

## EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE O ESTADO REDOX CEREBRAL

ADERBAL SILVA AGUIAR JR<sup>1\*</sup>, RICARDO AURINO PINHO<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Laboratório de Fisiologia e Bioquímica do Exercício, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, 88806-000 Criciúma, SC, Brasil.

\*Correspondência: Aderbal Silva Aguiar Jr. CXP 1428 CEP 88.704-970 Tubarão-SC. Fone (48) 3621 3192. Mail [aderbalaquiar@gmail.com](mailto:aderbalaquiar@gmail.com)

Aguiar AS, Pinho RA. Efeitos do exercício físico sobre o estado redox cerebral. Rev. Bras. Med. Esp. 2007 [Epub ahead of print].

### Resumo

A atividade física é conhecida por promover saúde e bem-estar. O exercício também é responsável por aumentar a produção de Espécies Reativas de Oxigênio (ERO) pelo acréscimo do consumo de oxigênio mitocondrial nos tecidos. O desequilíbrio entre a produção de EROs e as defesas oxidantes dos tecidos pode provocar danos oxidativos a proteínas, lipídios e DNA. O dano oxidativo cerebral é um mecanismo etiopatológico comum da apoptose e da neurodegeneração. O fator de crescimento cérebro-derivado desempenha um importante papel neste contexto. Nesta revisão, apresentamos os resultados de diferentes modelos de exercício físico no metabolismo oxidativo e neurotrófico do Sistema Nervoso Central (SNC). Nós também revisamos estudos que utilizaram suplementação antioxidante para prevenir danos oxidativos exercício-induzido ao SNC. Os modelos de exercício físico mais comuns foram as rodas de correr, a natação e a esteira com configurações de treinamento muito diferentes como a duração e a intensidade. Os resultados do treinamento físico no tecido cerebral são muito controversos, mas geralmente demonstram ganhos na plasticidade sináptica e na função cognitiva com exercícios de intensidade moderada e baixa.

Palavras-chave: atividade física; estresse oxidativo; antioxidantes; neurotrofinas; cérebro.

### Abstract

Physical activity is known to improve health and well-being. Exercise is also responsible to increase Reactive Oxygen Species (ROS) production by increased mitochondrial oxygen consumption causing tissue oxidative stress. The imbalance between ROS production and tissue antioxidant defenses can promote oxidative damage in proteins, lipids and DNA. Brain oxidative damage is a common etiopathology mechanism of apoptosis and neurodegeneration. The brain derived neurotrophic factor plays an important role in this context. In this review, we showed the results of different models and configurations of physical exercise in oxidative and neurotrophic metabolism of Central Nervous System (CNS). We also reviewed the studies that utilized antioxidant supplementation to prevent oxidative damage exercise-induced to CNS. The physical exercise models more common were running wheel, swimming and treadmill with very different configurations of physical training such duration and intensity. The results of physical training on brain tissues are very controversial, but generally showed improves in synaptic plasticity and cognition function with exercise of low and moderate intensity.

Key-words: physical activity; oxidative stress; antioxidants; neurotrophin; brain.

## 1. Introdução

As neurociências introduziram uma variedade de novos conceitos neurológicos e novos métodos científicos de investigação do sistema nervoso associando à discussão de fatores de estresse físico e ambiental, como o exercício físico<sup>(1)</sup>. Mesmo com as evidências dos benefícios à saúde em geral da prática regular de exercício físico, em pessoas saudáveis e em diversas doenças como diabetes melitus, asma, obesidade, hipertensão, artroses e artrites<sup>(2-4)</sup>; os efeitos do exercício no cérebro ainda apresentam resultados controversos.

Acredita-se que exercícios moderados aumentam a cognição, sendo que recentemente foi demonstrado que o cérebro é responsivo a atividade física<sup>(5-8)</sup>. Isso quer dizer que a atividade física apresenta potencial na prevenção e tratamento de danos traumáticos cerebrais<sup>(9)</sup> assim como em doenças neurodegenerativas como a Doença de Parkinson<sup>(10, 11)</sup> e a Doença de Alzheimer<sup>(12, 13)</sup>. Estudos apóiam que muitas dessas mudanças ocorrem em áreas específicas de funções cerebrais importantes como a memória de longo termo<sup>(14, 15)</sup> e prevenção do declínio cognitivo durante o envelhecimento<sup>(16)</sup>. Estudos demonstram evidências sobre neurogênese e plasticidade cerebral<sup>(17-19)</sup> induzidas especificamente por famílias de moléculas neurotróficas<sup>(20, 21)</sup>, mas os mecanismos destas modificações permanecem desconhecidos.

A maioria das pesquisas com o objetivo de estudar os mecanismos de adaptação neurológica ao exercício envolve pesquisas com modelos animais, pela possibilidade de avaliação in vivo do tecido nervoso<sup>(22-25)</sup>. Estudos envolvendo seres humanos avaliam de modo indireto a função cerebral principalmente por ressonância nuclear magnética<sup>(26, 27)</sup>, eletrofisiologia<sup>(28)</sup>, neuroendocrinologia<sup>(29)</sup> e escalas de função cerebrais<sup>(30)</sup>. O objetivo deste manuscrito é revisar e discutir alguns dos mecanismos cerebrais sob influência do exercício físico, bem como as adaptações do tecido cerebral e as conseqüência nas funções neurológicas.

## 2. Modelos de Exercício Físico para Estudo do SNC

Os roedores são os principais modelos animais de estudo para os paradigmas do exercício físico nas funções cerebrais e seus mecanismos, e os dois principais modelos de atividade física são: (1) atividades voluntárias como atividades em rodas de correr<sup>(31-4)</sup> e ambientes enriquecidos<sup>(35-38)</sup>, e (2) exercícios forçados como natação<sup>(39-42)</sup> e esteira<sup>(43-47)</sup>. Estes modelos geralmente visam estimular respostas a um treinamento com predominância do metabolismo aeróbico, pois este tipo de exercício está associado a benefícios a saúde em geral.

O ambiente enriquecido é uma referência ao tipo padrão de gaiola, sendo uma série de diferentes estímulos aos animais, como acessos a rodas de correr, vivência em grupos, e ambientes complexos contendo brinquedos, túneis, e freqüentes mudanças na localização da comida, sendo geralmente acompanhado de ganhos na função cerebral, principalmente os associados à aprendizagem e à memória<sup>(48)</sup>. A roda de correr é uma atividade física intermitente circadiana<sup>(5)</sup>, voluntária, de livre acesso<sup>(1)</sup> que permite a corrida a uma velocidade auto-determinada. A velocidade espontaneamente escolhida corresponde ao nível de eficiência bioenergética ideal no plano do metabolismo oxidativo<sup>(49)</sup>.

