

## Estresse oxidativo, exercício físico e saúde encefálica

*Oxidative stress, physical exercise and brain health*

Marco Agassiz Almeida Vasques<sup>1</sup>, Eliana de Barros Marques Fonseca<sup>2</sup>

### Resumo

As doenças neurodegenerativas são muito prevalentes e têm sido amplamente estudadas. Os mecanismos da neurodegeneração parecem estar relacionados ao estresse oxidativo através de vias moleculares comuns, incluindo inflamação, comprometimento dos fatores de crescimento neural e deposição de proteína intracelular. A atividade física pode ser uma forma de prevenir e tratar muitas dessas doenças por causa de seus efeitos de estimulação da neurogênese, modulação da inflamação e melhora da microcirculação. Esta revisão discute o papel do estresse oxidativo e neurogênese na saúde do cérebro.

**Palavras-chave:** estresse oxidativo, cérebro, exercício, neurogênese, revisão.

### Abstract

Neurodegenerative diseases are very prevalent and have been extensively studied. The mechanisms of neurodegeneration appear to be related to oxidative stress through molecular ways including inflammation, neural growth factors impairment, and intracellular protein deposition. Physical activity may be a way of preventing and treating many of those diseases because of its effects on neurogenesis stimulation, inflammation modulation and microcirculation improvement. This review discusses the role of oxidative stress and neurogenesis on brain health.

**Keywords:** oxidative stress, brain, exercise, neurogenesis, review.

### Introdução

As doenças neurodegenerativas são um problema de saúde relevante e com tendência de crescimento no Brasil e no mundo. Diversos estudos têm correlacionado o estresse oxidativo com a etiopatogenia de algumas

dessas doenças, como a doença de Alzheimer<sup>1,2</sup> e o mal de Parkinson<sup>3</sup>. Considerando que o sedentarismo é o segundo fator contribuinte mais importante para mortes preveníveis, ligado a 28% das mortes por doenças crônicas, o departamento de saúde do

1. Neurocirurgião e Mestre em Neuropsiquiatria. Hospital das Forças Armadas - Divisão de Pesquisas / DTEP / HFA

2. Médica Pediatra, Infectologista e Neuropediatra. Hospital das Forças Armadas

E-mail do primeiro autor: mvasques.ncr@gmail.com

Estresse oxidativo, exercício físico e saúde encefálica

Centers for Disease Control recomenda que adultos e idosos se engajem em atividades aeróbicas (de moderada intensidade por 150 minutos por semana ou de intensidade vigorosa por 75 minutos ou um mix equivalente das duas), além de atividade de fortalecimento muscular (pelo menos duas vezes por semana), visando redução do risco de infarto miocárdico, acidente vascular encefálico, hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus tipo 2, doença diverticular e osteoporose, além da redução de obesidade<sup>4</sup>. Por outro lado, tem sido amplamente demonstrado que o exercício físico produz diversos benefícios à saúde não somente na esfera cardiopulmonar, mas também do ponto de vista cerebral, tornando-se assim um alvo para intervenções terapêuticas<sup>5</sup>.

O estudo objetiva investigar o papel do estresse oxidativo associado ao exercício sobre a saúde encefálica, com ênfase no processo de neurogênese no adulto.

### **Método**

Foi realizada uma pesquisa sistemática nas bases de dados (Pubmed e Lilacs) utilizando os termos: “oxidative stress”, “brain”, “exercise” e “neurogenesis”. Os artigos encontrados foram classificados conforme o tipo (experimental, revisão, com uso de animais e humanos) e os principais achados verificados. Fizemos ainda uma

avaliação dos ensaios clínicos realizados em humanos. O critério de pertinência dos artigos foi a abordagem de assuntos correlacionados ao impacto do estresse oxidativo sobre a saúde celular cerebral. Também foram triadas as referências secundárias dos artigos selecionados para inclusão.

Para avaliação dos estudos sobre o impacto dos exercícios em doenças neurodegenerativas e neurovasculares, fizemos uma pesquisa de ensaios clínicos com o termo “exercise” em associação com os termos “Alzheimer”, “Parkinson”, “Stroke”. Os critérios de inclusão foram a utilização do exercício como forma de tratamento ou prevenção destas condições com correlação com o fenômeno de neurogênese

### **Resultados**

A pesquisa dos termos “Brain” e “Oxidative Stress” no sítio Pubmed resultou em 22.885 referências, enquanto o uso dos termos “Neurogenesis” com “exercise” (774) ou com “Oxidative Stress” (462) foi mais específica. No sítio Lilacs esta pesquisa resultou em um número significativamente menor de artigos. A pesquisa restrita aos termos acima combinados realizada na base de dados Pubmed resultou em um número de 17 artigos (até 30 de setembro de 2017). Destes, 10 artigos eram relacionados à espécie humana. Foram identificados seis artigos

Estresse oxidativo, exercício físico e saúde encefálica

experimentais com utilização de modelos animais (ratos). A pesquisa oriunda da base LILACS resultou em 13 artigos (até 12 de agosto de 2017). Os resultados da pesquisa com as combinações de termos utilizados

encontram-se representados nas tabelas 1 a 3. A tabela 4 sintetiza os principais ensaios clínicos relacionados ao impacto do exercício físico sobre a saúde encefálica em humanos.

Tabela 1. Resultados da pesquisa nas bases de dados, conforme combinações dos termos

<b>Termos pesquisados</b>	<b>Resultados PUBMED</b>	<b>Resultados LILACS</b>
(Oxidative Stress)	462	02
Exercise AND	774	06
Brain AND (Oxidative	22.885	118
(oxidative stress)	17	0
((oxidative stress) OR	1017	-
((oxidative stress) OR	471 (total)	-

Tabela 2. Os resultados das pesquisas específicas correlacionadas ao impacto do exercício sobre as doenças neurodegenerativas e neurovasculares mais comuns com filtros (PUBMED)

<b>Doenças</b>	<b>Filtros</b>			
	<b>Ensaios clínicos</b>	<b>Revisões</b>	<b>Humanos</b>	<b>Animais</b>
Alzheimer	82	234	723	212
Parkinson	340	273	1595	151
Esclerose Múltipla	294	286	1306	48
AVE	2630	1757	12868	1070

Tabela 3. Os resultados das pesquisas específicas correlacionadas ao impacto do exercício sobre as doenças neurodegenerativas e neurovasculares mais comuns com ênfase na neurogênese (PUBMED)

<b>Termos pesquisados: ((oxidative stress) OR (exercise) AND ( adult neurogenesis)</b>	
<b>Doenças (termos)</b>	
Alzheimer	26
Parkinson	8
Multiple Sclerosis	4
Stroke	26

## Estresse oxidativo, exercício físico e saúde encefálica

Tabela 4. Impacto do exercício sobre a saúde encefálica em humanos (ensaios clínicos)

