
REVISÃO

O papel do estresse oxidativo e do exercício físico na doença de Parkinson

The role of oxidative stress and exercise in Parkinson disease

Talita Tuon M.Sc.*, Ricardo A. Pinho, D.Sc.*

*Laboratório de Bioquímica e Fisiologia do Exercício (PPGCS/UNESC, Criciúma, SC)

Resumo

A Doença de Parkinson (DP) é uma desordem neurodegenerativa que compromete os neurônios dopaminérgicos da substância nigra da pars compacta, a qual leva a uma debilitante disfunção motora. O estresse oxidativo tem sido constantemente associado com o desenvolvimento da DP devido às elevadas condições oxidativas que predomina nos neurônios dopaminérgicos. Acredita-se que o exercício físico regular exerça um efeito neuroprotetor sobre a resposta neuroquímica e comportamental. Pretende-se com este estudo verificar na literatura os benefícios do exercício físico (EF) no envolvimento da disfunção mitocondrial e do estresse oxidativo, os quais exercem um papel importante na patogênese desta enfermidade. Com este estudo, pôde-se observar que existem poucos trabalhos na literatura enfocando esta temática, mas parece haver uma tendência em acreditar que o exercício físico regular é benéfico, pois pode proporcionar valor terapêutico para o tratamento da doença de Parkinson, uma ferramenta que auxilia a terapia medicamentosa.

Palavras-chave: exercício físico, estresse oxidativo, espécies reativas de oxigênio, disfunção mitocondrial.

Abstract

Parkinson disease (PD) is a neurodegenerative disorder that compromises the dopaminergic neurons of the substantia nigra pars compacta, which leads to motor dysfunction. Oxidative stress has been consistently associated with the development of PD due to high oxidative conditions that predominate in dopaminergic neurons. It is believed that regular physical activity exerts a neuroprotective effects on the neurochemical and behavioral response. The aim of this literature review was to verify the benefits of physical exercise in the involvement of mitochondrial dysfunction and oxidative stress, which plays an important role in the pathogenesis of this disease. It was noted that few studies in the literature focused on this theme, but there seems a tendency to believe that regular exercise is beneficial because it can provide therapeutic value for treatment of Parkinson's disease and help the drug therapy.

Key-words: exercise, oxidative stress, reactive oxygen species, mitochondrial dysfunction.

Recebido em 6 de dezembro de 2011; aceito em 12 de junho de 2012.

Endereço para correspondência: Talita Tuon, Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Laboratório de Fisiologia e Bioquímica do Exercício, Av. Universitária, 1105, 88806-000 Criciúma SC, Tel: (48) 431-2622, E-mail: talitatuon@yahoo.com.br

Introdução

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa, a segunda mais comum após a doença de Alzheimer, acomete em torno de 1% da população com idade acima de 60 anos [1,2]. É caracterizada por degeneração seletiva em múltiplas áreas do sistema nervoso central (SNC), com aparecimento de alterações morfológicas, com perda progressiva de neurônios dopaminérgicos, particularmente corpos de Lewy, acometendo núcleos motores dorsais e núcleos e bulbos olfatórios, seguindo do locus ceruleus e da pars compacta da substância nigra levando a uma debilitante disfunção motora [3,4]. Através da avaliação clínica são identificados sinais e sintomas como bradicinesia associada a um destes outros sintomas: tremor de repouso, rigidez ou instabilidade postural [1,2]. Os sintomas clínicos da DP só aparecem quando os níveis de dopamina estão reduzidos com valores superiores a 60% do que o normal.

Embora a patogênese da doença permaneça incerta, fatores ambientais, fator genético, envelhecimento, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e apoptose são importantes fatores contribuintes [5,6]. Diversos estudos têm sugerido o exercício físico como agente importante na manutenção do metabolismo oxidativo e no estado redox cerebral [2-4].