As atividades forçadas obrigam os animais a realizarem o exercício físico em maiores intensidades, ou seja, maiores solicitações energéticas. A natação forçada permite selecionar sobrecargas de exercício através da variação de 3% a 6% da massa corporal do corpo do animal e impõe menor estresse mecânico devido ao empuxo da água, recrutando diferentes grupos musculares e reduzindo os efeitos da gravidade<sup>(50)</sup>.

A corrida em esteira ativa as respostas neuroendócrinas de estresse e obriga o animal a correr em uma velocidade constante, de acordo com as configurações de treinamento físico do experimento: tempo, duração, velocidade<sup>(5)</sup> e inclinação<sup>(51, 52)</sup>. A corrida em esteira é geralmente selecionada devido às maiores respostas do metabolismo aeróbio do que a natação<sup>(53)</sup>, pois esta é caracterizada por relativa inatividade das patas traseiras<sup>(54)</sup>. O treinamento de intensidade controlada em esteira induz algumas dos maiores e mais consistentes efeitos do treinamento físico<sup>(55, 56)</sup>.

### 3. Exercício Físico e Neurotrofinas

As neurotrofinas são uma família de citocinas essenciais para a diferenciação, crescimento e sobrevivência de neurônios dopaminérgicos, colinérgicos e noradrenérgicos do SNC e de neurônios simpáticos e sensoriais do Sistema Nervoso Periférico (SNP) durante a vida adulta<sup>(57-59)</sup>. Até o momento, são representadas por cinco proteínas de estruturas relacionadas que constituem a família das neurotrofinas, incluindo o fator de crescimento nervoso (NGF – Nerve Growth Factor), o fator de crescimento derivado do cérebro (BDNF – Brain Derived Neurotrophic Factor), e as neurotrofinas 3, 4/5 e 6 (NT 3, NT 4/5 e NT 6 – Neurotrophic Factor)<sup>(60, 61)</sup>.

Evidências demonstram o papel da BDNF como modulador crítico na plasticidade sináptica no hipocampo<sup>(62)</sup>. A deleção ou inibição do gene BDNF<sup>(63)</sup> produz uma deficiência na memória de longo termo (LTP). Esta deficiência na função sináptica pode ser corrigida por aplicações exógenas<sup>(64)</sup> ou over-expressão<sup>(65)</sup> da BDNF. Vários genes associados à ação da BDNF na sinapse aumentam sua expressão como resultado do exercício e podem apoiar a função sináptica ou neuroplasticidade<sup>(66)</sup>.

O exercício aumenta a expressão de muitos genes associados à função sináptica<sup>(66)</sup>. Em adição a sinapsina I, o exercício aumenta os níveis de mRNA para sintaxina e sinaptogamina. A sinapsina I é aumentada predominantemente em curtos períodos de exercício (3 e 7 dias), consistente com seu papel na liberação de vesículas sinápticas<sup>(67)</sup>. A sinaptogamina aumenta progressivamente após longos períodos de exercício, consistente com seu papel de formação de vesículas sinápticas<sup>(68)</sup>. A deleção do gene BDNF em camundongos resulta em redução das proteínas sinápticas e de suas vesículas resultando em prejuízos na liberação de neurotransmissores<sup>(69)</sup>. A BDNF promove a fosforilação da sinapsina I via ativação dos receptores TrkB no terminal pré-sináptico, resultando em liberação de neurotransmissores<sup>(70)</sup>. O exercício aumenta os níveis de mRNA e proteína TrkB e sinapsina I na sinapse via BDNF<sup>(71-74)</sup>. É possível que níveis elevados de BDNF exercício-induzido possam facilitar a formação e mobilização de vesículas sinápticas, e o prolongamento destes eventos podem se traduzir em longas alterações na plasticidade sináptica<sup>(66)</sup>.

Estes aumentos na concentração e expressão gênica das neurotrofinas e de seus receptores apresentam um comportamento distinto aos diferentes treinamentos físicos estudados. Após duas semanas de livre acesso a rodas de correr, ratos desenvolveram maiores concentrações de BDNF no hipocampo, persistindo até uma semana após a interrupção do exercício<sup>(71)</sup>. Os níveis de BDNF, TrkB, NT-3 mRNA hipocampais voltaram às concentrações normais com a interrupção total do exercício, significando que estes acréscimos são dependentes da continuidade do exercício e reversíveis<sup>(74)</sup>. Quanto maior o volume de exercício, tanto natação quanto corrida, maiores foram os níveis de BDNF no cérebro dos camundongos<sup>(75-77)</sup>. Existe uma forte evidência que o exercício desenvolva alterações neurológicas via BDNF, pois o aumento nos níveis de neurotrofinas e de sua expressão gênica em rodas de correr foi anulado na área CA3 e giro denteado do hipocampo de ratos, quando administrados bloqueadores dos receptores neuronais de neurotrofinas, como o K252a que inibe o receptor Trk do BDNF<sup>(78)</sup>. Efeitos semelhantes foram encontrados com o uso dos antagonistas KN-62, um inibidor dos canais de nicotinodiamida (NMDA) ou PD98059 que inibe a MAPK<sup>(78)</sup>.

O exercício aumenta a expressão gênica de muitos componentes da cascata MAP-K como a MAP-KI e MAP-KII. A via MAP-K é a maior cascata sinalizadora dos receptores Trk<sup>(79)</sup>. A MAP-K está envolvida na plasticidade sináptica, formação de memória e integração de múltiplos sinais extracelulares<sup>(80, 81)</sup>. Parece que as vias MAP-K coordenam muitos eventos sinápticos em conjunção com as vias CaM-K. Por exemplo, a sinapsina I é fosforilada pelos sistemas MAP-K e CaM-KII<sup>(82)</sup>. A CaM-KII afeta o  $Ca^{+2}$  pós-sináptico importante para a função sináptica<sup>(83)</sup>, e está envolvido na formação de memória hipocampo-dependente<sup>(84)</sup>. A expressão de PKC-d aumentou após 7 dias de exercício<sup>(66)</sup>. PKC-d é necessária para a

ativação da cascata MAP-K e para o crescimento de nervos <sup>(85)</sup>. Membros da família CaM-K aumentaram sua atividade após curtos períodos de exercício enquanto membros da via MAP-K aumentaram sua atividade conforme o tempo de exercício, principalmente após 7 dias <sup>(66)</sup>.