Referência	População	Modalidade e duração	Fator estudado	Efeito do exercício
Moon et al <sup>15</sup>	Adultos (19-34 anos) saudáveis (n=43)	Corrida esteira, por 4 meses	Catepsina B e Memória	Aumento da catepsina B (p<0.048) e melhora nos testes de memória.
Yang et al <sup>16</sup>	Adultos com HPN (n=17)	Terapia ocupacional	VEGF no líquido	Elevação do VEGF líquido
Cho e Roh <sup>6</sup>	Adultos jovens (20-26 anos) obesos (n=16)	Corrida esteira, 40min, 3x/semana, por 8 semanas	MDA, BDNF, CCL11	Redução de MDA e CCL11 Aumento de BDNF
Murawska-Cialowicz et al <sup>7</sup>	Adultos jovens (média de 26 anos para homens e 24 anos para mulheres) (n=12)	Cross-Fit training, 60 minutos, 2x / semana, 3 meses	BDNF e Irisina	Aumento de BDNF
Tonoli et al <sup>8</sup>	Adultos com DM tipo I (n=20)	Exercícios de alta intensidade	Função cognitiva e neurotrofinas	Aumento de BDNF e IGF-1 Melhora da performance cognitiva nos pacientes com DM1
Krogh et al <sup>14</sup>	Adultos (18-60 anos) com Depressão Maior (n=79)	Exercícios aeróbicos	Volume hipocampal, BDNF, VEGF e IGF-1	Sem diferenças em relação ao grupo controle
Vaughan et al <sup>9</sup>	Mulheres (65-75 anos) (n=49)	Multimodal, 60min, 2x/sem, 16 semanas	Função cognitiva e BDNF	Melhor função cognitiva e performance física, elevação do BDNF
Leavitt et al <sup>12</sup>	Adultos com esclerose múltipla (n=2)	Aeróbicos (bicicleta ergométrica), 30min, 3x/sem, 3 meses	Volumes neuroanatômicos, conectividade funcional e memória	Aumento no volume (16.5%) e conectividade funcional hipocampais, aumento da memória (53.7%)
Vega et al <sup>10</sup>	Gestantes (32-36 semanas) e pós-parto (10-12 semanas) (n=20)	Aeróbico agudo (bicicleta ergométrica)	BDNF, IGF-1, VEGF, Prolactina e cortisol	Aumento do BDNF e IGF-1 na gestação e pós-parto e do VEGF no pós-parto
Erickson et al <sup>11</sup>	Idosos (55-80), sedentários e sem demência (n=120)	Aeróbicos (caminhada), 40min, 3x/sem. 12 meses	Volumes neuroanatômicos, memória e BDNF	Aumento no volume hipocampal anterior, aumento de BDNF, melhora da memória.
Rosano et al <sup>13</sup>	Idosos (70-89), sedentários (n=30)	Aeróbicos (caminhada), 150 min/sem. 24 meses	Performance psicomotora, avaliação cognitiva, volumes neuroanatômicos, conectividade funcional	Melhor performance psicomotora e maior conectividade funcional

## Discussão

Nos 11 ensaios clínicos selecionados, o exercício aumentou a produção de neurotrofinas<sup>6-11</sup>, o volume hipocampal<sup>11,12</sup>, ou a conectividade funcional encefálica<sup>12,13</sup>. Apenas um não demonstrou diferença em relação ao grupo controle<sup>14</sup>, possivelmente pela dificuldade na adesão dos pacientes ao protocolo de exercícios. O efeito do exercício sobre a produção de neurotrofinas foi demonstrado em diferentes gêneros e faixas etárias, e até mesmo em gestantes<sup>10</sup>. Além disso, o exercício também produziu uma melhora funcional encefálica tanto em indivíduos saudáveis<sup>9,11,13,15</sup> como em indivíduos com patologias associadas<sup>8,12</sup>. Um dos estudos demonstrou elevação de fator de crescimento vascular endotelial no líquido cefalorraquidiano em resposta ao exercício<sup>16</sup>.

Tais achados corroboram uma extensa gama de evidências disponíveis na literatura que demonstram impacto positivo da atividade física sobre a saúde encefálica. Embora haja um número elevado de estudos do efeito do exercício físico no tratamento de diferentes doenças, relativamente poucos fizeram a correlação deste efeito com os fenômenos de estresse oxidativo encefálico e neurogênese.

## Estresse Oxidativo, Neurogênese

### Na idade adulta e exercícios

O antigo conceito de que não haveria proliferação neuronal no encéfalo adulto foi contestado desde os anos 60<sup>17</sup> e já existem evidências suficientes que indicam a ocorrência de formação de novos neurônios na idade adulta<sup>18,19</sup>. Este fenômeno de neurogênese tem sido observado principalmente na zona subventricular de onde os neuroblastos migram para o bulbo olfatório e na zona subgranular do giro denteado do hipocampo<sup>17,20-26</sup>. A neurogênese do adulto pode ser induzida por uma série de fatores como aprendizado<sup>27</sup>, corrida<sup>28</sup>, enriquecimento ambiental<sup>29</sup> e algumas condições patológicas como adrenalectomia<sup>30</sup>, convulsões<sup>31</sup>, lesões mecânicas do giro denteado<sup>32</sup> e isquemia<sup>33</sup>. Por outro lado, algumas situações como estresse<sup>34</sup>, dor crônica<sup>35</sup> e drogas<sup>36</sup> podem inibir a neurogênese. A interação destes fatores sobre a neurogênese hipocampal tem sido alvo de diversas pesquisas experimentais que têm ajudado a conhecer melhor os mecanismos celulares envolvidos neste complexo processo. Neste sentido, os exercícios físicos têm demonstrado um efeito benéfico sobre o processo de neurogênese também na vigência de condições que a inibem. Há crescentes evidências de que a neurogênese do adulto é crítica para a função cerebral, sendo as espécies reativas de oxigênio acumuladas

## Estresse oxidativo, exercício físico e saúde encefálica

durante este fenômeno como mecanismo fisiológico, mas a sobrecarga destas espécies prejudica a neurogênese do adulto durante o envelhecimento, neuroinflamação e neurodegeneração<sup>37</sup>. O foco no estresse oxidativo pode ajudar na compreensão deste fenômeno bem como na melhor condução de diversas doenças encefálicas.

O estudo do efeito de exercícios voluntários sobre a função cognitiva, neurogênese hipocampal e capacidade antioxidante em um modelo de camundongos submetidos a estresse crônico demonstrou a restauração do comprometimento da função cognitiva causado pelo estresse, melhora da proliferação celular hipocampal, aumento da proteína IGF-1 (insulin-like growth factor) no córtex cerebral e a expressão de RNA-mensageiro (mRNA) no fígado<sup>38</sup>. O estresse crônico também aumentou o número de células positivas para o 4-hydroxynonenal (um produto da peroxidação lipídica, biomarcador do estresse oxidativo e mediador de sinalização intracelular<sup>39</sup>) no giro dentado hipocampal, efeito inibido pelos exercícios. Isto sugere que os exercícios voluntários atenuam o comprometimento da função cognitiva induzida pelo estresse e melhoram a proliferação celular no giro dentado, sendo tal melhora atribuída ao aumento da proteína IGF-1 e atividade de glutathion s-transferases no encéfalo, induzidas pelo exercício.

Da mesma forma, o estudo em camundongos do impacto do estresse oxidativo, de exercícios em esteira e do gênero sobre a neurogênese hipocampal demonstrou que a linhagem G93A (modelo de maior estresse oxidativo) tem maior neurogênese hipocampal e expressão de mRNA de fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF), assim como maior expressão de marcadores de estresse oxidativo que o tipo selvagem, sendo que nestes últimos os exercícios promoveram a neurogênese hipocampal e aumentaram o conteúdo de expressão de mRNA de BDNF e reduziram o dano oxidativo do DNA<sup>40</sup> medido pela quantidade de 8-hidroxi-2'-deoxyguanosina (um biomarcador crítico de estresse oxidativo e carcinogênese<sup>41</sup>). A linhagem G93A não mostrou o efeito do exercício sobre a neurogênese hipocampal provavelmente por já ter os níveis basais de neurogênese hipocampal e expressão de BDNF maiores. A proliferação neuronal na zona subgranular do giro dentado hipocampal provavelmente é mediada por fatores de transcrição induzidos em resposta ao estresse oxidativo, sendo tais fatores essenciais na diferenciação neuronal das células-tronco progenitoras<sup>42</sup>.