Modelos experimentais de parkinsonismo com neurotoxinas como 6 OHDA (6-hidroxidopamina) ou MPTP (1-metil-4-fenil-1, 2,3,6 – tetrahidropiridina), foram a primeira observação de que existiria uma disfunção mitocondrial e formação de estresse oxidativo na DP [5,6]. Diversos estudos têm sugerido o exercício físico como agente importante na manutenção do metabolismo oxidativo e no estado redox cerebral [2-4].

Os efeitos benéficos do exercício físico para pacientes com DP têm sido relatados em muitos estudos. O exercício físico melhora o desempenho motor [7], aumento da capacidade cognitiva [8] e das atividades diárias [9], e reduz a incidência e mortalidade da DP [10,11]. Em modelo animal, o exercício tem sido relatado como ativador do sistema dopaminérgico, aumentando a disponibilidade de dopamina (DA) no estriado [12]. Em particular, o exercício aumenta a recuperação funcional após lesões no estriado [13], além de estimular a síntese de DA no estriado de ratos com epilepsia [14]. Foi recentemente demonstrado que o treinamento motor de reabilitação e o treinamento em esteira ergométrica atenuam déficits comportamentais neuroquímicos induzidos por 6-OHDA em ratos [15,16]. Além disso, estudos têm demonstrado que o ambiente enriquecido incluindo o exercício exerce um efeito protetor contra morte celular neuronal na substância nigra de camundongos tratados com MPTP. Estes resultados levantaram a possibilidade de que o exercício possa reduzir a vulnerabilidade de neurônios dopaminérgicos por 6-OHDA [17].

Vários mecanismos estão envolvidos no mecanismo da degeneração neuronal na DP. Estes incluem formação de

radicais livres e estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, excitotoxicidade, citotoxicidade de cálcio, deficiência do fator trófico, processos inflamatórios, fatores genéticos, fatores de impacto ambiental, ação tóxica do ácido nítrico óxido e apoptose os quais podem interagir e ampliar um ciclo vicioso de toxicidade neuronal levando a disfunção, atrofia e, finalmente, a morte celular. No presente estudo, nós revisamos os efeitos do exercício físico, sobre a DP, disfunção mitocondrial, morte celular neuronal dopaminérgica e estresse oxidativo [17,18].

Estresse oxidativo e doença de Parkinson

O estresse oxidativo tem sido constantemente associado com o desenvolvimento da DP devido às elevadas condições oxidativas que predomina nos neurônios dopaminérgicos [19]. Como em qualquer outro tecido o estresse oxidativo no Sistema Nervoso (SN) depende do equilíbrio entre a produção das espécies reativas de oxigênio (ERO) e o sistema de defesa antioxidante. Os danos oxidativos gerados por esse desequilíbrio prejudicam a função celular, especificamente por atacar lipídios, proteínas e ácidos nucléicos [20].

Todos os organismos aeróbicos são suscetíveis à ação das ERO produzidos pela mitocôndria durante a respiração ou em outros eventos celulares. A quantidade de ERO produzida é aproximadamente 2-5% do total do oxigênio consumido durante a respiração celular [20].

Embora o corpo, em geral, tenha desenvolvido vários mecanismos de defesa para combater o estresse oxidativo, o cérebro parece ser particularmente suscetível a este dano do que qualquer outro órgão, devido à alta demanda de oxigênio. Ainda que o cérebro seja composto por apenas 2% do peso total do corpo, é especialmente propenso ao estresse oxidativo, uma vez que consome cerca de 20% do oxigênio do corpo em repouso total [21,22]. A capacidade do cérebro em suportar o estresse oxidativo é limitado devido à presença de quantidades elevadas de ácidos graxos poli-insaturados, baixo teor de antioxidantes como a glutathione e a vitamina E e alto teor de ferro em áreas específicas, como o globo pálido e a substância nigra.

A substância nigra é altamente suscetível ao estresse oxidativo por conter uma elevada população de neurônios dopaminérgicos que produz quantidades significativas de ERO [4]. Além disso, sendo pós-mitóticos, os neurônios no cérebro, uma vez danificados podem estar permanentemente disfuncionais [23]. Estudos post-mortem em cérebros de pacientes com DP têm consistentemente implicado o papel do dano oxidativo na patogênese da DP. Não está claro se o acúmulo de ERO na DP é um evento primário ou consequência de outras disfunções celulares [18].