O exercício eleva a expressão do fator de transcrição CREB <sup>(66)</sup>. O CREB pode regular a transcrição do gene BDNF no mecanismo cálcio-dependente <sup>(86, 87)</sup>. Assim, através da cascata MAP-K, o BDNF causa a fosforilação do CREB resultando em ativação do CREB e transcrição gênica <sup>(88)</sup>. O CREB é necessário para várias formas de memória <sup>(89, 90)</sup>, e parece desempenhar um importante papel na resistência neuronal a insultos <sup>(91)</sup>. O hipocampo de camundongos com baixos níveis de CREB apresentou prejuízos na manutenção de LTP <sup>(90)</sup>. Os maiores acréscimos nos níveis de mRNA de CREB foram observados após 7 dias de exercício, consistente com a indução dos membros da MAP-K <sup>(66)</sup>.

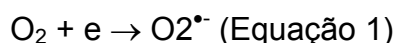
Existem muitas evidências demonstrando aumento das concentrações das proteínas neurotróficas e de seus fatores de transcrição associadas à prática regular de atividade física <sup>(92, 93)</sup>. Corrida em esteira e rodas de correr aumentaram os níveis de proteína e mRNA de BDNF <sup>(14, 93)</sup> assim como NT-3 <sup>(77)</sup> no hipocampo de ratos, em córtex e cerebelo <sup>(59)</sup> e também após natação <sup>(94)</sup>. Adicionalmente, o exercício protege neurônios de vários tipos de insultos <sup>(95)</sup>, pois o BDNF promove neurogênese em adultos <sup>(96)</sup> e aumenta a eficácia sináptica <sup>(62)</sup>. Doze semanas de corrida em esteira diminuiu o volume isquêmico cerebral induzido por oclusão da artéria cerebral média de ratos, sendo acompanhada por aumento das concentrações de mRNA de NGF e de seu receptor p75 GAPDH, ou seja, o exercício induziu aumento da expressão gênica de neurotrofinas causando neuroproteção à isquemia neuronal <sup>(97)</sup>.

Existem estudos demonstrando que o exercício aumenta a memória e o aprendizado espacial. O aumento da LTP ocorre com o aumento dos fatores neurotróficos endógenos ao exercício <sup>(19)</sup>. A LTP também pode ser moderada por alterações em citocinas endógenas como TNF- $\alpha$  (Fator de transcrição de necrose  $\alpha$ ) e a IL-1 $\beta$  (Interleuquina 1 $\beta$ ) <sup>(98, 99)</sup> como consequência direta do exercício <sup>(100)</sup>.

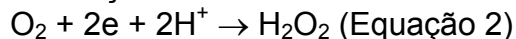
#### 4. Exercício e Estresse Oxidativo

O oxigênio molecular em seu estado diatômico ( ${}^3\Sigma_g-O_2$ ) é uma espécie altamente oxidante essencial para a produção de energia durante a fosforilação mitocondrial oxidativa <sup>(101)</sup>. O oxigênio sobressalente reativo tem um forte potencial oxidativo: de acordo com o princípio de exclusão de Pauli, o  $O_2$  oxida outra molécula por aceitar um par eletrônico, somente se ambos os elétrons do par possuir spins antiparalelos aos seus próprios elétrons não-emparelhados <sup>(101)</sup>. Devido a este critério raramente ser encontrado, o  $O_2$  reage lentamente na ausência de catalisadores e tende a aceitar um simples elétrons durante sua química redox <sup>(102, 103)</sup>.

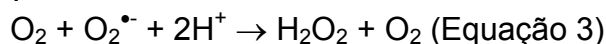
In vivo, enzimas geralmente usam um elétron no período que realizam reduções multi-elétrônicas de  $O_2$ . Sem um simples elétron é aceito, ele deve entrar numa orbital e produzir  $O_2^{\bullet-}$  <sup>(104)</sup>.



A redução de dois elétrons do  $O_2$  mais a adição de 2 prótons ( $H^+$ ) gera  $H_2O_2$ .

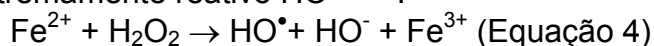


Muitas oxidases usam este mecanismo para reduzir o  $O_2$  diretamente para  $H_2O_2$ . A dismutação espontânea ou catalisada do  $O_2^{\bullet-}$  pela superóxido dismutase também produz  $H_2O_2$  <sup>(104)</sup>.



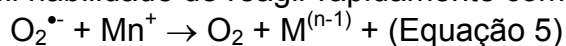
O peróxido é um intermediário não-radical que oxida uma ampla variedade de meios biológicos, apesar de ser uma espécie não-reativa.

Na reação de Haber-Weiss (também conhecida como química de Fenton superóxido-dirigida), quelantes de metais de transição, livres ou de baixo peso molecular, como o  $Fe^{3+}$  é reduzido pelo  $O_2^{\bullet-}$  para  $Fe^{2+}$ . O íon metálico reduzido que reage com o  $H_2O_2$  geram o extremamente reativo  $HO^{\bullet}$  <sup>(101)</sup>.



Esta espécie tem sido amplamente postulada como sendo a maior causa de dano a proteínas, lipídios, carboidratos, e DNA, mas existe uma pequena evidência direta que o HO<sup>•</sup> seja gerado em sistemas biológicos <sup>(104)</sup>. A maior questão não resolvida em relação à relevância biológica da reação de Haber-Weiss é sua necessidade de Fe<sup>3+</sup> livre ou Cu<sup>2+</sup> devido a grande variedade de proteínas metal-transportadoras e metais-ligantes mantendo a concentração de íons metálicos livres redox-ativos a níveis baixos nos tecidos normais. Entretanto, a destruição tissular pode liberar íons metálicos redox-ativos <sup>(101, 105)</sup>.

Muita atenção tem sido dirigida na produção de espécies oxidativas pelo O<sub>2</sub><sup>•-</sup>. Entretanto, é importante ressaltar que o O<sub>2</sub><sup>•-</sup> é um forte agente redutor. Suas propriedades somam-se para a fácil habilidade de reagir rapidamente com íons metálicos (Mn<sup>+</sup>) <sup>(104)</sup>.



Esta reação tem sido proposta para gerar os metais reduzidos necessários para a produção de HO<sup>•</sup> pela reação de Haber-Weiss (equação 4) <sup>(104)</sup>. Recentes estudos sugerem que proteínas contendo metais de transição, como a aconitase, um enzima do ciclo do ácido tricarboxílico, são vulneráveis ao dano de redução por O<sub>2</sub><sup>•-</sup>, que pode ser um fator contribuinte na fadiga muscular durante o exercício <sup>(101, 105)</sup>.

