. S.; SCANLAN, A. T.; DALBO, V. J. High intensity interval training favourably affects angiotensinogen mRNA expression and markers of cardiorenal health in a rat model of early-stage chronic kidney disease. **BioMed Research International**, v. 2015, n. 1, p. 156584, 2015. doi.org/10.1155/2015/156584

UN, H. et al. A novel effect of Aprepitant: Protection for cisplatin-induced nephrotoxicity and hepatotoxicity. **European journal of pharmacology**, v. 880, p. 173168, 2020. doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173168

VERA-CRUZ, M. et al. Efeito do chá verde (*Camelia sinensis*) em ratos com obesidade induzida por dieta hipercalórica. **Jornal Brasileiro de patologia e Medicina laboratorial**, v. 46, p. 407-413, 2010. doi.org/10.1590/S1676-24442010000500010

WAGNERBERGER, S. et al. Sex-specific differences in the development of acute alcohol-induced liver steatosis in mice. **Alcohol and alcoholism**, v. 48, n. 6, p. 648-656, 2013. doi.org/10.1093/alcalc/agt138

WASEEM, Mohammad et al. Cisplatin hepatotoxicity mediated by mitochondrial stress. **Drug and chemical toxicology**, v. 38, n. 4, p. 452-459, 2015. https://doi.org/10.3109/01480545.2014.992437

WESTMACOTT, A. et al. High-intensity interval training (HIIT) in hypoxia improves maximal aerobic capacity more than HIIT in Normoxia: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 21, p. 14261, 2022. doi.org/10.3390/ijerph192114261

WHONGSIRI, P.; PHOYEN, S.; BOONLA, C. Oxidative Stress in Urothelial Carcinogenesis: Measurements of Protein Carbonylation and Intracellular Production of Reactive Oxygen Species. **Methods in molecular biology**, v. 1655, p. 109–117, 2018. doi.org/10.1007/978-1-4939-7234-0_9

XIANG, Y. et al. Rosmarinic acid prevents cisplatin-induced liver and kidney injury by inhibiting inflammatory responses and enhancing total antioxidant capacity, thereby activating the Nrf2 signaling pathway. **Molecules**, v. 27, n. 22, p. 7815, 2022. doi.org/10.3390/molecules27227815

XU, L. et al. The hepatoprotective and hepatotoxic roles of sex and sex-related hormones. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 939631, 2022. doi.org/10.3389/fimmu.2022.939631

YAMAGISHI, N. et al. Lansoprazole protects hepatic cells against cisplatin-induced oxidative stress through the p38 MAPK/ARE/Nrf2 pathway. **PLoS One**, v. 18, n. 6, p. e0287788, 2023. doi.org/10.1371/journal.pone.0287788

YANG, M. J. et al. Mitral and tufted cells are potential cellular targets of nitration in the olfactory bulb of aged mice. **PloS one**, v. 8, n. 3, 2013. doi:10.1371/journal.pone.0059673

YAO, X. et al. Cisplatin nephrotoxicity: a review. **The American journal of the medical sciences**, v. 334, n. 2, p. 115-124, 2007. doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31812dfe1e

YIN H. New techniques to detect oxidative stress markers: mass spectrometry-based methods to detect isoprostanes as the gold standard for oxidative stress in vivo. **Biofactors**. v. 34, n. 2, p. 109-124, 2008. doi:10.1002/biof.5520340203

YU, Y. N.; CHEN, H.; LI, Y. Effect of bicyclol on cisplatin-induced hepatotoxicity in the hepatocarcinoma 22 tumour-bearing mice. **Basic & clinical pharmacology & toxicology**, v. 104, n. 4, p. 300–305, 2009. doi.org/10.1111/j.1742-7843.2008.00343.x

YUAN, J. et al. Chemotherapy with etoposide, doxorubicin, cisplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin for patients with advanced hepatocellular carcinoma. **Medical oncology**, v. 25, p. 201-206, 2008. doi.org/10.1007/s12032-007-9013-3

YUAN, Z. et al. HIIT and MICT attenuate high-fat diet-induced hepatic lipid accumulation and ER stress via the PERK-ATF4-CHOP signaling pathway. **Journal of physiology and biochemistry**, v. 78, n. 3, p. 641-652, 2022. doi.org/10.1007/s13105-022-00884-7

ZHANG, J. et al. Cisplatin chemotherapy and renal function. **Advances in cancer research**, v. 152, p. 305-327, 2021. doi.org/10.1016/bs.acr.2021.03.008

ZHOU, D. et al. Macrophage polarization and function with emphasis on the evolving roles of coordinated regulation of cellular signaling pathways. **Cellular signalling**, v. 26, n. 2, p. 192-197, 2014. doi.org/10.1016/j.cellsig.2013.11.004

ZOLFAGHARZADEH, F.; ROSHAN, V. D. Pretreatment hepatoprotective effect of regular aerobic training against hepatic toxicity induced by Doxorubicin in rats. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 14, n. 5, p. 2931-2936, 2013. doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.5.2931

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Concluindo, este estudo comparou os efeitos hepatoprotetores de três diferentes protocolos de pré-condicionamento físico aeróbico, realizados ao longo de 8 semanas, sobre marcadores cruciais na hepatotoxicidade induzida pela cisplatina em ratas Wistar. Portanto, os resultados demonstram que o treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) se destacou como o protocolo mais eficaz na promoção da hepatoproteção, modulando de maneira benéfica o *status* redox tecidual neste modelo experimental. Sugere-se que esses benefícios podem estar, pelo menos parcialmente, associados às adaptações fisiológicas envolvidas na via de sinalização Nrf2 no tecido hepático e redução da expressão de CYP2E1, de forma dependente da intensidade do exercício. Portanto, este estudo pode servir como base para futuras investigações sobre o impacto de diferentes protocolos de treinamento em pacientes submetidos à quimioterapia antineoplásica.