As mitocôndrias são o destino e uma importante fonte de produção de ERO. A disfunção mitocondrial também tem sido uma hipótese em desempenhar um papel importante na morte celular associada à DP [24]. Estudos sobre amostras post-mortem de pacientes parkinsonianos revelaram ainda

uma seletiva deficiência mitocondrial no complexo I, tanto na substância nigra quanto nos tecidos periféricos [25,26]. Um defeito do complexo I pode contribuir para a degeneração neuronal na DP, através da diminuição da síntese de ATP, ou pelo excesso de produção de ERO [27].

De acordo com Parker *et al.* e Mizuno *et al.* [25,26], os neurônios dopaminérgicos da substância nigra de cérebros de animais com DP exibem marcadores de estresse oxidativo como peroxidação lipídica, oxidação de proteína e de ácidos nucleicos e alterações no sistema de defesa antioxidante [28].

Embora a natureza do processo neurodegenerativo verificado na DP não seja conhecida, atualmente tem sido sugerido o envolvimento do alto potencial oxidativo da dopamina (DA) na geração de H_2O_2 e outras ERO [29], assim como à alta concentração de ferro e sua homeostase alterada [30], e baixos níveis de glutatona [31]. O metabolismo alterado do ferro nas suas formas transicional ferrosa (Fe^{2+}) e férrica (Fe^{3+}) tem forte potencial oxidante pela geração de radicais hidroxil (OH^{\bullet}) com H_2O_2 através da reação de Fenton/Haber-Weiss [32].

A glutatona é um agente tiol antioxidante e potente scavenger de radicais livres [31]. Muitas enzimas requerem tióis essenciais à manutenção de seu estado redox. A oxidação de muitos tióis pode inativar de modo reversível ou irreversível estas enzimas. O acúmulo de glutatona oxidada é tóxico para a célula, pois pode desencadear ligações cross-link dissulfidas a proteínas, enzimas e DNA [33].

É pressuposto o aumento da geração de radicais livres e seus prejuízos devido aos mecanismos para a eliminação deles: a redução de 30% -60% em GSSG no SN de parkinsonianos, em conjugação com o aumento dos níveis de ferro. Além disso, vários marcadores de peroxidação lipídica e danos ao DNA por oxidação protéica é aumentada no SN. O estresse oxidativo pode também contribuir para o defeito nigroestriatal pela atividade do complexo I, em que o complexo I é altamente vulnerável a danos oxidativos e a inibição do mesmo leva ao aumento da formação de ERO. Produtos tóxicos de alterações oxidativas podem ser importantes contribuintes para progressão da doença [31,33].

Embora as investigações post mortem e estudos experimentais mostrassem que o estresse oxidativo tem relevância para DP, não se sabe como esse processo se relaciona com a degeneração neuronal no SN ou como o estresse oxidativo se relaciona com outros processos conhecidos para ser envolvido na cascata de eventos que levam à morte das células dopaminérgicas [4,5].

O tratamento atual da DP baseia-se no que se conhece atualmente acerca dos desequilíbrios neuroquímicos que existem nas concentrações dos neurotransmissores dentro dos gânglios basais, desconsiderando os desequilíbrios causados pelo dano oxidativo [11,12].

Marcadores de estresse oxidativo foram identificados em células dopaminérgicas em modelo experimental de Parkinsonismo induzido por neurotoxinas, como a MPTP e 6 OHDA, os quais atuam como inibidores do complexo I

da CTE (cadeia transportadora de elétrons), constituíram a primeira conexão objetiva entre a disfunção mitocondrial e o desenvolvimento da DP [34]. O desenvolvimento de sintomas da DP em pacientes que fizeram uso de MPTP, a qual é um derivado sintético análogo à heroína, destacou a possibilidade do estresse oxidativo secundário à disfunção mitocondrial por ser um possível fator etiológico para DP [35]. O MPTP e a 6 OHDA são metabolizados pela enzima monoamina-oxidase (MAOB) em MPTP+ e MPP+ (1-metil-4-fenilpiridinium). O MPP+ tem alta afinidade pelo transportador de DA na fenda sináptica e é recaptada pelos neurônios dopaminérgicos da substância nigra. Experimentos *in vitro* demonstraram que o MPP+ é um inibidor do complexo I da CTE, cursando com redução da produção de ATP mitocondrial e aumento na produção do radical ânion superóxido [35].