A fosforilação oxidativa gera a maior parte do ATP celular, e disfunções mitocondriais causam prejuízos ao metabolismo energético, sendo que 1% do fluxo eletrônico mitocondrial gera ânions superóxido (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>), a primeira espécie reativa de oxigênio (ERO) mitocondrial, demonstrando a importância de um eficiente sistema antioxidante para preservação da cadeia transportadora de elétrons mitocondrial <sup>(106)</sup>. Assim, existe um crítico balanço entre o suprimento contínuo de nutrientes do sangue e metabolismo energético oxidativo das mitocôndrias cerebrais <sup>(107)</sup>, regulado também por mecanismos adicionais como a dinâmica do cálcio mitocondrial, potencial de membrana, e proteínas membrana-acopladoras <sup>(106)</sup>. Uma disfunção na cadeia mitocondrial de transporte de elétrons pode ser a maior fonte de oxidantes tóxicos, incluindo oxidação de DNA mitocondrial, proteínas e lipídios, e abertura dos poros de permeabilidade mitocondriais, um evento associado a neurodegeneração e morte <sup>(101, 107)</sup>.

O cérebro representa aproximadamente 2% da massa corporal, mas seu consumo de O<sub>2</sub> (CMRO<sub>2</sub>: 5 ml/min/100g) e glicose (CMRglu: 31 μMol/min/100g) representa respectivamente 20 e 25% do consumo total do organismo em repouso. O débito sanguíneo cerebral, conseqüentemente, é elevado: 14-20% do débito sanguíneo ao repouso. Este metabolismo energético está bem evidenciado pela contínua atividade de comunicação intercelular neuronal <sup>(108)</sup>, mantido pelo alto metabolismo glicêmico, através de pequenos estoques de carboidratos e fosfatos de alta energia, sem estoques de oxigênio <sup>(107)</sup>.

O SNC é mais suscetível a danos oxidativos, pois apresenta grande atividade energética mitocondrial dependente de oxigênio, associada à elevada concentração de ferro livre e lipídios polinsaturados, e baixos níveis de enzimas antioxidantes <sup>(108)</sup>. O cérebro tem 3% da glutathione peroxidase e 1% da catalase do fígado. A glutathione é precursora de enzima antioxidante glutathione peroxidase <sup>(109)</sup>. Os gânglios da base têm alta concentração de ferro e um metabolismo alterado do ferro tem forte potencial oxidante pela reação de Haber-Weiss.

Quando ácidos graxos polinsaturados nas biomembranas são atacados por radicais livres na presença de oxigênio molecular, uma cadeia de reações de peroxidação ocorre, eventualmente levando a formação de gases hidrocarbonos (p.ex.: metano, etano e pentano) e aldeídos (p.ex.: malonaldeído, MDA). Bioprodutos da peroxidação lipídica são os marcadores mais estudados da lesão tissular oxidativa durante o exercício. Assim como as modificações oxidativas causadas às proteínas (incluindo enzimas) e ácidos nucleicos <sup>(101, 105)</sup>.

Ratos jovens e velhos após treinamento de natação aprimoraram o aprendizado e a memória <sup>(110)</sup> além de diminuírem a carbonilação de proteínas <sup>(50, 111, 112)</sup> e lipoperoxidação em cerebelo <sup>(94)</sup>, hipocampo e córtex cerebral <sup>(50)</sup>. Estas adaptações persistiram mesmo após o mesmo período de ausência do exercício <sup>(94)</sup>. Estes resultados de natação foram bem evidenciados com uma intensidade forte de exercício <sup>(111)</sup>.

Após 8 semanas de corrida em esteira, ratos diabéticos apresentaram maiores concentrações de lipoperoxidação cerebral <sup>(113)</sup>. Em ratos normais, a lipoperoxidação no cérebro ocorreu com a suplementação de vitamina C <sup>(114)</sup>. A oxidação de lipídios no SNC demonstra geralmente diferentes concentrações em diferentes regiões do cérebro, sendo que isto pode ser atribuído a diferenças regionais no consumo de O<sub>2</sub> <sup>(115, 116)</sup>.

Uma série aguda de exercícios pode aumentar a atividade de algumas enzimas antioxidantes sem nova síntese protéica. Esta atividade de proteção é limitada a características enzimáticas individuais e o tecido envolvido. Como estratégia a longo prazo, as células podem aumentar a síntese protéica de enzimas antioxidantes para controlar o estresse oxidativo.

Foi demonstrado que o exercício intenso não altera as atividades das enzimas SOD e GPx no hipocampo, estriado e córtex pré-frontal 24 horas após o exercício <sup>(3)</sup>.

Os efeitos agudos do exercício sobre as enzimas antioxidantes do cérebro também não mostraram diferenças na atividade da SOD na medula espinal e hipotálamo <sup>(117)</sup>, cerebelo <sup>(118)</sup>, córtex cerebral e hipocampo <sup>(50)</sup>. O acréscimo da atividade de enzimas antioxidantes no cérebro como resposta ao exercício físico regular está mais provavelmente ligado ao excesso de formação de radicais livres <sup>(118-120)</sup>.

As espécies reativas de oxigênio e danos associados são um dos possíveis fatores associados na regulação da função cerebral <sup>(118-121)</sup>. A atividade da enzima superóxido dismutase elevou no tronco cerebral e estriado de ratos após treinamento de corrida em esteira, acompanhada de acréscimo na concentração de glutatona no córtex e tronco cerebral <sup>(111)</sup>.

Os benefícios à saúde em geral e na prevenção de doenças pelo exercício são bem conhecidos. Entretanto, o exercício crônico também representa uma forma de estresse oxidativo para o organismo e pode alterar o balanço entre oxidantes e antioxidantes. Os antioxidantes biológicos desempenham um importante papel na proteção celular do estresse oxidativo induzido pelo exercício. Não somente uma grande produção de radicais livres, mas também a deficiência ou depleção de vários sistemas antioxidantes podem revelar exacerbação da lesão celular oxidativa, enquanto a suplementação de vários antioxidantes geral resultados diversos <sup>(101, 105)</sup>.

A vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol) é um importante lipídio solúvel, varrendo radicais livres de cadeia aberta. Sua localização única na membrana celular encarece sua eficiência em atuar nos radicais livres originados da membrana mitocondrial interna e outras biomembranas <sup>(101, 105)</sup>. O exercício físico moderado aumenta o dano oxidativo mitocondrial no cérebro de ratos velhos <sup>(122)</sup>. Foi demonstrada uma integração entre o treinamento físico e a suplementação de vitamina E causando neuroproteção contra o declínio relacionado à idade na atividade das enzimas antioxidantes e no acréscimo da peroxidação lipídica no cérebro <sup>(50, 123)</sup>.