O envelhecimento é considerado um estado pró-inflamatório<sup>43</sup> e nesta condição a expressão de algumas citocinas como a interleucina IL-1 $\beta$  leva à regulação para baixo

## Estresse oxidativo, exercício físico e saúde encefálica

do BDNF no hipocampo causando distúrbios de memória e aprendizado, sendo que pequenas quantidades de exercício físico parecem contrabalançar estes efeitos negativos da inflamação<sup>44</sup>. Gibbons et al<sup>45</sup> demonstraram aumento da memória associativa, da proliferação celular hipocampal e expressão gênica de BDNF, bem como redução da expressão gênica hipocampal de citocinas pró-inflamatórias em camundongos Balb/cByJ idosos submetidos a exercícios em roda, afirmando que os efeitos pró-cognitivos do exercício parecem ser mediados por um microambiente que inclui aumento de neurogênese hipocampal, de BDNF, IGF-1, FGF-2 (fator de crescimento fibroblástico), EGF (fator de crescimento epidérmico), vascularização, estado glial, inflamação, níveis de neurotransmissores, metabolismo energético, bioquímica, entre muitos outros fatores.

Peretti et al<sup>46</sup> considerando relatos de aumento na concentração de corticosteroides endógenos, os quais poderiam inibir a neurogênese e piorar as funções cognitivas, avaliaram, por meio de testes comportamentais, o efeito do exercício crônico por natação forçada com e sem sobrecarga, sobre parâmetros de ansiedade em ratos Wistar não conseguindo demonstrar alteração no padrão comportamental dos animais submetidos aos diferentes protocolos de

exercício quando comparados ao grupo controle não submetido a exercícios.

Hutton et al<sup>47</sup>, considerando que o estresse crônico grave pode ter um impacto negativo sobre a plasticidade, neurogênese, memória e humor e, que por outro lado, existem fatores que aumentam a neurogênese, como antioxidantes e atividade física, associados a processos bioquímicos que também são alterados em declínio cognitivo e demência relacionados à idade (como expressão de neurotrofina, estresse oxidativo e inflamação), utilizaram um modelo experimental com camundongos e observaram que a combinação de suplementação dietética e exercício teve múltiplos efeitos benéficos, conforme refletido no número de neurônios imaturos no giro dentado e na área CA1 hipocampal, bem como o aumento dos níveis de mRNA de BDNF no hipocampo e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) sérico. Em contraste, esses benefícios não foram observados em animais cronicamente estressados expostos a suplementação dietética ou exercício isoladamente.

Parece haver uma correlação do estresse oxidativo com a neurogênese através de um mecanismo de sinalização celular em que há indução de genes relacionados à produção de proteínas específicas. Walton et al<sup>48</sup>, para melhor identificar os tipos celulares responsáveis pelo estresse oxidativo,

### Estresse oxidativo, exercício físico e saúde encefálica

empregaram um modelo de cultura celular *in vitro* para a diferenciação terminal sincrônica de células-tronco neurais primárias hipocampais. A indução desta diferenciação resultou em um aumento imediato no número total de mitocôndrias e produção global de espécies reativas de oxigênio, sugerindo que o estresse oxidativo é gerado durante uma janela transitória de neurogênese elevada que acompanha a neurogênese normal. Para confirmar estes achados *in vivo*, identificaram um conjunto de genes oxidação-responsivos que respondem à administração de antioxidantes e são significativamente elevados nos modelos genético e induzido por exercícios de neurogênese hipocampal aumentada.

Mira e Harrington<sup>49</sup> em revisão também observam que a mediação dos efeitos do exercício sobre a neurogênese no adulto ocorre através de moléculas como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), visto que ambas aumentam em resposta ao exercício, e estes aumentos foram relacionados ao aumento da proliferação celular no giro denteado. Foi observado em diferentes espécies um intervalo de maturação neuronal entre 23 e 30 semanas. Para esses autores a neurogênese representa um modelo natural para a compreensão de como regenerar e incorporar novos neurônios nos circuitos

encefálicos, o que teria um potencial terapêutico no atraso ou reparação de danos cerebrais causados por lesão ou doença.

As ações do BDNF na regulação da ingestão alimentar, do metabolismo periférico, do controle do sistema cardiovascular no tronco encefálico e da neuroplasticidade induzida pelo exercício, o tornam um provável integrador da regulação do metabolismo energético a nível comportamental e neuroendócrino<sup>50</sup>.

### Doenças neuropsiquiátricas

Diversos estudos têm demonstrado a importância do estresse oxidativo em distúrbios neuropsiquiátricos. Por exemplo, os elementos da neuropatologia subjacente progressiva no transtorno bipolar parecem incluir epigenética, encurtamento de telômeros, inflamação, estresse oxidativo e nitrosativo e disfunção mitocondrial, levando a diminuição de neurotrofinas e conseqüente neurogênese deficiente e aumento do encolhimento celular e do apoptose, comprometendo a função e estrutura neuronal<sup>51</sup>. Já foi demonstrada em pacientes a diminuição nos níveis dos marcadores de metabolismo neurônio-gliar e aumento do estresse oxidativo na mania, com modulação pelo uso do lítio, bem como uma correlação negativa entre os níveis plasmáticos do fator neurotrófico derivado do cérebro e a gravidade



## Estresse oxidativo, exercício físico e saúde encefálica

do episódio maníaco<sup>52</sup>. Um outro estudo testou a correlação entre os níveis séricos de substâncias reativas do ácido tiobarbitúrico, um índice de peroxidação lipídica, e os níveis séricos de fator neurotrófico derivado do cérebro em pacientes portadores de transtorno bipolar durante mania aguda e em controles saudáveis, demonstrando uma correlação negativa em pacientes bipolares, enquanto não houve correlação significativa no grupo controle, sugerindo que alterações de estresse oxidativo podem ser associadas com níveis reduzidos de BDNF observados em indivíduos com transtorno bipolar<sup>53</sup>. Há evidências de alterações sistêmicas no transtorno bipolar, especialmente robustas em pacientes com múltiplos episódios, com alterações notáveis em neurotrofinas e dano oxidativo a lipídeos bem como alterações no sistema imune, em particular estados pró-inflamatórios, correlacionando este transtorno a comorbidades clínicas, disfunção cognitiva, incapacidade e mortalidade precoce<sup>54</sup>. Já foi demonstrado experimentalmente que a expressão genética de proteínas é modificada por fatores hormonais e melhorada pelo exercício, com impactos no comportamento ansioso-depressivo em camundongos, sugerindo-se que defeitos na expressão de algumas enzimas poderiam resultar em alterações comportamentais e de humor<sup>55</sup>.

Schuch et al<sup>56</sup> em uma revisão sistemática sobre as respostas biológicas agudas e crônicas ao exercício em 1353 pessoas com transtorno depressivo maior, afirmam que uma única sessão de exercício aumenta o peptídeo atrial natriurético, o peptídeo cerebral natriurético, coceptina e hormônio do crescimento entre pessoas com este transtorno. O exercício também potencialmente promove adaptações de longo prazo da coceptina e de espécies reativas do ácido tiobarbitúrico. Apesar de considerar evidências limitadas de que o exercício promove adaptações na neurogênese, biomarcadores de inflamação e estrutura cerebral, foram encontradas associações entre a melhora dos sintomas depressivos e o volume do hipocampo e interleucina IL-1 $\beta$ . No entanto, a escassez de estudos e limitações apresentadas, impediu uma conclusão mais definitiva sobre a explicação neurobiológica para o efeito antidepressivo do exercício em pessoas com este transtorno.