Exercício físico e a doença de Parkinson

O exercício físico é atualmente defendido como uma intervenção comportamental com melhora das disfunções neurológicas, impedindo a perda neuronal que se segue por várias doenças neurodegenerativas, sendo proposto como um dos possíveis benefícios terapêuticos [18].

As intervenções terapêuticas de rotina, especialmente as ações farmacológicas, têm contribuído significativamente para o tratamento das doenças neurodegenerativas, mas apresentam limitações. Acredita-se que o exercício físico regular exerça um efeito positivo sobre a resposta neuroquímica [36,37] e comportamental [38]. Entretanto, dependendo da frequência, duração e intensidade, o exercício tanto pode aumentar a produção de ERO e levar a danos oxidativos, como também, em intensidades leves e moderadas, pode melhorar a capacidade de defesa antioxidante do organismo [39]. Adicionalmente, diversos outros parâmetros respondem diferenciadamente conforme a especificidade do exercício.

Deste modo, o exercício físico de intensidade leve a moderada surge como estratégia neuroprotetora. Evidências científicas sustentam os benefícios ao metabolismo oxidativo em áreas cerebrais de roedores submetidos a exercício de intensidade leve a moderada [40-42], e oposto quando submetidos a exercício intenso [42]. O treinamento físico moderado aprimora o aprendizado e a memória [40], como também a coordenação motora [38]. No que se refere aos marcadores neuroquímicos, o treinamento reduz os níveis de lipoperoxidação e carbonilação de proteínas em estriado, cerebelo, hipocampo e córtex cerebral [37,40,43] e altera os níveis de DA no estriado [38,44,45] assim como diminuição da atividade da DAT e aumento na expressão de receptores dopaminérgicos-D2 [46].

Durante a atividade ocorrem diversas alterações bioquímicas, moleculares, fisiológicas, sendo necessários ajustes para compensar e manter o esforço realizado. Por exemplo, o exercício físico pode ser um agente capaz de aumentar a produção de ERO, em contra partida, pode atuar também

como mecanismo de defesa estimulando a atividade de enzimas antioxidantes [47,48].

Evidências mostram os benefícios da atividade física na prevenção e tratamento após dano cerebral [36,37,49,50] e em doenças neurodegenerativas como doença de Alzheimer e a DP. Têm se sugerido que muitas dessas mudanças ocorrem em áreas cerebrais específicas de funções importantes como a memória a longo prazo [21,28,51,52] e prevenção do declínio cognitivo durante o envelhecimento. Estudos demonstraram neurogênese e plasticidade cerebral na região hipocampal [53,54].

O exercício físico tem a capacidade de aumentar a atividade metabólica no organismo e consequentemente o consumo de oxigênio e o interesse por investigar seus efeitos no SNC aumenta uma série de características próprias deste tecido. O SNC é um órgão bastante sensível e suscetível à formação de ERO e assim ao estresse oxidativo, devido a fatores neuroquímicos e neurofisiológicos, consequentemente fatores que contribuem na patogênese e na alta incidência de doenças como a DP [55].

O papel do exercício físico sobre os parâmetros de estresse oxidativo na DP

Os agentes farmacológicos ainda predominam os meios terapêuticos para a DP, contudo, outros recursos podem auxiliar a eficiência da ação farmacológica como também, diminuir sua dependência.