Enquanto o papel antioxidante da vitamina C está bem estabelecido, a importância da vitamina C na proteção contra estresse induzido pelo exercício não está clara. Sugere-se que a vitamina C desempenhe sua função reciclando radical de vitamina E novamente à vitamina E <sup>(105)</sup>. A suplementação isolada de vitamina C não foi benéfica ao tecido nervoso, pois aumentou a oxidação de lipídios do cérebro de ratos treinados <sup>(114)</sup>.

## 5. Conclusão

Apresentamos várias evidências dos efeitos do exercício na função cognitiva e plasticidade sináptica nos mecanismos neurotróficos e oxidativos cerebrais. As respostas cerebrais seguem o modelo e a configuração do exercício, e pode ser influenciada pela administração de antioxidantes. Outro fator é a responsividade diferenciada das regiões cerebrais ao exercício agudo e crônico. Mas como são poucos estudos envolvendo exercício e cérebro, estes variam muito desde o modelo e configuração do exercício até as variáveis e metodologias adotadas, o que diminui a capacidade de comparação entre os resultados. Assim, certamente existe a necessidade de compreender melhor os efeitos e mecanismos de ação do exercício físico no sistema nervoso central.

## 6. Referências

1. Cotman CW, Berchtold NC, Adlard PA, Perreau VM. Exercise and the Brain. In: Mooren FC, Völker K, editors. *Molecular and Cellular Exercise Physiology*. Champaign, IL, USA: 2005; 331–341.
2. Warburton DER, Nicol CW, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ* 2006; 6: 801–9.
3. Acikgoz O, Aksu I, Topcu A, Kayatekin BM. Acute exhaustive exercise does not alter lipid peroxidation levels and antioxidant enzyme activities in rat hippocampus, prefrontal cortex and striatum. *Neuroscience Letters* 2006; 406: 148–151
4. Monzillo Lu, Hamdy O, Horton ES, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C. Effect of Lifestyle Modification on Adipokine Levels in Obese Subjects with Insulin Resistance. *Obes Res* 2003; 11: 1048–1054.
5. Arida RM, Scorza CA, Silva AV, Scorza FA, Cavalheiro EP. Differential effects of spontaneous versus forced exercise in rats on the staining of parvalbumin-positive neurons in the hippocampal formation. *Neurosci Lett* 2004; 364: 135–138.
6. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci* 2002; 25: 295–301.
7. Kramer AF, Hahn S, Cohen NJ, Banich MT, McAuley E, Harrison CR. Ageing, Fitness and neurocognitive function. *Nature* 1999; 400: 418–419.
8. Fordyce DE, Farrar RP. Enhancement of spatial learning in F344 rats by physical activity and related learning-associated alterations in hippocampal and cortical cholinergic functioning. *Behav Brain Res* 1991; 46: 123–133.
9. Mattson MP. Neuroprotective signaling and the aging brain: take away my food and let me run. *Brain Res* 2000; 886: 47–53.
10. Scandalis TA, Bosak A, Berliner JC, Helman LL, Wells MR. Resistance Training and Gait Function in Patients with Parkinson's Disease. *Am J Phys Med Rehabil* 2001; 80: 38–43.
11. Reuter I, Engelhardt M, Stecker K, Baas H. Therapeutic value of exercise training in Parkinson's disease. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31: 1544–1549.
12. Wolf SA, Kronenberg G, Lehmann K, Blankenship A, Overall R, Staufenbiel M. Cognitive and Physical Activity Differently Modulate Disease Progression in the Amyloid Precursor Protein (APP)–23 Model of Alzheimer's Disease. *Biol Psychiatry* 2006 "in press".
13. Adlard PA, Perreau VM, Pop V, Cotman CW. Voluntary Exercise Decreases Amyloid Load in a Transgenic Model of Alzheimer's Disease. *J Neurosci* 2005; 17: 4217–4221.
14. Huang AM, Jen CJ, Chen HF, Yu L, Kuo YM, Chen HI. Compulsive exercise acutely upregulates rat hippocampal brain-derived neurotrophic factor. *J Neural Transm* 2006; 113: 803–811.
15. Van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* 1999; 2: 266–270.
16. Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 2001; 58: 498–504.
17. Lee H, Kim H, Lee J, Kim Y, Yang H, Chang H. Maternal swimming during pregnancy enhances short-term memory and neurogenesis in the hippocampus of rat pups. *Brain & Development* 2006; 28: 147–154.
18. Yu BK; Yoon BC; Kim SS; Chun SL. Treadmill exercise increases cell proliferation in hippocampal dentate gyrus in alcohol intoxicated rats. *J Sports Med Phys Fitness* 2003; 43: 393–397.
19. Van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 13427–13431.
20. Briones TL. Environment, physical activity, and neurogenesis: implications for prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2006; 1: 49–54.