Em revisão recente<sup>57</sup> enfatizou-se a importância do hipocampo para os mecanismos de aprendizado e consolidação da memória, bem como em comportamento e regulação de humor. Alterações neurobiológicas vistas no hipocampo possivelmente associadas ao declínio cognitivo relacionado à idade seriam o estresse oxidativo aumentado, neuroinflamação,

Estresse oxidativo, exercício físico e saúde encefálica

alterações da sinalização intracelular e expressão gênica, bem como redução da neurogênese e plasticidade sinápticas. Dessa forma, algumas abordagens (dieta, exercícios e enriquecimento ambiental) para proteção contra os efeitos deletérios do envelhecimento sobre o encéfalo são propostos.

Também há evidências de que o estresse oxidativo esteja envolvido na origem da doença de Alzheimer, além da contribuição do peptídeo beta-amilóide induzindo peroxidação lipídica, parecendo haver uma acumulação excessiva de ferro e dano oxidativo no cérebro, sugerindo uma perda dos mecanismos homeostáticos que são responsáveis pela regulação do ferro no cérebro<sup>58</sup>. Hipóteses ligando a restrição calórica à capacidade cognitiva, incluindo mecanismos anti-inflamatórios, redução do estresse oxidativo neural, promoção da plasticidade sináptica, indução de estresses variados e fatores neurotróficos / neuroprotetivos já foram revisadas, sendo que a restrição calórica pode prevenir a neuropatologia beta-amiloide em modelos transgênicos de Alzheimer e tanto o exercício quanto a restrição calórica aumentam a neurogênese via diferentes mecanismos sugerindo que esta combinação pode diminuir o risco de doença neurodegenerativa<sup>59</sup>. A atividade física regular aumenta a resistência das células e tecidos ao estresse oxidativo,

aumenta a vascularização, metabolismo energético e síntese de neurotrofina, todos importantes na neurogênese, melhora de memória e plasticidade encefálica, sendo, portanto, benéfica na prevenção da doença de Alzheimer e outras desordens neurodegenerativas associadas à idade<sup>60</sup>.

A importância do metabolismo energético celular na origem das doenças neurodegenerativas também vem sendo estudada. Aparentemente as mitocôndrias têm um papel crucial na adaptação da função encefálica ao suprimento energético, sendo suas funções afetadas pelos processos neurotróficos e inflamatórios e estando envolvidas na gênese dos processos neurodegenerativos como nas doenças de Parkinson e Alzheimer<sup>61</sup>. Possivelmente o fator neurotrófico derivado do cérebro associa a atividade a mudanças na eficiência respiratória e esses efeitos podem ser opostos por citocinas inflamatórias, sendo isto um fator chave nos processos neurodegenerativos.

De acordo com Portugal et al<sup>62</sup>, não apenas o treinamento aeróbico pode atenuar os efeitos do envelhecimento na estrutura e funções cerebrais, mas também o treinamento de força pode estar relacionado a um aumento da neurogênese e neuroplasticidade, contrabalançando os efeitos do envelhecimento no encéfalo, reduzindo o estresse oxidativo, aumentando a concentração

## Estresse oxidativo, exercício físico e saúde encefálica

de fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF) e fator de crescimento semelhante a insulina (IGF-1) e melhorando a performance cognitiva em idosos e portadores do mal de Alzheimer.

O estresse oxidativo também desempenha um papel importante nas complicações do diabetes e pode ser um mecanismo biológico envolvido na relação entre a depressão e o diabetes, relacionado à encefalopatia diabética, na qual os danos são caracterizados por alterações do funcionamento cognitivo, modificações estruturais e neurofisiológicas no cérebro. Alterações inflamatórias e oxidativas metabólicas causam complicações cerebrovasculares e podem levar a quebra da barreira hemato-encefálica, permitindo a passagem de moléculas pró-inflamatórias periféricamente aumentadas com acionamento de vias estresse-ativadas, promovendo assim os processos patológicos de resistência à insulina no cérebro, disfunção mitocondrial e acumulação de oligômeros neurotóxicos de beta-amilóide (A $\beta$ ), levando a perda sináptica, disfunção neuronal e morte celular. Ceramidas também podem passar a barreira hemato-encefálica, induzir reações pró-inflamatórias e perturbação da sinalização da insulina cerebral. O estresse oxidativo e o ambiente pró-inflamatório se intensificam, levando a um maior declínio cognitivo. Baixos níveis de

testosterona também podem ser um fator de risco comum em diabetes mellitus tipo 2 e doença de Alzheimer. O exercício físico regular, reforçando a capacidade antioxidante, reduzindo o estresse oxidativo e produzindo efeitos anti-inflamatórios, leva à melhora na função endotelial e pode aumentar a capilarização do cérebro, podendo contrabalançar a dislipidemia, reduzir os níveis de ceramida e também melhorar a depuração de A $\beta$  pela regulação de transportadores A $\beta$  e em alguns casos aumentar os níveis basais de testosterona<sup>63</sup>. Tais efeitos em conjunto com a indução da neurogênese permitem inferir que o treinamento físico deveria ser enfatizado como parte dos programas de prevenção desenvolvidos em pacientes diabéticos para minimizar o risco de aparecimento de doenças neurodegenerativas<sup>63,64</sup>.

Parece que a modulação do estado oxidativo induzida pelo exercício é um meio importante pelo qual este beneficia a função cerebral sendo as espécies reativas de oxigênio geradas continuamente durante o metabolismo aeróbico com facilitação de funções celulares específicas, estimulação de uma série de respostas de estresse e ativação da expressão gênica para uma ampla gama de proteínas, estando estas espécies reativas envolvidas no processo de envelhecimento e na patogênese de um número de doenças neurodegenerativas<sup>65</sup>. Os efeitos do exercício

## Estresse oxidativo, exercício físico e saúde encefálica

poderiam incluir neurogênese através de fatores neurotróficos, capilarização aumentada, diminuição do dano oxidativo e aumento da degradação proteolítica por proteassoma e neprilisina. A modulação dos níveis de espécies reativas de oxigênio teria um papel no conteúdo de proteína e expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro, receptor de tirosina quinase B e proteína de ligação do elemento de resposta AMPc, resultando em melhor função e neurogênese aumentada. As atividades aumentadas de proteassoma e neprilisina resultam em diminuição da acumulação de carbonilas e proteínas beta amilóides, bem como melhora da memória<sup>65</sup>. Alvarez et al<sup>66</sup> ressaltam a importância da hipoperfusão crônica e desequilíbrio oxidativo como responsáveis pela patogênese da doença de Alzheimer e do acidente cerebrovascular, duas causas que conduzem à demência relacionada à idade. O comprometimento da microcirculação de regiões vulneráveis do cérebro levaria a falta de energia e dano da ultraestrutura mitocondrial, formação de mitocôndrias hipóxicas eletrodensas e sobreprodução de deleções no DNA mitocondrial pela ruptura da dupla-hélice. Associadamente haveria aumento da atividade redox, peroxidação lipídica e oxidação do RNA, características da doença de Alzheimer antes da aparição de depósitos de beta-amilóide. Na doença de