Deste modo, o exercício físico de intensidade leve a moderada surge como estratégia neuroprotetora. Evidências científicas sustentam os benefícios ao metabolismo oxidativo em áreas cerebrais de roedores submetidos a exercício de intensidade leve a moderada [56], e oposto quando submetidos a exercício intenso [57]. Ratos jovens e velhos, após treinamento de natação aprimoraram o aprendizado e a memória [58] e tiveram menores índices de carbonilação de proteínas [57,58] e lipoperoxidação no cerebelo [57], hipocampo e córtex cerebral [58]. Com relação aos efeitos do exercício físico no modelo do MPTP, existem dois trabalhos na literatura que abordaram principalmente aspectos motores e neuroquímicos dos animais. Foi demonstrado aumento na coordenação motora [56,57], nos níveis de DA no estriado, assim como diminuição da atividade da DAT e aumento na expressão de receptores D2 [29,58].

Estudos recentes demonstraram que o exercício melhora incapacidades físicas e cognitivas de pacientes que sofrem de distúrbios do SNC, incluindo AVE e lesão na medula espinhal [55,56]. Também tem sido reportado que o exercício possa exercer efeitos neuroprotetor, melhorando a neurogênese [49,55], e aumentando a angiogênese [57]. Vários fatores tróficos podem estar envolvidos na justificativa para os efeitos benéficos do exercício [57].

Uma meta-análise demonstrou que o exercício pode melhorar funções físicas, a qualidade de vida, força, equilíbrio, velocidade e marcha de pacientes com DP [58].

A comprovação de possíveis agentes terapêuticos alternativos ou auxiliares à via farmacológica, como o exercício físico, é necessária para a inibição ou retardo da progressão DP.

Conclusão

Embora todos esses dados demonstrem que a disfunção mitocondrial e o estresse oxidativo façam parte da patogênese da DP, maior detalhamento destas vias metabólicas é necessário. Com o conhecimento cada vez mais detalhado das vias patogênicas, instrumentos terapêuticos mais eficazes são descobertos para combater os sintomas do parkinsonismo, assim como mecanismos de neuroproteção, tornam-se mais próximos de nossa realidade.

Em conclusão, é um indiscutível recurso neuropatológico da DP. Embora a última missão seja desenvolver tratamentos preventivos para a DP, a nossa melhor esperança hoje é, provavelmente, alvo secundário aos mecanismos deletérios. Em resumo, a afirmação de que a DP tem uma clínica e um ponto patológico comum em uma variedade de doenças neurodegenerativas. Uma compreensão mais clara sobre a patogênese da DP irá nos fornecer alvos para tratamentos que fornecem modificação e neuroproteção para a doença.

Referências

1. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med* 1998;339:1044-53.
2. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. Second of two parts. *N Engl J Med*. 1998;339: 1130-43.
3. Braak H, Del Tredici K, Rub U, Vos RA, Jansen Steur EM, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
4. Gandhi S, Wood NW. Molecular pathogenesis of Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 2005;14:2749-55.
5. Yuan H, Zheng JC, Liu P, Zhang SF, Xu JY, Bai LM. Pathogenesis of Parkinson's disease: oxidative stress, environmental impact factors and inflammatory processes. *Neurosci Bull* 2007;23:125-30.
6. Hirsch EC. Iron transport in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15(3):209-11.
7. Sunvisson H, Lökk J, Ericson K, Winblad B, Ekman SL. Changes in motor performance in persons with Parkinson's disease after exercise in a mountain area. *J Neurosci Nurs* 1997;29:255-60.
8. Hurwitz A. The benefit of a home exercise regimen for ambulatory Parkinson's disease patients. *J Neurosci Nurs* 1989;21:180-4.
9. Miyai I, Fujimoto Y, H Ueda, Yamamoto S, Nozaki T, Saito T. Treadmill training with body weight support: its effect on Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:849-52.
10. Chen H, Zhang SM, Schwarzschild MA, Hernan MA, Ascherio A. Physical activity and the risk of Parkinson disease. *Neurology* 2005;64:664-9.
11. Kuroda K, Tatara K, Takatorige T, Shinsho F. Effect of physical exercise on mortality in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1992;86:55-9.