21. Redila VA, Christie BR. Exercise-induced changes in dendritic structure and complexity in the adult hippocampal dentate gyrus. *Neurosci* 2006; 4:1299–307.
22. Dietrich MO, Mantese CE, Porciuncula LO, Ghisleni G, Vinade L, Souza DO. Exercise affects glutamate receptors in postsynaptic densities from cortical mice brain. *Brain Res* 2005; 1–2: 20–25.
23. Carmichael MD, Davis JM, Murphy EA, Brown AS, Carson JA, Mayer E. Recovery of running performance following muscle-damaging exercise: relationship to brain IL-1beta. *Brain Behav Immun* 2005; 5: 445–52.
24. Kaspar BK, Frost LM, Christian L, Umaphathi P, Gage FH. Synergy of insulin-like growth factor-1 and exercise in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2005; 5: 649–55.
25. Che FY, Yuan Q, Kalinina E, Fricker LD. Peptidomics of Cpe fat/fat mouse hypothalamus: effect of food deprivation and exercise on peptide levels. *J Biol Chem* 2005; 6: 4451–4461.
26. Caglar E, Sabuncuoglu H, Keskin T, Isikli S, Keskil S, Korkusuz F. In vivo human brain biochemistry after aerobic exercise: preliminary report on functional magnetic resonance spectroscopy. *Surg Neurol* 2005; 64: S53–56.
27. Ito H, Shidahara M, Inoue K, Goto R, Kinomura S, Taki Y. Effects of tissue heterogeneity on cerebral vascular response to acetazolamide stress measured by an I-123-IMP autoradiographic method with single-photon emission computed tomography. *Ann Nucl Med* 2005; 4: 251–60.
28. Crabbe JB, Dishman RK. Brain electrocortical activity during and after exercise: a quantitative synthesis. *Psychophysiology* 2004; 4: 563–574.
29. Lanfranco F, Gianotti L, Giordano R, Pellegrino M, Maccario M, Arvat E. Ageing, growth hormone and physical performance. *J Endocrinol Invest* 2003; 9: 861–72.
30. Hatta A, Nishihira Y, Kim SR, Kaneda T, Kida T, Kamijo K. Effects of habitual moderate exercise on response processing and cognitive processing in older adults. *Jap J Physiol* 2005; 1: 29–36.
31. Pang TYC, Stam NC, Nithianantharajah J, Howard ML, Hannan AJ. Differential effects of voluntary physical exercise on behavioral and brain-derived neurotrophic factor expression deficits in Huntington's disease transgenic mice. *Neurosci* 2006; 141: 569–584.
32. Zheng H, Liu Y, Li W, Yang B, Chen D, Wang X. Beneficial effects of exercise and its molecular mechanisms on depression in rats. *Behav Brain Res* 2006; 168: 47–55.
33. Tong L, Shen H, Perreau VM, Balazs R, Cotman CW. Effects of Exercise on Gene-Expression Profile in the Rat Hippocampus. *Neurobiol Dis* 2001; 8: 1046–1056.
34. Brown BS, Van Huss W. Exercise and rat brain catecholamines. *J Appl Physiol* 1973; 34: 665–669.
35. Lewis MH. Environmental complexity and central nervous system development and function. *Ment Retard Dev Disabil Res Ver* 2004; 2: 91–5.
36. Burghardt PR, Fulk LJ, Hand GA, Wilson MA. The effects of chronic treadmill and wheel running on behavior in rats. *Brain Res* 2004; 1019: 84–96.
37. Kleim JA, Jones TA, Schallert T. Motor Enrichment and the Induction of Plasticity before or after Brain Injury. *Neuroch Res* 2002; 28: 1757–1769.
38. Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 1997; 386: 493–495.
39. Ding Q, Vaynman S, Akhavan M, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Insulin-Like Growth Factor I Interfaces With Brain-Derived Neurotrophic Factor-Mediated Synaptic Plasticity To Modulate Aspects Of Exercise-Induced Cognitive Function. *Neuroscience* 2006; 140: 823–833.
40. Albeck DS, Sano K, Prewitt GE, Dalton L. Mild forced treadmill exercise enhances spatial learning in the aged rat. *Behavioural Brain Research* 2006; 168: 345–348.

41. Inal M, Akyüz F, Turgut A, Getsfrid WM. Effect of aerobic and anaerobic metabolism on free radical generation swimmers. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: 564–567.
42. Ostman HN. Adaptive changes in central and peripheral no-adrenergic neurons in rats following chronic exercise. *Neurosci* 1976; 1: 41–47.
43. Ploughman M, Granter-Button S, Chernenko G, Tucker BA, Mearow KM, Corbett D. Endurance exercise regimens induce differential effects on brain-derived neurotrophic factor, synapsin-I and insulin-like growth factor I after focal ischemia. *Neurosci* 2005; 136: 991–1001.
44. Carro E, Trejo JL, Busiguina S, Torres-Aleman I. Circulating Insulin-Like Growth Factor I Mediates the Protective Effects of Physical Exercise against Brain Insults of Different Etiology and Anatomy. *J Neurosci* 2001; 15: 5678–5684.
45. Kishorchandra G, Rothfuss L, Lang J, Packer L. Effect of exercise training on tissue vitamin E and ubiquinone content. *J Appl Physiol* 1987; 4: 1638–1641.
46. MacRae PG, Spirduso WW, Cartee GD, Farrar RP, Wilcox RE. Endurance training effects on striatal D2 dopamine receptor binding and striatal dopamine metabolite levels. *Neurosci Lett* 1987; 79: 138–144.
47. Brown BS, Payne T, Kim C, Moore G, Krebs P, Martin W. Chronic response of rat brain norepinephrine and serotonin levels to endurance training. *J Appl Physiol* 1979; 46: 19–23.
48. Will B, Galani R, Kelche C, Rosenzweig MR. Recovery from brain injury in animals: relative efficacy of environmental enrichment, physical exercise or formal training (1990–2002). *Progress Neurobiol* 2004; 72: 167–182.
49. Casillas J. Custo energético da marcha. In: Viel E, editor. *A marcha humana, a corrida e o salto*. São Paulo: Manole, 2001; 141–155.
50. Jolitha AB, Subramanyam MVV, Devi S. Asha. Modification by vitamin E and exercise of oxidative stress in regions of aging rat brain: Studies on superoxide dismutase isoenzymes and protein oxidation status. *Experimental Gerontology* 2006 “in press”
51. Dohm MR, Hayes JP, Garland T Jr. The quantitative genetics of maximal and basal rates of oxygen consumption in mice. *Genetics* 2001; 159: 267–277.
52. Lightfoot JT, Turner MJ, Debate KA, Kleeberger SR. Interstrain variation in murine aerobic capacity. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: 2053–2057.
53. Liu J, Yeo HC, Övervik-Douk E, Hagen T, Doniger SJ, Chu DW. Chronically and acutely exercised rats: biomarkers of oxidative stress and endogenous antioxidants. *J Appl Physiol* 2000; 89: 21–28.
54. Kaplan ML, Cheslow Y, Vikstrom K, Malhotra A, Geenen DL, Nakouzi A. Cardiac adaptations to chronic exercise in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1994; 273: H1167–H1173.
55. Kemi OJ, Loennechen JP, Wisløff, Ellingsen O. Intensity-controlled treadmill running in mice: cardiac and muscle hypertrophy. *J Appl Physiol* 2002; 93: 1301–1309.
56. Wisløff U, Helgerud J, Kemi OJ, Ellingsen Ø. Intensity controlled treadmill in rats: VO<sub>2</sub>max and cardiac hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H1301–H1310.
57. Mattson MP, Maudsley S, Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *TRENDS in Neurosci* 2004; 27: 589–594.
58. Schuman EM. Neurotrophin regulation of synaptic transmission. *Curr Opin Neurobiol* 1999; 1: 105–109.
59. Neeper SA, Gomez-Pinilla F, Cotman C. Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Res* 1996; 726: 49–56.
60. Lorigados-Pedre L, Bergado-Rosado J. El factor de crecimiento nervioso en la neurodegeneración y el tratamiento neurorestaurador. *Rev Neurol* 2004; 10: 957–971.