Alzheimer, o estresse oxidativo ocorre dentro dos vários compartimentos celulares e mais em certos tipos de células como o endotélio vascular, neurônios piramidais e nas células da glia. Essas células vulneráveis mostram deleções de DNA mitocondrial e marcadores de estresse oxidativo apenas em regiões que estão intimamente relacionadas com vasos danificados, sugerindo fortemente que a hipoperfusão crônica induz a acumulação de produtos do stress oxidativo. Além disso, as lesões da parede vascular do cérebro se correlacionam linearmente com o grau de lesão de células neuronais e gliais. Assim, concluem que a hipoperfusão crônica é um iniciador chave do estresse oxidativo em várias células do parênquima cerebral, e mitocôndrias parecem ser alvos principais para danos cerebrais na doença de Alzheimer. O papel da acumulação contínua dos produtos de stress oxidativo, tal como uma abundância de produtos de óxido nítrico (por meio de sobre-expressão da sintase de óxido nítrico induzida e/ou neuronal) e acumulação de peroxinitrito como fatores secundários, mas potencializadores que comprometem a barreira hematoencefálica é enfatizado<sup>66</sup> Cardoso e Cozzolino<sup>67</sup> relataram que o estresse oxidativo gera mudanças no cérebro de portadores de Doença de Alzheimer e que a suplementação de antioxidantes, incluindo as vitaminas C e E, ou uma dieta rica nesses nutrientes poderia

Estresse oxidativo, exercício físico e saúde encefálica

prevenir o estresse oxidativo causador da perda neuronal observada na Doença de Alzheimer, diminuindo assim, o risco para a doença.

Conforme Stranahan e Mattson<sup>68</sup> a hipótese da reserva metabólica considera que há uma relação entre o metabolismo energético global e a função cerebral que pode provocar ou proteger contra neuropatologias do envelhecimento. Múltiplos mediadores poderiam influenciar esta relação incluindo alterações da insulina e metabolismo glicídico cerebral, alterações de níveis e ritmicidade de glicocorticóides e flutuações nos níveis e sensibilidade da Leptina. A reserva metabólica contribui para a reserva cognitiva na medida em que a probabilidade de recrutamento neuronal no envelhecimento do cérebro estaria relacionada à eficiência bioenergética entre neurônios e astrócitos. Em virtude de seus efeitos benéficos sobre o equilíbrio energético, a sobrevivência neuronal, a plasticidade sináptica e a neurogênese, os fatores neurotróficos provavelmente desempenham papéis fundamentais no desenvolvimento e manutenção da reserva cognitiva durante o envelhecimento.

Bavaresco<sup>69</sup> também revisou informações sobre a atividade física voluntária em roda de correr e sua relação com a neurogênese hipocampal na fase adulta com o uso de roedores e a corrida voluntária como modelo de exercício. Os estudos avaliaram um

total de 16 espécies diferentes de roedores, com predominância da linhagem de camundongos C57BL/6. O tempo de exposição à roda de corrida variou entre três dias e seis meses. O autor conclui que fatores como diferenças genéticas, neurotrofinas e a relação com o desenvolvimento de um comportamento ansioso interferem na expressão da neurogênese hipocampal na fase adulta após a atividade física voluntária. Considera indubitável o benefício que a prática regular de exercício físico pode trazer aos indivíduos com neuropatologias.

No caso da doença de Parkinson, há evidências de que o exercício físico pode prevenir ou retardar o desenvolvimento da doença (provavelmente pela indução de fatores neurotróficos derivados de células de linhagem glial e do estímulo à sinaptogênese), bem como pode ser um recurso terapêutico na recuperação do encéfalo acometido pela doença<sup>70</sup>. O exercício está associado com aumento de biomarcadores da saúde encefálica e com melhora da performance cognitiva, podendo ter ação protetora contra alterações decorrentes do envelhecimento e de doenças neurodegenerativas através da regulação de deposição proteica anormal, aumento de fatores neurotróficos, melhora de fluxo sanguíneo cerebral e redução da inflamação sistêmica<sup>71</sup>.

Estresse oxidativo, exercício físico e saúde encefálica

**Doenças Neurovasculares**

A atuação do exercício físico tem sido bastante pesquisada e a maioria dos estudos o considera benéfico na prevenção do acidente vascular encefálico (AVE)<sup>72-75</sup>. Em pacientes tratados conservadoramente, a atividade física, apesar de não ter recebido atenção nos estudos de prevenção do AVE, foi o preditor mais forte de um bom prognóstico em pacientes com estenose arterial intracraniana<sup>76</sup>.

Considerando o ponto de vista terapêutico, Austin et al<sup>77</sup> revisaram 47 artigos experimentais sobre o efeito de exercícios aeróbicos sobre parâmetros de reparo encefálico (volume de lesão, dano oxidativo, inflamação e morte celular, neurogênese, angiogênese e marcadores de stress) em acidentes vasculares encefálicos (AVE). Os resultados mostraram que o exercício moderado por 30 minutos, 5 a 7 dias por semana, iniciado precocemente (24 a 48 horas após o AVE) reduziu o volume da lesão e protegeu o tecido perilesional contra danos oxidativos e inflamação pelo menos no curto prazo (4 semanas). A recuperação funcional pós AVE já foi obtida com manipulações ambientais como terapia de movimento com restrição do membro são e prática repetitiva com o membro afetado<sup>78</sup>.

Sob o ponto de vista celular, o reparo encefálico após o AVE ocorre mediante três processos básicos: a angiogênese (estimulada

por fatores de crescimento vascular e quimioquinas)<sup>79</sup>, a neurogênese (com migração de neuroblastos principalmente da zona subependimal para a região isquêmica)<sup>80,81</sup> e o remodelamento axonal induzido por ativação gênica<sup>82,83</sup>. Tais processos podem ser estudados in vivo com uso de técnicas avançadas de neuroimagem<sup>84</sup>. A modulação dos processos de neurogênese e neuroplasticidade pode ser o caminho para melhorar a recuperação do AVE nas fases subaguda e tardia<sup>85</sup>.

**Mecanismos celulares da saúde encefálica**

Em síntese, as alterações da neurogênese adulta parecem ser uma característica comum de diversas doenças neurodegenerativas, sendo os mecanismos moleculares deste fenômeno alvo de intensas pesquisas. A regulação dos processos da neurogênese adulta se dá através de várias neurotrofinas e seus receptores<sup>86</sup>. Algumas neurotrofinas já estudadas são o fator de crescimento neural (NGF), fator de crescimento derivado do encéfalo (BDNF), neurotrofina 3 (NT3) e neurotrofina 4/5 (NT4/5), cujas funções incluem a regulação da diferenciação neuronal, crescimento dendrítico e axonal, e plasticidade sináptica<sup>87</sup>. A ação das neurotrofinas se dá mediante a interação com receptores de dois tipos, o Trk (da família de receptores tirosina-quinase) e o receptor

## Estresse oxidativo, exercício físico e saúde encefálica

comum de neurotrofinas p75 (p75NTR). Os subtipos de receptores têm maior especificidade (mas não absoluta) para cada uma das neurotrofinas, o TrkA para o NGF, o TrkB para BDNF e NT4/5 e o TrkC para NT3<sup>86</sup>. A expressão das neurotrofinas provavelmente ocorre nos astrócitos, células endimárias e células endoteliais principalmente do plexo coróide. Cada um dos tipos de receptores parece ter uma especificidade no papel de regular a proliferação, migração, diferenciação e integração neuronais, tendo papel tanto na indução como no controle da neurogênese adulta.