12. Hattori S, Naoi M, Nishino H. Striatal dopamine turnover during treadmill running in the rat: relation to the speed of running. *Brain Res Bull* 1994;35:41-49.
13. Dobrossy MD, Dunnnett SB. Motor training effects on recovery of function after striatal lesions and striatal grafts. *Exp Neurol* 2003;184:274-84.
14. Sutoo D, Akiyama K. Regulation of brain function by exercise. *Neurobiol Dis* 2003;13:1-14.
15. Cohen AD, Tillerson JL, Smith AD, Schallert T, Zigmond MJ. Neuroprotective effects of prior limb use in 6-hydroxydopamine-treated rats: possible role of GDNF. *J Neurochem* 2003;85:299-305.
16. Tillerson JL, Caudle WM, Reveron ME, Miller GW. Exercise induces behavioral recovery and attenuates neurochemical deficits in rodent models of Parkinson's disease. *Neuroscience* 2003;119:899-911.
17. Faherty CJ, Raviie K, Shepherd K, Herasimtschuk A, Smeyne RJ. Environmental enrichment in adulthood eliminates neuronal death in experimental Parkinsonism. *Brain Res Mol Brain Res* 2005;134:170-9.
18. Yoon MC, Shin MS, Kim TS, Kim BK, Ko IG, Sung YH, et al. Treadmill exercise suppresses nigrostriatal dopaminergic neuronal loss in 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's rats. *Neurosci Lett* 2007;423:12-7.
19. Whitton PS. Inflammation as a causative factor in the aetiology of Parkinson's disease. *Br J Pharmacol* 2007;150:963-76.
20. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radical in biology and medicine. Oxford: University Press; 2007.
21. 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(3):135-8.
22. Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci* 1973;20:415-55.
23. Calabrese V, Lodi R, Tonon C, D'Agata V, Sapienza M, Scapagnini G, et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and cellular stress response in Friedreich's ataxia. *J Neurol Sci* 2005;233:145-62.
24. Albers DS, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in aging and neurodegenerative disease. *J Neural Transm* 2000;59:133-54.
25. Parker Junior WD, Boyson SJ, Parks JK. Abnormalities of the electron transport chain in idiopathic Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1989;26:719-23.
26. Mizuno Y, Ohta S, Tanaka M, Takamiya S, Suzuki K, Sato T, et al. Deficiencies in complex I subunits of the respiratory chain in Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;163:1450-5.
27. Beal MF. Mitochondria take center stage in aging and neurodegeneration. *Ann Neurol* 2005;58:495-505.
28. Mattson MP. Neuroprotective signaling and the aging brain: take away my food and let me run. *Brain Res* 2000;886(1-2):47-53.
29. Olanow CW, Tatton WG. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci* 1999;22:123-44.
30. Salazar A, Daza S G, Sánchez L, Prieto F, Castellanos G, Quintero C. Feature extraction & lips posture detection oriented to the treatment of CLP children. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2006;1:5747-50.
31. Jenner TJ, Lara CM, O'Neill P, Stevens DL. Induction and rejoining of DNA double-strand breaks in V79-4 mammalian cells following gamma- and alpha-irradiation. *Int J Radiat Biol* 1993;64(3):265-73.
32. Kaur A, Klein JA, Ackerman SL. Oxidative stress, cell cycle, and neurodegeneration. *J Clin Invest* 2003;111:785-93.
33. Das K, Ghosh M, Nag C, Nandy SP, Banerjee M, Datta M, Devi G, Chatterjee G. Role of familial, environmental and occupational factors in the development of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis* 2011;8:345-51.
34. Weber CA, Ernst ME. Antioxidants, supplements, and Parkinson's disease. *Ann Pharmacother* 2006;40:935-38.
35. Hald A, Lotharius J. Oxidative stress and inflammation in Parkinson's disease: is there a causal link? *Exp Neurol* 2005;193:279-90.
36. Carvey PM, Punati A, Newman MB. Progressive dopamine neuron loss in Parkinson's disease: the multiple hit hypothesis. *Cell Transplant* 2005;15:239-50.
37. Aguiar AS JR, Tuon T, Pinho CA, Silva LA, Andrezza AC, Kapczinski F et al. Mitochondrial IV complex and brain neurotrophic derived factor responses of mice brain cortex after downhill training. *Neurosci Lett* 2007;426:171-4.
38. Petzinger GM, Walsh JP, Akopian G, Hogg E, Abernathy A, Arevalo P et al. Effects of treadmill exercise on dopaminergic transmission in the 1-methyl-4-phenyl-1;2;3;6-tetrahydropyridine-lesioned mouse model of basal ganglia injury. *J Neurosci* 2007;27:5291-300.
39. Pinho RA, Andrades ME, Oliveira MR, Pirola AC, Zago MS, Silveira PC et al. Imbalance in SOD/CAT activities in rat skeletal muscles submitted to treadmill training exercise. *Cell Biol Int* 2006;30(10):848-53.
40. Radák 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. *Pathophys* 1995;2:243-5.
41. 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;13:603-10.
42. Aguiar AS JR, Tuon T, Pinho CA, Silva LA, Andrezza AC, Kapczinski F et al. Intense exercise induces mitochondrial dysfunction in mice brain. *Neurochem Res* 2008;33:51-8.
43. Jolitha AB, Subramanyam MV, Asha Devi S. Modification by vitamin E and exercise of oxidative stress in regions of aging rat brain: Studies on superoxide dismutase isoenzymes and protein oxidation status. *Exp Gerontol* 2006;41:753-63.
44. Fisher BE, Petzinger GM, Nixon K, Hogg E, Bremmer S, Meshul CK et al. Exercise-induced behavioral recovery and neuroplasticity in the 1-methyl-4-phenyl-1;2;3;6-tetrahydropyridine-lesioned mouse basal ganglia. *J Neurosci Res* 2004;77:378-90.
45. Tillerson JL, Caudle WM, Reverón ME, Miller GW. Exercise induces behavioral recovery and attenuates neurochemical deficits in rodent models of Parkinson's disease. *Neurosci* 2003;119:899-911.
46. 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;13:603-10.
47. Kouru KH, Malmgren H, White I, Blennow E. Hidden mosaicism for a structural chromosome rearrangement: a rare