61. Serrano-Sánchez T, Díaz-Armesto I. Factor de crecimiento derivado del cerebro: aspectos de actualidad. *Rev Neurol* 1998; 154: 1027–1032.
62. Poo M. Neurotrophins as synaptic modulators. *Nature Rev Neurosci* 2001; 2: 24–32.
63. Figurov A, Pozzo-Miller LD, Olafsson P, Wang T, Lu B. Regulation of synaptic responses to high-frequency stimulation and LTP by neurotrophins in the hippocampus. *Nature* 1996; 381: 706–709.
64. Patterson SL, Abel T, Deuel TAS, Martin KC, Rose JC, Kandel ER. Recombinant BDNF rescues deficits in basal synaptic transmission and hippocampal LTP in BDNF knock-out mice. *Neuron* 1996; 16: 1137–1145.
65. Korte M, Carroll P, Wolf E, Brem G, Thoenen H, Bonhoeffer T. Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brain-derived neurotrophic factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 8856–8860.
66. Molteni R, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Differential effects of acute and chronic exercise on plasticity-related genes in the rat hippocampus revealed by microarray. *European Journal of Neuroscience* 2002; 16: 1107–1116.
67. Vaynman S, Ying Z, Gómez-Pinilla F. Exercise Induces BDNF and Synapsin I to Specific Hippocampal Subfields. *J Neurosci Res* 2004; 76: 356–362.
68. Augustine GJ. How does calcium trigger neurotransmitter release? *Curr Opin Neurobiol* 2001; 11: 320–326.
69. Pozzo-Miller LD, Gottschalk W, Zhang L, Du McDermott KJ, Gopalakrishnan R, Oho C. Impairments in high-frequency transmission, synaptic vesicle docking, and synaptic protein distribution in the hippocampus of BDNF knockout mice. *J. Neurosci* 1999; 19: 4972–4983.
70. Jovanovic JN, Czernik AJ, Fienberg AA, Greengard P, Sihra TS. Synapsins as mediators of BDNF-enhanced neurotransmitter release. *Nature Neurosci* 2000; 3: 323–329.
71. Bertchold NC, Chinn G, Chou M, Kesslak JP, Cotman CW. Exercise primes a molecular memory for brain-derived Neurotrophic factor protein induction in the rat Hippocampus. *Neurosci* 2005; 133: 853–861.
72. Klintsova AY, Dickson E, Yoshida R, Greenough WT. Altered expression of BDNF and its high-affinity receptor TrkB in response to complex motor learning and moderate exercise. *Brain Res* 2004; 1028: 92–104.
73. Kim M, Bang M, Han T, Ko Y, Yoon B, Kim J. Exercise increased BDNF and trkB in the contralateral hemisphere of the ischemic rat brain. *Brain Res* 2005; 1052: 16 – 21.
74. Widenfalk J, Olson L, Thorén P. Deprived of habitual running, rats downregulate BDNF and TrkB messages in the brain. *Neurosci Res* 1999; 34: 125–132.
75. Russo-Neustadt A, Ha T, Ramirez R, Kesslak JP. Physical activity-antidepressant treatment combination: impact on brain-derived neurotrophic factor and behavior in an animal model. *Behav Brain Res* 2001; 120: 87–95.
76. Johnson RA, Rhodes JS, Jeffrey SL, Garland T, Mitchel GS. Hippocampal brain-derived neurotrophic factor but not neurotrophin-3 increases more in mice selected for increased voluntary wheel running. *Neurosci* 2003; 121: 1–7.
77. Johnson RA, Mitchell GS. Exercise-induced changes in hippocampal brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: effects of rat strain. *Brain Res* 2003; 983: 108–114.
78. Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Interplay Between Brain-Derived Neurotrophic Factor And Signal Transduction Modulators In The Regulation Of The Effects Of Exercise On Synaptic-Plasticity. *Neurosci* 2003; 122: 647–657.
79. Segal RA, Greenberg ME. Intracellular signaling pathways activated by neurotrophic factors. *Annu Rev Neurosci* 1996; 19: 463–489.
80. Selcher JC, Nekrasova T, Paylor R, Landreth GE, Sweatt J. Mice lacking the ERK1 isoform of MAP kinase are unimpaired in emotional learning. *Learn Mem* 2001; 8: 11–19.

81. Sweatt JD. The neuronal MAP kinase cascade: a biochemical signal integration system subserving synaptic plasticity and memory. *J Neurochem* 2001; 76: 1–10.
82. Matsubara M, Kusubata M, Ishiguro K, Uchida T, Titani K, Taniguchi H. Site-specific phosphorylation of synapsin I by mitogen-activated protein kinase and Cdk5 and its effects on physiological functions. *J Biol Chem* 1996; 271: 21108–21113.
83. Soderling TR. CaM-kinases: modulators of synaptic plasticity. *Curr Opin Neurobiol* 2000; 10: 375–380.
84. Fukunaga K, Miyamoto E. A working model of CaM kinase II activity in hippocampal long-term potentiation and memory. *Neurosci Res* 2000; 38: 3–17.
85. Corbit KC, Foster DA, Rosner MR. Protein Kinase C- $\delta$  mediates neurogenic but not mitogenic activation of mitogen-activated protein kinase in neuronal cells. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 4209–4218.
86. Finkbeiner S. Calcium regulation of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Cell Mol Life Sci* 2000; 57: 394–401.
87. Finkbeiner S. CREB couples neurotrophin signals to survival messages. *Neuron* 2000; 25: 11–14.
88. Finkbeiner S, Tavazoie SF, Maloratsky A, Jacobs KM, Harris KM, Greenberg, ME. CREB: a major mediator of neuronal neurotrophin responses. *Neuron* 1997; 19: 1031–1047.
89. Silva AJ, Kogan JH, Frankland PW, Kida S. CREB and memory. *Annu Rev Neurosci* 1998; 21: 127–148.
90. Bourtchuladze R, Frenguelli B, Blendy J, Ciof D, Schutz G, Silva AJ. Deficient long-term memory in mice with a targeted mutation of the cAMP-responsive element-binding protein. *Cell* 1994; 79: 59–68.
91. Walton M, Connor B, Lawlor P, Young D, Sirimanne E, Gluckman. Neuronal death and survival in two models of hypoxic-ischemic brain damage. *Brain Res Rev* 1999; 29: 137–168.
92. Zhua SW, Phamb TM, Aberg E, Brené S, Winblad B, Mohammeda AW. Neurotrophin levels and behaviour in BALB/c mice: Impact of intermittent exposure to individual housing and wheel running. *Behav Brain Res* 2006; 167: 1–8.
93. Oliff HS, Berchtold NC, Isackson P, Cotman CW. Exercise-induced regulation of brain-derived neurotrophic factor BDNF transcripts in the rat hippocampus. *Mol Brain Res* 1998; 61: 147–153.
94. Radak Z, Toldy A, Szabo Z, Siamilis S, Nyakas C, Silye G. The effects of training and detraining on memory, neurotrophins and oxidative stress markers in rat brain. *Neuroch Int* 2006 “in press”.
95. Larsson E, Nanobashvili A, Kokaia Z, Lindvall O. Evidence for neuroprotective effects of endogenous brain-derived neurotrophic factor after global forebrain ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 11: 1220–8.
96. Pencea V, Bingaman KD, Wiegand SJ, Luskin MB. Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus. *J Neurosci* 2001; 21: 6706–6717.
97. Ang ET, Wong PTH, Moochhala S, Ng YK. Neuroprotection Associated With Running: Is It A Result Of Increased Endogenous Neurotrophic Factors? *Neurosci* 2003; 118: 335–345.
98. Cunningham AJ, Murray CA, O'Neill LA, Lynch MA, O'Connor JJ. Interleukin-1 beta (IL-1 beta) and tumor necrosis factor (TNF) inhibit long-term potentiation in the rat dentate gyrus in vitro. *Neurosci Lett* 1996; 203: 17–20.
99. Butler MP, O'Connor JJ, Moynagh PN. Dissection of tumor-necrosis factor-alpha inhibition of long-term potentiation (LTP) reveals a p38 mitogen-activated protein