Um sinalizador celular importante na neurogênese adulta, o IGF-1 promove a migração de células-tronco neurais da zona subventricular ao bulbo olfatório, a sobrevivência e proliferação axonal de neurônios no giro denteado e na zona subventricular - bulbo olfatório<sup>88</sup>. Estando envolvido em processos relacionados à deposição de beta amiloide e apoptose neuronal, o IGF-1 tornou-se um possível alvo para desenvolvimento de tratamentos de doenças neurodegenerativas.

Também as espécies reativas de oxigênio geradas continuamente durante o metabolismo teriam um papel de sinalização celular, mas em concentrações significativas podem aumentar o dano oxidativo levando a

neurodegeneração, sendo o exercício um fator protetivo ao encéfalo mediante o aumento de fatores neurotróficos, neurogênese e capilarização, assim como a diminuição e melhora no reparo do dano oxidativo<sup>89</sup>.

Em estudo recente, Cho e Roh<sup>6</sup> observaram o efeito de um programa de exercícios físicos aeróbicos (sessões de corrida em esteira a 70% da frequência cardíaca reserva, 3 vezes por semana, durante 8 semanas) em reduzir os níveis de MDA (malondialdeído) e CCL11 (eotaxina 1, uma citocina), ambos marcadores de estresse oxidativo, e aumentar os níveis de BDNF (indutor de neurogênese) em homens jovens obesos. Este estudo sugeriu que os efeitos benéficos do exercício físico sobre a saúde envolvem a redução do estresse oxidativo.

Farshbaf et al<sup>90</sup> revisaram as vias envolvidas na neuroproteção, em especial a PGC1 $\alpha$ /FNDC5/BDNF. O PGC1 $\alpha$  é um coativador de fatores de transcrição que regula o FNDC5. O FNDC5 é uma proteína de membrana tipo I glicosilada que é clivada em um peptídeo de 112 aminoácidos chamado Irisina, que teria um papel chave no gasto energético e promoção de diferenciação neural de células-tronco embrionárias em camundongos<sup>91</sup>. O FNDC5 pode ainda aumentar a expressão do fator neurotrófico BDNF no hipocampo. O BDNF é secretado por neurônios do hipocampo, amígdala, córtex

Estresse oxidativo, exercício físico e saúde encefálica

cerebral e hipotálamo e inicia vias de sinalização intracelular através dos receptores TrkB. Estas vias têm feedback positivo sobre a atividade da proteína de ligação do elemento responsivo a AMP cíclico (CREB) e levam a exacerbação na expressão de PGC1 $\alpha$  nos neurônios. Portanto, o FNDC5 poderia atuar como um regulador importante no desenvolvimento e sobrevivência neuronal. Estas vias podem estar envolvidas nos efeitos benéficos do exercício físico. O papel do PGC1 $\alpha$  e do exercício físico sobre a inflamação e doenças crônicas já havia sido bastante enfatizado por Handschin e Spiegelman<sup>92</sup>.

Ainda há muitas dúvidas sobre os mecanismos de atuação das pró-neurotrofinas e da interação das neurotrofinas com outras moléculas sinalizadoras havendo, portanto, demanda de estudos adicionais para melhor esclarecimento sobre a fisiologia e fisiopatologia do fenômeno da neurogênese adulta. O conhecimento dos mecanismos celulares envolvidos no processo saúde-doença encefálica é muito importante para as equipes multidisciplinares envolvidas na condução de pacientes com estas condições, e mesmo para um adequado aconselhamento de indivíduos saudáveis para prevenção dos problemas associados ao envelhecimento.

### Conclusão

As evidências experimentais apontam para a atuação do estresse oxidativo e da neurogênese em processos celulares envolvidos na fisiopatologia de doenças neurodegenerativas e psiquiátricas. Parece haver mecanismos celulares comuns no processo de saúde-doença encefálica correlacionados com o equilíbrio do estado oxidativo-metabólico das células neurais. O exercício físico é um notável fator de proteção contra o estresse oxidativo tanto a nível experimental quanto em estudos clínicos, produzindo efeitos sistêmicos que atingem o nível intracelular, particularmente no sistema nervoso central. A continuidade das pesquisas nesta área nos faz vislumbrar novas possibilidades terapêuticas em patologias neuropsiquiátricas, neurovasculares e neurodegenerativas.

### Referências

1. Zawia NH, Lahiri DK, Cardozo-Pelaez F. Epigenetics, oxidative stress, and Alzheimer disease. *Free Radical Biology and Medicine*. 2009; 46(9):124-49.
2. Nunomura A, Castellani RJ, Zhu X, Moreira PI, Perry G, Smith MA; Involvement of Oxidative Stress in Alzheimer Disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2006; 65(7):631-41.
3. Henchcliffe C, Beal MF. Mitochondrial



biology and oxidative stress in Parkinson disease pathogenesis. *Nature Clinical Practice Neurology*. 2008; 4(11): 600-609.

4. Centers for disease control and prevention (CDC). How much physical activity do adults need? 2015 Jun 4. <http://www.cdc.gov/physicalactivity/basics/adults/index.htm>.

5. Macpherson H, Teo W-P, Schneider LA, Smith AE. A Life-Long Approach to Physical Activity for Brain Health. *Front. Aging Neurosci*. 2017; 9:147.

6. Cho SY, Roh HT. Effects of aerobic exercise training on peripheral brain-derived neurotrophic factor and eotaxin-1 levels in obese young men. *J Phys Ther Sci*. 2016;28(4):1355-8.

7. Murawska-Cialowicz E, Wojna J, Zuwala-Jagiello J. Crossfit training changes brain-derived neurotrophic factor and irisin levels at rest, after wingate and progressive tests, and improves aerobic capacity and body composition of young physically active men and women. *J Physiol Pharmacol*. 2015;66(6):811-21.

8. Tonoli C, Heyman E, Buyse L, Roelands B, Piacentini MF, Bailey S, et al. Neurotrophins and cognitive functions in T1D compared with healthy controls: effects of a high-intensity exercise. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2015;40(1):20-7.

9. Vaughan S, Wallis M, Polit D, Steele

M, Shum D, Morris N. The effects of multimodal exercise on cognitive and physical functioning and brain-derived neurotrophic factor in older women: a randomised controlled trial. *Age Ageing*. 2014;43(5):623-9.

10. Vega SR, Kleinert J, Sulprizio M, Hollmann W, Bloch W, Strüder HK. Responses of serum neurotrophic factors to exercise in pregnant and postpartum women. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(2):220-7.

11. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(7):3017-22.

12. Leavitt VM, Cirnigliaro C, Cohen A, Farag A, Brooks M, Wecht JM, et al. Aerobic exercise increases hippocampal volume and improves memory in multiple sclerosis: preliminary findings. *Neurocase*. 2014;20(6):695-7.

13. Rosano C, Venkatraman VK, Guralnik J, Newman AB, Glynn NW, Launer L, et al. Psychomotor speed and functional brain MRI 2 years after completing a physical activity treatment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65(6):639-47.