- explanation for recurrent miscarriages and affected offspring. *Fertil Steril* 2011;95(2):806-8.
48. Souza TPJ, Oliveira PR, Pereira B. Efeitos do exercício físico intenso sobre a quimioluminescência urinária e malondialdeído plasmático. *Rev Bras Med Esporte* 2005;11(1):91-96.
49. Alessio HM, Goldfarb AH. Lipid peroxidation and scavenger enzymes during exercise: adaptive response to training. *J Appl Physiol* 1988;64:1333-6.
50. Liu J, Yeo HC, Overvik-douki E, Hagen T, Doniger SJ, Chu DW, Brooks GA et al. Chronically and acutely exercised rats: biomarkers of oxidative stress and endogenous antioxidants. *J Appl Physiol* 2000;89(1):21-8.
51. 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(7):803-811.
52. Nunes PV, Wacker P, Forlenza OV, Gattaz WF. O uso do lítio em idosos: evidências de sua neuroproteção. *Rev Psiquiatr Clín* 2002;29:248-55.
53. Lee DR, Semba R, Kondo H, Goto S, Nakano K. Decrease in the levels of NGF and BDNF in brains of mice fed a typtophan deficient diet. *Biosci Biotechnol Biochem* 1999;63:337-340.
54. Yu BR, 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(3):393-97.
55. Van Praag H, Kempermanm G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* 1999;2(3):266-70.
56. Radák Z, Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Ohno H, Sasvári M et al. The effect of exercise training on oxidative damage of lipids, proteins, and DNA in rat skeletal muscle: evidence for beneficial outcome. *Free Radic Biol Med* 1999;27:69-74.
57. Koning D, Berg A. Exercise and oxidative stress: Is there a need for additional antioxidants. *Osterreichisches J Fur Sportmedizin* 2002;3(1):6-15.
58. Friedlander RM. Apoptosis and caspases in neurodegenerative diseases. *N Engl J Med* 2003;348:1365-75.