- kinase-dependent mechanism which maps to early-but not late-phase LTP. *Neurosci* 2004; 124: 319–326.
100. Ang ET, Wong PTH, Moochhala S, Ng YK. Cytokine changes in the horizontal diagonal band of Broca in the septum after running and stroke: a correlation to glial activation. *Neurosci* 2004; 129: 337–347.
  101. Leeuwenburg C, Heinecke JW. Oxidative Stress and Antioxidants in Exercise. *Curr Med Chem* 2001; 8: 829–838.
  102. Bowling AC, Beal MF. Bioenergetics and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Life Sci* 1995; 56: 1151–1171.
  103. Choi BH. Oxygen, antioxidants and brain function. *Yonsei Medical J* 1993; 34: 1–10.
  104. Bayir H. Reactive Oxygen Species. *Crit Care Med* 2005; 33: 498–501.
  105. Banerjee AK, Mandal A, Chanda D, Chakraborti S. Oxidant, antioxidant and physical exercise. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2003; 253: 307–312.
  106. Mattson MP, Liu D. Energetics and oxidative stress in synaptic plasticity and neurodegenerative disorders. *Neuromolecular Med* 2002; 2: 215–31.
  107. Calabrese V, Lodi TR, Tonon C, D'Agata V, Sapienza M, Scapagnini G. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and cellular stress response in Friedreich's ataxia. *J Neurol Sci* 2005; 233: 145–162.
  108. Ter-Minassian A. Cerebral metabolism and brain injury. *Ann Fr Anesth Reanim* 2006; 7: 714–21.
  109. Jain SK, McVie R, Smith T. Vitamin E supplementation restores glutathione and malondialdehyde to normal concentrations in erythrocytes of type 1 diabetic children. *Diabetes Care* 2000; 9: 1389–1394.
  110. Radak Z, Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Pucsek, J., Sasvari, M. Regular exercise improves cognitive function and decreases oxidative damage in rat brain. *Neurochem Int* 2001; 38; 17–23.
  111. Ogonovszky H, Berkes I, Kumagai S, Kaneko T, Tahara S, Goto S. The effects of moderate-, strenuous- and over-training on oxidative stress markers, DNA repair, and memory, in rat brain. *Neuroch Int* 2005; 46: 635–640.
  112. Radak Z, Taylor AW, Ohno H, Goto S. Adaptation to exercise induced oxidative stress: from muscle to brain. *Exerc Immunol Rev* 2001; 7: 90–107.
  113. Özkaya YG, Agar A, Yargicoglu P, Hacioglu G, Bilmen-Sarikcioglu S, Özen I, Alicigüzel Y. The effect of exercise on brain antioxidant status of diabetic rats. *Diabetes Metab* 2002; 5: 377–84.
  114. Coskun S, Gonul B, Guzel NA, Balabanli B. The effects of vitamin C supplementation on oxidative stress and antioxidant content in the brains of chronically exercised rats. *Mol Cell Biochem* 2005; 1–2: 135–138.
  115. Floyd KA, Carney JM. Age influence on oxidative events during brain ischemia/reperfusion. *Arch Gerontol Geriatr* 1991; 12: 155–177.
  116. Zhang JR, Andrus PK, Hall ED. Age-related regional changes in hydroxyl radical stress and antioxidants in gerbil brain. *J Neurochem* 1993; 61: 1640–1647.
  117. Somani SM, Husain K, Diaz-Phillips L, Lanzotti DJ, Kareti KR, Trammell GL. Interaction of exercise and ethanol on antioxidant enzymes in brain regions of the rat. *Alcohol* 1996; 13: 603–610.
  118. Radak Z, Asano K, Inoue M, Kizaki T, Oh-Ishi S, Suzuki K. Acute bout of exercise does not alter the antioxidant enzyme status and lipid peroxidation of rat hippocampus and cerebellum. *Pathophysiology* 1995; 2: 243–245.
  119. Radak Z, Asano K, Inoue M, Kizaki T, Oh-Ishi S, Suzuki K. Superoxide dismutase derivative reduces oxidative damage in skeletal muscle of rats during exhaustive exercise. *J Appl Physiol* 1995; 79: 129–135.
  120. Somani SM, Ravi R, Rybak LP. Effect of exercise training on antioxidant system in brain regions of rat. *Pharm Bioch Behav* 1995; 50: 635–639.

121. Carney JM. Oxidative stress leading to loss of critical proteases in Alzheimer's disease. An alternative view of the etiology of AD. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 924: 160–163.
122. Navarro A, Gomez C, Lopez–Cepero JM, Boveris A. Beneficial effects of moderate exercise on mice aging: survival, behavior, oxidative stress and mitochondrial electron transfer. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 286: R505–R511.
123. Devi SA, Kiran TR. Regional responses in antioxidant system to exercise training and dietary Vitamin E in aging rat brain. *Neurobiol Aging* 2001; 25: 501–508.