14. Krogh J, Rostrup E, Thomsen C, Elfving B, Videbech P, Nordentoft M. The effect of exercise on hippocampal volume and neurotrophines in patients with major

- depression--a randomized clinical trial. *J Affect Disord.* 2014;165:24-30.
15. Moon HY, Becke A, Berron D, Becker B, Sah N, Benoni G, et al. Running-Induced Systemic Cathepsin B Secretion Is Associated with Memory Function. *Cell Metab.* 2016;24(2):332-40.
  16. Yang J, Shanahan KJ, Shriver LP, Luciano MG. Exercise-induced changes of cerebrospinal fluid vascular endothelial growth factor in adult chronic hydrocephalus patients. *J Clin Neurosci.* 2016;24:52-6.
  17. Martinez-Marcos A, Trejo JL, López-Mascaraque L. Editorial: 50th Anniversary of Adult Neurogenesis: Olfaction, Hippocampus, and Beyond. *Front Neurosci.* 2016;10:319.
  18. Gross GCH. Neurogenesis in the adult brain: death of a dogma. *Nat Neurosci.* 2000; 1(1):67-7.
  19. Álvarez-Buylla A, García VJM. Neurogenesis in the adult subventricular zone. *J Neurosci.* 2002; 3(22):629-34.
  20. Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol.* 1965;124: 319–335.
  21. Altman J, Das GD. Postnatal neurogenesis in the guinea-pig. *Nature.* 1967;214:1098 –1101.
  22. Gould E, Tanapat P, McEwen BS, Flugge G, Fuchs E. Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:3168–71.
  23. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn A, Nordborg C, Peterson DA, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med.* 1998;4:1313–17.
  24. Johansson CB, Momma S, Clarke DL, Risling M, Lendahl U, Frisen J. Identification of a neural stem cell in the adult mammalian central nervous system. *Cell.* 1999;96:25–34.
  25. Doetsch F, Caille I, Lim DA, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell.* 1999;97:703–16.
  26. Álvarez-Buylla A, García VJM. Neurogenesis in the adult subventricular zone. *J Neurosci.* 2002; 3(22):629-34.
  27. Gould E, Beylin A, Tanapat P, Reeves A, Shors TJ. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nat Neurosci.* 1999;2: 260–65.
  28. van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci.* 1999;2:266 –70.
  29. Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature.* 1997;386:493–95.
  30. Cameron HA, Gould E. Adult neurogenesis is regulated by adrenal steroids in

- the dentate gyrus. *Neuroscience*. 1994;61:203–09.
31. Parent JM, Yu TW, Leibowitz RT, Geschwind DH, Sloviter RS, Lowenstein DH. Dentate granule cell neurogenesis is increased by seizures and contributes to aberrant network reorganization in the adult rat hippocampus. *J Neurosci*. 1997;17:3727–38.
32. Gould E, Tanapat P. Lesion-induced proliferation of neuronal progenitors in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience*. 1997;80:427–36.
33. Liu J, Solway K, Messing RO, Sharp FR. Increased neurogenesis in the dentate gyrus after transient global ischemia in gerbils. *J Neurosci*. 1998;18:7768–78.
34. Romero-Grimaldi C, Berrocoso E, Alba-Delgado C, Madrigal JLM, Perez-Nievas BG, Leza JC, et al. Stress Increases the Negative Effects of Chronic Pain on Hippocampal Neurogenesis. *Anesth Analg* 2015;121:1078–88.
35. Mutso AA, Radzicki D, Baliki MN, Huang L, Banisadr G, Centeno MV, et al. Abnormalities in hippocampal functioning with persistent pain. *J Neurosci* 2012;32:5747–56.
36. Thal SC, Timaru-Kast R, Wilde F, Merk P, Johnson F, Frauenknecht K, et al. Propofol Impairs Neurogenesis and Neurologic Recovery and Increases Mortality Rate in Adult Rats After Traumatic Brain Injury. *Crit Care Med* 2014; 42:129–41.
37. Yuan TF, Gu S, Shan C, Marchado S, Arias-Carrión O. Oxidative Stress and Adult Neurogenesis. *Stem Cell Rev*. 2015;11(5):706–9. Erratum in: *Stem Cell Rev*. 2016;12(1):162.
38. Nakajima S, Ohsawa I, Ohta S, Ohno M, Mikami T. Regular voluntary exercise cures stress-induced impairment of cognitive function and cell proliferation accompanied by increases in cerebral IGF-1 and GST activity in mice. *Behav Brain Res*. 2010;211(2):178–84.
39. Zhong H, Yin H. Role of lipid peroxidation derived 4-hydroxynonenal (4-HNE) in cancer: focusing on mitochondria. *Redox Biology*. 2015; 4:193–99.
40. Ma X, Hamadeh MJ, Christie BR, Foster JA, Tarnopolsky MA. Impact of treadmill running and sex on hippocampal neurogenesis in the mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One*. 2012;7(4):e36048.
41. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2009;27(2):120–39.
42. Kärkkäinen V, Pomeschchik Y, Savchenko E, Dhungana H, Kurronen A, Lehtonen S, et al. Nrf2 regulates neurogenesis and protects neural progenitor cells against A $\beta$  toxicity. *Stem Cells*. 2014;32(7):1904–16.

Estresse oxidativo, exercício físico e saúde encefálica

43. Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Sevini F, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mechanisms of ageing and development*. 2007;128:92–105.
44. Barrientos RM, Frank MG, Crysdale NY, Chapman TR, Ahrendsen JT, Day HE, et al. Little exercise, big effects: reversing aging and infection-induced memory deficits, and underlying processes. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2011; 31:11578–86.
45. Gibbons TE, Pence BD, Petr G, Ossyra JM, Mach HC, Bhattacharya TK, et al. Voluntary wheel running, but not a diet containing (-)-epigallocatechin-3-gallate and  $\beta$ -alanine, improves learning, memory and hippocampal neurogenesis in aged mice. *Behav Brain Res*. 2014;272:131-40.
46. Peretti AL, Thieime-Rosa C, Kamada-Errero T, Baretta V, Sagae-Schneider SC, Flor-Bertolini GR. Behavioral assessment of rats through the forced-swimming test. *Sci med*. 2015; 25(1):ID20113.
47. Hutton CP, Déry N, Rosa E, Lemon JA, Rollo CD, Boreham DR, et al. Synergistic effects of diet and exercise on hippocampal function in chronically stressed mice. *Neuroscience*. 2015;308:180-93.
48. Walton NM, Shin R, Tajinda K, Heusner CL, Kogan JH, Miyake S, et al. Adult neurogenesis transiently generates oxidative stress. *PLoS One*. 2012;7(4):e35264.
49. Mira MM, Harrington MV. Ejercicio físico: su rol en la neurogénesis inducida por BDNF y VEGF. *Mot. hum. (En línea)*. 2014;15(2):134-42.
50. Rothman SM, Griffioen KJ, Wan R, Mattson MP. Brain-derived neurotrophic factor as a regulator of systemic and brain energy metabolism and cardiovascular health. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2012;1264:49–63.
51. Berk M, Post R, Ratheesh A, Gliddon E, Singh A, Vieta E, et al. Staging in bipolar disorder: from theoretical framework to clinical utility. *World Psychiatry*. 2017;16(3):236-44.
52. Vieira RM. Avaliação neuroquímica de alterações tróficas e/ou dano neurônio-gliial durante episódios maníacos. Tese. São Paulo; s.n; 2004. [125] p. ilus, tab.
53. Kapczinski F, Post RM, Cunha ABM, Kauer-Sant'Anna M, Andreazza AC, Frey BN. Increased oxidative stress as a mechanism for decreased BDNF levels in acute manic episodes. *Rev. bras. Psiquiatr*. 2008;30(3):243-45.
54. Magalhães PVS, Kapczinski F, Fries GR. Peripheral markers and the pathophysiology of bipolar disorder. *Arch clin psychiatry*. 2012;39(2):60-67.
55. Bocco BM, Werneck-de-Castro JP, Oliveira KC, Fernandes GW, Fonseca TL,

Estresse oxidativo, exercício físico e saúde encefálica

- Nascimento BP, et al. Type 2 Deiodinase Disruption in Astrocytes Results in Anxiety-Depressive-Like Behavior in Male Mice. *Endocrinology*. 2016;157(9):3682-95.
56. Schuch FB, Deslandes AC, Stubbs B, Gosmann NP, Silva CT, Fleck MP. Neurobiological effects of exercise on major depressive disorder: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;61:1-11.
57. Bettio LEB, Rajendran L, Gil-Mohapel J. The effects of aging in the hippocampus and cognitive decline. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;79:66-86.
58. Tapia-Saavedra A. Proposing biomarkers to evaluate the alterations in the brain iron homeostasis and their relation with the physiopathology of Alzheimer's disease. *Rev chil neuro-psiquiatr*. 2007;45(1):29-41.
59. Gillette-Guyonnet S, Vellas B. Caloric restriction and brain function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(6):686-92.
60. Radak Z, Hart N, Sarga L, Koltai E, Atalay M, Ohno H, et al. Exercise plays a preventive role against Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2010;20(3):777-83.
61. Markham A, Bains R, Franklin P, Spedding M. Changes in mitochondrial function are pivotal in neurodegenerative and psychiatric disorders: how important is BDNF? *Br J Pharmacol*. 2014;171(8):2206-29.
62. Portugal EM, Vasconcelos PG, Souza R, Lattari E, Monteiro-Junior RS, Machado S, et al. Aging process, cognitive decline and Alzheimer's disease: can strength training modulate these responses? *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2015;14(9):1209-13.
63. Louzada SM, Vargas CR. Diabetic encephalopathy and depression: brain oxidative damage. *Clin biomed Res*. 2015;35(4):184-95.
64. Bertram S, Brixius K, Brinkmann C. Exercise for the diabetic brain: how physical training may help prevent dementia and Alzheimer's disease in T2DM patients. *Endocrine*. 2016;53(2):350-63.
65. Radak Z, Kumagai S, Taylor AW, Naito H, Goto S. Effects of exercise on brain function: role of free radicals. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007;32(5):942-6.
66. Alvarez LM, Qasimov E, LaManna JC, Aliev G, Pacheco GJ, Palacios H, et al. Oxidative stress-induced mitochondrial failure and vasoactive substances as key initiators of pathology favor the reclassification of Alzheimer Disease as a vasocognopathy. *NOVA publ cient*. 2008;6(10):170-89.
67. Cardoso BR, Cozzolino SMF. Oxidative stress in Alzheimer's disease: the role of vitamins C and E. *Nutrire Rev Soc Bras Aliment Nutr*. 2009;34(3).
68. Stranahan AM, Mattson MP. Metabolic reserve as a determinant of cognitive aging. *J Alzheimers Dis*. 2012;30(02):S5-13.

Estresse oxidativo, exercício físico e saúde encefálica

69. Bavaresco A. Voluntary physical activity and its relationship to hippocampal neurogenesis in adult rodents - A literature review. *Rev bras ativ fis saúde*. 2016;21(1).
70. Hirsch MA e Farley BG. Exercise and neuroplasticity in persons living with Parkinson's disease. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2009;45:215-29
71. Kirk-Sanchez NJ, McGough EL. Physical exercise and cognitive performance in the elderly: current perspectives. *Clinical Interventions in Aging*. 2014;9:51–62.
72. Alevizos A, Lentzas J, Kokkoris S, Mariolis A, Korantzopoulos P. Physical activity and stroke risk. *Int J Clin Pract*. 2005;59(8):922-30.
73. Middleton LE, Corbett D, Brooks D, Sage MD, Macintosh BJ, McIlroy WE, et al. Physical activity in the prevention of ischemic stroke and improvement of outcomes: a narrative review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37(2):133-7.
74. Jefferis BJ, Whincup PH, Papacosta O, Wannamethee SG. Protective effect of time spent walking on risk of stroke in older men. *Stroke*. 2014;45(1):194-9.
75. Kubota Y, Iso H, Yamagishi K, Sawada N, Tsugane S; JPHC Study Group. Daily Total Physical Activity and Incident Stroke: The Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *Stroke*. 2017;48(7):1730-1736.
76. Turan TN, Nizam A, Lynn MJ, Egan BM, Le NA, Lopes-Virella MF, et al. Relationship between risk factor control and vascular events in the SAMMPRIS trial. *Neurology*. 2017;88(4):379-85.
77. Austin MW, Ploughman M, Glynn L, Corbett D. Aerobic exercise effects on neuroprotection and brain repair following stroke: a systematic review and perspective. *Neurosci Res*. 2014;87:8-15.
78. Grotta JC, Noser EA, Ro T, Boake C, Levin H, Aronowski J, et al. Constraint-induced movement therapy. *Stroke* 2004;35:2699–701.
79. Zhang ZG, Chopp M. Neurorestorative therapies for stroke: underlying mechanisms and translation to the clinic. *Lancet Neurol*. 2009;8:491-500.
80. Arvidsson A, Collin T, Kirik D, Kokaia Z, Lindvall O. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nat Med*. 2002;8:963-70.
81. Martí-Fàbregas J, Romanguera-Ros M, Gómez-Pinedo U, Martínez-Ramírez S, Jiménez-Xarrié E, Marín R, et al. Proliferation in the human ipsilateral subventricular zone after ischemic stroke. *Neurology*. 2010;74:357-65.
82. Li S, Overman JJ, Katsman D, Kozlov SV, Donnelly CJ, Twiss JL, et al. An age-related sprouting transcriptome provides molecular control of axonal sprouting after stroke. *Nat Neurosci*. 2010;13:1496-1504.

Estresse oxidativo, exercício físico e saúde encefálica

83. Benowitz LI, Carmichael ST. Promoting axonal rewiring to improve outcome after stroke. *Neurobiol Dis.* 2010;37:259-66.
84. Sztriha LK, O’Gorman RL, Modo M, Barker GJ, Williams SCR, Kalra L. Monitoring brain repair in stroke using advanced magnetic resonance imaging. *Stroke.* 2012;43:3124-3131.
85. Romero JR, Babikian VL, Katz DI, Finklestein SP. Neuroprotection and stroke rehabilitation: Modulation and enhancement of recovery. *Behavioural Neurology.* 2006;17:17–24.
86. Vilar M, Mira H. Regulation of Neurogenesis by Neurotrophins during Adulthood: Expected and Unexpected Roles. *Front. Neurosci.* 2016;10:26.
87. Bothwell, M. NGF, BDNF, NT3, and NT4. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2014;220: 3–15.
88. Nieto-Estévez V, Defterali Ç, Vicario-Abejón C. IGF-I: A Key Growth Factor that Regulates Neurogenesis and Synaptogenesis from Embryonic to Adult Stages of the Brain. *Front. Neurosci.* 2016(10):52.
89. Radak Z, Ihasz F, Koltai E, Goto S, Taylor AW, Boldogh I. The redox-associated adaptive response of brain to physical exercise. *Free Radic Res.* 2014;48(1):84-92.
90. Farshbaf MJ, Ghaedi K, Megraw TL, Curtiss J, Faradonbeh MS, Vaziri P, et al. Does PGC1 $\alpha$ /FNDC5/BDNF Elicit the Beneficial Effects of Exercise on Neurodegenerative Disorders? *Neuromolecular Med.* 2016;18(1):1-15.
91. Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 $\alpha$ /FNDC5 pathway. *Cell Metabolism.* 2013;18(5):649–59.
92. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1 $\alpha$  in inflammation and chronic disease. *Nature.* 2008;454(7203):463–69.